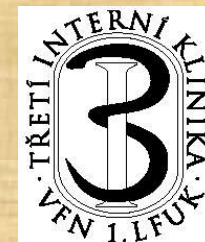
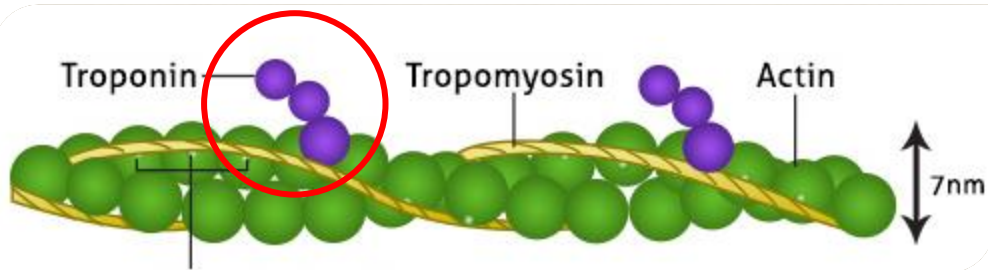


Vysoce senzitivní stanovení srdečního troponinu I nebo T ? (a potřebujeme vůbec senzitivnější metody?)

Tomáš Janota

3. interní klinika VFN a 1.LF UK, Praha



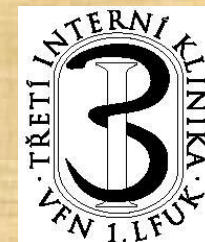


Konflikt zájmů:

- V lab.VFN cTnI
- Na příjmu VFN hs-cTnT (POC)
- V lab.VFN hs-cTnI
- Pro výzkum dostupný hs-cTnT

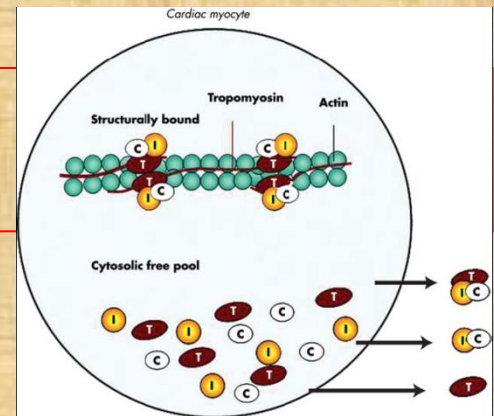
Tomáš Janota

3. interní klinika VFN a 1.LF UK, Praha



Srdeční troponiny (cTn)

- Troponin T, I, C
- Většina cTn vázána v myofibrilách
- Do 8% cTn volně v cytosolu
(*cTn* ⇒ *dvouvrcholové vyplavování*)
- Únik cTn z myocytu = poškození membrány při nekróze myocytu ⇒ **dg myonekrózy !**
- Stanovení plazmatických cTn – imunoassaye
(*myší protilátky*)



Zvýšení cTn z kardiálních příčin

- AIM
- disekce aorty
- hypertrofická kardiomyopatie
- aortální stenóza
- myokarditis, perikarditis, endokarditis
- srdeční kontuze
- těžké srdeční selhání
- hypertenzní krize
- tachyarytmie, bradyarytmie
- plicní embolie, plicní hypertenze
- kardioverze, kardiostimulace, endomyokardiální biopsie, ablačních výkony
- Takotsubo „syndrom“ (neurokardiogenní omráčení⁴)

Zvýšení cTn z primárně nekardiálních příčin

- CMP, subarachnoidální krvácení
- těžké selhání ledvin
- infiltrativní onemocnění typu sarkoidózy, amyloidózy, sklerodermie, hemochromatózy
- těžké popáleniny
- rabdomyolýza
- toxické působení léků (adriamycin, 5-fluorouracil,..)
- toxiny hadů
- těžká hypotyreóza
- sepse, těžká respirační onem.
- hypotenze
- extrémní zátěž celého organismu

Nezbytné obecné znalosti

- cTn ukazují na nekrózu myokardu ne jen při AIM !
- Klinická dg nekrózy myokardu = zvýšení plazmatické koncentrace srdečních troponinů
- Srdeční troponiny jsou pro myokard specifické !
- Falešná pozitivita (cTnI) - protilátky proti myššímu séru, heterogenní protill., revmatoidní f., ...
- High sensitive cardiac troponin I/T = **vysoce citlivé stanovení srdečního troponinu I nebo T**
- Hs-cTn - stanovitelný u více než 50% zdravých osob.
- (Ultra sensitive cTn)

cTn u zdravých osob

- Po velké fyzické zátěži (cyklo závod, maraton) zvýšení cTn u 20% sportovců.
 - Uvolňování v důsledku apoptózy ?
 - Uvolňování volného cTn z cytosolu ?
 - Nekróza myokardu s obnovou ?
 -
- V důsledku preanalitické a analytické nepřesnosti jsou cTn stanovitelné v krvi i u zdravých osob.
- **Hs-cTnT** používá blokovací činidla a protilátky pro blokování heterofilních protilátek a nespecifických interferencí.
- **Hs-cTnI** - řada možných preanalytických nepřesností a interferencí.

Potřebná preanalytická opatření pro cTnI

Advia Centaur hs-cTnI*

Atellica hs-cTnI*

Collecting the specimen

- For serum specimens, complete clot formation should take place before centrifugation.
- Serum should be physically separated from cells as soon as possible from the time of collection
- Samples must be free of fibrin or other particulate matter. The presence of fibrin, red blood cells, or suspended particles may lead to inaccurate results. Serum samples that contain suspended fibrin particles or erythrocyte stroma must be re-centrifuged before testing.
- If clotting time is increased due to thrombolytic or anticoagulant therapy, the use of plasma specimens will allow for faster sample processing and reduce the risk of micro-clots, fibrin or particulate matter.
- For plasma specimens, avoid transferring white blood cells or platelets from the layer located just above the red blood cells
- If a fixed angle rotor is used for centrifugation, care should be taken to avoid re-suspending cellular material (platelets) upon removal from the centrifuge
- Keep tubes stoppered and upright at all times (Advia Centaur)

The limitations of the assay:

- The use of 1 sample type (either lithium heparin or serum) is recommended for troponin analysis when collecting serial samples from the same patient.
- If clotting time is increased due to thrombolytic or anticoagulant therapy, using serum samples may increase the risk of micro-clots, fibrin, or particulate matter. Lithium heparin plasma is the preferred sample type for patients undergoing anticoagulant therapy

Diagnostika nekrózy myokardu pomocí cTnI/cTnT

- Pro diagnostiku AIM - vzestup **cTn** nad diagnostickou hranici nebo alespoň jedna hodnota nad diagnostickou hranicí a následný zřetelný pokles (zejména po revaskularizaci).
- Pro diagnostiku myokardiální nekrózy z jiných příčin než AIM - cTn nad diagnostickou hranicí. Hodnoty nebývají moc vysoké (do 10 µg/l). **Pokles je často pomalý.**
Hs-cTnT zvýšené častěji než **hs-cTnI** - výhoda nebo nevýhoda ?

Diagnostická hranice (cut-off) pro AIM

- Cut-off = 99. percentil vyšetření zdravé referenční populace s variačním koeficientem (diagnostickou nepřesností) $< 10\%$
- 99. percentil **vyšší pro muže** (doporuční ESC zatím nezohledňují, používá se společná hodnota nebo nižší), **větší rozdíly pro hs-cTnI**
- 99. percentil **vyšší pro vyšší věk**
- 99. percentil **podle metod !!!**
- ...

99.percentil pro různé platformy **hs-cTnT**

Modular E170 (18 min)	cobas e 411 18 min & STAT	cobas e 601 18 min & STAT	cobas e 602 18 min & STAT	cobas e 801 18 min & STAT
14 ng/L	14 ng/L	14 ng/L	14 ng/L	14 ng/L

Interpretace referencí pacientů mezi zdravotnickými zařízeními není problém !

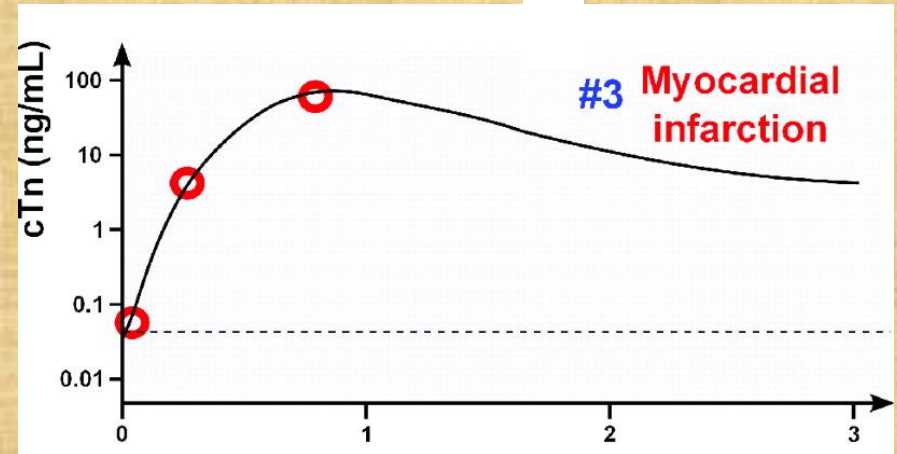
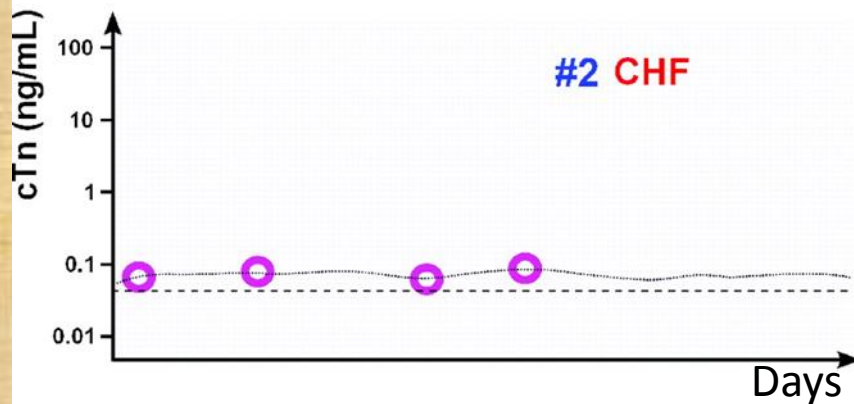
99.percentil pro různé metody **hs-cTnI (cTnI)**

	Advia Centaur hs-cTnI*	Atellica hs-cTnI*	Dim. ExL hs-cTnI*	Dim. Vista hs-cTnI*
Intended Use	Diagnosis of AMI			
LoB/ LoD/ 10% CV	0.90 / 1.10-2.21 / 4.50	0.58 / 1.27/ < 20	1.1 / 2.7 / 12	1.0/2.0 / 10
LoQ -20% CV ng/L	2.50	2.51	4	3
99th percentile (combined)	47.34 ng/L (n=2020) 22-91 years	45.20 ng/L (n=2007) 33.21–64.30 ng/L (depending upon instrum. & reagent lot)	60.4 ng/L	58.9 ng/L
Gender specific 99th percentile (ng/L)	Females: 36.99 (plasma) and 39.59 (serum) Males: 57.27 (plasma) & 58.05 (serum)	Females: 34.11 (plasma) and 38.64 (serum) Males: 53.48 pg/mL (plasma) and 53.53 (serum)	Females: 51.4 Males: 76.2	Females: 53.7 Males: 78.5
	From Advia Centaur and Atellica hs-cTnI PI: «Sample type, gender and age had no statistically significant effect on the 99th percentile»			
% healthy indiv. > LoD	63% > 1.19 ng/L	75% > 1.27 ng/L	TBD	TBD

Velké rozdíly podle:

- Výrobce
- Metody/generace od stejného výrobce
- Pohlaví
-

Dynamika změn !



- Stejný cut-off pro významnou nekrózu myokardu jakékoliv etiologie ?
- Pro jistější dg AIM vyšší cut-off podle ROC ?
- Šedá zóna 99.percentil - ROC?

Dynamika markerů myokardiální nekrózy

marker nekrózy	Začátek dg využitelného vzestupu v periferní krvi (hod.)	maximum vzestupu bez reperfuze (hod.)	trvání vzestupu
Hs-cTnl	0,5-1	12-30	1-10 dní
Hs-cTnT	0,5-1	12-75	1-15 dní
CK-MB mass	3-8	9-24	1-3 dny
CK	3-8	8-58	1-4 dny
Myoglobin	1-3	5-8	< 12 hod.
GPBB	0,5	1	< 4 hod.
h-FABP	0,5	1-3	-

Časná diagnostik AIM

Při obtížích > 6 hod.

Rule-out:

- **hs-cTnT** = 14 ng/l = 0,014 µg/l (99. percentil vyšetření souboru zdravých Američanek ve věku 21-89 let, když 99.percentil vyšetření mužů 22 ng/l), NPV > 99%
- **hs-cTnI** různé hodnoty podle výrobců!

Rule-in:

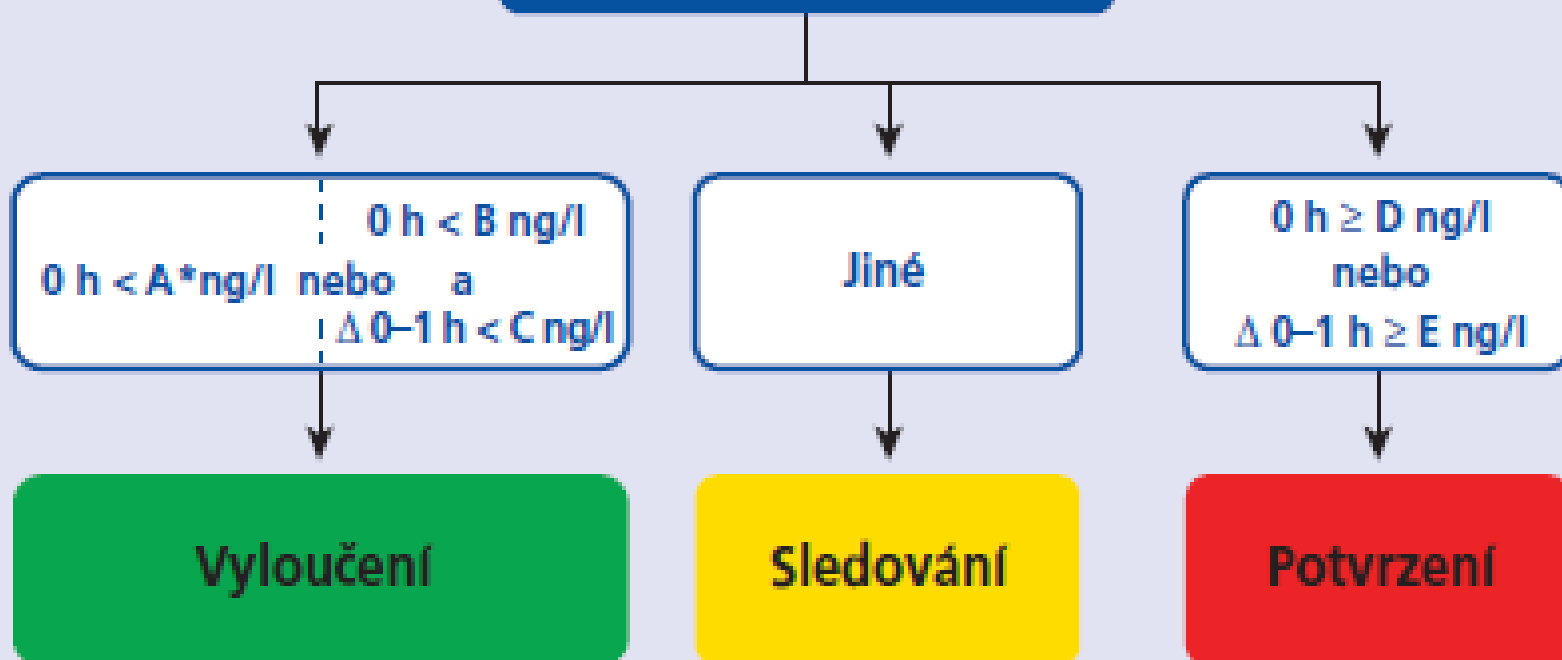
- **hs-cTnT** = 14 resp. 52 ng/l (PPV 75%) ?
- **hs-cTnI** různé hodnoty podle výrobců!
- Rule-out - Rule-in = **observační zóna** („šedá zóna“).

Při obtížích < 6 hod. a nízkých hodnoty hs-cTn pomáhá velikost změny za 1/2/3 hod. = delta (lepší absolutní hodnota než %)

- V doporučeních ESC hodnoty pro **hs-cTnT** Roche Elecsys a **hs-cTnI** Abbot Architect a Siemens Dimension Vista

Doporučení ESC 2015 pro časnou a rychlou dg AIM s využitím hs-cTn a delta 0/1 (0/3)

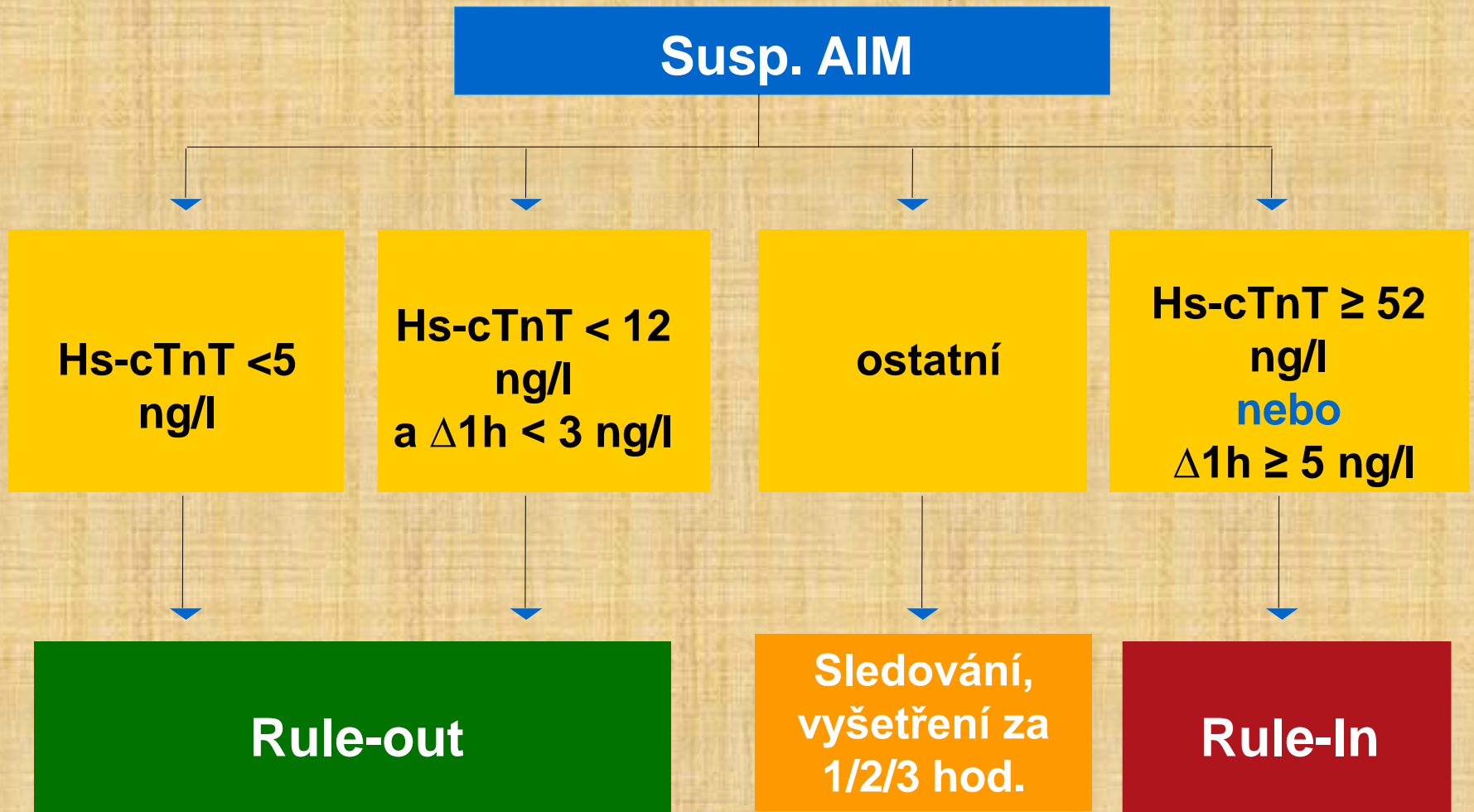
Suspektní non-STEMI



	A	B	C	D	E
hs-cTnT (Elecsys)	5	12	3	52	5
hs-cTnI (Architect)	2	5	2	52	6
hs-cTnI (Dimension Vista)+	0,5	5	2	107	19

Doporučení ESC 2015 pro **hs-cTnT**

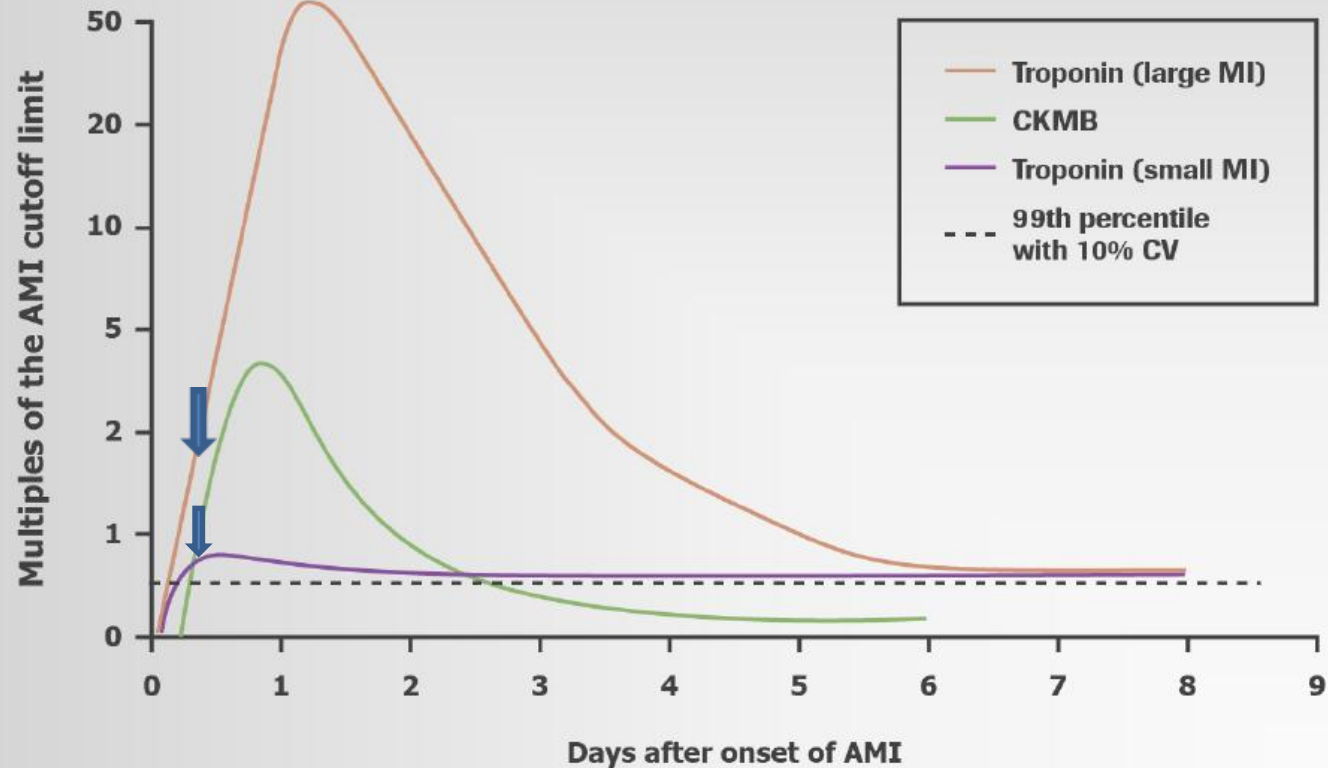
Hodnoty pro hs-cTnT validovány ve velkých studiích (APACE, APACHE, TRAPID AMI na více než 3000 pac.)



hs-cTnT 25% (hs-cTnI 35%)

Cardiac Biomarker Kinetics

Comparing Troponin with CK-MB



Prognostická hodnota hs-cTn

Prognostické hodnoty cTnI a cTnT stanovených konvenčními metodami jsou srovnatelné, ale prognostická hodnota **hs-cTnT** je vyšší než **hs-cTnI**

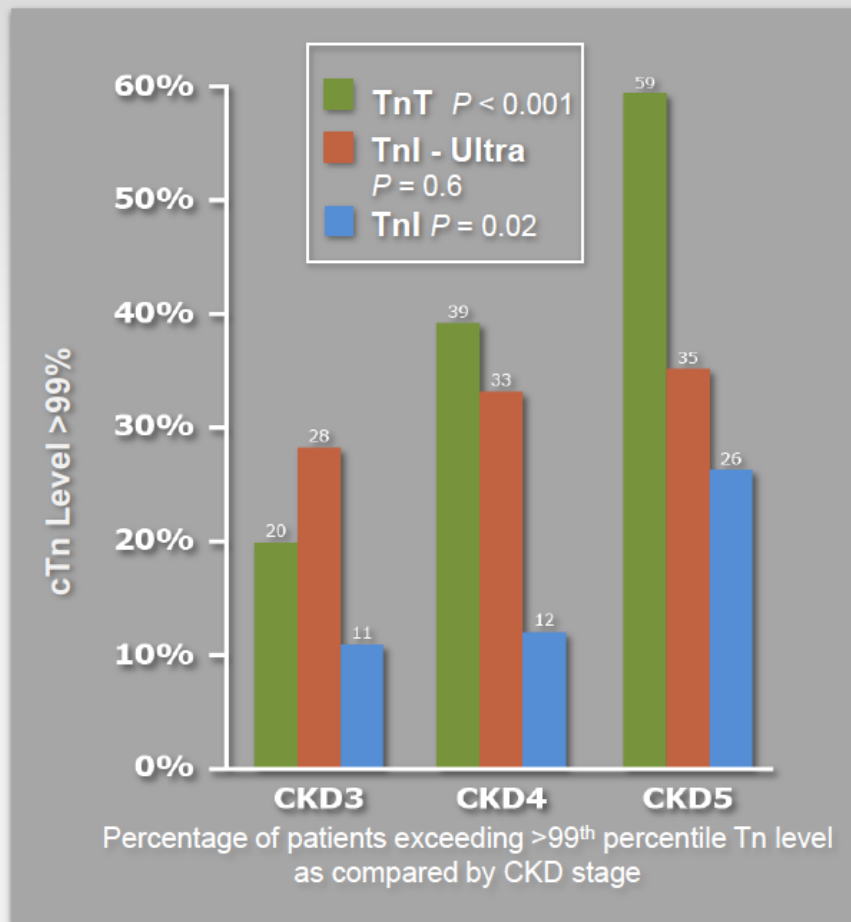
Roffi M, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37: 267-315.

Renální selhání a hs-cTnI/T

Non-ischemic Troponin Elevations *Kidney Disease*

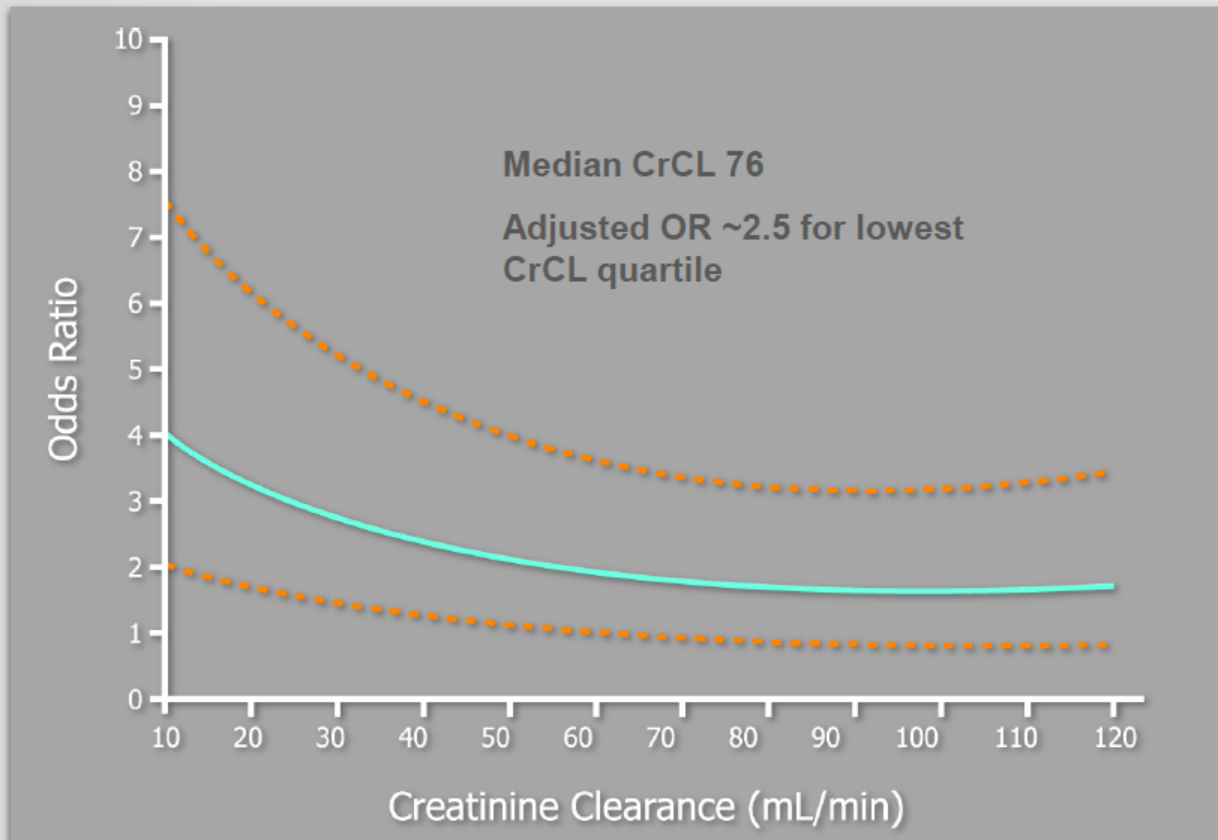
- TnI-Ultra did not differ significantly between CKD stages ($P = 0.6$)
- TnI (Siemens assay study) levels increase in approximately 1/3 of predialysis patients

CKD 3 (GFR <60-30)
CKD 4 (GFR 29-15)
CKD 5 (GFR <15 or "ON DIALYSIS")



Stratifikace kardiálního rizika při renálním selhání podle **hs-cTnT** (FDA doporučení)

Adjusted Odds Ratio for Death or Myocardial Infarction among Patients With Abnormal Troponin T (≥ 0.1 ug/L) Levels in Relation to Creatinine Clearance Rates



Přínos a úskalí použití hs-cTn

1. Dg malých akutních i chronických myokardiálních lézí s vysokou senzitivitou
 2. Diagnostika je časná !
 3. Prognostický význam
 - Dg specifičnost především pro AKS je nižší:
 - ⇒ potřeba opakovaných vyšetření cTn
 - ⇒ více dalších vyš. (SKG, CT, NMR,)
- Pacient profituje** (může a měl by profitovat) !

Výhody **hs-cTnT** oproti **hs-cTnI**

- **Jednotné hodnoty**, jednodušší interpretace
- Méně preanalytických interferencí
- Velké studie k ověření senzitivity a specificity cut-off hodnot, delta hodnot pro rule-in i rule-out, k ověření rizikové stratifikace
- Delta 0/1 lépe validovaná a testovaná
- **Vyšší výtěžnost delty** (75% rule-in/out)
- Větší citlivost v některých situacích
- Vyšší prognostický přínos



**Hs-cTn nejsou
zjednodušení,
jsou urychlení
a zlepšení!**

**Děkuji za
pozornost !**