

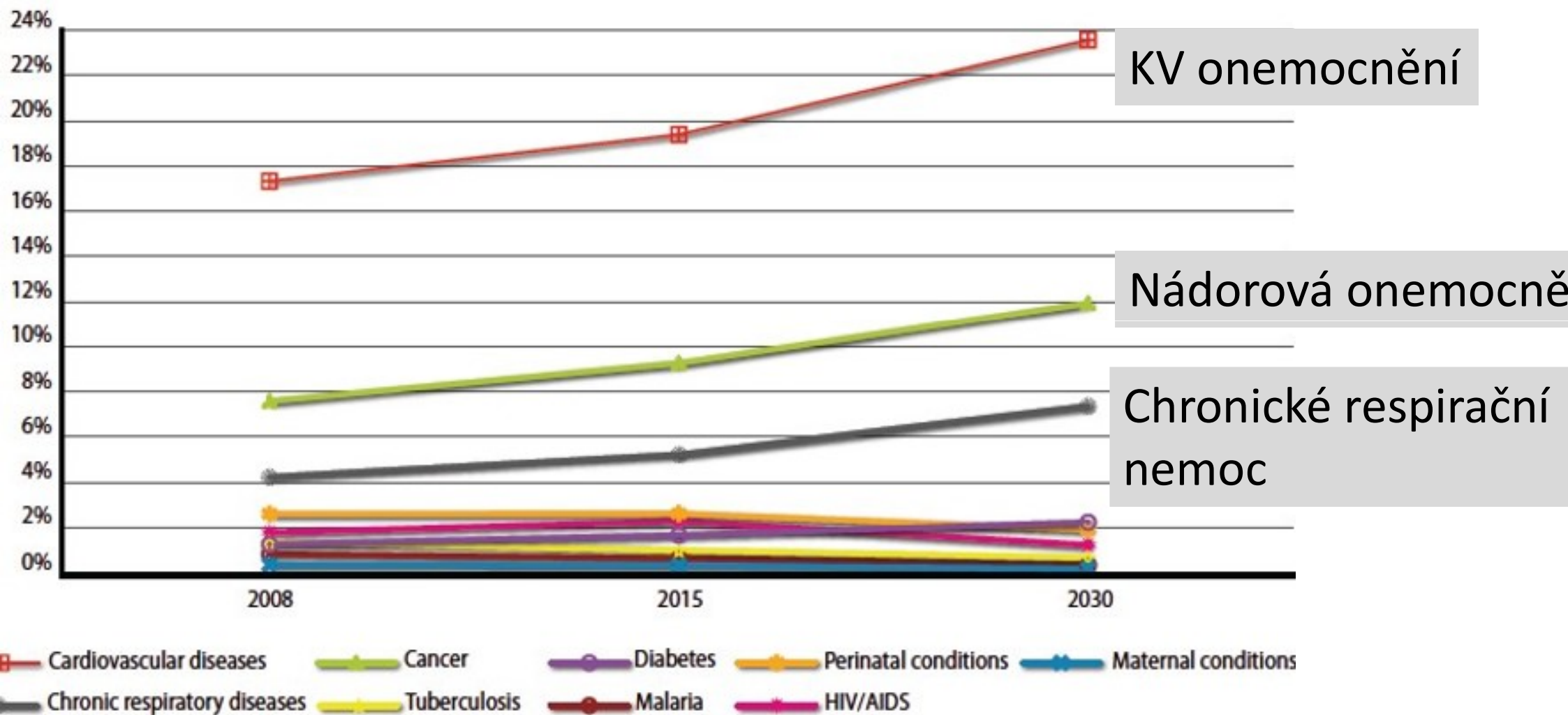


HsTl a další moderní rizikové markery kardiovaskulárních onemocnění

Jiří Pařenica

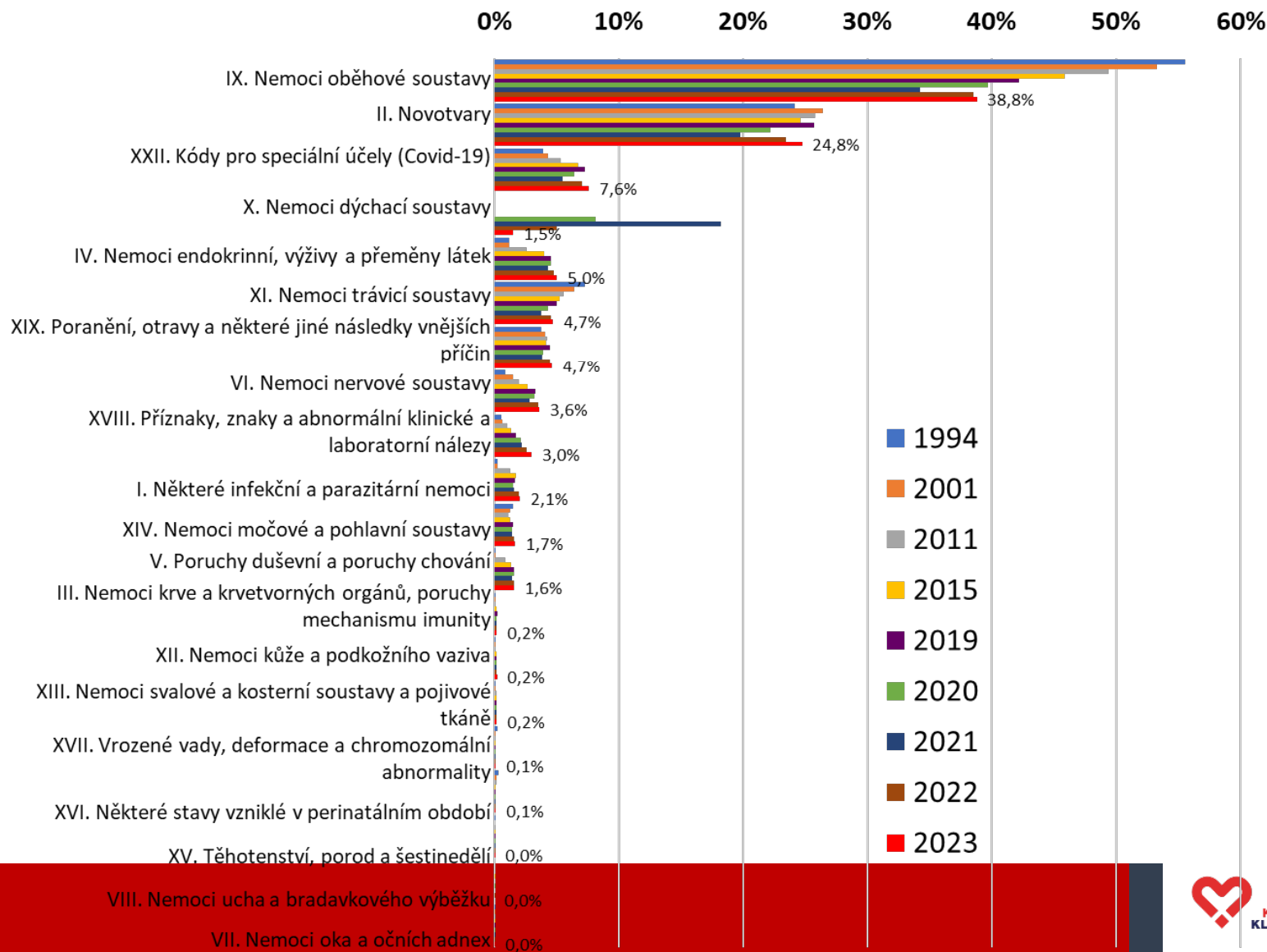
Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Brno
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Proč je stratifikace důležitá?

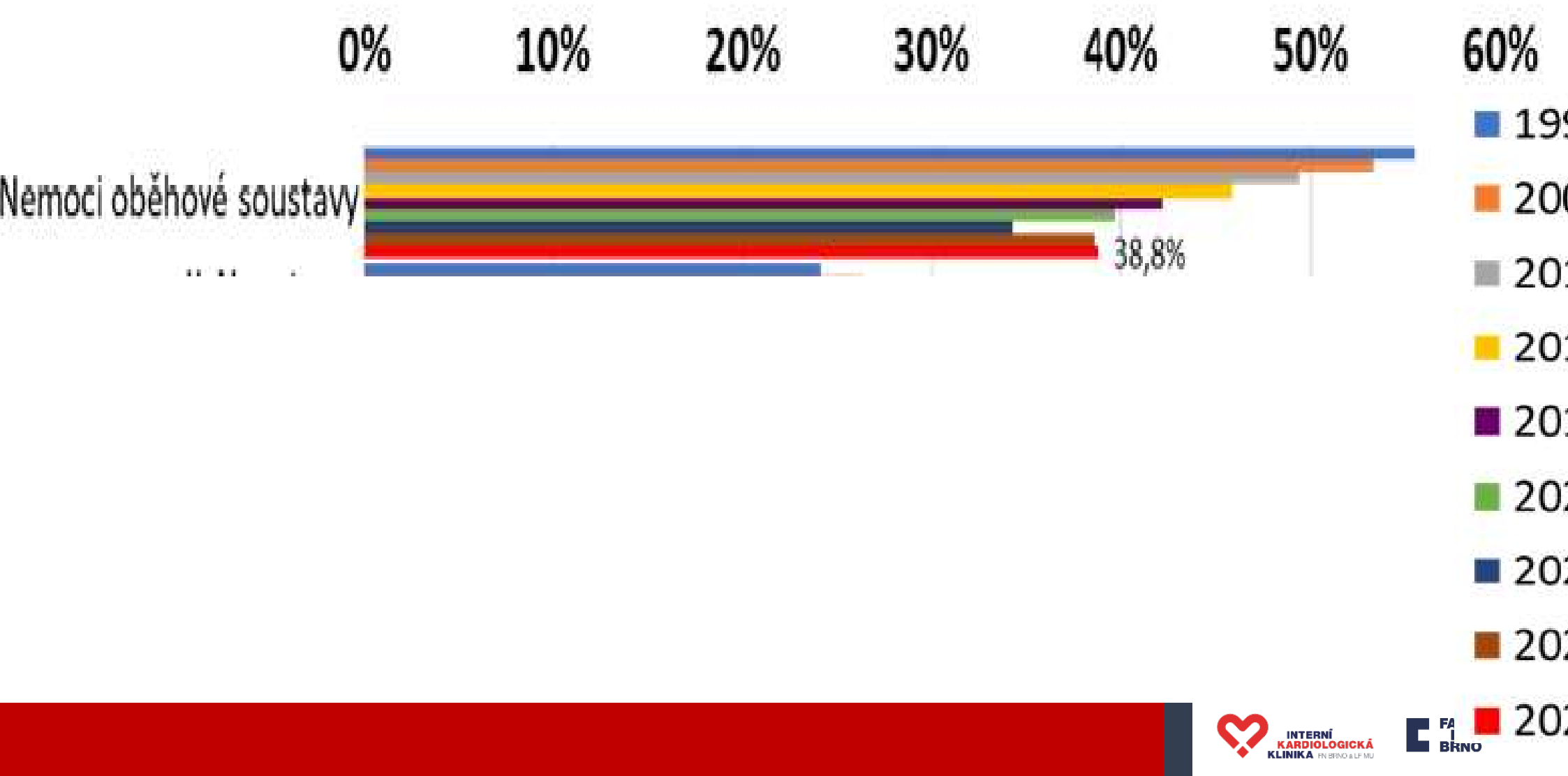


Prčiny úmrtnosti podle kapitol MKN-10 pro roky 1994–2023

Zdroj: Databáze zemřelých; procentuální zastoupení příčin úmrtí na celkovém počtu úmrtí jednotlivých let



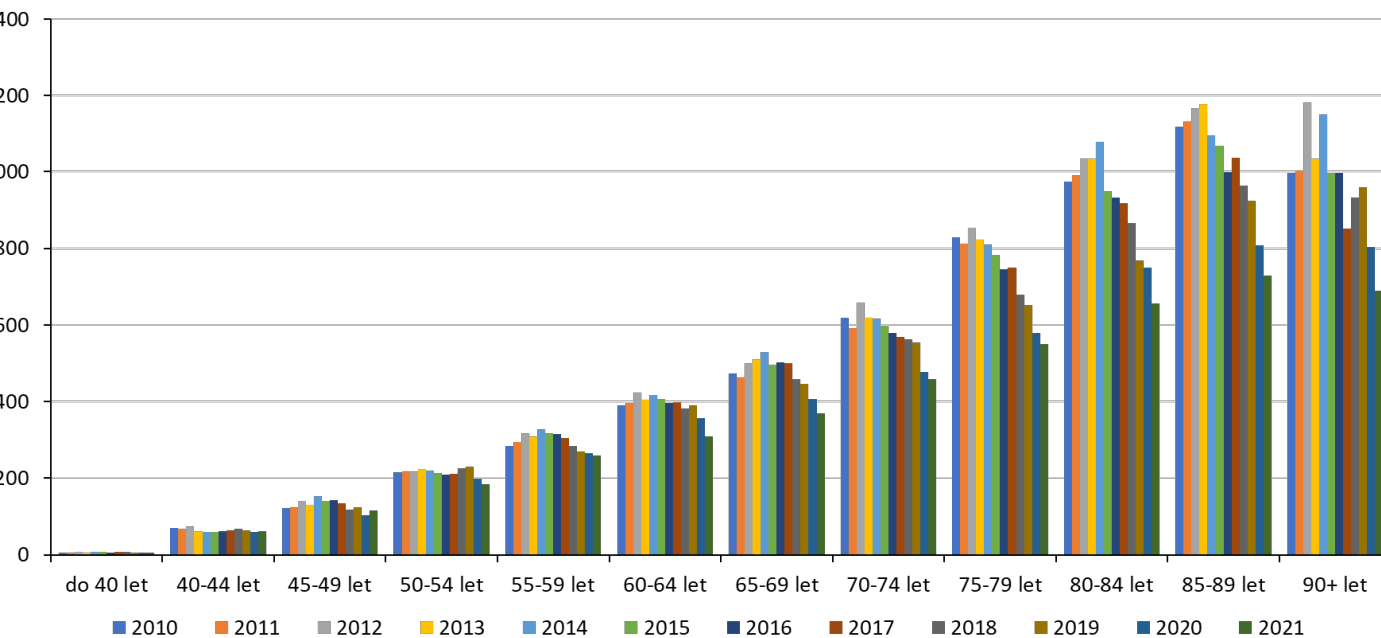
Úmrtí na nemoci oběhové soustavy v letech 1994–2023



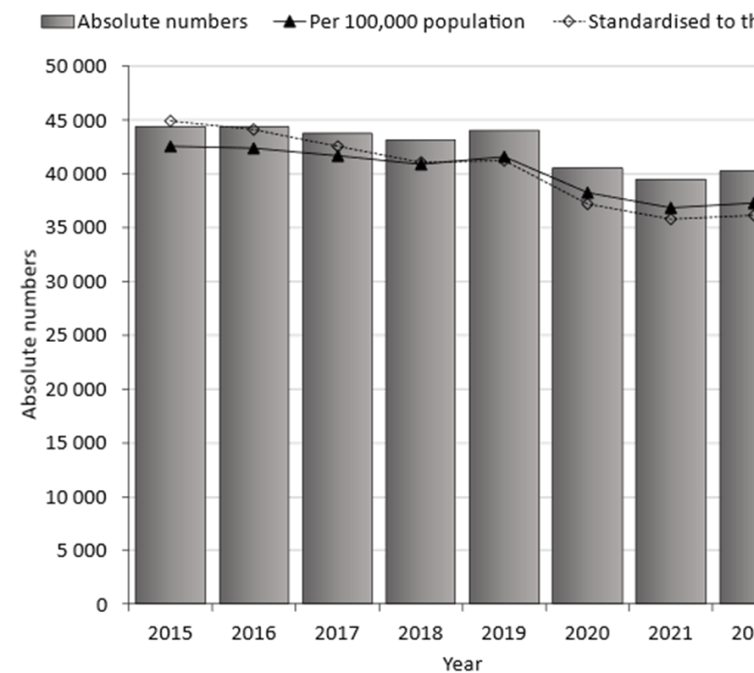
Podíl v hospitalizacích pro IM a srdeční selhání 2010-2022



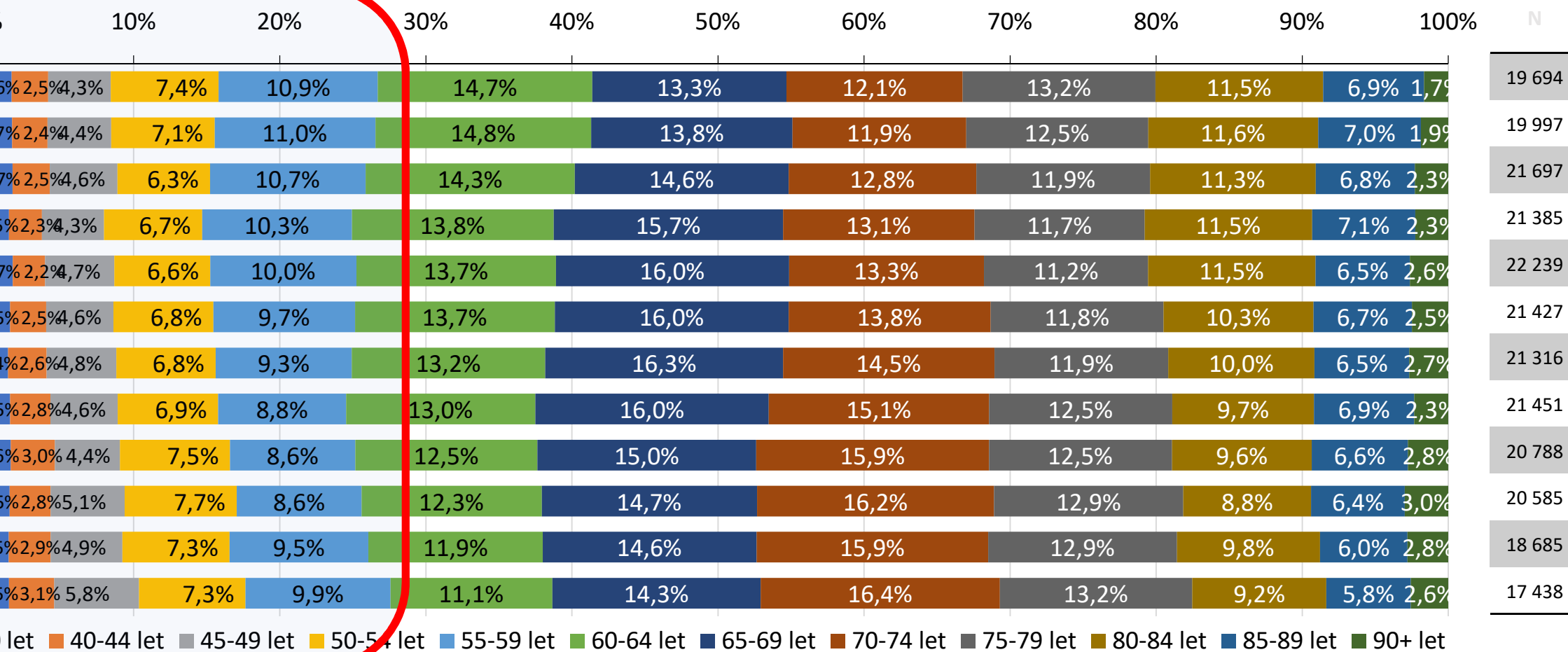
Hospitalizace pro IM (na 100 tis obyvatel)



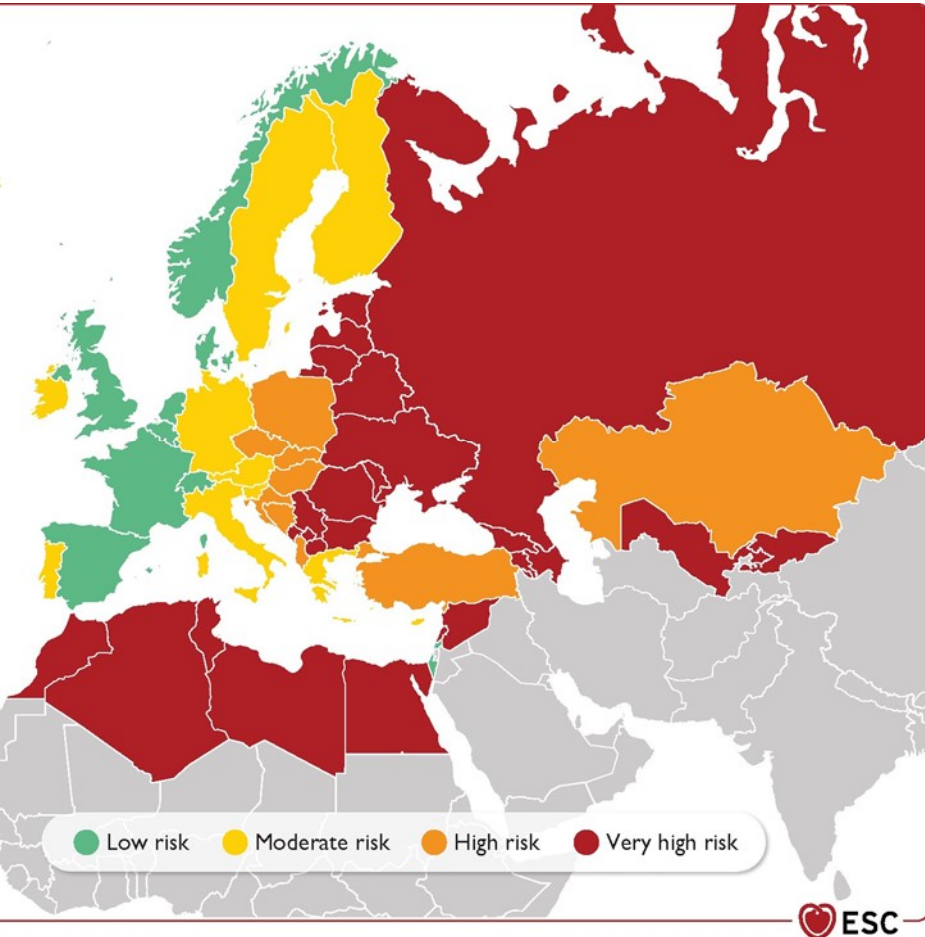
Hospitalizace pro srdeční selhání



Podle věkových kategorií v hospitalizacích pro IM v 2010-2021



Systematic Coronary Risk Estimation 2 – SCORE2



SCORE2 & SCORE2-OP
10-year risk of (fatal and non-fatal) CV events in populations at high CVD risk

Legend for risk levels:
 <50 years: <2.5% (green), 2.5 to <7.5% (orange), ≥7.5% (red)
 50-69 years: <5% (green), 5 to <10% (orange), ≥10% (red)
 ≥70 years: <7.5% (green), 7.5 to <15% (orange), ≥15% (red)

Gender: Women (purple), Men (blue)

Smoking: Non-smoking, Smoking

Systolic blood pressure (mmHg): 160-179, 140-159, 120-139, 100-119

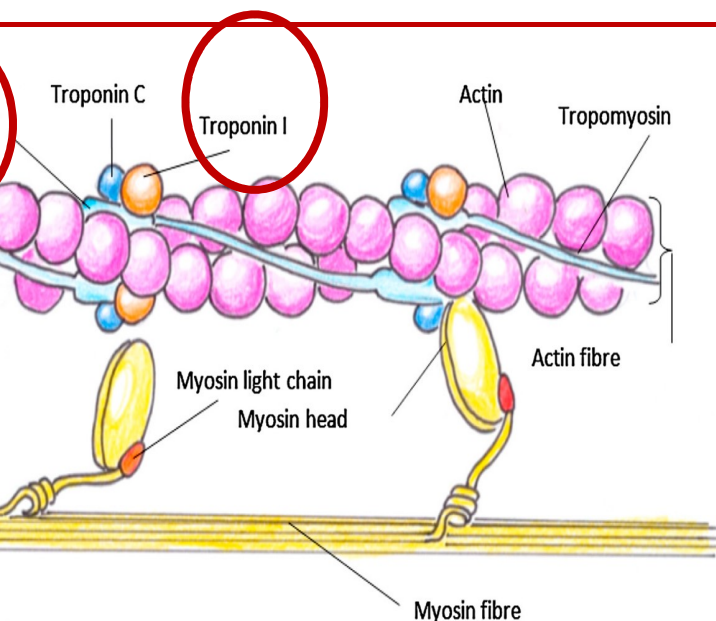
Non-HDL cholesterol (mg/dL): 300-399, 400-499, 500-599, 600-699

Systolic blood pressure (mmHg)	Women				Men				Age (y)	Non-HDL cholesterol (mg/dL)							
	300-399	400-499	500-599	600-699	300-399	400-499	500-599	600-699		300-399	400-499	500-599	600-699				
160-179	53	55	57	58	58	59	61	63	85-89	42	49	57	65	41	49	56	65
140-159	50	52	54	55	55	56	58	60	80-84	40	47	55	63	40	47	54	62
120-139	47	49	51	52	52	53	55	57	75-79	38	45	53	61	38	45	52	60
100-119	44	46	48	50	49	51	52	54	70-74	36	43	51	58	36	43	50	58
160-179	40	42	44	45	49	51	53	55	65-69	34	40	45	51	38	44	50	56
140-159	36	38	39	41	44	46	48	50	60-64	31	36	42	47	35	40	46	52
120-139	32	34	36	37	40	42	44	46	55-59	29	33	38	44	32	37	42	48
100-119	29	31	32	34	36	38	40	41	50-54	26	30	35	40	29	34	39	44
160-179	29	31	32	34	41	43	45	47	45-49	28	32	35	39	35	39	44	48
140-159	25	27	28	29	35	37	39	41	40-44	24	27	31	34	31	34	38	43
120-139	22	23	24	25	31	32	34	36	35-39	21	24	27	30	27	30	34	37
100-119	18	19	20	22	26	28	29	31	30-34	18	20	23	26	23	26	29	33
160-179	21	22	24	25	33	35	37	39	25-29	23	25	27	29	33	35	38	41
140-159	17	18	19	20	28	29	31	33	20-24	19	20	22	24	27	29	32	34
120-139	14	15	16	17	23	24	26	27	15-19	15	17	18	20	22	24	26	28
100-119	11	12	13	14	19	20	21	22	10-14	12	14	15	16	18	20	22	23
160-179	15	16	17	18	26	27	29	30	65-69	17	18	20	22	25	28	30	32
140-159	12	13	14	14	21	22	23	24	60-64	14	15	16	18	21	23	25	27
120-139	10	10	11	11	16	17	18	19	55-59	11	12	13	15	17	19	20	22
100-119	8	8	8	9	13	14	14	15	50-54	9	10	11	12	14	15	17	18
160-179	11	11	12	13	20	21	23	25	45-49	13	13	16	18	20	23	25	28
140-159	8	9	9	10	15	16	18	19	40-44	10	11	13	14	16	18	20	23
120-139	6	7	7	8	12	13	14	15	35-39	8	9	10	11	13	15	16	18
100-119	5	5	6	6	9	10	11	11	30-34	6	7	8	9	10	12	13	15
160-179	7	8	9	10	15	16	18	20	25-29	9	11	12	14	16	19	21	24
140-159	5	6	7	7	11	12	14	15	20-24	7	8	10	11	13	15	17	19
120-139	4	4	5	5	8	9	10	11	15-19	6	6	7	9	10	11	13	15
100-119	3	3	4	4	6	7	8	8	10-14	4	5	6	7	8	9	10	12
160-179	5	5	6	7	11	13	14	16	5-9	7	8	10	11	13	15	18	21
140-159	3	4	4	5	8	9	10	12	0-4	5	6	7	9	10	12	14	16
120-139	3	3	3	4	6	7	8	9	0-4	4	5	5	6	7	9	10	12
100-119	2	2	2	3	4	5	6	6	0-4	3	3	4	5	6	7	8	9
160-179	3	4	4	5	8	10	11	13	0-4	5	6	8	9	10	13	15	18
140-159	2	3	3	4	6	7	8	9	0-4	4	5	6	7	8	9	11	14
120-139	2	2	2	2	4	5	6	6	0-4	3	3	4	5	6	7	8	10
100-119	1	1	2	2	3	3	4	5	0-4	2	2	3	4	4	5	6	7
160-179	2	2	3	4	6	7	9	10	0-4	4	5	6	7	8	10	13	16
140-159	1	2	2	2	4	5	6	7	0-4	3	3	4	5	6	7	9	11
120-139	1	1	1	2	3	4	4	5	0-4	2	2	3	4	4	5	7	8
100-119	1	1	1	1	2	2	3	3	0-4	1	2	2	3	3	4	5	6

- Věk
- Non-HDL
- TK
- Pohlaví
- kouření



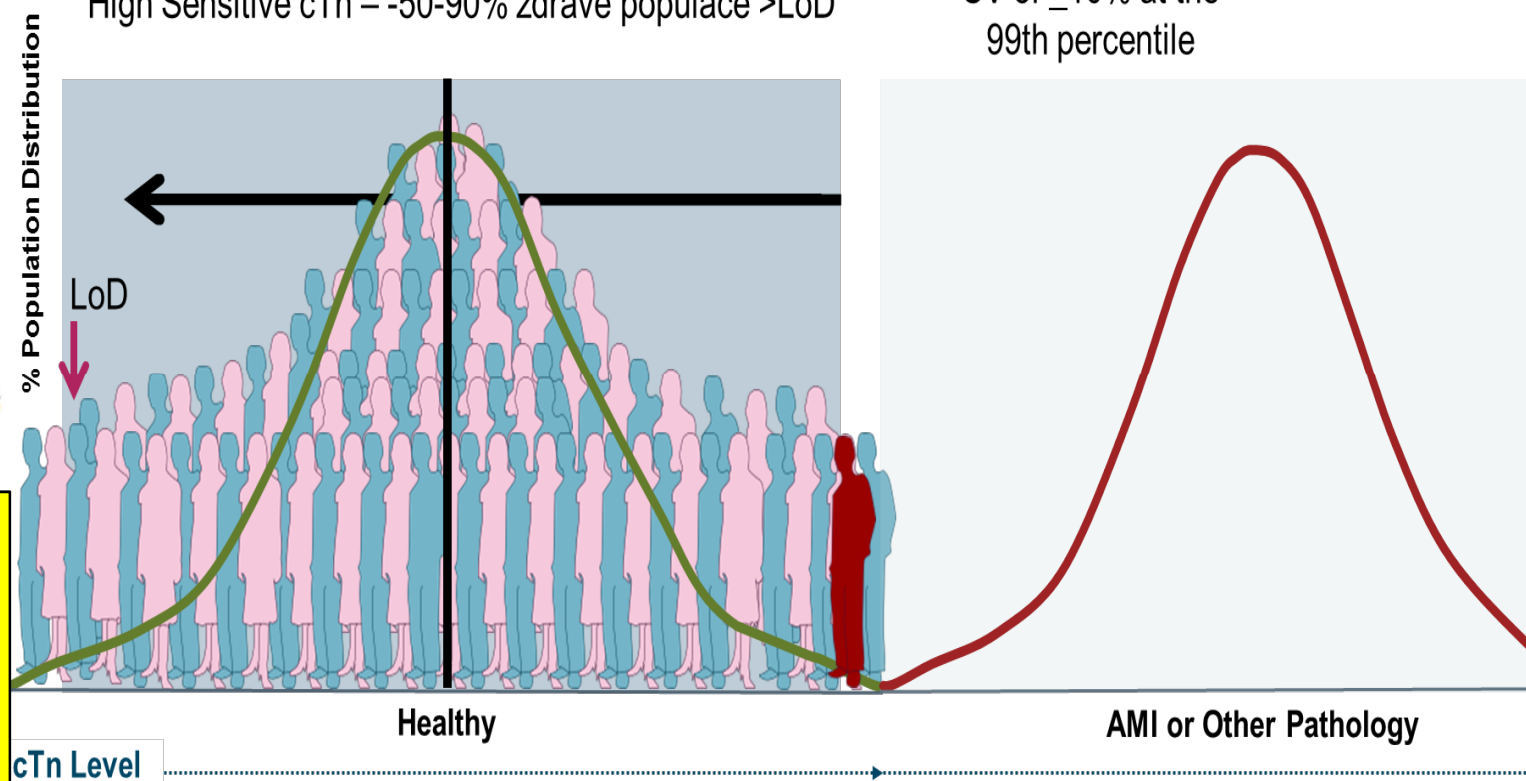
soce senzitivní kardiální troponiny



strukturální onemocnění
rdce, fibrilace
íní, CHRI, CHSS, ICHS
korelace s věk, pohlaví
nuž, BMI/obezita, TKs, L
Mi, dysfunkce
K, HT, DM,

Sensitive cTn – 20-50% zdravé populace >LoD
High Sensitive cTn – -50-90% zdravé populace >LoD

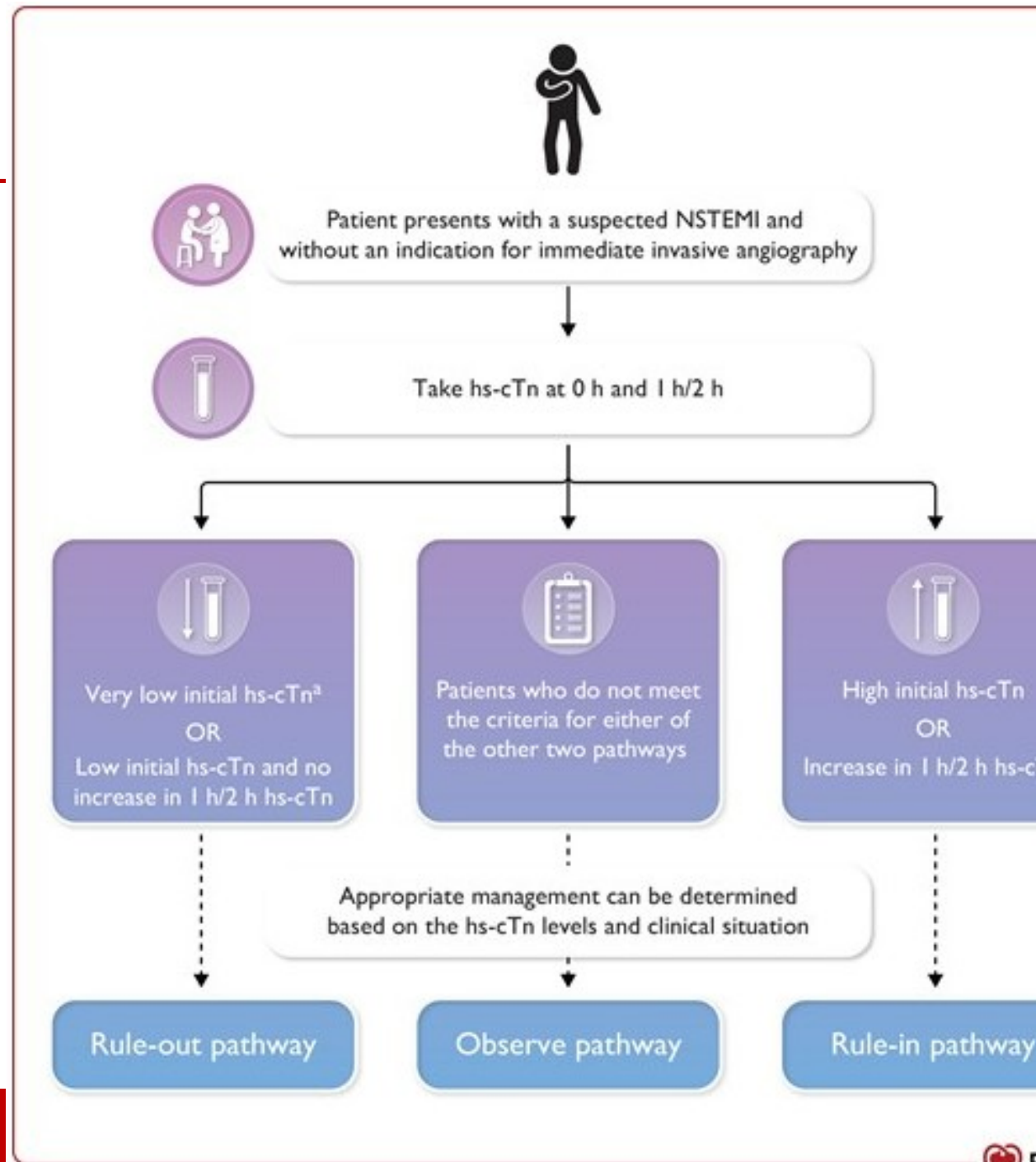
CV of $\leq 10\%$ at the
99th percentile



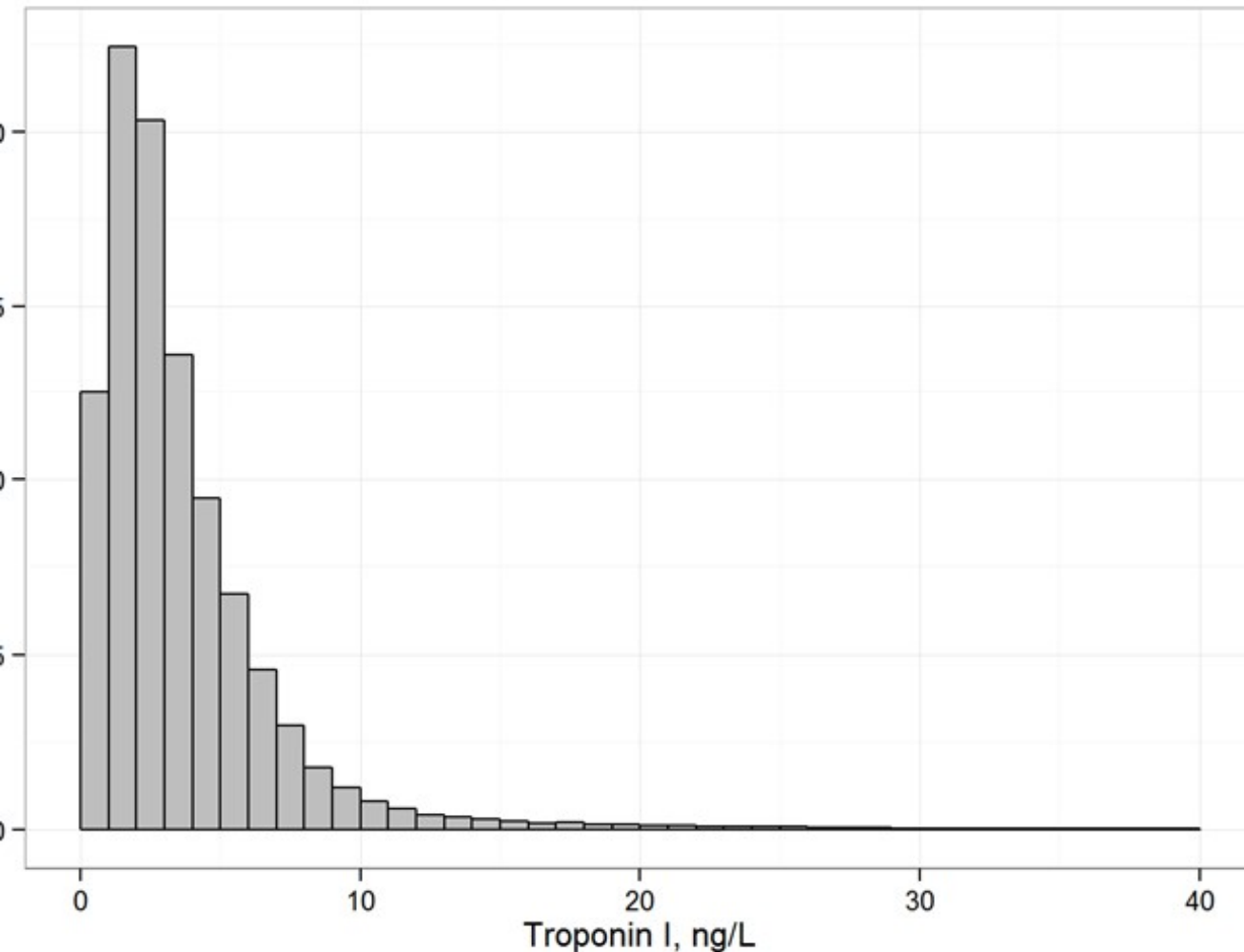
bolesti na hrudi

1 nebo 0/2 h

rule-out a rule-in
SC protokol



Rozložení hsTroponin I v obecné populaci

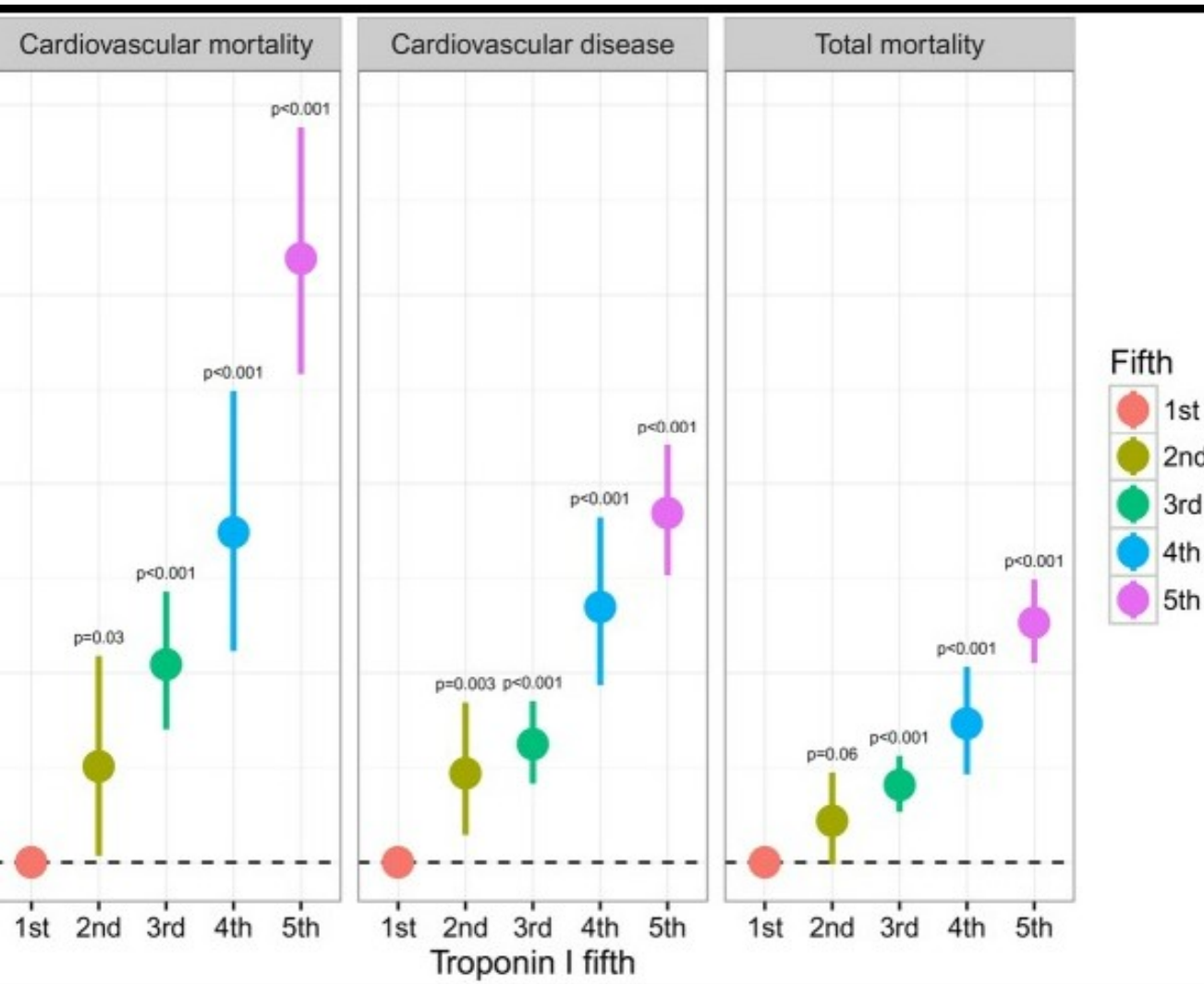


- 74 738 pacientů z 10
prospektivní populačních
studií, sledování až 28 let
(BiomarCarE)

Troponin I (Abbot), 99 percentil
Female: 15 ng/L (pg/mL)
Male: 36 ng/L (pg/mL)
Overall: 28 ng/L (pg/mL)

de Geest S, et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the
CaREconsortium. *EurHeart J.*2016;37(30):2428-2437.

Troponin I a predikce rizika v obecné populaci

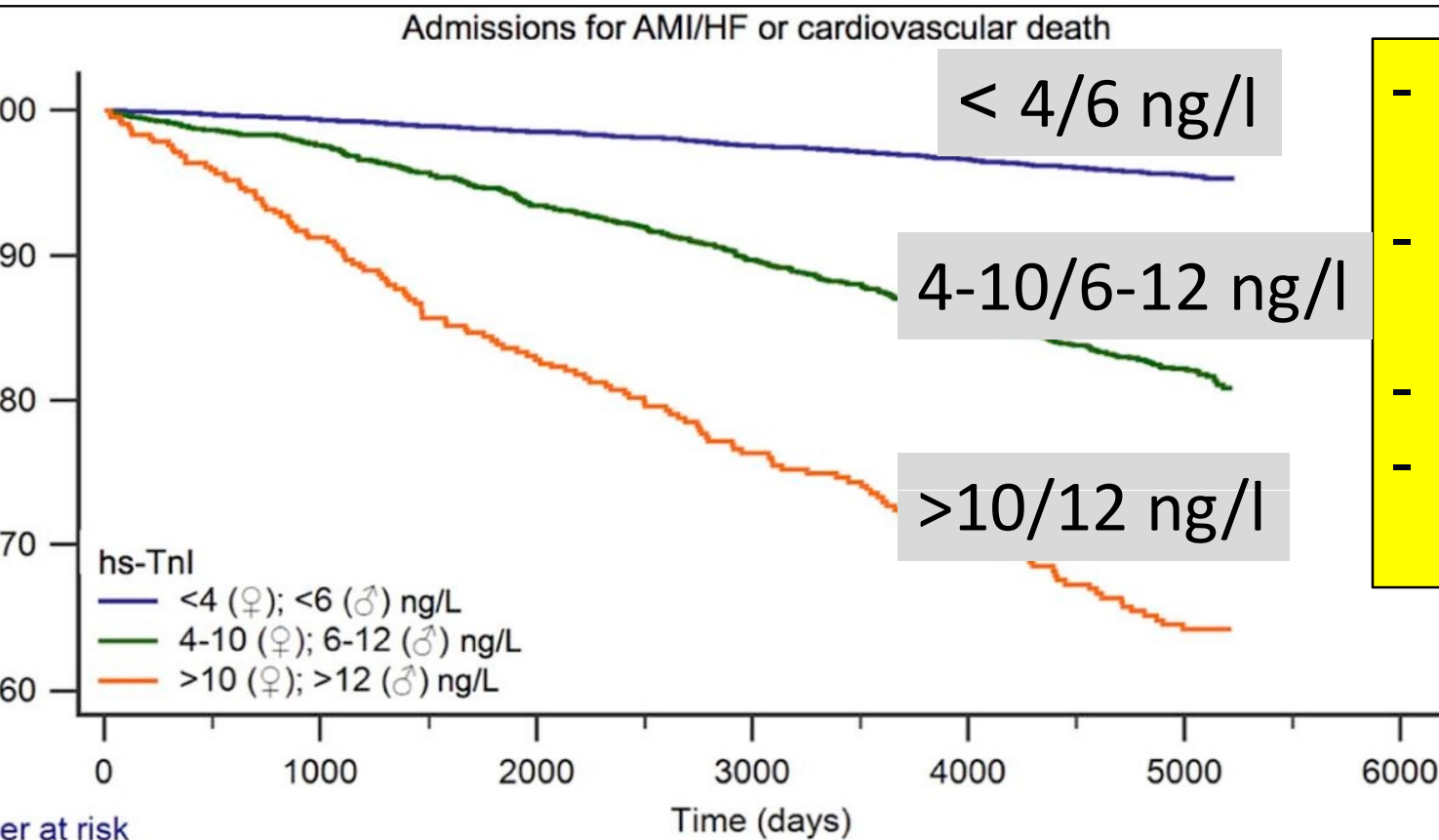


- Troponin I quintiles:
2.5, 2.8, 5.4, 5.9 ng/L

- Pacienti ve skupině s nejvyšší hodnotou hsTnI (> 5,9ng/l) měli zvýšení KV mortality o 160%, zvýšení rizika první KV příhody o 92% a zvýšení rizika úmrtí o 63%

Troponin I (Abbot), 99 percentil
Female: 15 ng/L (pg/mL)
Male: 36 ng/L (pg/mL)
Overall: 28 ng/L (pg/mL)

Riziko IM/HF nebo KV úmrtí dle hsTnI



Number at risk

Time (days)	0	1000	2000	3000	4000	5000
<4 (♀); <6 (♂)	6933	6852	6750	6607	6475	6305
4-10 (♀); 6-12 (♂)	1654	1589	1481	1379	1257	1140
>10 (♀); >12 (♂)	418	366	316	279	239	207

- 9005 dobrovolníků z populace norské studie HUNT,
- průměrný věk 48,5, bez anamn. ICHS
- Medián sledování 14 let
- IM, HF, KV úmrtí

Troponin I (Abbot), 99 percentil
 Female: 15 ng/L (pg/mL)
 Male: 36 ng/L (pg/mL)
 Overall: 28 ng/L (pg/mL)

Ólafsson FD et al. Relative prognostic value of cardiac troponin I and C-reactive protein in the general population. *Am J Cardiol.*2018;121(8):949-955.

Prognostický význam hsTnI v porovnání s dalšími faktory



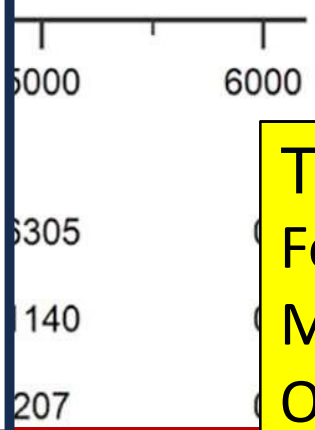
Admissions for AMI/UE or cardiovascular death

Variable	C-index (95% CI)
Age	0.862 (0.850–0.874)
History of diabetes mellitus	0.823 (0.781–0.864)
Treatment for hypertension	0.813 (0.788–0.838)
Systolic blood pressure	0.765 (0.747–0.782)
<u>hs-TnI</u>	0.753 (0.735–0.772)
Total cholesterol	0.652 (0.632–0.671)
hs-CRP	0.644 (0.625–0.663)
HDL cholesterol	0.536 (0.512–0.561)
Current smoking	0.506 (0.465–0.547)

ng/l

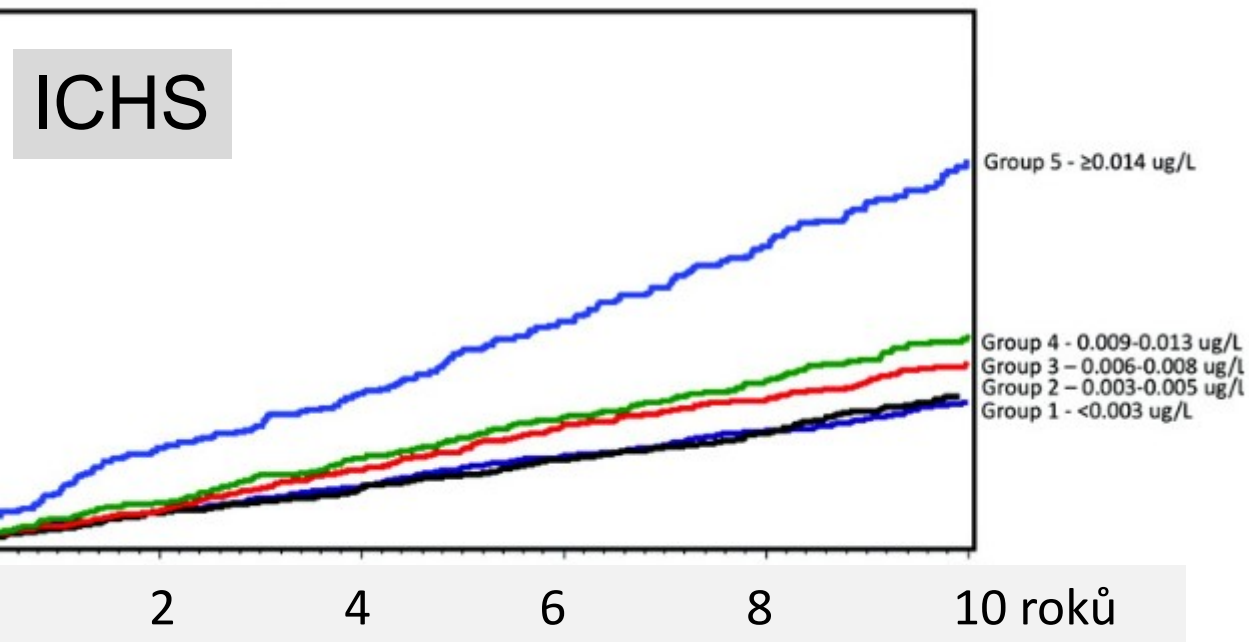
- 9005 dobrovolníků z populace norské studie HUNT,

		Model 1 (events = 7)
hs-TnI (ng/L)	<4 (♀); <6 (♂)	REF
	4–10 (♀); 6–12 (♂)	4.33 (3.69–5.00)
	>10 (♀); >12 (♂)	9.76 (7.97–11.90)
hs-CRP (ng/L)	<1	REF
	1–3	2.20 (1.84–2.64)
	>3	2.81 (2.32–3.40)

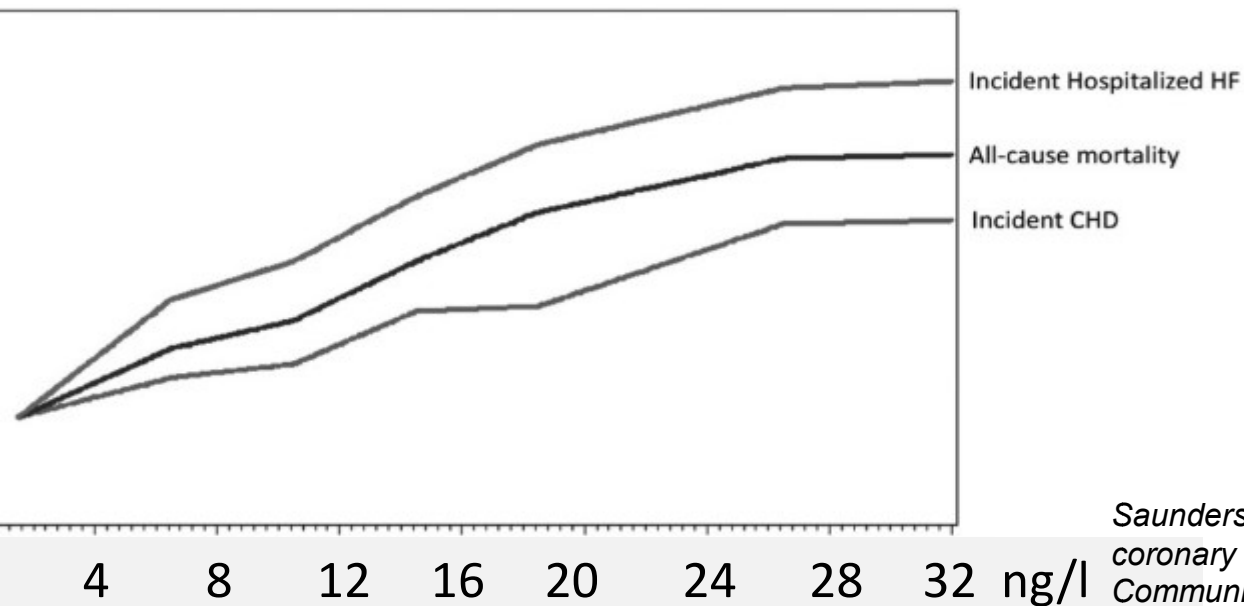


Troponin I (Abbot), 99 percent sensitivity
 Female: 15 ng/L (pg/mL)
 Male: 36 ng/L (pg/mL)
 Overall: 28 ng/L (pg/mL)

Risk of CHD over time by hs-cTnT Level



Comparative HR for outcomes in all subjects



HsTnT a ARIC study



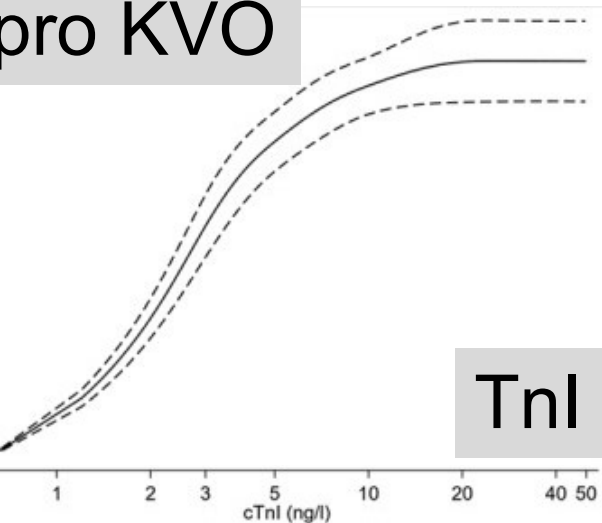
- 9698 dobrovolníků z populace studie ARIC
- věk 54-74 let bez ICHS
- IM, CMP, HF, KV úmrtí
- Dle hodnoty hsTnT – 5 skupin: <3; 3-5; 6-8; 9-13; >14
- Elevace hsTnT ≥ 14 (7,4% populace) významně zvyšovalo riziko ICHS, KV mortality, celkové mortality srdečního selhání
- Korelace hsTnI a hsTnT byla slabší ($r=0,47$)

Saunders JT, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2011;123 (13):1367-1376

Troponin I a Troponin T v obecné populaci

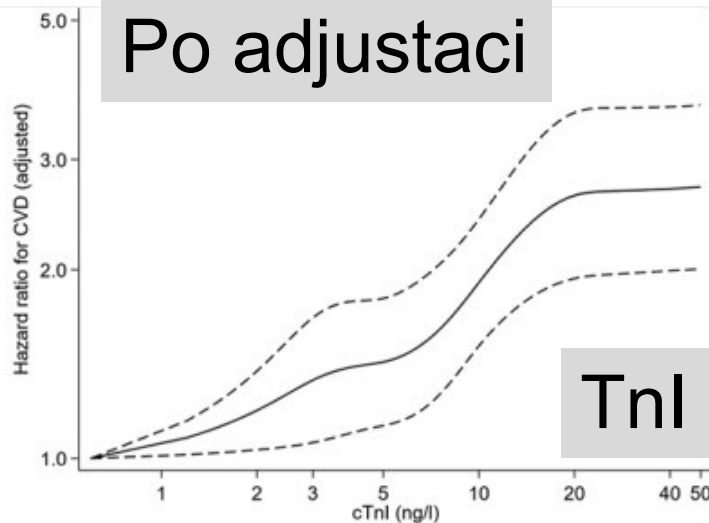


pro KVO

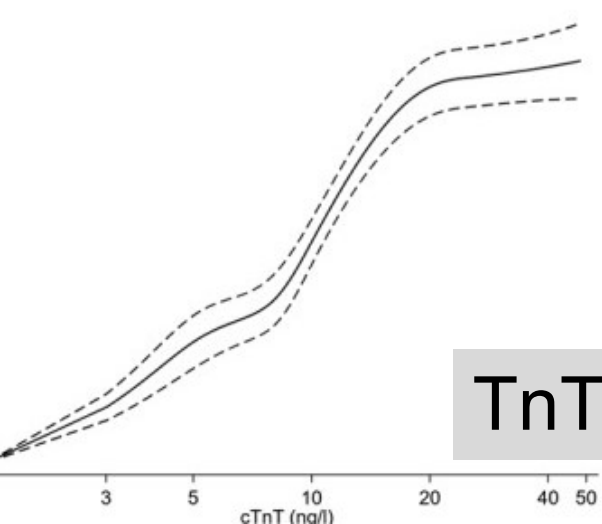


TnI

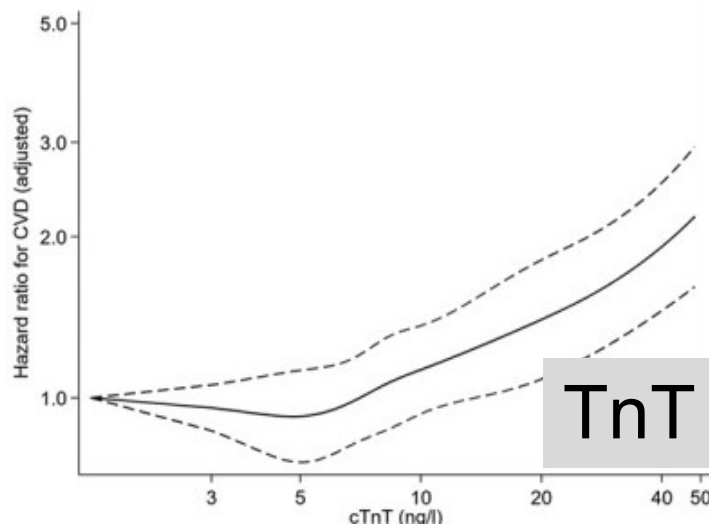
Po adjustaci



TnI



TnT



TnT

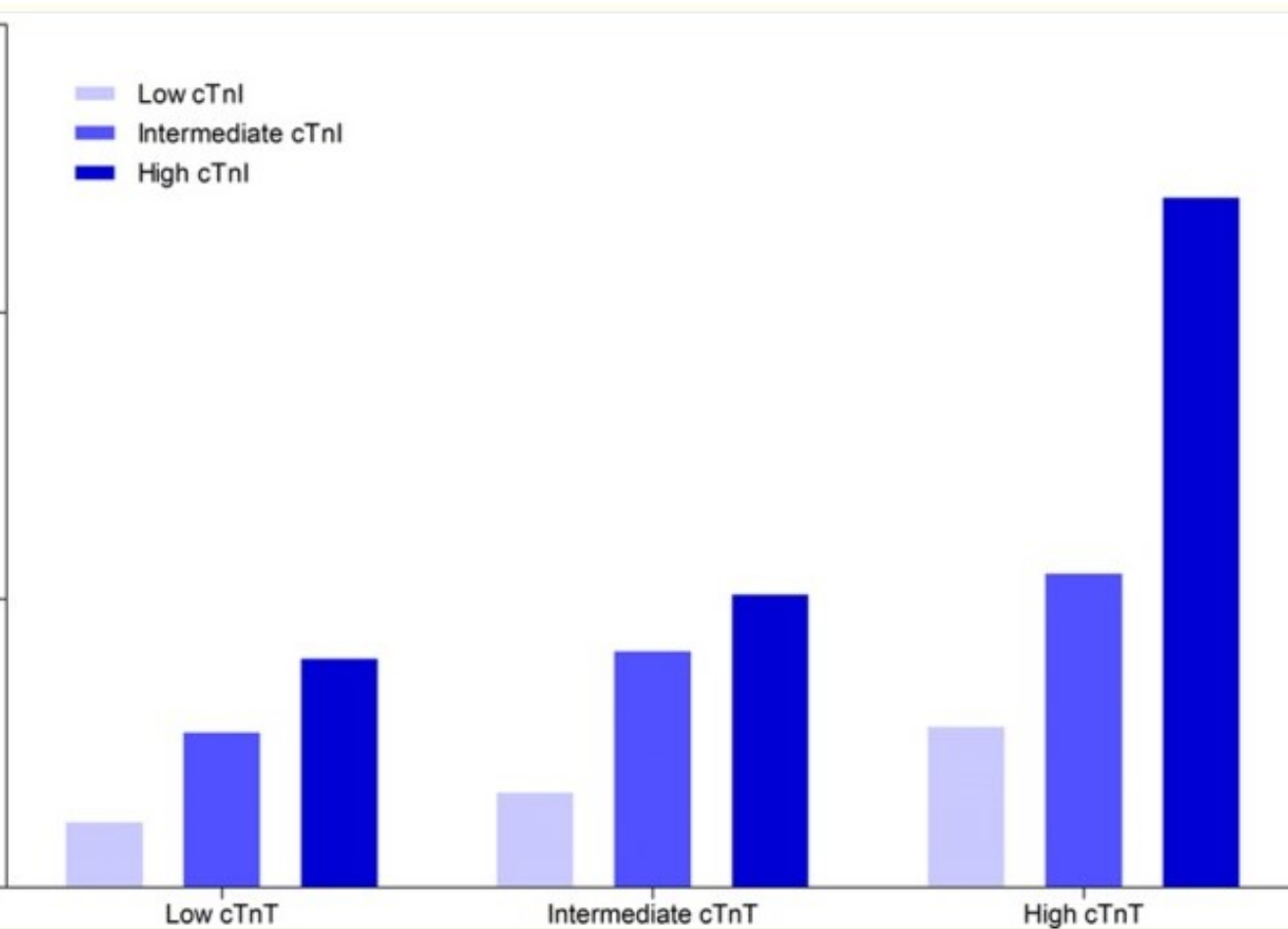
- 19501 pacientů z prospektivní skotské studie, 35-65 let, median sledování 7,8 let
- 6% mělo KV příhodu, 3,3% zemřelo, 1,4% z KV příčiny

- TnI a TnT byly asociovány s KV úmrtím a HF,
- TnI byl asociován s IM a KV úmrtím
- TnT byl asociován s neKV úmrtím

et al. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. Circulation 2019;

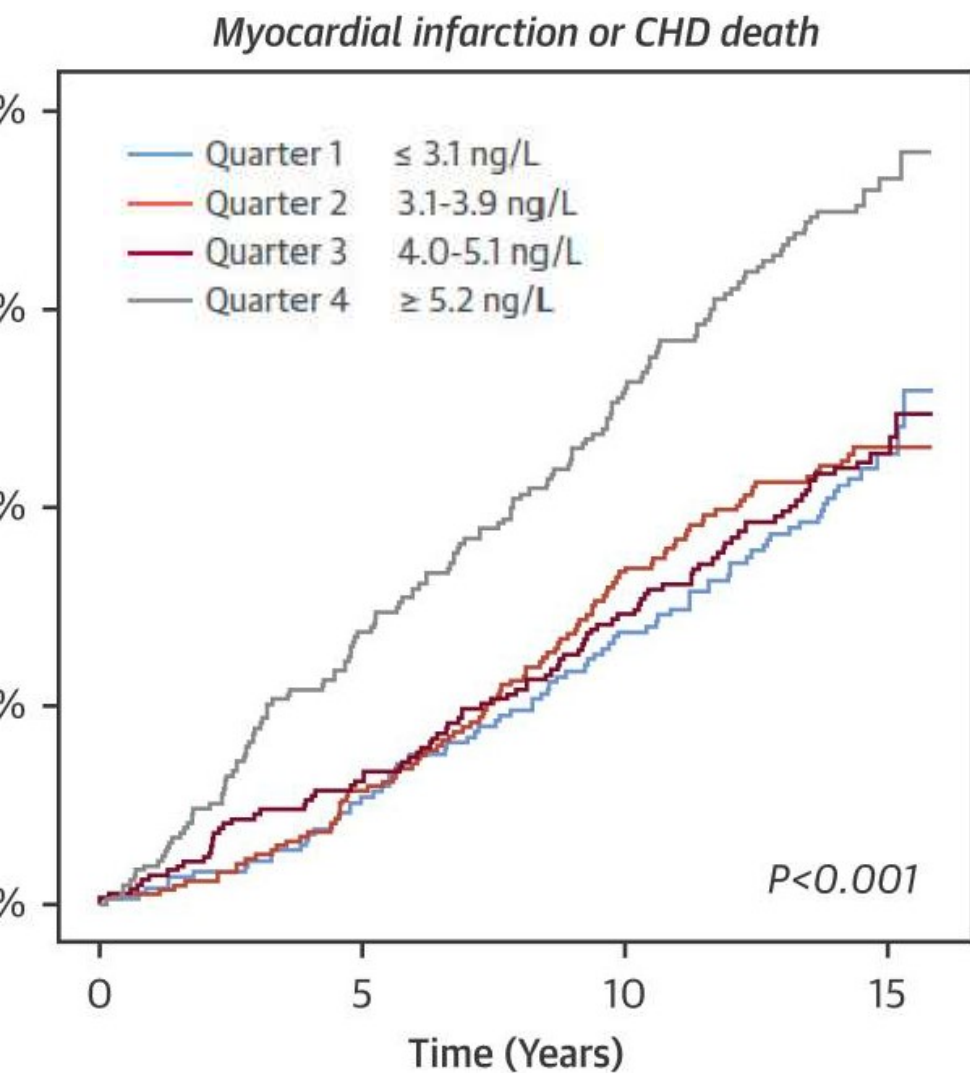
54-64 .

Přidatná informace Troponin I a Troponin T



- TnI a TnT může poskytovat společně spíše přidatnou než redundantní informaci v KV rizikové stratifikaci
- Skupina genů asociovaných s mírnou elevací TnI se lišila od skupiny genů spojených s mírnou elevací TnT

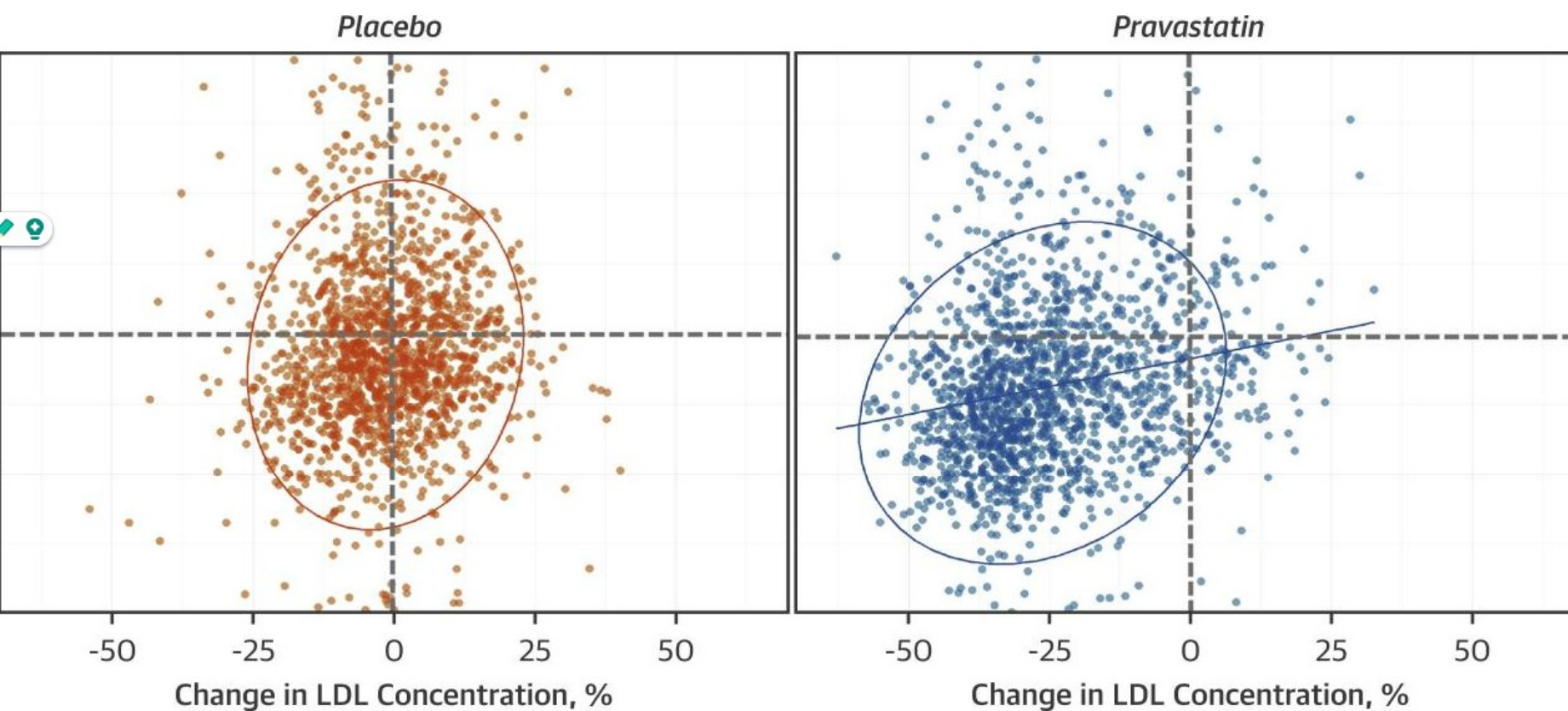
Troponin I a predikce rizika v obecné populaci



- 3318 pacientů z prospektivní studie WOSCOPS (pravastatin v primární prevenci), troponin I stanoven na začátku a po 1 roce. Léčba 5 let, sledování až 15 let

- Pacienti ve nejvyšším quartilu (≥ 5.2 ng/l) měli ve srovnání s pacienty v nejnižším quartilu ($\leq 3,1$ ng/l) významně vyšší riziko IM a KV mortality po 5 a 15 letech

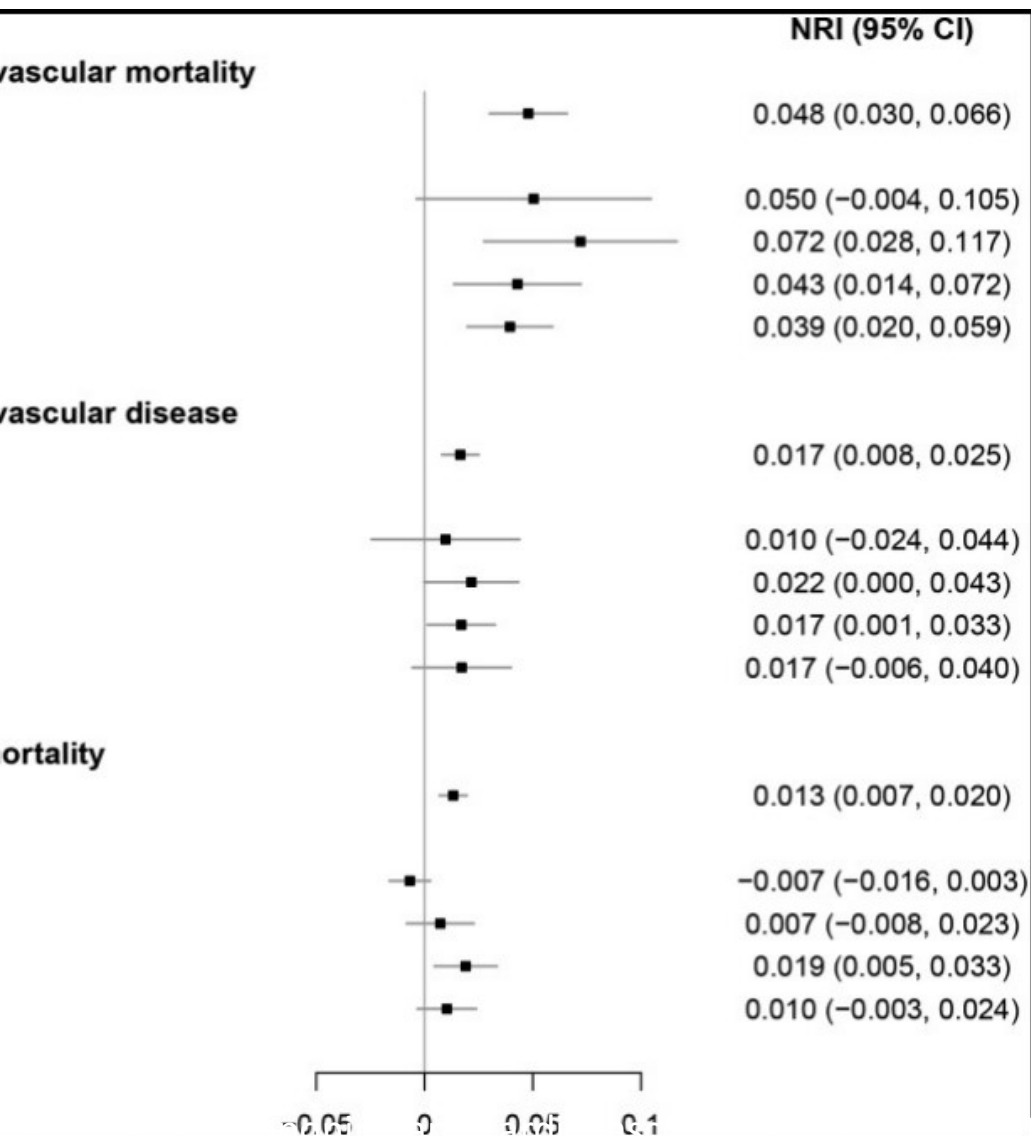
Pokles hsTn společně s poklesem LDL při léčbě statiny



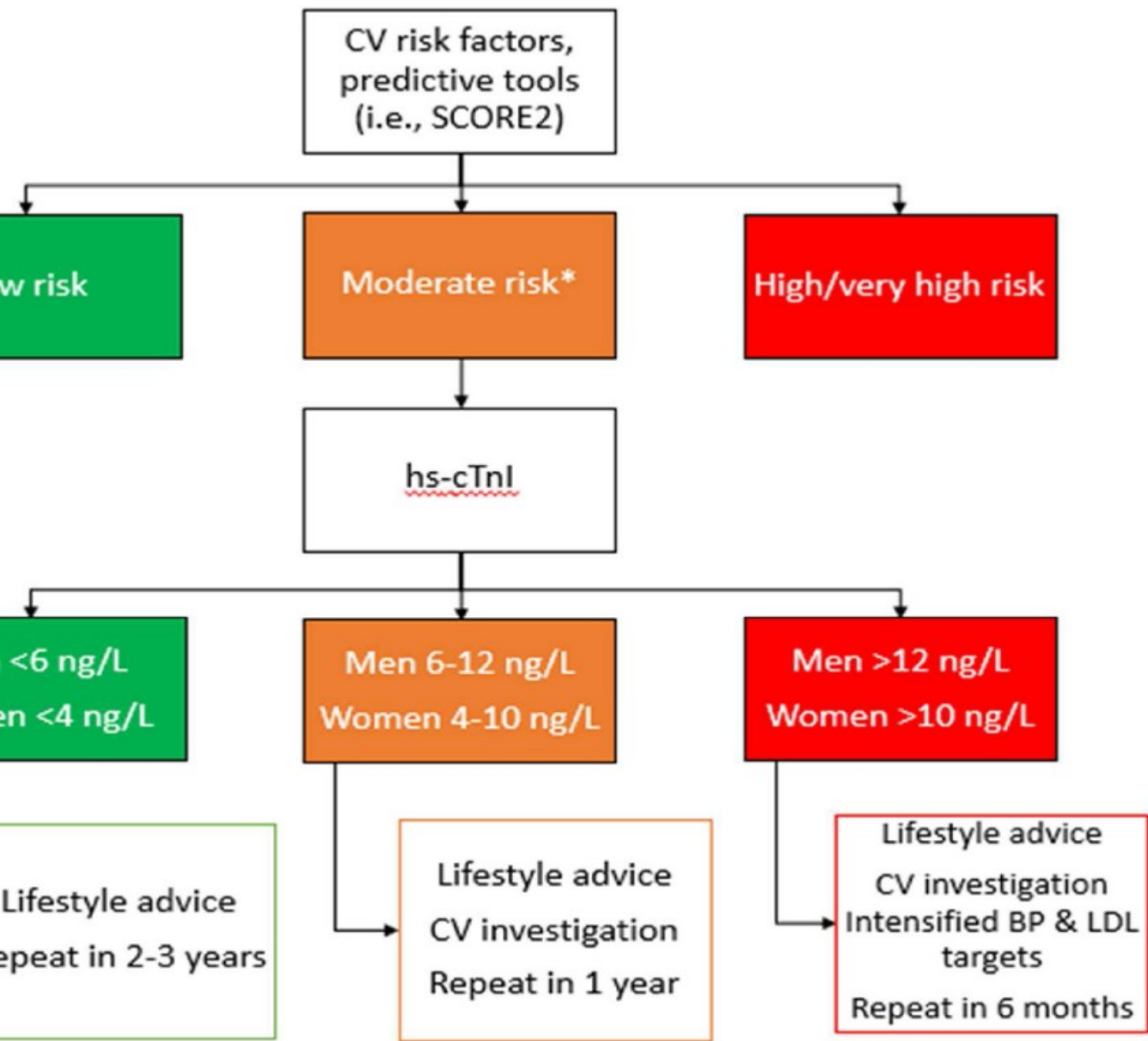
Pravastatin vedl ke snížení LDL a zároveň vedl ke snížení koncentrace hsTn. Pokles hsTn byl indikátorem nižšího KV rizika. Vyšší pokles hsTn byl spojen s významnějším poklesem KV rizika, a to bez ohledu na léčbu pravastatinem. Pokles byl spojen i s redukcí váhy a fyzickou aktivitou.

et al. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*.2016;68(25):2719-2728.

Přídavná hodnota hsTn ke skórovacímu systému



- Analýza ze studie BiomarcCaRE 74738 účastníků
- Troponin I zůstal nezávislý prediktor po adjustaci na další rizikové faktory s HF 1,37 pro KV mortalitu, 1,23 pro KVO, a 1,24 pro mortalitu.
- Přidání TnI k SCORE vedlo ke zvýšení C-indexu o 0,007 a reklasifikaci (NRI) 0,048
- Přidání Tn k SCORE by vedlo během let sledování ke snížení o 17 IM/CMP, úmrtí a navíc k 107 rokům bez příhody na 1000 pacientů



Možný algoritmus využití hsTnI v rizikové stratifikaci asymptomatických pacientů

SCORE2: <50 years: 2.5 to <7.5% ; 50-69 years: 5 to <10% ; ≥70 years: 7.5 to <15%

is D et al. High-sensitivity cardiac troponin I for cardiovascular risk stratification in asymptotically healthy individuals. *Hellenic J Cardiol.*2023;S1109-9666(23)00182-3.



Cutoff hodnoty pro určení míry KV rizika u asymptomatických jedinců

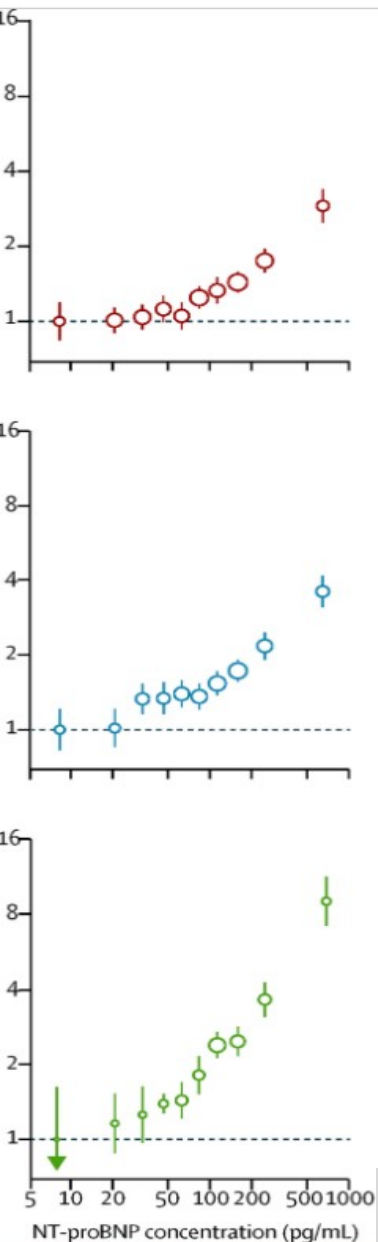


Navržené cutoff hodnoty pro odhad kardiovaskulárního rizika u asymptomatických jedinců individuals¹

cTnT-hs range (ng/L)	<5	5 to <10	≥10
Risk category	Low	Intermediate	High

Elevace hsTnT pod 99. percentilem (14 pg/ml) má prognostický význam pro predikci zvýšeného rizika kardiovaskulárního rizika, zejména pro fatální KV příhody, dále pro ICHS a CMP. Přídavná hodnota zůstává i po adjustaci na konvenční rizikové faktory

NT-proBNP v rizikové stratifikaci KV onemocnění



	C-index (95% CI)	C-index change (95% CI)	p value
Composite outcomes			
Coronary heart disease plus stroke		Reference	
Conventional risk factors*	0.660 (0.654 to 0.666)		
plus CRP concentration	0.664 (0.657 to 0.670)	0.004 (0.002 to 0.005)	0.0003
plus NT-proBNP concentration	0.672 (0.665 to 0.678)	0.011 (0.009 to 0.014)	<0.0001
Coronary heart disease plus stroke plus heart failure		Reference	
Conventional risk factors*	0.698 (0.691 to 0.705)		
plus CRP concentration	0.705 (0.698 to 0.712)	0.007 (0.005 to 0.009)	<0.0001
plus NT-proBNP concentration	0.718 (0.711 to 0.725)	0.020 (0.017 to 0.024)	<0.0001
Individual outcomes			
Coronary heart disease			
Conventional risk factors*	0.669 (0.661 to 0.677)	Reference	
plus CRP concentration	0.673 (0.665 to 0.681)	0.005 (0.002 to 0.007)	0.0002
plus NT-proBNP concentration	0.681 (0.672 to 0.689)	0.012 (0.008 to 0.015)	<0.0001
Stroke			
Conventional risk factors*	0.659 (0.650 to 0.668)	Reference	
plus CRP concentration	0.662 (0.653 to 0.671)	0.002 (-0.000 to 0.005)	0.05
plus NT-proBNP concentration	0.670 (0.661 to 0.679)	0.011 (0.007 to 0.015)	<0.0001
Heart failure			
Conventional risk factors*	0.720 (0.708 to 0.732)	Reference	
plus CRP concentration	0.735 (0.723 to 0.747)	0.015 (0.009 to 0.020)	<0.0001
plus NT-proBNP concentration	0.765 (0.753 to 0.777)	0.045 (0.036 to 0.055)	<0.0001

- Metanalýza 95 617 jedinců bez anamnézy KV onemocnění
- Stratifikace pacientů podle 10-letého KV rizika (<5%, 5-7,5%, ≥7,5%)
- Přínos NTproBNP k tradičním rizikovým faktorům (věk, pohlaví, kouření, TKs, DM, Chol, HDL) byl relativně malý
C-index pro ICHS+CMP+HF zvýšil o 0,019 (0,698..0,718), NRI

NTproBNP

Lancet Diabetes Endocrinol . 2016 Oct;4(10):840-9



- Současná technologie hs-cTn dokáže velmi přesně stanovit hladinu u zdravé populace mezi u LoD a 99% percentilem
- Patofyziologie uvolnění Tn u těchto pacientů není zcela jasná
- Jednoduchý marker, který dokáže predikovat zvýšené riziko budoucích KV příhod (IM, CMP, HF) a mortality
- Oproti klasickým rizikovým faktorům je, že je specifickým srdečním markerem
- Nejsou analýzy přínosu Tn k SCORE2
- Cílovou skupinou k využití hs-cTn by mohli být středně rizikový pacienti



Děkuji za pozornost