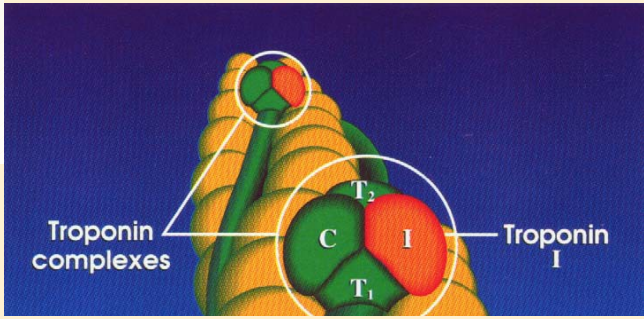
Високочувствителни измервания на сърдечни тропонини

Проф. д-р И. Паскалева

Национална кардиологична болница
Отделение по лабораторна диагностика

27 септ 2013

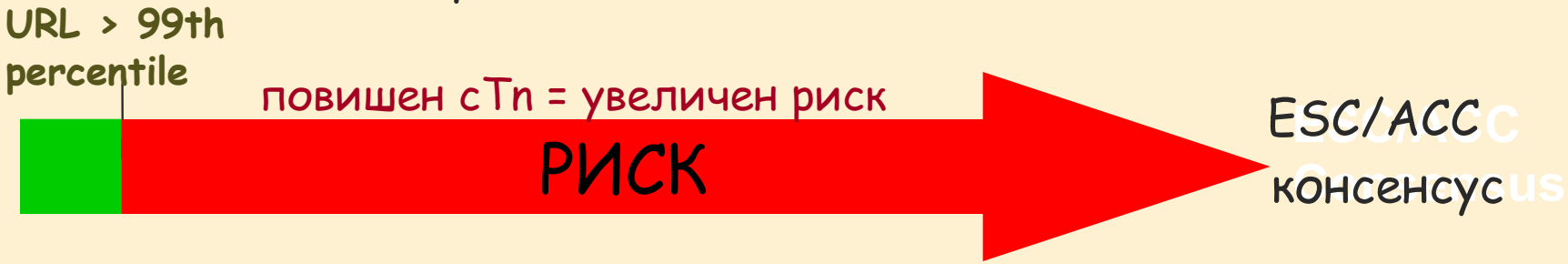
Кардиоспецифични тропонини



- През деведесетте години на XX-ти век стана възможно измерването на стойностите на сърдечните тропонини.
- Те са първият изцяло кардиоспецифичен биомаркер, което им дава предимство пред CK-MB за оценка на пациентите с вероятен ОМИ.
- Изоформите на сърдечните тропонини –cTnI и cTnT имат уникални крайни аминокиселинни последователности, които ги отличават от изоформите, съдържащи се в скелетните мускули. Този факт сам по себе си увеличава чувствителността при изследването и намалява времето за поставяне на диагнозата.

ESC/ACC/AHA/WHF: дефиниция на инфаркт на миокарда – 2007/2012

- Повишена стойност за cTn се определя като измерване надхвърлящо 99-ия персентил на нормална референтна популация
- Откриването на покачване и/или спадане на стойностите са съществени за диагнозата на ИМ.
- 99-ят разграничителен персентил се означава като ниво за вземане на решение за диагнозата ИМ, и трябва да бъде определен за всяко специфично измерване с подходящ качествен контрол.
- Оптималният коефициент на вариация за 99-ия перс. за всеки анализ трябва да е <10%.



Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of The Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of MI, EHJ(2007) 28, 2525–2538 .

Високо чувствителни методи за сърдечни тропонини (hs-cTn)

- Понятието „високо-чувствителни" методики за изследване на сърдечните тропонини се използва за тестове с подобрена граница на установяване на изследвания показател. Статистически определена като минималната концентрация, възможна да бъде установена извън нулата.
- Не съществуват утвърдени препоръки, дефиниращи термина "високо-чувствителни" методи.

Определение за hs cTn измерване

- Измерването на cTn, което може да улови повече от 90% от стойностите на здрави индивиди, се означава с "висока чувствителност" (Apple, 2009).

- Тези определяниния на hs cTn имат потенциала, да подобрят диагнозата на сърдечна увреда, да увеличат бързината с която тази диагноза се разбира и рисковата стратификация.

Критерии за класификация на cTn

Карта за оценка на изследването за cTn	
Обозначаване за приемливост	CV% на 99th персентил
Допустими според препоръките	≤10%
Клинично полезно	>10 to ≤20%
Не приемливо	≥20%
Означаване на изследването/теста	Измерими нормални стойности под 99ти персентил
Level 4: трета генерация тестове hs cTn	≥95%
Level 3: втора генарация тестове hs cTn	75 до <95%
Level 2: първа генерация тестове hs cTn	50 до <75%
Level 1: временно	<50%

КРИТЕРИИ:

- **% от референтата група индивиди, при които са доловени стойности на cTn**
- **статистическа неточност на 99-ти перс**

Класификация на hs cTn

Карта за оценка на изследването на високо-чувствителни hs cTn				
Вид на теста	99th µg/L ng/ml	CV в 99ти персентил	приемливост	
Beckman Access hs-cTnI	0.0086	10.0	Допустими според препоръките	Level 4
Roche Elecsys hs-cTnT	0.013	8.0	Допустими според препоръките	Level 4
Abbott hs-cTnI	0.0038	10.0	Допустими според препоръките	Level 4
Nanosphere hs-cTnI	0.0028	9.5	Допустими според препоръките	Level 3
Singulex hs-cTnI	0.0101	9.0	Допустими според препоръките	Level 4

Класификация на настоящите и високо-чувствителни cTn измервания според съществуващите критерии

Настоящи тестове в употреба	99th Percentile, ng/L	Imprecision at 99th Percentile, %	Classification According Imprecision	% of Detectable Values in Ref. Subjects
Beckman Coulter Access Accu (2nd)	40	14	Clinically	50%-75%
Abbott ARCHITECT	28	15	Clinically	<50%
Roche Elecsys 2010	<10	18	Clinically	<50%
Siemens Centaur Ultra	40	10	Guideline	<50%
Tosoh AIA II	<60	8.5	Guideline	<50%
Високо-чувствителни тестове				
Beckman Coulter hs-cTnI	**8.6**	**10**	**Guideline**	**>95%**
Abbott hs-cTnI	**3.8**	**10**	**Guideline**	**>95%**
Roche Elecsys hs-cTnT	**13**	**8**	**Guideline**	**>95%**
Nanosphere hs-cTnI	2.8	9.5	Guideline	75%-95%
Singulex hs-cTnI	10.1	9	Guideline	>95%

Сравнение на чувствителни и високочувствителни cTnI тестове на Abbott

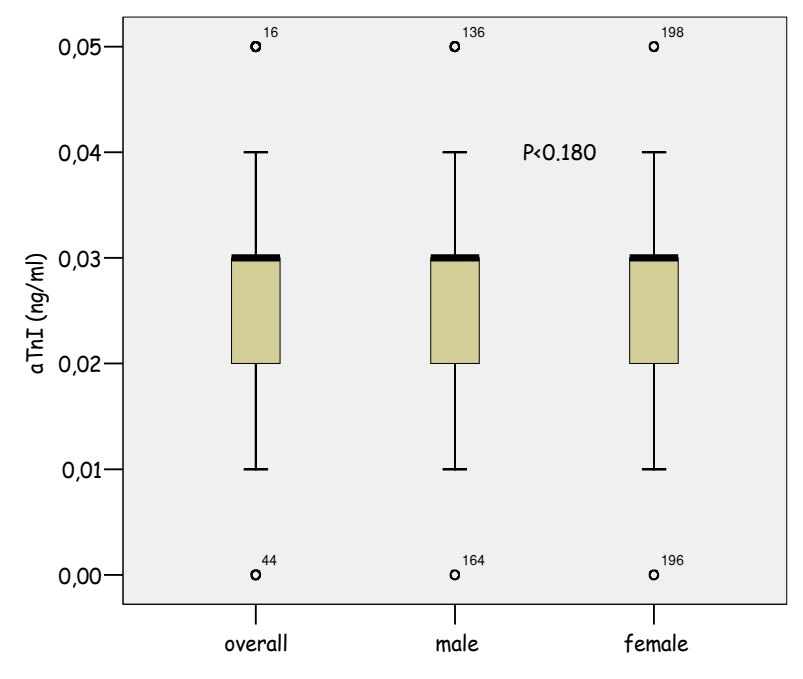
	Настоящи Abbott cTnI тестове	Нови Abbott hs-cTnI тестове
LoD	0.010 ng/mL (10 ng/L)	0.001 ng/mL (1.0 ng/L)
20% CV	0.023 ng/mL (23 ng/L)	0.0018 ng/mL (1.8 ng/L)
10% CV	0.055 ng/mL (55 ng/L)	0.0038 ng/mL (3.8 ng/L)
99th	0.030 ng/mL (30 ng/L)	0.026 ng/mL (26 ng/L)

Отношение cTn 10% CV : cTn 99-perc < 1.0

Аналитични изисквания за измерванията на hs cTn

- Необходимост от уеднаквени критерии за подбор на референтна група, определяща 99-ти персентил
  - включване на 300 "кардио" здрави лица
- Полово зависими стойности за 99-ти персентил само за hs cT анализи. Някои групи установяват по-ниски стойности при жените.
- Невъзпроизводимост от 10% на 99-ти персентил
  - Необходимост от подходящ качествен контрол на 99 персентил
- Резултатите за cTn трябва да се съобщават:
  - ng/L, pg/ml

Разпределение на стойностите на cTn I в референтна група здрави лица



Контроли (n=120)	Accu Tn I ng/ml
99 ° Percentile	0.05

Вариации в серия %	Вариации между серии %	Accu Tn I ng/ml
5.19	8.35	0,41 – 0.63
4.57	7.74	1,37 – 2.08
4.42	7.95	26.59 – 37.76
Функционална чувствителност	22%	0.039
Гранична стойност на неточност	10.2%	0.062

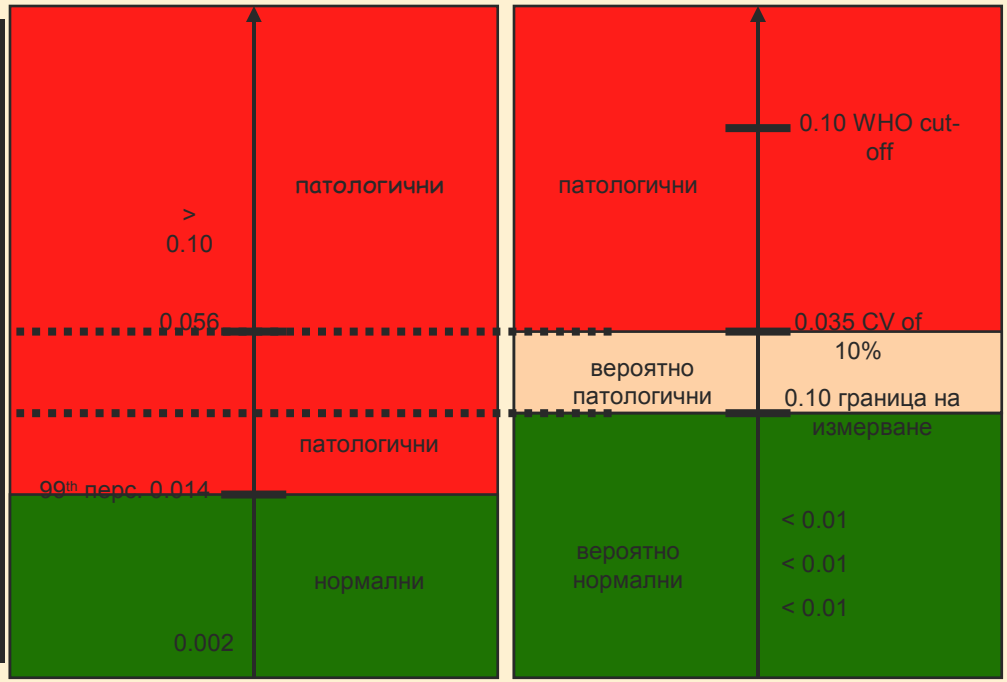
Paskaleva I., Dineva, D.;Evaluation of plasma reference limits for cardiac markers on Access-2. 18th IFCC - FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 7 - 11 June 2009 – Innsbruck

Фирма-апарат-тест (генерация)	*Граница на улавяне µg/L*	*cTn 99th perc µg/L*	*CV% - 99th perc*	*cTn с 10% CV µg/L*
Beckman Coulter Access Accu (2nd)	0.01	0.04	14	0.06

Клинична интерпретация на стойностите на hs cTn/взаимовръзка с причините

- по-високата чувствителност на hs cTn тестове води до установяване на стойности под 99-ия персентил, които отдиференцират рисковите пациенти

hs-cTnT (ng/ml)	Количествен маркер cTnT
100	Голям ОМИ
10	Среден ОМИ, тежък миокардит
1	Малък ОМИ, миокардит, БТЕ, септичен шок,
0.100	Микро увреди, миокардит, tako-tsubo, БТЕ, кардиогенен шок, СН, SAB
0.050 0,014	Микро увреди, миокардит, tako-tsubo, БТЕ, кардиогенен шок, СН, хипертонична криза, стабилна КАД
0.010	Стабилна ангина пекторис, СН, ЛВХ, ЛКХ
0.005	Здрави индивиди



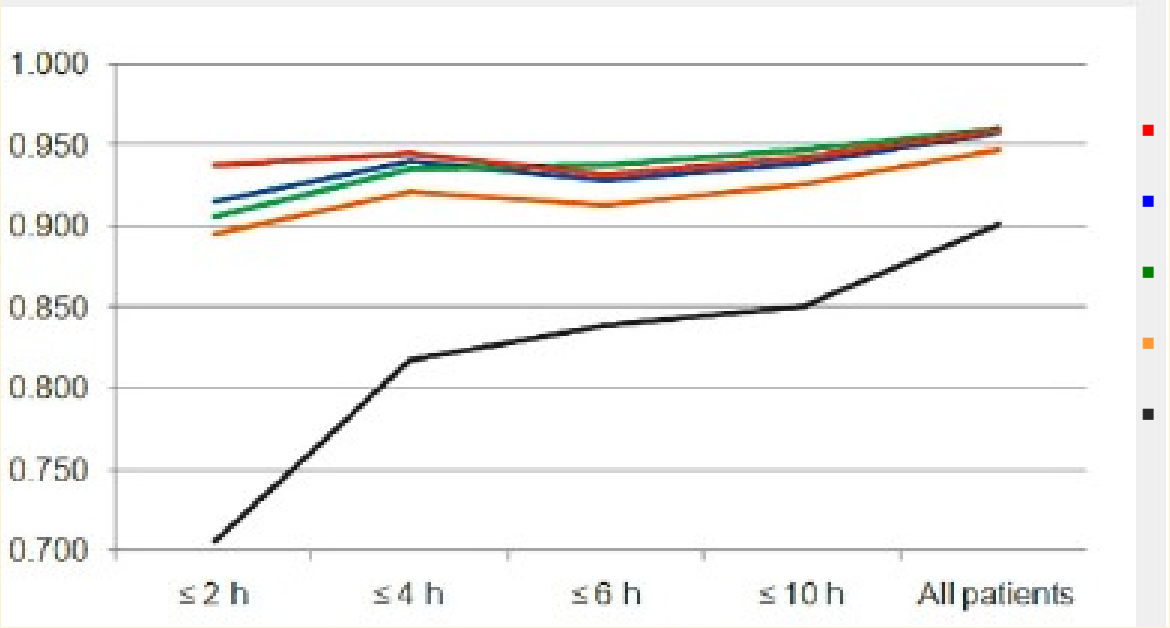
Предимства на "високо-чувствителните" тестове за cTn

- С увеличаване на чувствителността на методиката за определяне на cTn, се отдиференцират все повече пациенти с повишен риск↑, дори при стойности под 99-ия персентил.

- Тестове с подобрена аналитична чувствителност установява отклонения от стойностите на cTn във 50-75% от първоначално взетите проби при ОМИ.

Диагностичната категоризация на ОИМ с новите hs cTn тестове

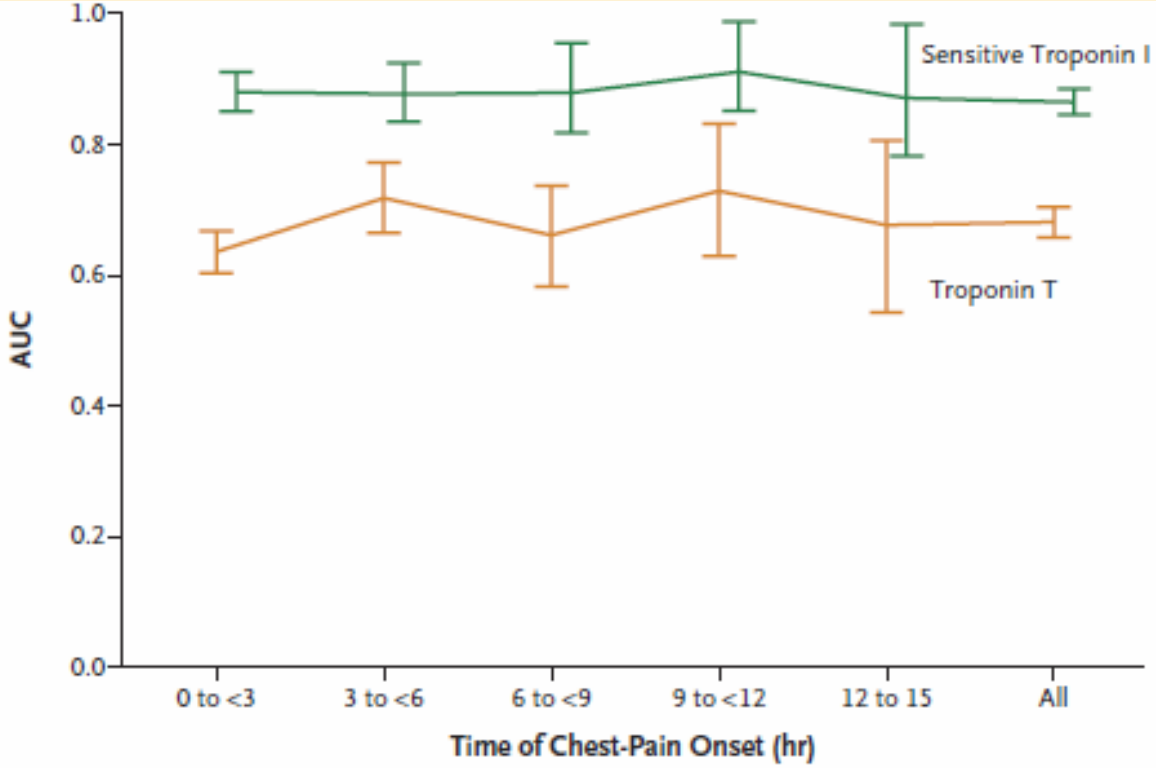
Изглежда тези тестове ще повишат с 15% откриваемостта на ОМИ



- Siemens cTnI Ultra
- Abbott cTnI Architect
- Roche hs cTnT
- Roche cTnI
- 4-та генерация cTnT

Диагностична надеждност, изразена като площ под ROC кривата при ОИМ – сравнение на настоящите измервания на cTnT с високо-чувствителни (hs) cTn

Ранна диагноза на ОИМ с hs cTnI



Diagnosis of AMI (no.)	227	97	44	29	17	528
Single Determination (no.)						
Sensitive troponin I >0.04 ng/ml	184	100	38	32	25	534
Troponin T >0.03 ng/ml	81	56	19	21	12	305

Вероятно повече случаи на ОИМ ще бъдат диагностицирани в рамките на 3 часа

Дефиниране на динамична промяна на стойностите на cTn

- Установяването на различия в няколко поредни измервания на hs-cTn (при постъпване, на 3-ти и 6-ти час след постъпвнето);
  - Определяне делтата на промяната: използва се фиксирано време (напр. 3 часа, T_0 или $T_{3часа}$)
  - По-голямата промяна доказва ОМИ

- Установената промяна може да бъде съобщена като:
  - Относителна стойност %
  - Абсолютна стойност ng/L

Относителна промяна на hs-cTn при диагнозата на ОМИ

- Измерва се % промяна на cTn във времето (при постъпване и 1-6 ти h)
- Промяната в % следва да надхвърля биологичната и аналитична вариации на измерването.
- ⩾20% отн промяна при ОМИ
- Намалява чувствителността и повишава броя на лица с повишен риск.
- Големината на %промяна зависи от времето при взимане на кръвните проби

Абсолютна промяна на hs cTn и диагнозата на ОМИ

- Абсолютната промяна на концентрацията на cTn при постъпване и на 2-ри/3-ти час.
- Не зависи от изходните стойности на cTn при постъпването.
- При ниски стойности на cTn относителната промяна ще варира силно.

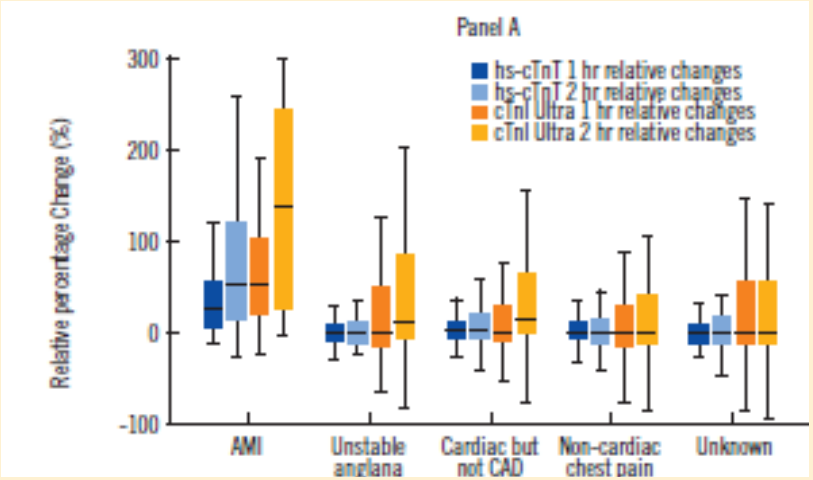
Времеви интервал	Изходна стойност на hs cTn	0 -3-ти час	0-6-ти час
Критерии на разликите	>0.02 ng/ml	0.02 ng/ml	0.03 ng/ml
Чувствителност	93%	90%	93%
Специфичност	91%	98%	97%

Сравнение на относителната и абсолютна промяна на cTn при използване на hs- тестове

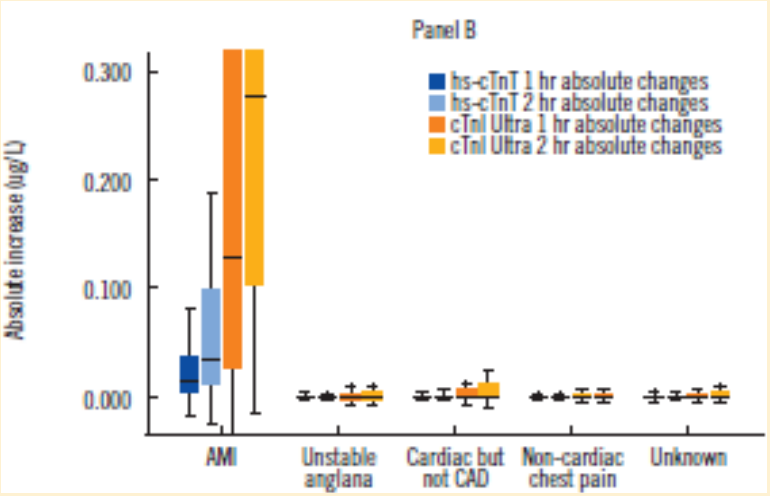
hs Cardiac Troponin T		
Времеви интервал	**Подход**	**ROC AUC [95% confidence interval]**
При постъпване	Абсолютна промяна	0.93 (0.90 - 0.96)
Делта на 1-h	% относителна промяна	0.66 (0.60 – 0.72)
При постъпване	Абсолютна промяна	0.95 (0.92 – 0.98)
Делта на 2-h	% относителна промяна	0.76 (0.70 – 0.83)
cTnI-Ultra		
Времеви интервал	**Подход**	**ROC AUC [95% confidence interval]**
При постъпване	Абсолютна промяна	0.94 (0.91 – 0.97)
Делта на 1-h	% относителна промяна	0.64 (0.59 – 0.69)
При постъпване	Абсолютна промяна	0.95 (0.91 – 0.99)
Делта на 2-h	% относителна промяна	0.72 (0.66 – 0.79)

Използването на абсолютна промяна от 6 или 8 или 10 ng/L е по-добър предиктор от процентната промяна.

Сравнение на относителната и абсолютна промяна на cTn при ОМИ



Относителни промени на hs cTn в ранната диагноза на ОМИ



Абсолютни промени на hs cTn в ранната диагноза на ОМИ

Каква стратегия при промяна в cTn?

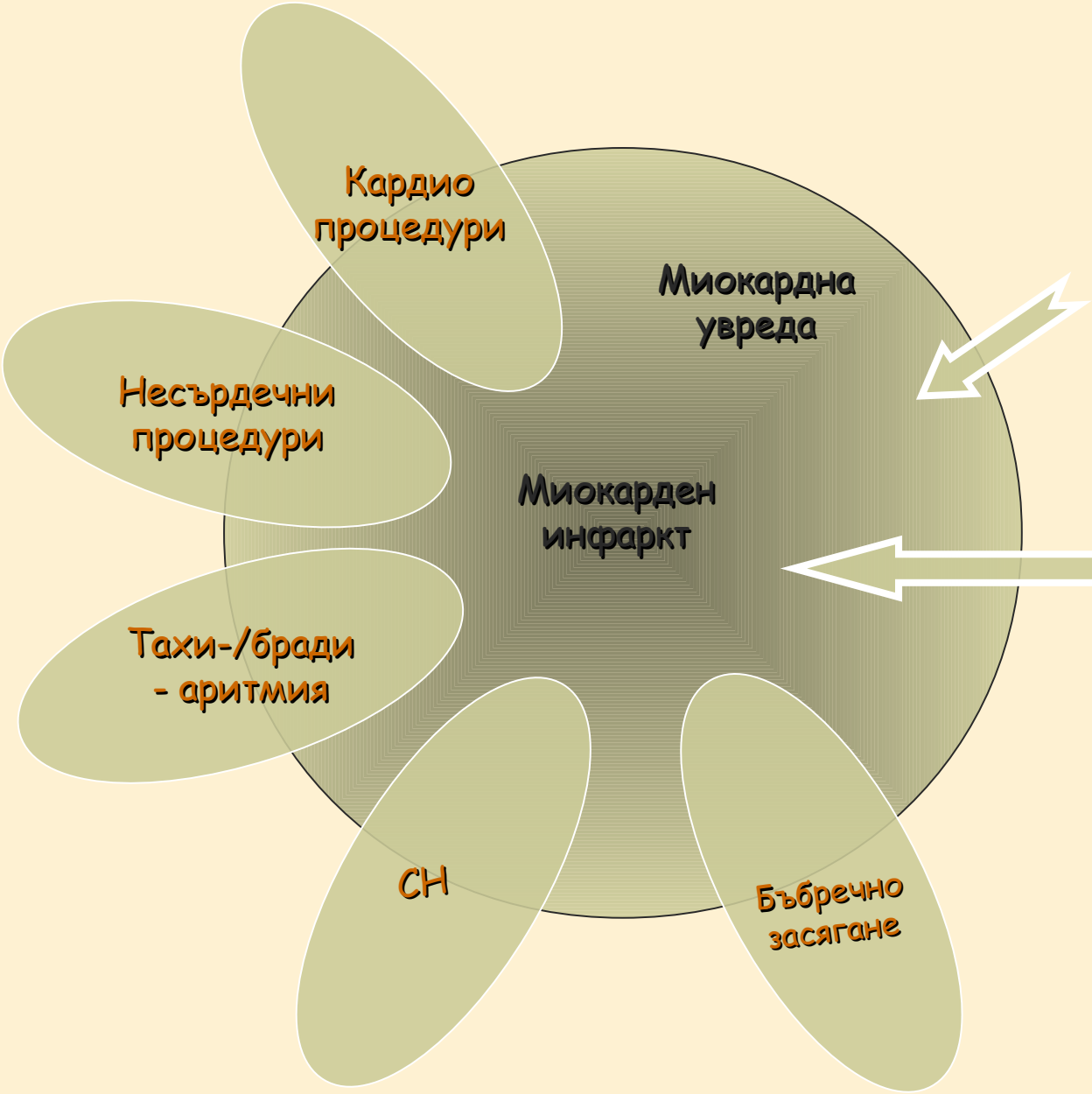
- В дългосрочен план – наблюдавано повишение, може да се дължи на хронично повишение при болни със стабилна ангина
- В краткосрочен план – парадигмата е над 99-ти перс на ГРФГ като повишение над 20% се счита за диагностичо. При ниски стойности обаче трябва да бъде оставено на лабораторията за интерпретация.

Повишаване на сърдечни тропонини

- С увеличаване на чувствителността на тестовете за cTn, определен кръг патологични състояния биха довели до повишение в стойностите на cTn, не само исхемичната увреда.

- Всяка една увреда на кардиомиоцитите, води до освобождаването им в циркулацията.

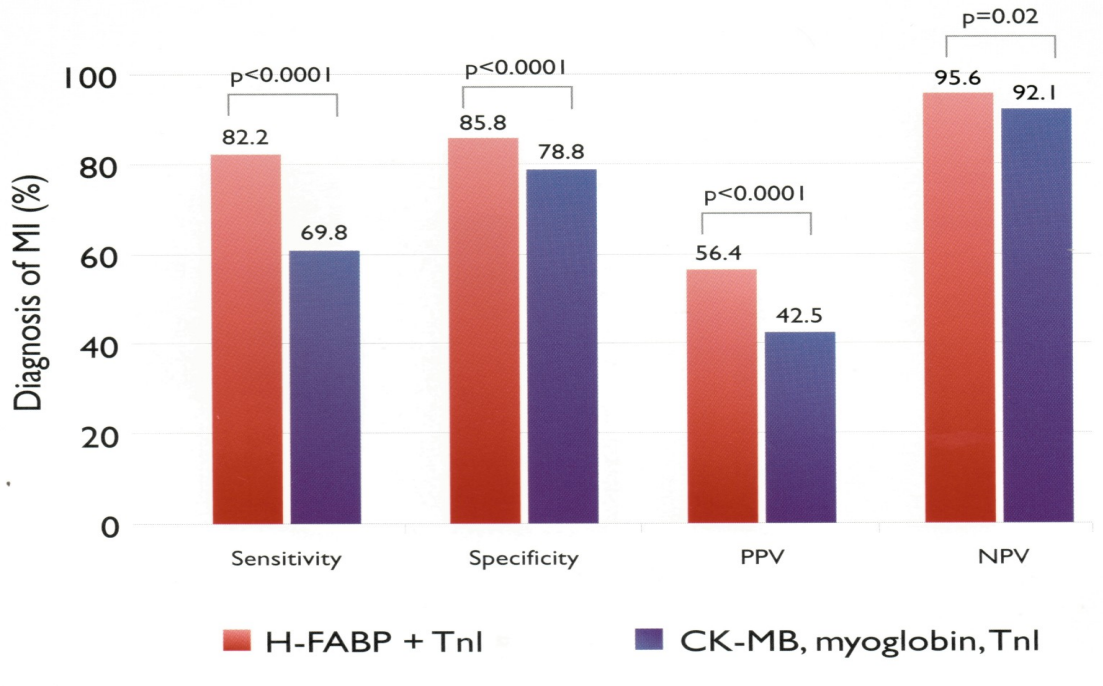
Повишаване на сърдечни тропонини



Миокардна увреда с клетъчна смърт и увеличение на с Tn

Клинични доказателства за остра миокардна исхемия с покачване и/или намаляване на cTn

Диагностична стойност на комбинацията H-FABP и hs cTn



- Повишава се чувствителността и отрицателната предиктивна стойност

Комбинацията H-FABP и hs cTn за отхвърляне на ОМИ

Тестове	Разграничителна стойност cut-off	Чувствителност	Специфичност	PPV	NPV
H-FABP& hs TnT & ECG	95th перс = 2.5 ng/ml 99th перс = 14 ng/mL ECG	99.1%	59.3%	35%	99.7%

48.8% отхвърлен ОМИ на 0h

	NPV за ОИМ (%)			
Време от началото на симптомите	**0-3 h**	**3-6 h**	**6-12 h**	**12-24 h**
H-FABP	93	97	98	99
cTnI	92	95	97	99
H-FABP + cTnI	94	98	99	100

Body et al. Acad Emerg Med 2012 Keller et al. JAMA 2011

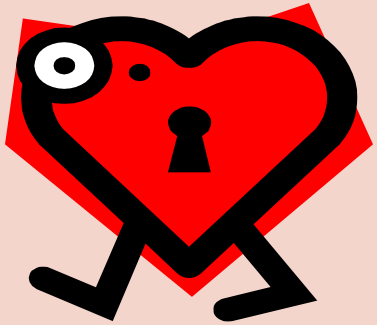
Обобщаване на cTn анализи при ОМИ

- Кръв се взима при постъпването и 3 – 6 h по-късно;
- Следващо взимане на кръв след > 6 часа:
  - Изява на нов исхемичен епизод;
  - Когато не е известно началото на симптомите;
- ОМИ се доказва при:
  - Покачване и/или намаляване на cTn с поне една стойност над 99-ти персентил (свързано с клинични и диагностични предтестови находки);
  - Този модел на покачване или спадане на cTn може да липсва, ако пациента постъпва късно след клиничните симптоми, близо до пика на кривата на измерване cTn.
- Нивата на cTn остават повишени до 2 седмици
  - Малки миокардни лезии водят до покачване или спадане в рамките на 24 до 36 часа.
- Повишаването стойностите на cTn в отсъствието на исхемия трябва да насочва към друга диагноза, свързана с миокардна увреда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Новите hs-cTn променят диагностичната категоризация.
- Използването на hs-cTn увеличава честотата на диагностицираните ОМИ.
- Намаляването на прага за улавяне на с Tn и новото класифициране на пациенти в групата на ОИМ, подобрява рисковата стратификация и клиничния изход (самостоятелно и/или с BNP/NTproBNP)
- Намаляване на фалшиво позитивните резултати от hs-cTn в комбинация с H-FABP

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО !



Преданалитични и аналитични проблеми при hs cTn

- Хемолиза, може значително да отклони резултатите – спазване на правила:
  - Повишаване на стойностите на hs cTnI
  - Намаляване на стойностите на hs cTnI
- Наличие на хетерофилни кръстосано реагиращи Ат – проблем при ELISA тестове
- Макротропонини
- Необходимост от високочувствителни апарати