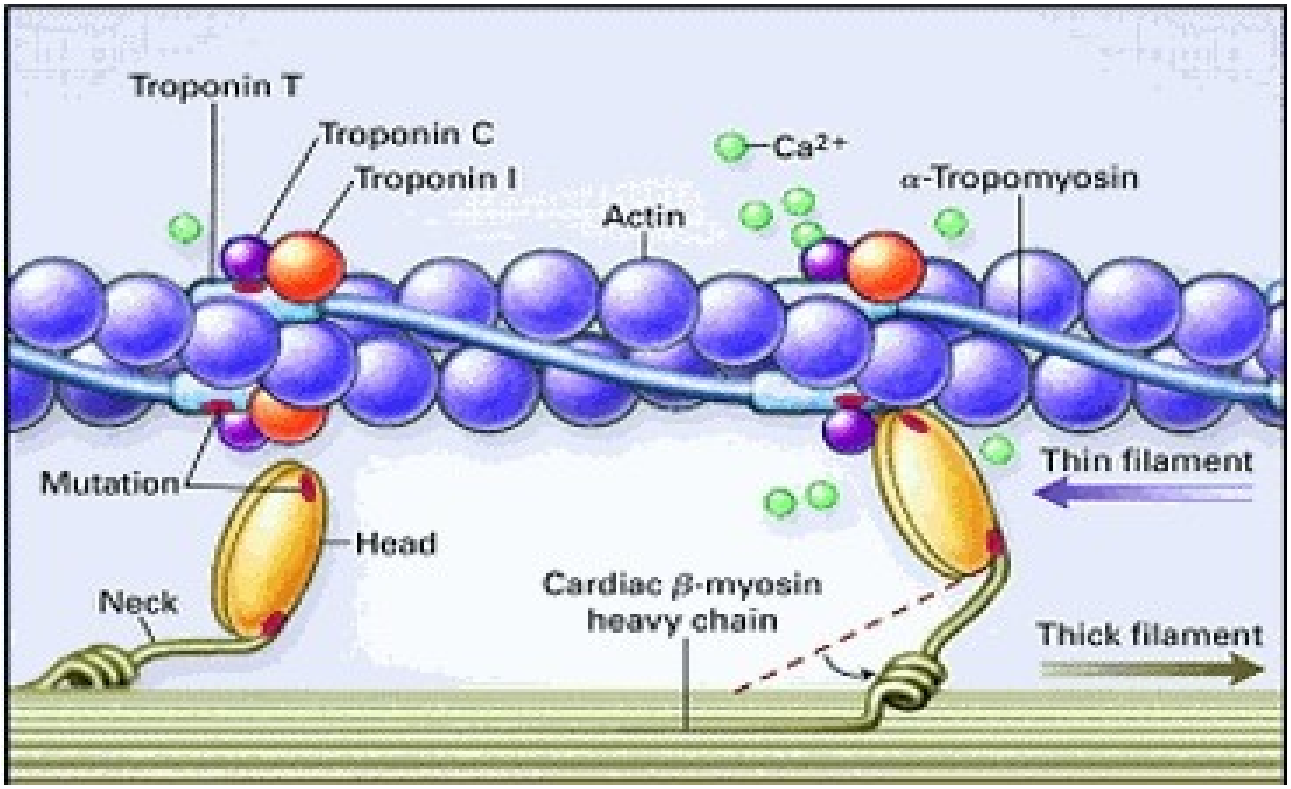
A kardiális troponin értékelése sürgősségi betegellátásban



Dr. V. Oláh Anna, Debreceni Egyetem OEC, LMI

Sürgősségi osztályon jellemző tünetek és biomarkerek

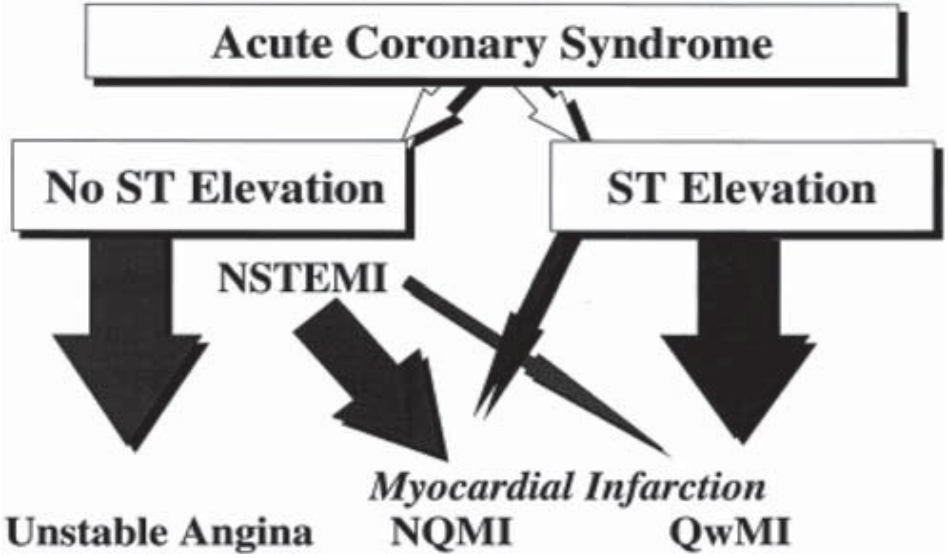
- **Akut coronaria sydroma : ACS**
  Troponin (I,T), CK-MB, myoglobin, hs-CRP, NT-proBNP

- **Akut tüdő embolia**
  D-Dimer

- **Dekompenzáció, szívelégtelenség**
  NT-proBNP

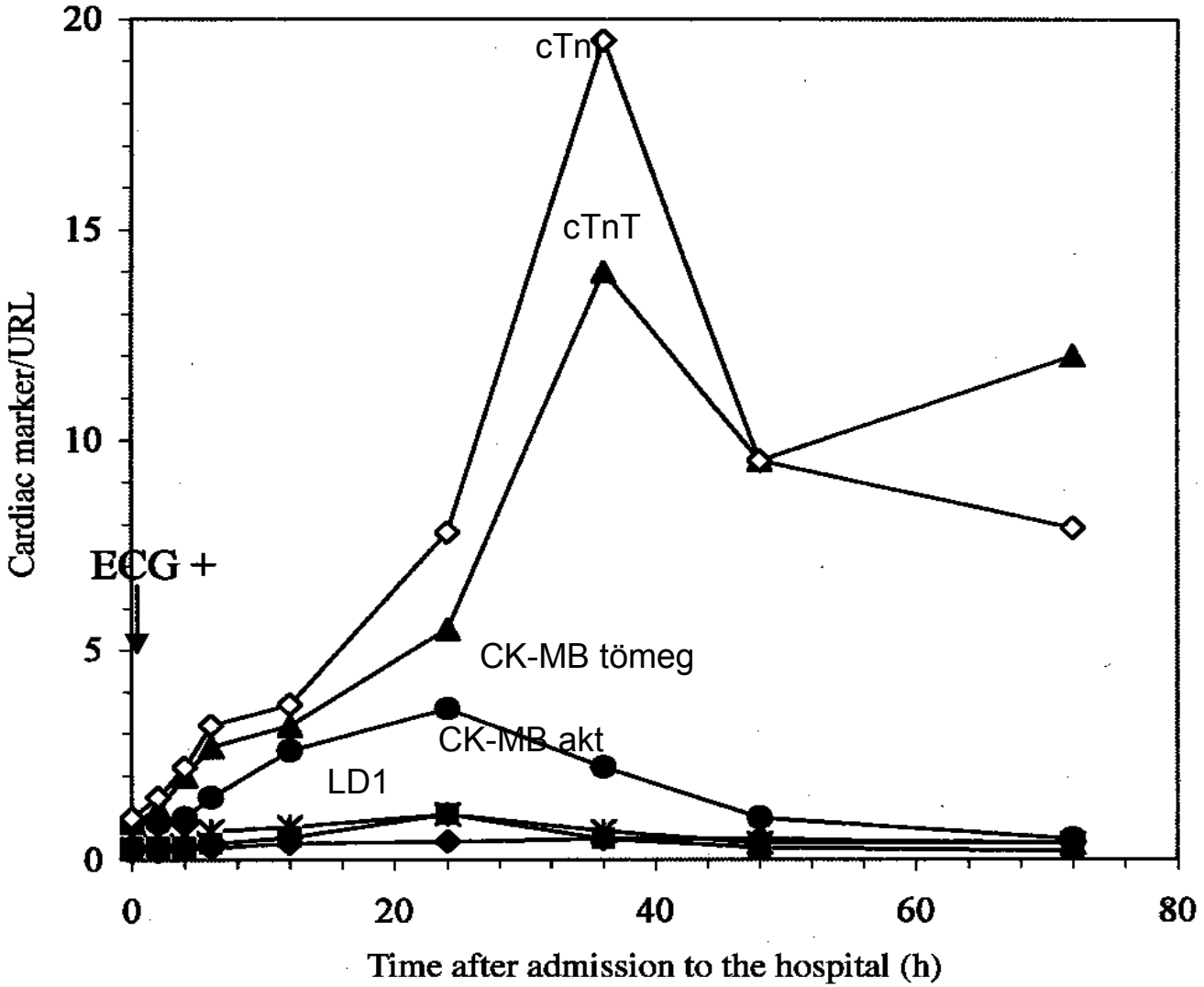
- **Szepszis, szeptikus shock**
  - PCT, CRP, IL-6 (korai diagnózis)
  - NT-proBNP, TnT, TnI (rizikó becslés)

Akut coronaria betegség



(O.Hetilap. 2009,43, Hadarits F.)

CCLM(2000)38/3, 187-197.



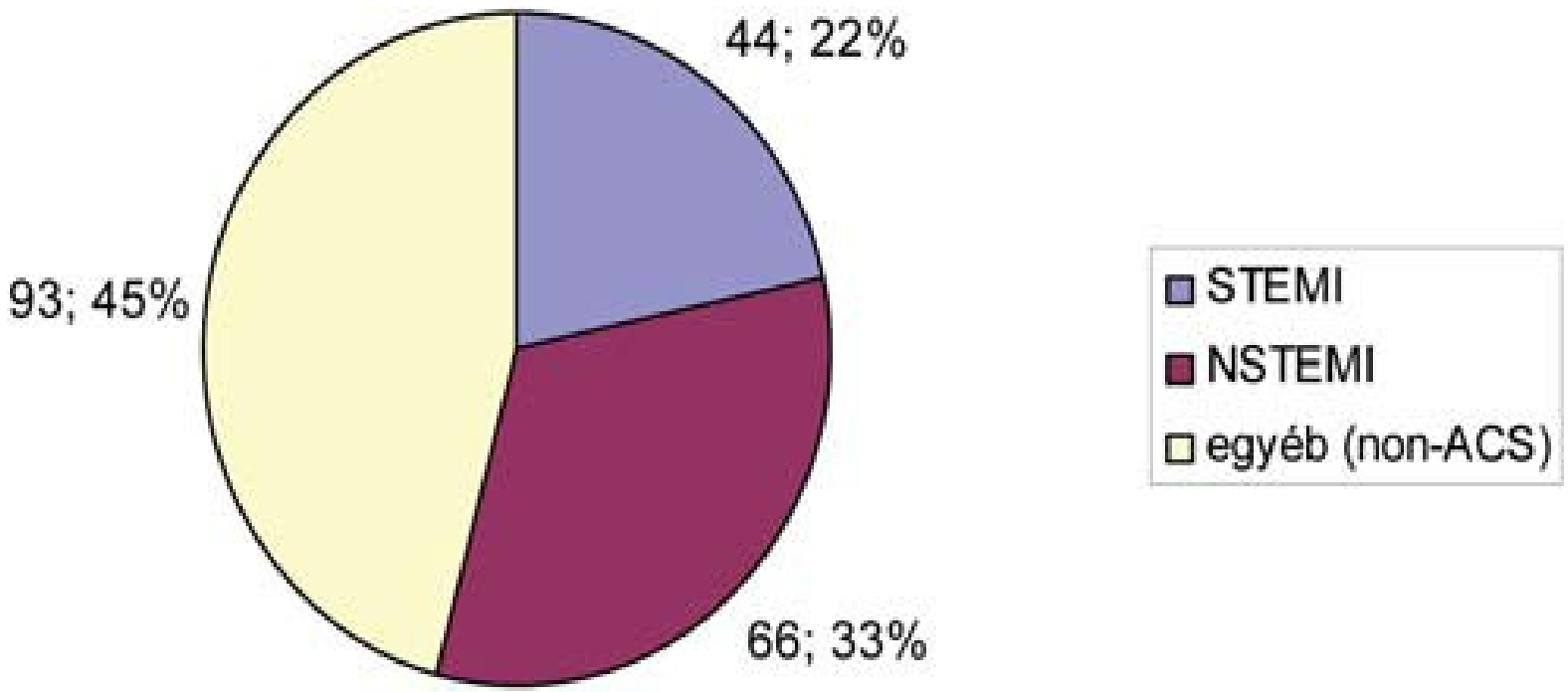
Enyhe **szívizomkárosodással, normál enzim aktivitással felvett beteg. Mellkasi fájdalma ekkor nem volt, de kardiális markerei nőttek**. Thrombolízis: 4. órában.

MLDT szakmai irányelv az ACS biomarkerekről (2010)

Kardiális markerek	Nem ajánlott biomarkerek
cTnI	Össz-CK
cTnT	GOT
Myoglobin	LDH
CK-MB mass	alfa-HBDH

Troponin-pozitív betegek diagnózis szerinti megoszlása

STAT TnT Architect TnI és Roche *(O.Hetilap. 2009,43, Hadarits F.)*



2009: Mellkasi fájdalom WHO szerinti Tn küszöbértéke időfüggő, nehéz megadni

-Ha a normál cutoff <30 ng/L 3-9 ó hsTnT szenzitivitása:100%, de specificitása csak ~77%

-**Ha ITO-ra felvétel utáni 3-12 ó cutoff ~100 ng/L** szenzitivitás. 83-100%, **specific. ~100%**

Egyéb osztályon krónikus myocardiális károsodás miatt: sok „álpozitív" TnT (AMI, ACS nincs).
Ezek korábban egypontos mérésen alapultak.

Nem akut kardiális okok az emelkedett TnT mögött

(Hadarits F. O. Hetilap. 2009,43)

- *Ok Esetszám (összesen 93 eset)*

- Súlyos szívelégtelenség 22
- Supraventricularis tachycardia 4
- Myocarditis 2
- Pericarditis 1
- Reanimáció utáni állapot 8
- Politraumatizált 2
- Sokk 2
- Terminális állapot 3
- Respirátorkezelés 8
- Dekompenzált COPD 6
- Pulmonalis embolia 2
- Stroke 8
- Subarachnoidealis vérzés 1
- Szepszis 5
- Akut has 3
- Pancreatitis 1
- Veseelégtelenség, uraemia 9
- Gyomorvérzés 3
- Daganat 3

Myocardialis infarktus definíciója (2009)

Joint ESC-ACCF-AHA-WHF Task Force

- **Myocardial necrosis:**
  Egy szívizom biomarker (lehetőleg troponin) <u>időbeli változását</u> észlelik (nő/csökken), legalább <u>egyszer a 99 percentil felett</u> van.

- **Myocardialis ischemia bizonyítható klinikailag ezek <u>egyikével</u>**

- **Ischemia tünetei:**
- **ST-T vagy LBBB jelek megváltoznak**
- **Új Q-hullámok megjelenése-EKG**
- **Leképezéssel** bizonyítható **elhalás a myocardiumban**
- Újonnan diagnosztizált betegnél **falmozgási zavar**

- **Ajánlott Tn TAT 1ó: vérvételtől eredményig v. POCT bevezetése**

2009-től újabb Tn tesztek: TnT Stat, hsTnT, hsTnT Stat

- TnT Stat: reakcióidő 18p helyett ~9 perc,
- hsTnT : komponensek ua, Ab1 és Ab2 ~2x több a reagensben mint 2007 előtt
- 2010: hsTnT Stat. **Mérési t: 3-10 000 ng/L** Normál tartományban is mérhető a TnT

- Roche 2011-től csak hsTnT-t forgalmaz (Cobas e411, e611) - másként kell értelmezni!

- Az új hsTnT-STAT CV<10% kritériumnak megfelel 13ng/L-től, régebbi tesztek általában nem

- **hsTnT várható érték:** 533 egészséges önkéntes 99 percentiles értéke ~14 mg/L
- **Nagy a normál csoportban várt érték becslési hibája (SEM), 95 % konfid. interv:12,7-24,9ng/L→ normál kardiovasc. rizikó :< 30ng/L**

Saját vizsgálataink

- 2010. júl. 2. hetében 108 belklinikai betegtől (130 minta) kértek cTnT-t. Medsol lelet: egyik sem volt AMI

- Normál cTnT <30 ng/L 100 eset
- Kis kockázat: 30-66 ng/L 14 eset
- Közepes kockázat: 67-99 ng/L 9 eset
- Nagy kockázat >100 ng/L 7 eset

ebből GFR< 40ml/p, (4 beteg)

Mi a hsTnT diagnosztikai értéke?

Tn I és TnT specificitása vesebetegekben

Clin Chem Lab Med 1998; 36(2):87–92

- 85 vesebetegben vizsgálták a TnI-t és TnT-t
  (n:CKD 23, peritonealis dialysis 20, hemodialysis 42).
- Kizárási kritérium: AMI, szívritmuszavar, májbetegség, tumor, megerőltető edzés, fiz. munka izomkárosodás, izomgyörccsel járó roham, myositis, rhabdomyolysis.

- **Vesebetegekben TnI** specificitása : 96 - 100 %

- **Vesebetegekben (Crea > 150 µmol/l) TnT** specificitása 96 % (cutoff :100ng/L)

  - specificitás 75 % - short-term hemodialysis < 1 év
  - specificitás csak 46 % - long-term hemodial. > 1 év !
  - Szoros korreláció a hemodialízis időtartama és TnT értéke között ($p < 0.04$)

- Uremiás myopathia okozhatja a magas TnT-t hemodialízis esetén.

Vesebetegek klinikai adatai cardiovascularis eseménnyel és anélkül

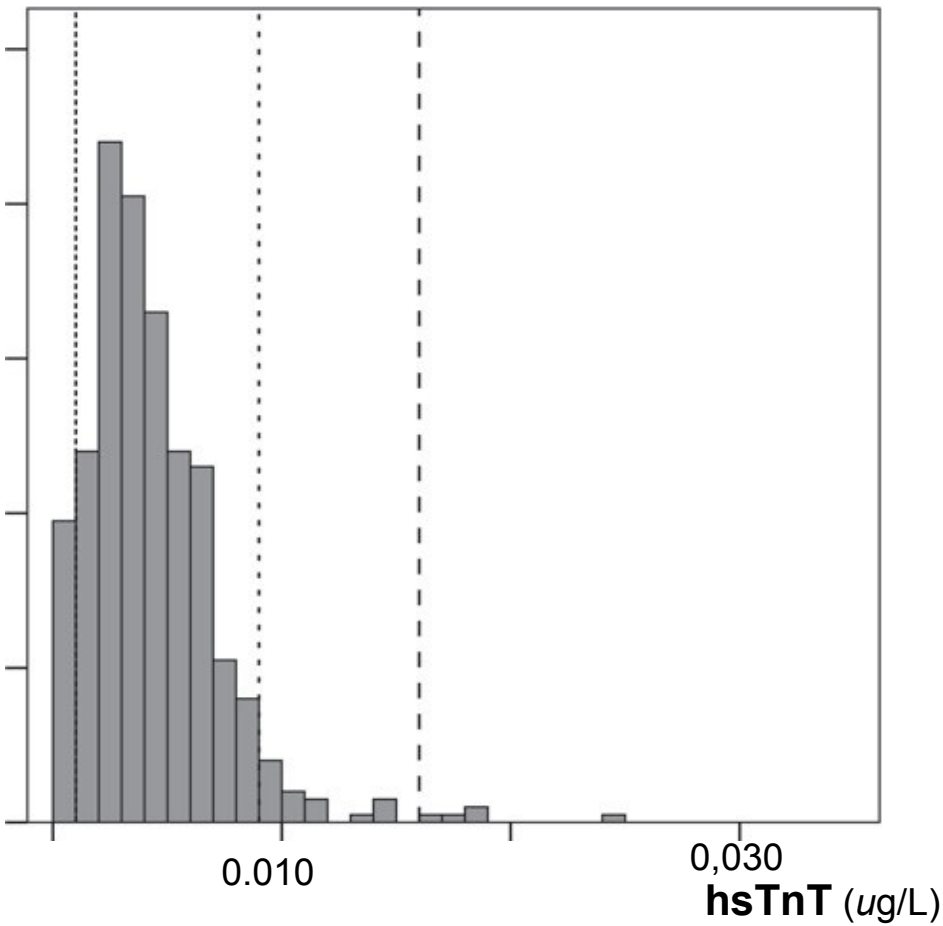
Am J Kidney Dis (2004) 846-53.

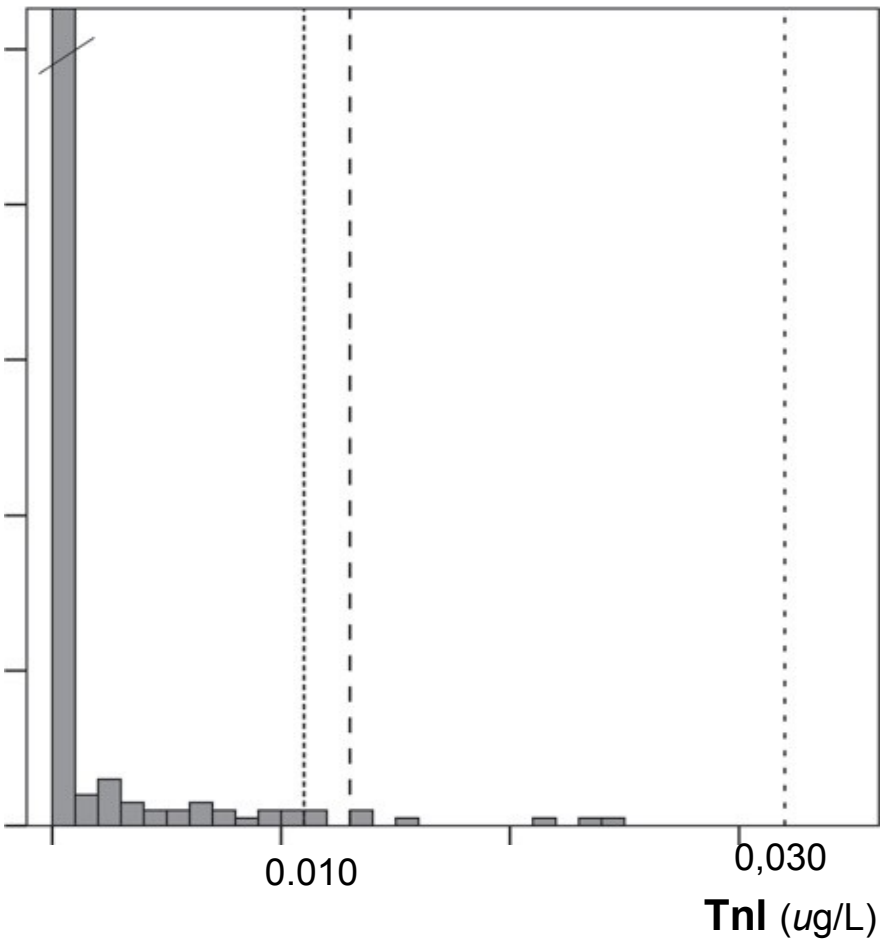
	With Events (n = 20)	Without Events (n = 108)	*P*
Age (y)	78 (57–85)	68 (23–87)	0.000
No. of antihypertensives	2.6 ± 1.0	1.9 ± 1.2	0.030
LVH (yes/no)	10/10	14/94	0.000
cTnT level (high/normal)	13/7	7/101	0.000
GFR (mL/min)	24.7 ± 8.9	36.6 ± 13.5	0.002
Pulse pressure (mm Hg)	78.1 ± 17.7	68.2 ± 20.7	0.040
CK-MB mass /ng/mL)	2.6 (0.4–6.9)	2.0 (0.1–9.9)	0.099
Hemoglobin (g/dL)	12.3 ± 1.7	13.4 ± 1.7	0.013

CV eseményeknél gyakoribb a magas Tn, de anélkül is előfordul (kor, GFR, hypertonia stb).

Van-e és mennyi a „normál” Tn érték?

Hs-TnT and TnI in the reference population. Jacobs, Ann Clin Bioch. 2009;46:283–290.





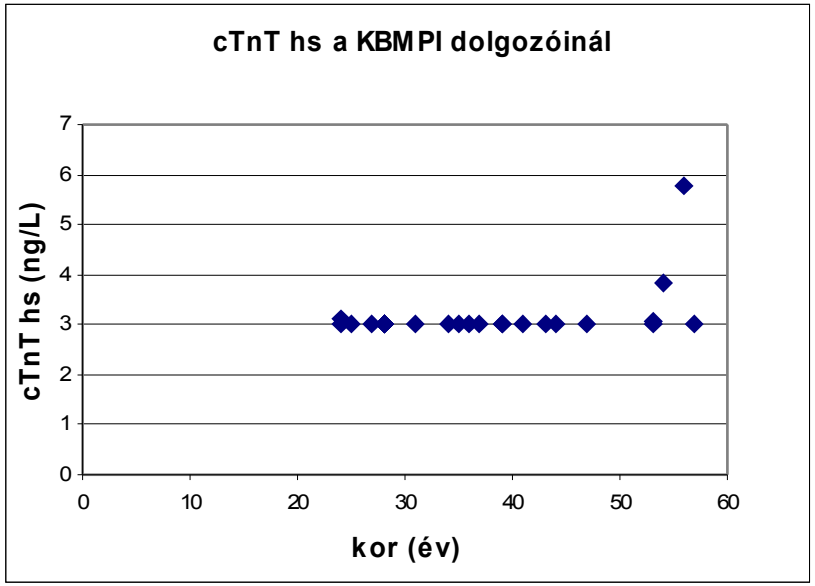
A szerzők javaslata vesebetegek Tn értékének interpretációjára

(*Jacobs, Ann Clin Bioch. 2009;46:283–290)*

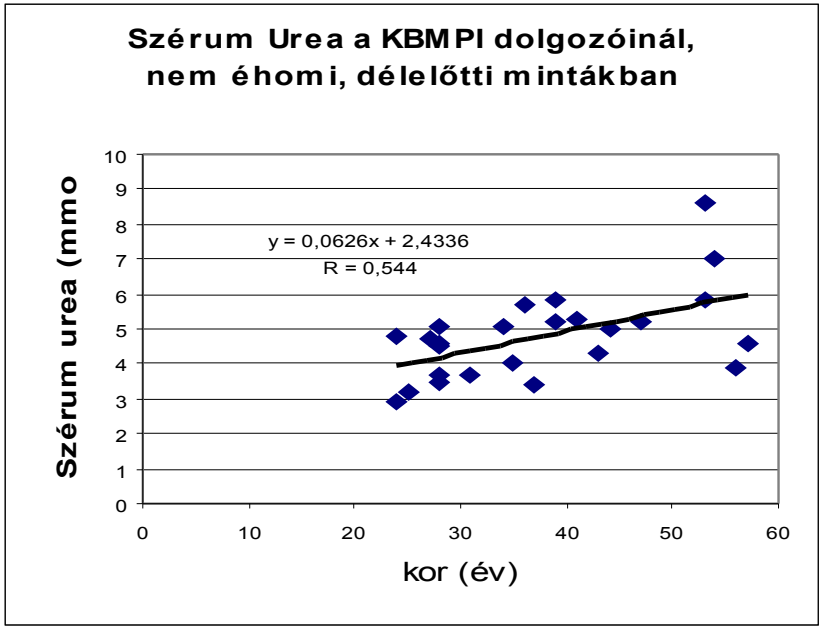
- TnT lehet **emelkedett, de nem nő stabil állapotú vesebetegben**.
- A TnT időbeli növekedését **szívizom-károsodásnak kell tekinteni** (mikroembolizáció, plakk ruptura).
- Társult **szív- és érbetegség** (szívelégtelenség, hypertensio, idős kor, tumor, DM, krónikus vesebetegség) **emeli mindkét Tn-t**
- Tartósan emelkedett TnT jelzi a magasabb **cardiovascularis rizikójú betegeket.**
- TnT eszköz **a magas CV rizikójú betegcsoport azonosítására.**

Fontos: melyik rizikó csoportra, melyik cutoff alkalmazható!

Vesefunkció és hsTnT 25 egészséges egyénnél



TnT átl.~det.lim:3 ng/L (SD:0,57)



cTnI meghatározása szérumból Pathfast készülékkel

Elv: CLEIA mágneses mikropartikulák felszínén humán cTnT elleni Ab- ALP enzimmel jelölve.

1. lépés : szérum + mágneses Ab immunkomplexet képez, melyet elválasztunk.

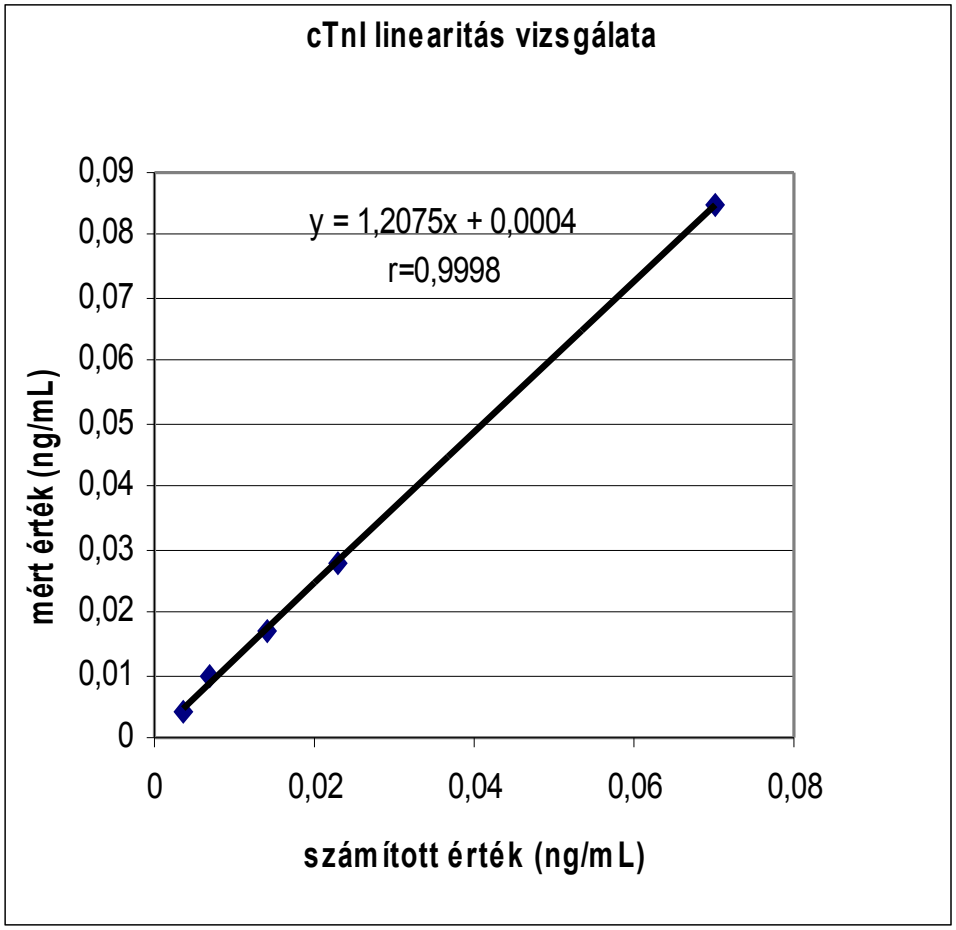
2. Mosás: nem kötött anyagok eltávolítása

3. lépés: szubsztráttal inkubálva, a termék kemiluminescens jele ~ se TnI cc-val

Mintakezelés: fibrinmentes se/plasma, 4 ó-n túl -20C-on tárolható. Ismételt fagyasztás nem javasolt.

Kalibrálás:ritkán kell. Cal1 és Cal2 hígítását a készülék végzi, vonalkódos beolvasás, mestergörbe

QC: nagyon stabil, 2 hónapig nem volt ismétlés emiatt.



Gyártó: alsó mérési h: 14 ng/L (funkc.)
Vak-határ ez alatt. Lin felső h: 50 000ng/L.
Normál < 20 ng/L itt a CV<10%.

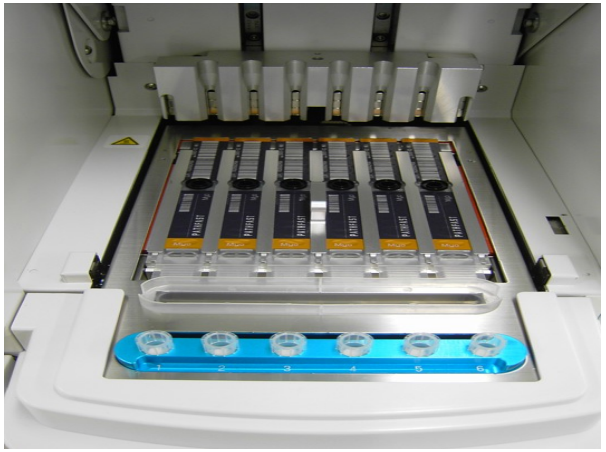
TnI meghatározás jellemzői (Pathfast)

Mérési tart: 20-50 000ng/L széles
Alsó mérési határán a CV<10%- megfelel a kardiológiai útmutatóknak

Lineáris mérési tartomány 3 ng/L-től.

Mérési idő: 18 perc (TnT STAT 2x gyorsabb)

Kezelése egyszerű, egyszerre 1- 6 minta teljes vér/se mérése indítható el, ha van.
Egészséges felnőttnél várható TnI < 20 ng/L (99 percentil 363 egyénre)



6 csatorna: Tn I, Myo,CK-MB, ProBNP
D-dimer, hs CRP, ß-HCG közül választható

Kész reagensek külön cartridge-ban, nincs veszteség, gyors, biztonságos kezelés

6 beteg 6 különböző tesztje futhat egyszerre

cTnI rutin analitikai varianciája (Pathfast)

Liquichek Plus Contr.level 1	TnI (ng/L)
Céltartomány:	**45-95**
Célérték:	**70**
1	67
2	89
3	87
4	85
5	87
Átlag:	**83**
SD:	**1**
Rutin hiba CV %:	**10,9**
Bias %:	**118,6**
Sorozaton belüli (opt.) hiba:	**2,8-3,7%**

Vizsgálatok költsége:	**OEP pont**
Tn-I	**1986**
Tn-T	**2147**
(Myoglobin	**1879)**
CK akt.	**116**
CK-MB akt.	**223**
(CK-MB tömeg	**2683)**

Sürgősségi analizátorok: 10% CV, vs. 99 percentil

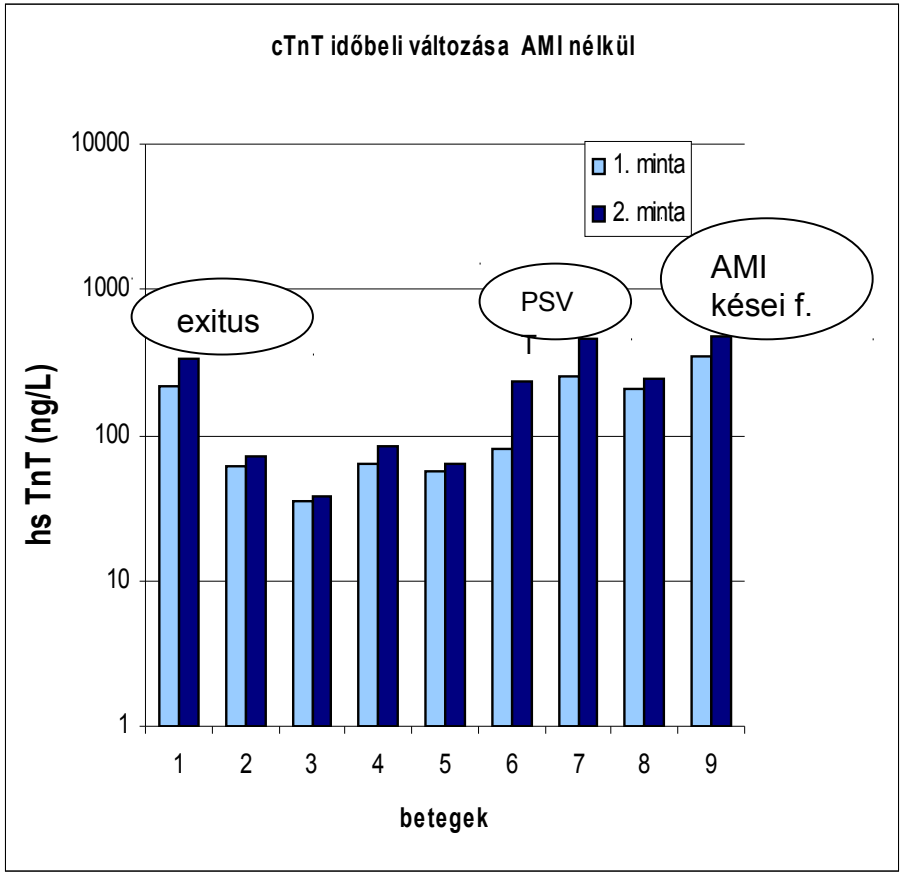
Company/platform/assay[a]	99th percentile, μg/L	10% CV, μg/L	Acceptance designation
Abbott AxSYM ADV	0.04	0.16	Not acceptable
Abbott Architect	0.028	0.032	Clinically usable
Abbott i-STAT	0.08	0.1	Clinically usable
Beckman Access Accu	0.04	0.06	Clinically usable
bioMerieux Vidas Ultra	0.01	0.11	Not acceptable
Innotrac Aio!	0.025	0.06	Clinically usable
Inverness Biosite Triage	<0.05	NA[b]	NA
Inverness Biosite Triage (r)	0.056	NA	Clinically usable
Mitsubishi PATHFAST	0.029	0.014	Guideline acceptable
Ortho-Clinical Diagnostics Vitros ECi ES	0.034	0.034	Guideline acceptable
Radiometer AQT90	0.023	0.039	Clinically usable
Response Biomedical RAMP	<0.1	0.21	Clinically usable
Roche Elecsys 2010	<0.01	0.03	Clinically usable
Siemens Centaur Ultra	0.04	0.03	Guideline acceptable
Siemens Dimension RxL	0.07	0.14	Clinically usable
Siemens Immulite 2500 STAT	0.2	0.42	Not acceptable
Siemens Stratus CS	0.07	0.06	Guideline acceptable
Siemens VISTA	0.045	0.04	Guideline acceptable
Tosoh AIA II	<0.06	0.09	Clinically usable

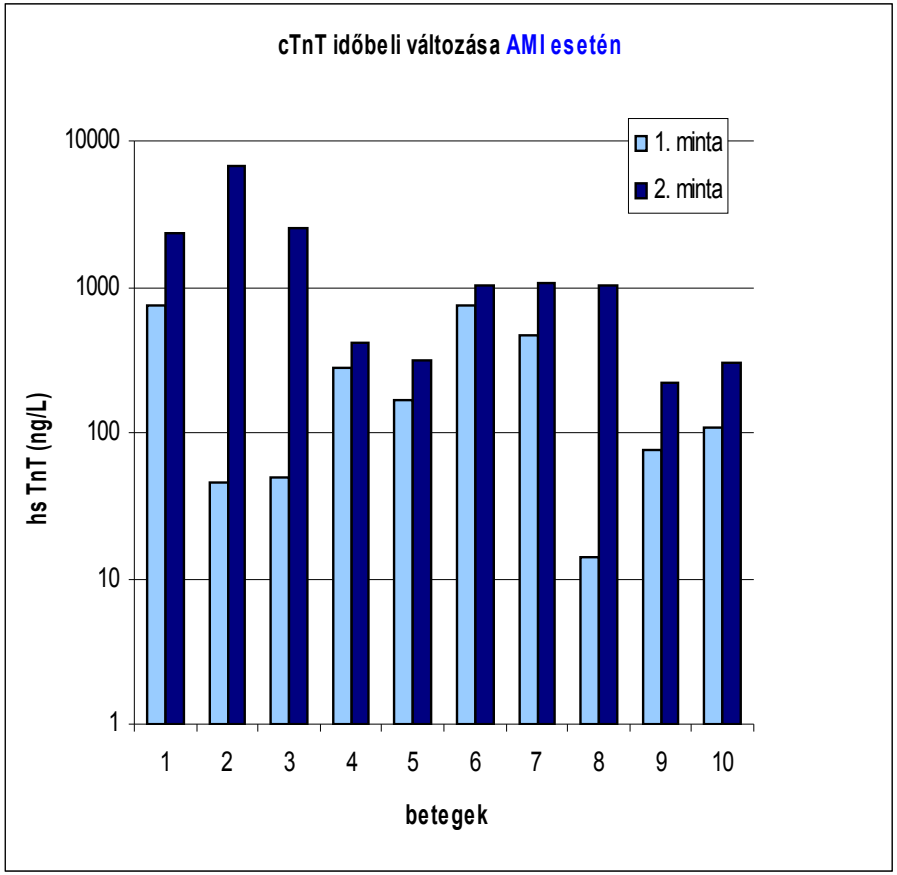
						(No in US)	
	20		80	16.5	100	Yes	C: 41-49, 88-91; D: 28-39, 62-78
	50		NAD	NA	NA	No	C: NA; D: 27-40
	10		NAD	17.0 (at 20)	NA	No	NA
u	10		40	14.0	60	Yes	C: 41-49; D: 24-40
	10		10**	27.7	110	No	C: 41-49, 22-29; D: 87-91, 7B9
AST	8		29	5.0	14	No	C: 41-49; D: 71-116, 163-209
S	7	12	34	10.0	34	Yes	C: 24-40, 41-49; D: 87-91
nI		9.5	23	17.7	39	NA	C: 41-49, 190-196; D: 137-149
nT		10	17	15.2	25	NA	C: 125-131; D: 136-147
	30		NAD	18.5 (at 50)	210	No	C: 85-92; D: 26-38
	<50		NAD	NA	NA	No	C: 125-131; D:136-147
T (4th gen)	10		NAD	NA	30	Yes	C: 125-131; D:136-147
TnT		5	14	10.0	13	NA	C: 125-131; D: 136-147
2 cTnI		160	160**	NA	300	No	C: 87-91, 190-196; D: 23-29, 27-43
	6		40	8.8	30	Yes	C: 41-49, 87-91; D: 27-40
	40		70	20.0	140	Yes	C: 27-32; D: 41-56
	17		56	10.0	50	Yes	C: 27-32; D: 41-56
T	100		200	NA	420	No	C: 87-91; D: 27-40
o	150		NA	NA	640	No	C: 87-91; D: 27-40
	30		70	10.0	60	Yes	C: 27-32; D: 41-56
	15		45	10.0	40	Yes	C: 27-32; D: 41-56
	60		60**	8.5	NA	No	C: 41-49; D: 87-91

0.

erly called the limit of detection; *LoD, limit of detection, was determined according to Clinical and Laboratory Sta
); NAD, the 99th percentile concentration of the value distribution of a reference population is indeterminate; NA, d
on equal to an assay's LoD is unlikely to have acceptable imprecision for reliable troponin measurement. In pract
t close to the LoD **(2, 3)**; 99th %, 99th percentile concentration; 10% CV, lowest concentration that has been shown
cation claim per US Food and Drug Administration (FDA); epitopes (amino acid residues) recognised by anti
antibody(s); D, detection antibody(s); (r), revised assay, CE mark, not currently available in the US; ALP, alkali

hs TnT változása 3-9 órán belül (Cobas e411)

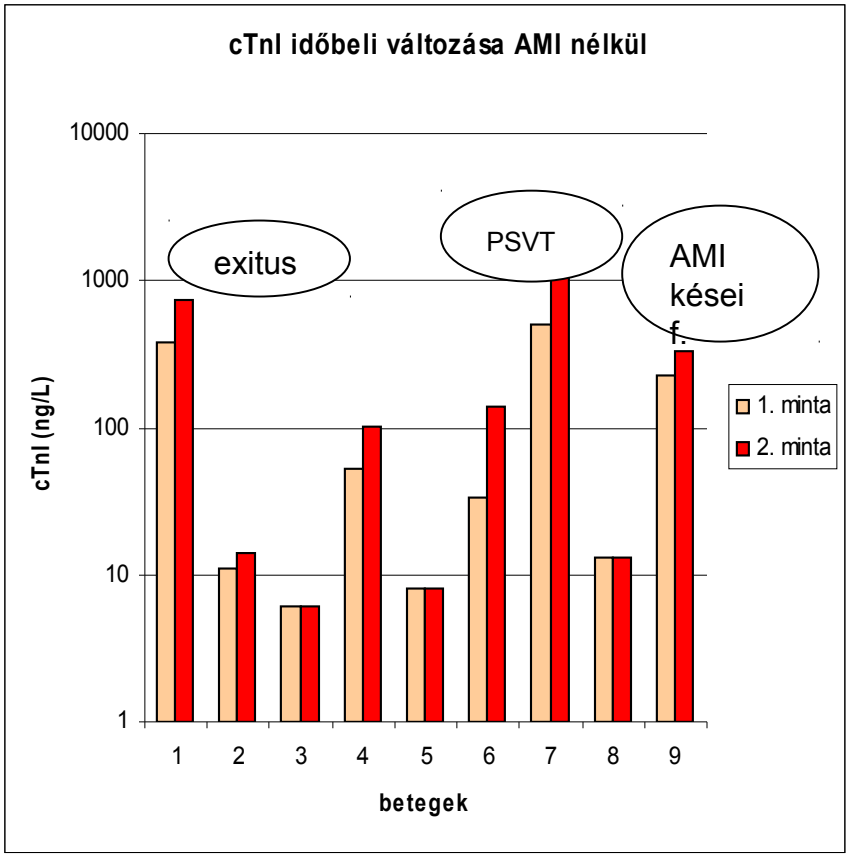


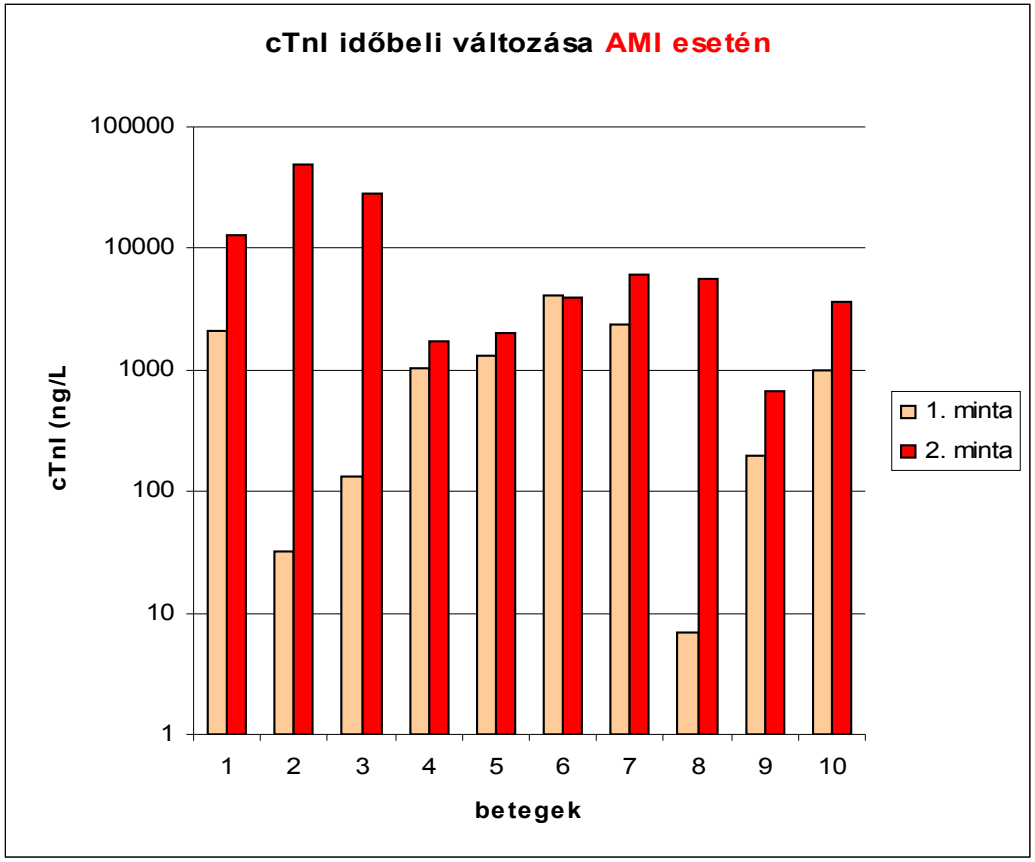


1,4,8:exitus, 6:ISzB, 7: tachycard. PSVT, 9:AMI kései fázis!

Norm. hsTnT <30 ng/L *(német<14 ng/L),*
Kis ACS kockázat: 30-66 ng/L
Közepes kockázat: 67-99 ng/L,
Nagy kockázat >100 ng/L

TnI változása 3-9 órán belül (Pathfast)



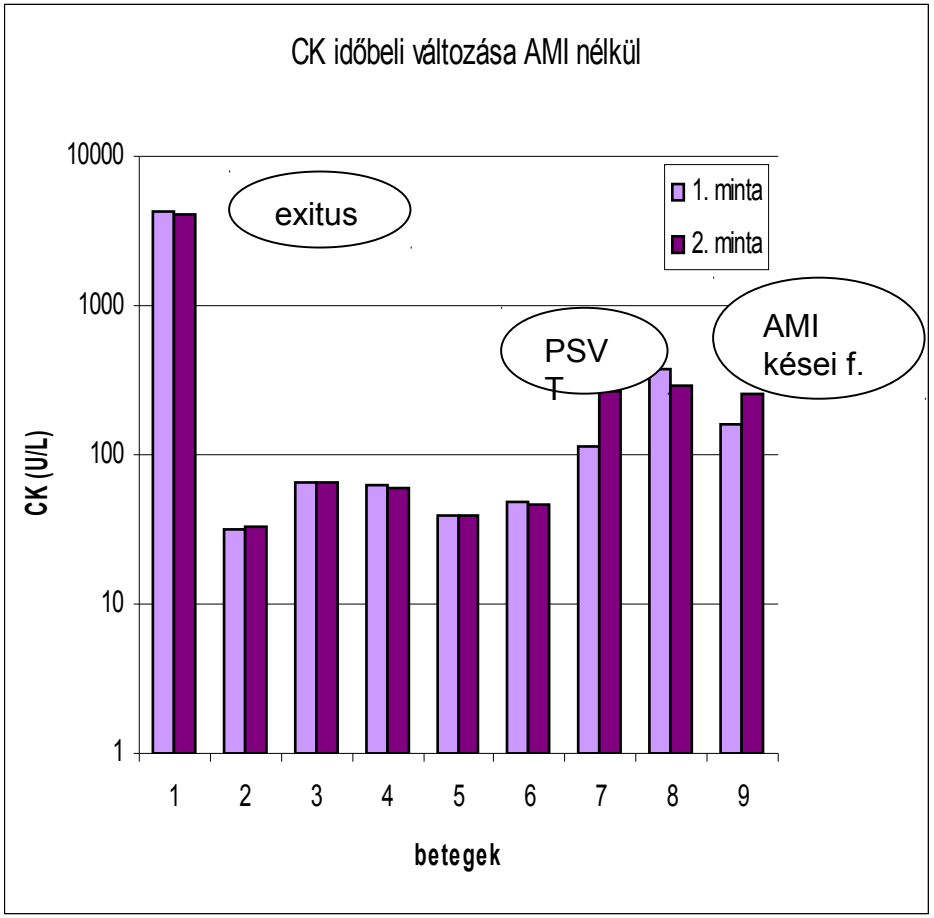


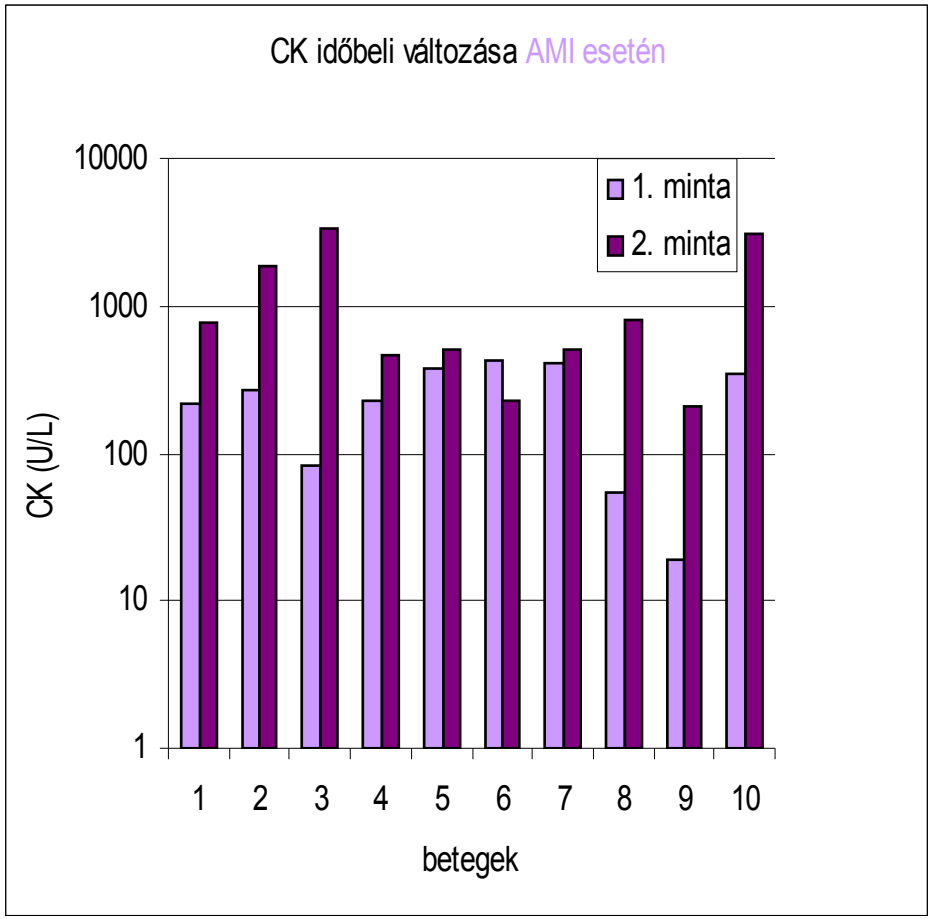
1,4,8: exitus, 6:ISzB,
7: tachycard. PSVT parox. supravent. tachyc.
9: AMI kései fázis!

normál érték (99 percentil) < 20 ng/L

()

CK és CK-MB akt. változása kiegészíti a Tn tesztet ACS esetén





1,4,8:exitus, 6:ISzB,
7: tachycard. PSVT parox. supravent. tachyc,
4-9 ó CK: 2,3x nő (269U/L), TnT:1,8x; TnI:3,6x

CK ref t.: 24-195 U/L

Kardiális markerek átlaga AMI nélkül és AMI esetén

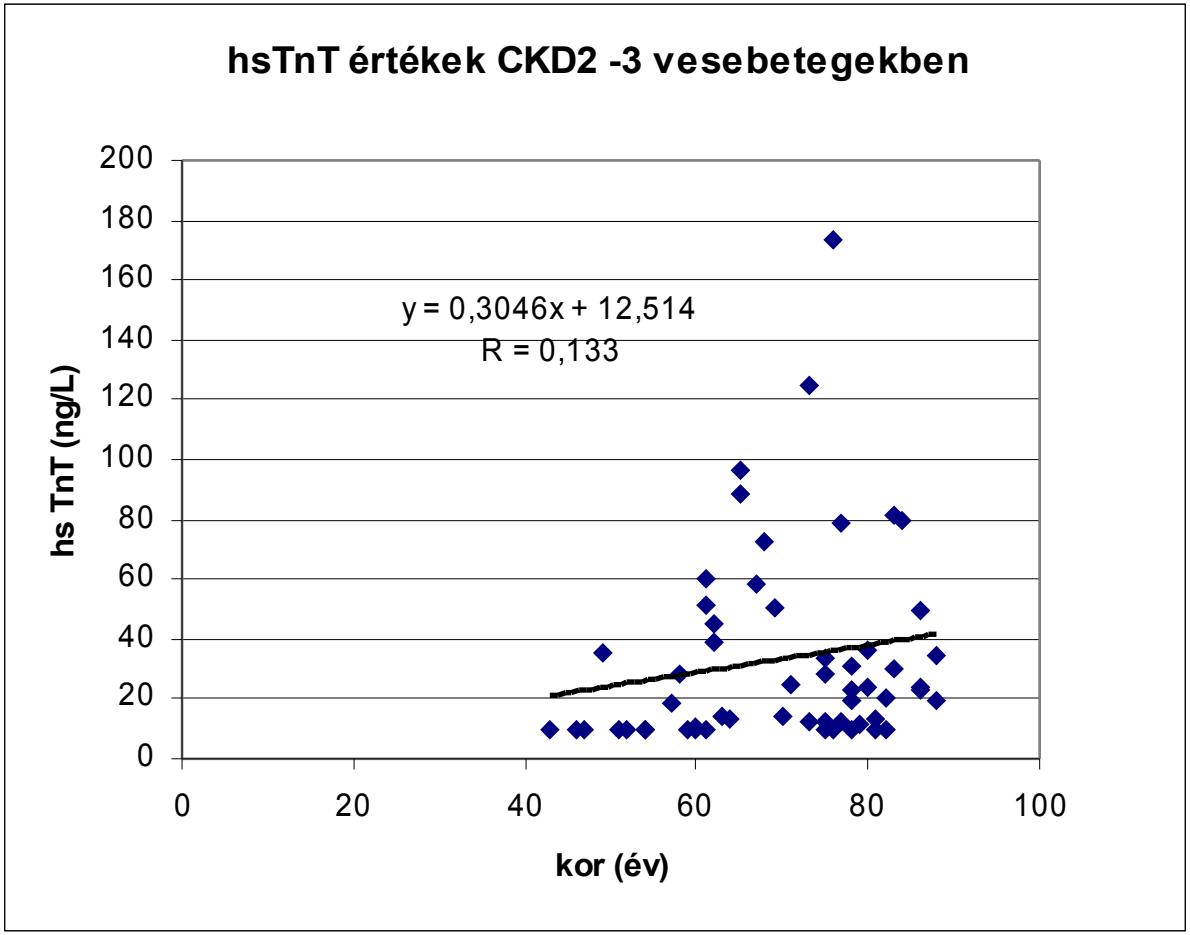
AMI nélkül (n:9)		1.minta	2. minta	Vált. átlaga (2./1.)
életkor (év)	**74**			
SD:	13			
szérum crea (µmol/L)		**253**	**201**	n.s.
SD:		337	205	
GFR (ml/min)		**43**	**45**	n.s.
SD:		31	30	
CK (U/L)		**526**	**530**	n.s. 1,1
SD:		1321	1275	
CK-MB (U/L)		**68**	**47**	n.s. 0,8
SD:		67	47	
hs TnT (ng/L)		**139**	**224**	**1,5**
SD:		106	160	
TnI (ng/L)		**128**	**391**	**1,9**
SD:		179	577	

AMI esetén (n:10)		1. minta	2. minta	Vált. átlaga (2./1.)
életkor (év)	**61**			
SD:	19			
szérum crea (µmol/L)		**94,8**	**94,5**	n.s.
SD:		40	47	
GFR (ml/min)		**50**	**43**	
SD:		25	15	
CK (U/L)		**243**	**1177**	**9,0**
SD:		150	1161	
CK-MB (U/L)		**47**	**116**	**2,3**
SD:		14	85	
hs TnT (ng/L)		**267**	**1594**	**29,0**
SD:		282	1997	
TnI (ng/L)		**1229**	**11470**	**259,0**
SD:		1326	15812	

A két csoport kora és kreatinin átl. eltérő, de a GFR hasonló.

Szánthó E , Szabó Z , Varga J, Paragh Gy, V. Oláh A:
Orvosi Hetilap (2011) *152 (38); 1528-1534.*

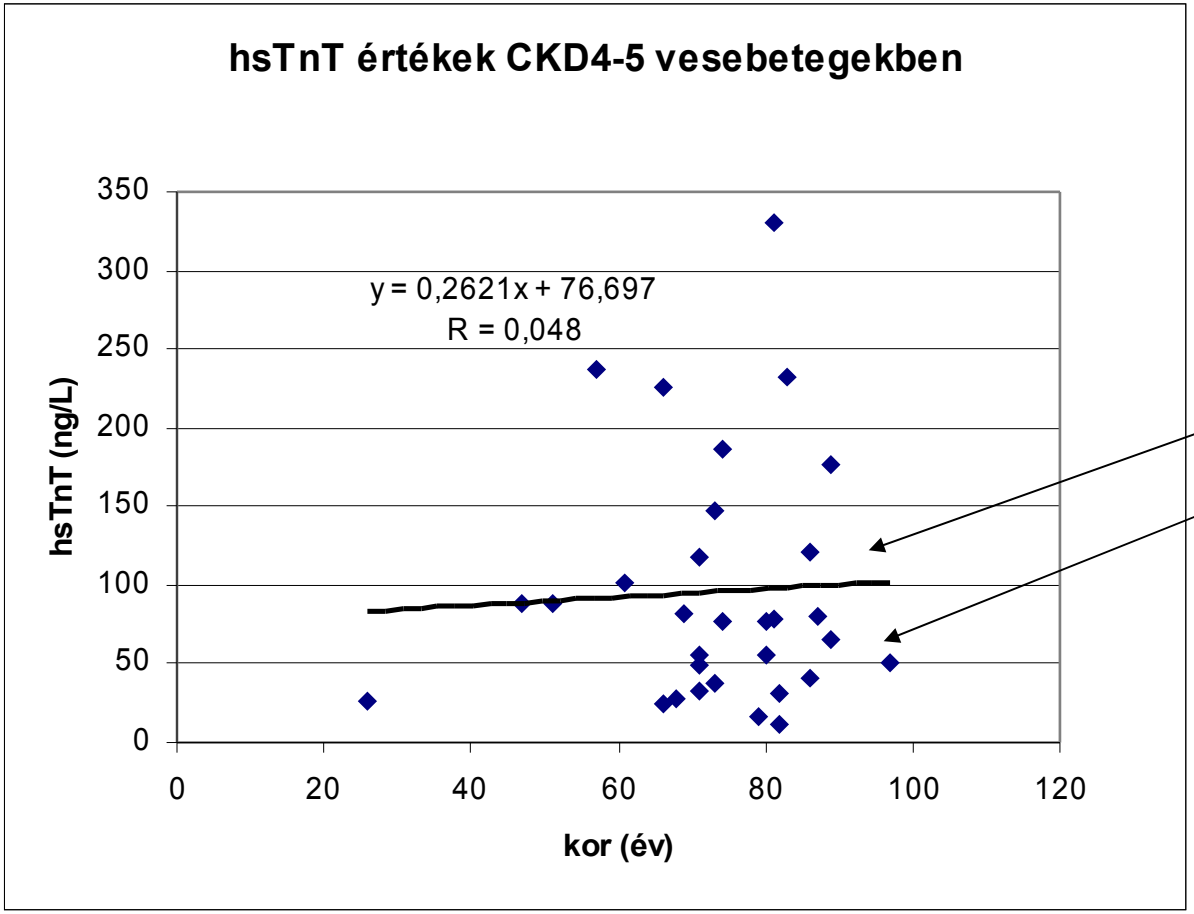
Infarktus diagnosztikai teszt vagy kardiovaszkuláris rizikó marker?



CKD2-3: **kezdeti** vesebetegségben is lehet **közepes CV rizikó** (TnT: 67-99ng/L)

*Kappelmayer J, Szánthó E, V. Oláh A., **Metabolizmus (2012)** 10 Suppl. 16-19.*

A Tn individuális értéke függ a vesefunkciótól és az életkorral nő



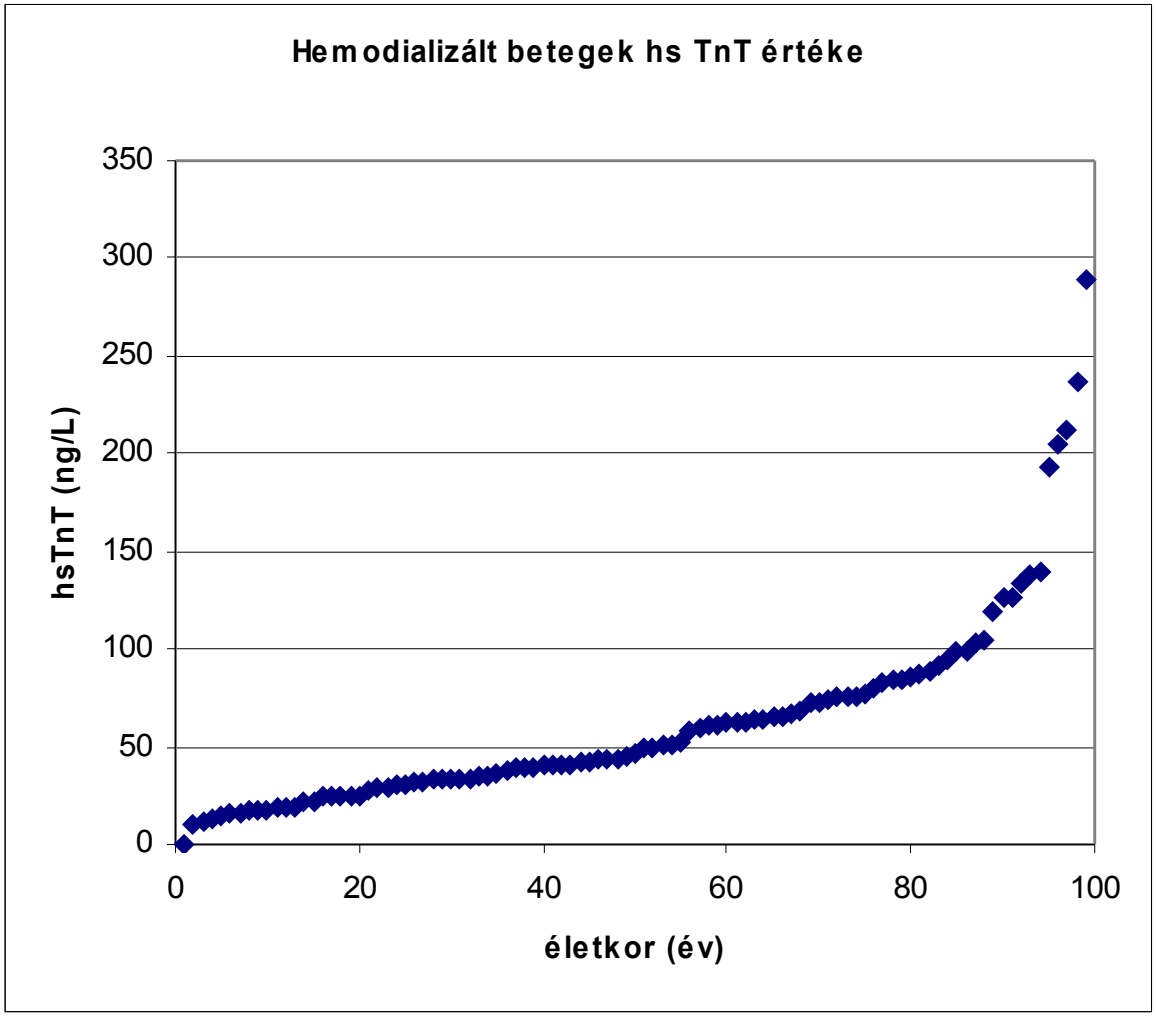
CKD4-5: egyéb okok

Tn>100ng/ **magas** rizikó

Tn>60ng/L **közepes**

CKD4-5 gyakoribb a tartósan **magas Tn: magas CV rizikó** (TnT>100ng/L)
Idős korban (GFR csökkenés) miatt Tn kissé nő.

Hemodializált idős betegekben a Tn gyorsan nő az életkorral



A hemodializis életkorral növekvő CV kockázatot jelent (ok: uremiás myopathia)

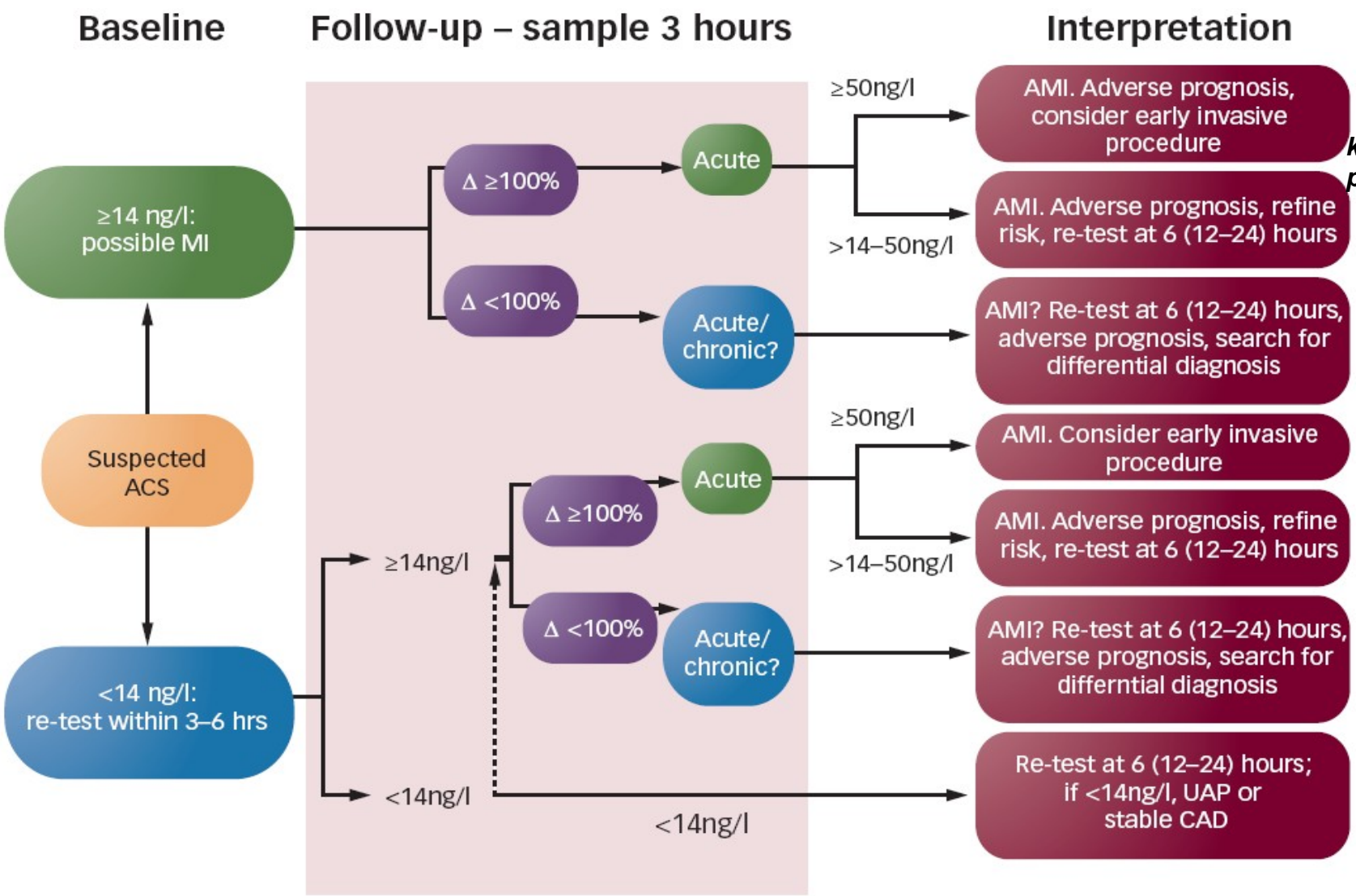
Kappelmayer J, Szánthó E, V. Oláh A., ***Metabolizmus (2012)*** *10 Suppl. 16-19.*

Javaslatunk hsTnT értékeléséhez **acut coronaria syndromában** (ACS)

- 20-30 ng/L-t meghaladó TnT-nél figyelembe kell venni a <u>társult betegségeket</u>, a szívizomkárosodás kozkázati értékeit (közepes >67, nagy kockázat >100)
- Ha <u>TnT 30-100 ng/L, 3-6 ó után ismételjük meg -</u>mellkasi fájdalomnál is
- Ha az érték <u>nem nő legalább 2x-re, ACS nem valószínű</u>.
- Ha a TnT érték min. <u>2x-re nő 3 órán belül</u> vagy EKG/melkasi tünetek ezt indokolják, <u>további 1-2 mérés szükséges</u>.
- <u>Vesebetegekben (hypertonia, DM)</u> az induló Tn érték gyakran emelkedettt, elérheti a 30-200 ng/L értéket. Ez jelzi a <u>vesebetegség okozta krónikus szívizom károsodást</u>, nagy ACS rizikót. <u>3-6 ó múlva javasolt a TnT ismétlése</u>
- Ha TnT érték <u>nem nő jelentősen (kis érték min 2x-re), nem valószínű az AMI</u>.
- Diff. diag: CK-MB kevésbé érzékeny, AMI-nál később nő, a változás hasonló.

Német algoritmus a **hsTnT** interpretációjához

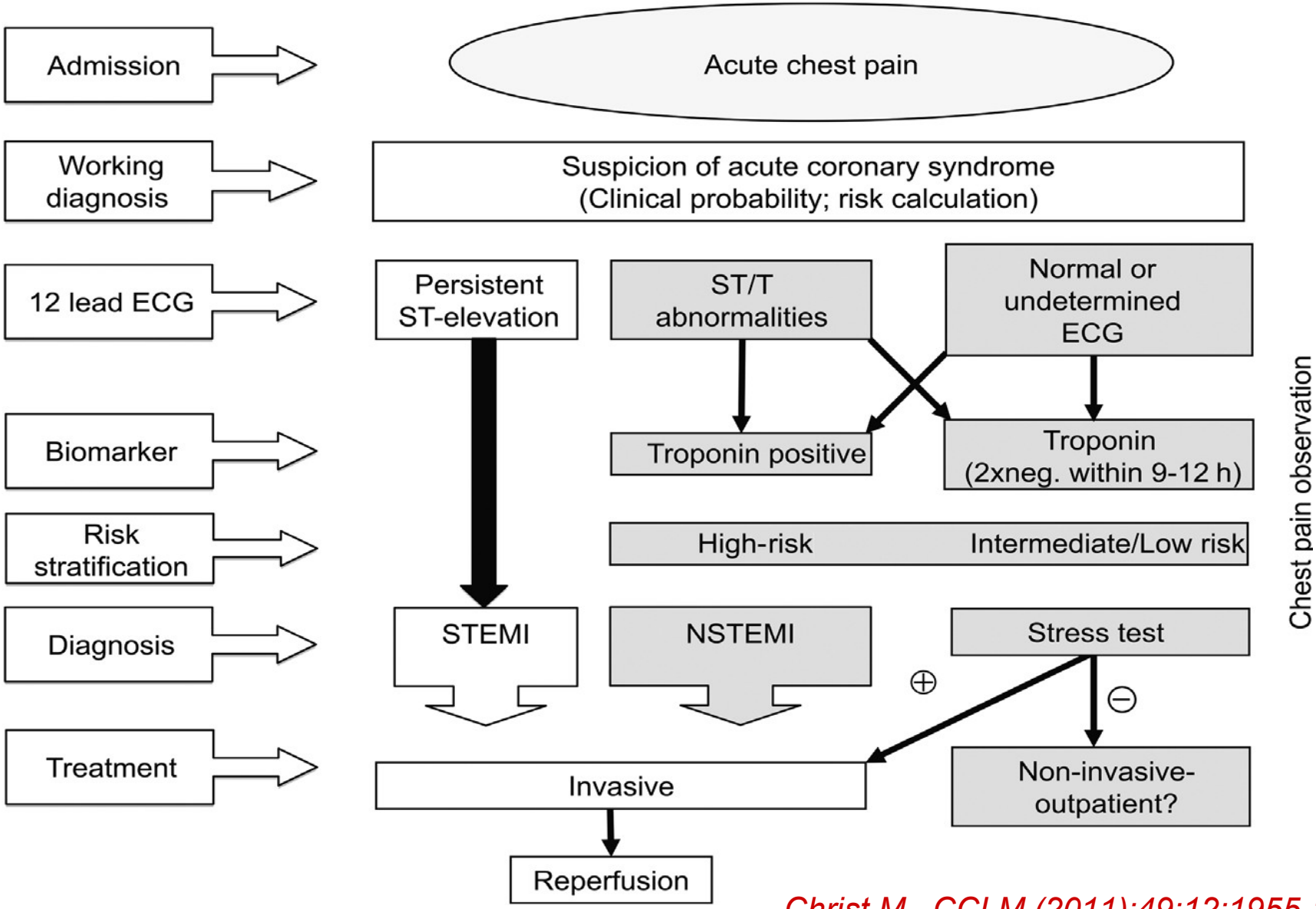
Diagnosis of non-STEMI in clinical practice



kedvezőtlen prognózis

From Giannitsis E. & Katus H., European Cardiology, V.5 Issue 2 (2010)

2011: hsTn tesztek szerepe a mellkasi fájdalom értékelésében a sürgősségi ellátásban (rizikó b.)



Christ M., CCLM (2011);49;12;1955-163.

További szempontok a TnT forgalmazóitól

- **Nemzetközi adatok:**

- hsTn **non-STEMI** diagnózisában különösen jelentős

- Veseelégtelenség esetén is sorozat mérés indokolt
  –stabil v. csökkenő tendencia nem utal infarktusra.

- A teszt érzékenysége szükségessé teszi, hogy a klin. állapotot: mellkasi fájdalom, EKG, képalkotó diagnosztika, más biokémiai markereket is vegyék figyelembe a diagnózis kialakitásánál.

- TnT 2011. jun-: csak hsTnT-t forgalmaznak, diagn. krit. CV<10%