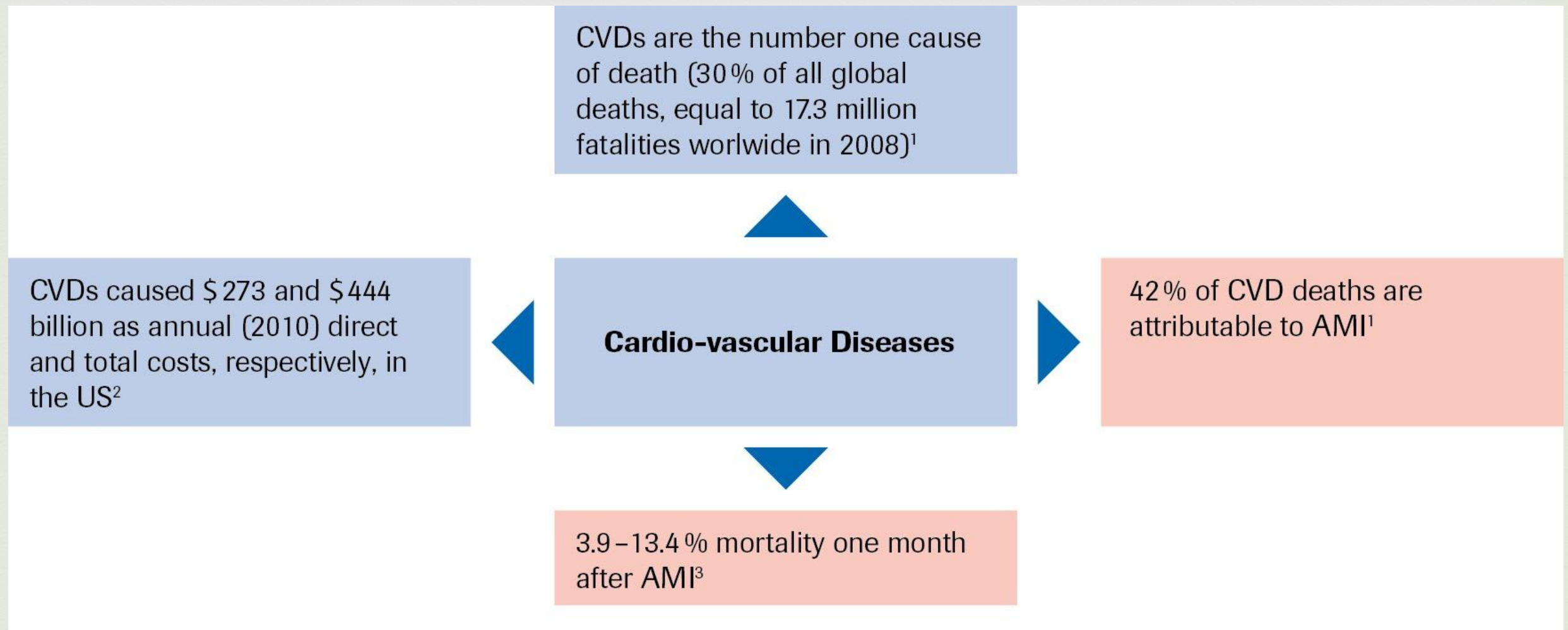


Güncel Klavuzlarda Kardiyak Belirteçler *hs-cTn*

Prof. Dr. Abdülkadir Gündüz

KTÜ Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada bir numaralı ölüm nedenidir



1. WHO. Fact sheet no. 317, September 2011.

2. Heidenreich PA, et al. Circulation 2011;123:933-44.

3. Nichols M, et al. Europ. Cardio. Disease Stat. 2012.

Tanı

Subjektif

Objektif

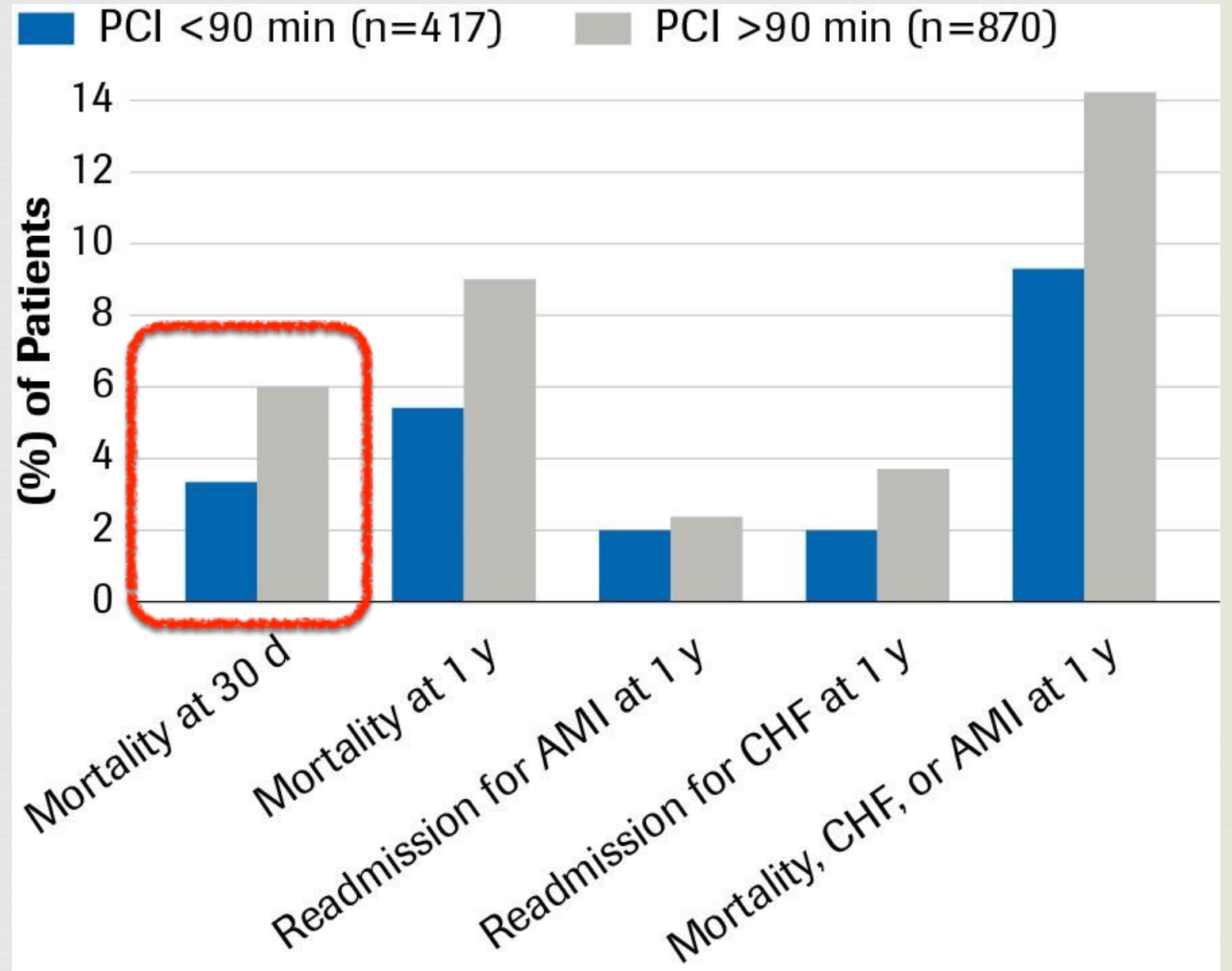
Öykü / Ağrı

EKG

Enzim

Akut miyokard enfarktüsünün (AMI) hızlı tanısı çok önemlidir

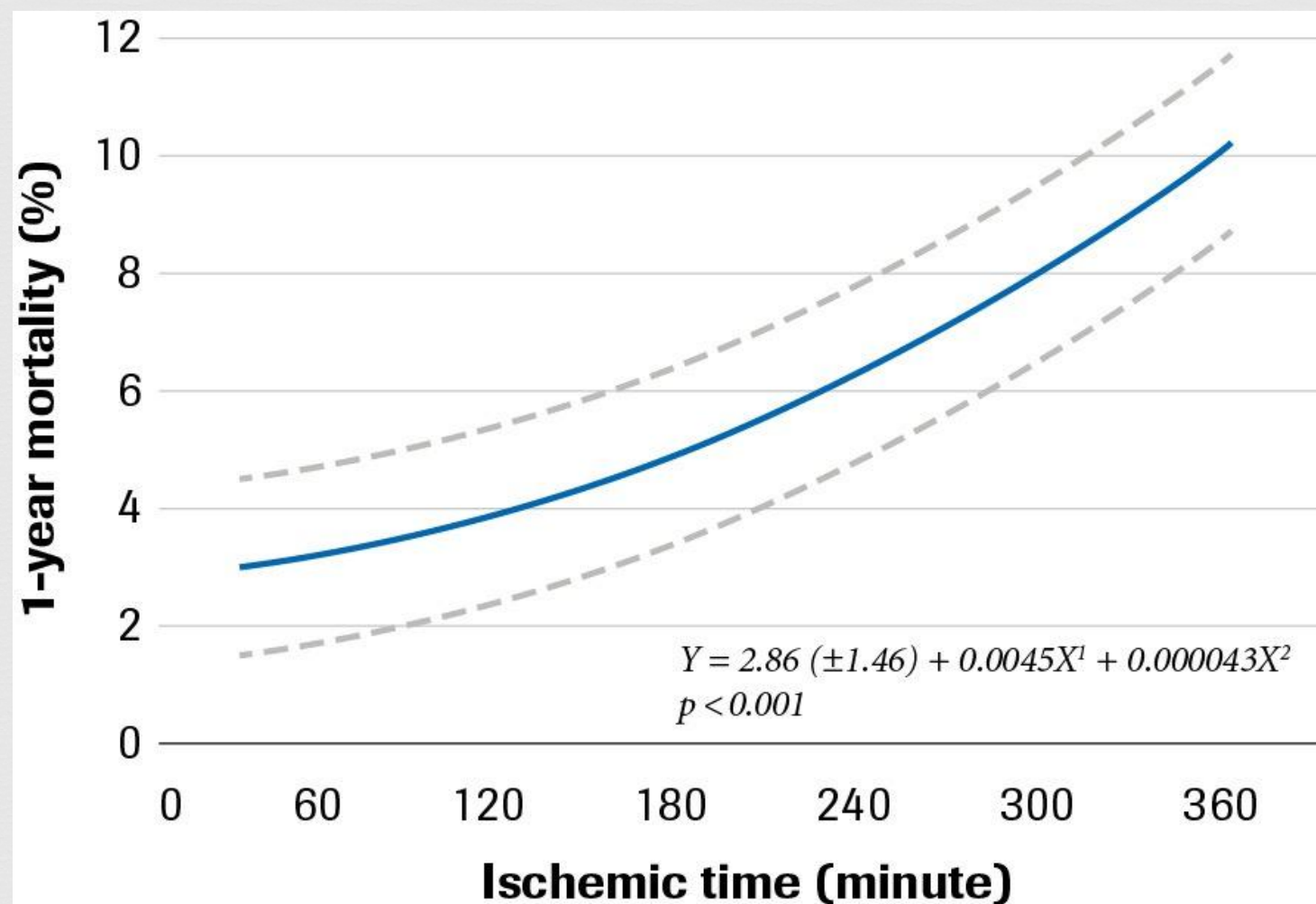
Kılavuzlarda dikkate alınan gecikme zamanının dışında sağlanan reperfüzyonlarda (perkütan koroner müdahale; PCI için 90 veya 120 dak) 30 günlük mortalitede anlamlı düzeyde artış görülmüştür ¹



Reperfüzyon tedavisindeki gecikme genel mortalitenin güçlü bir öngörücüsüdür ¹

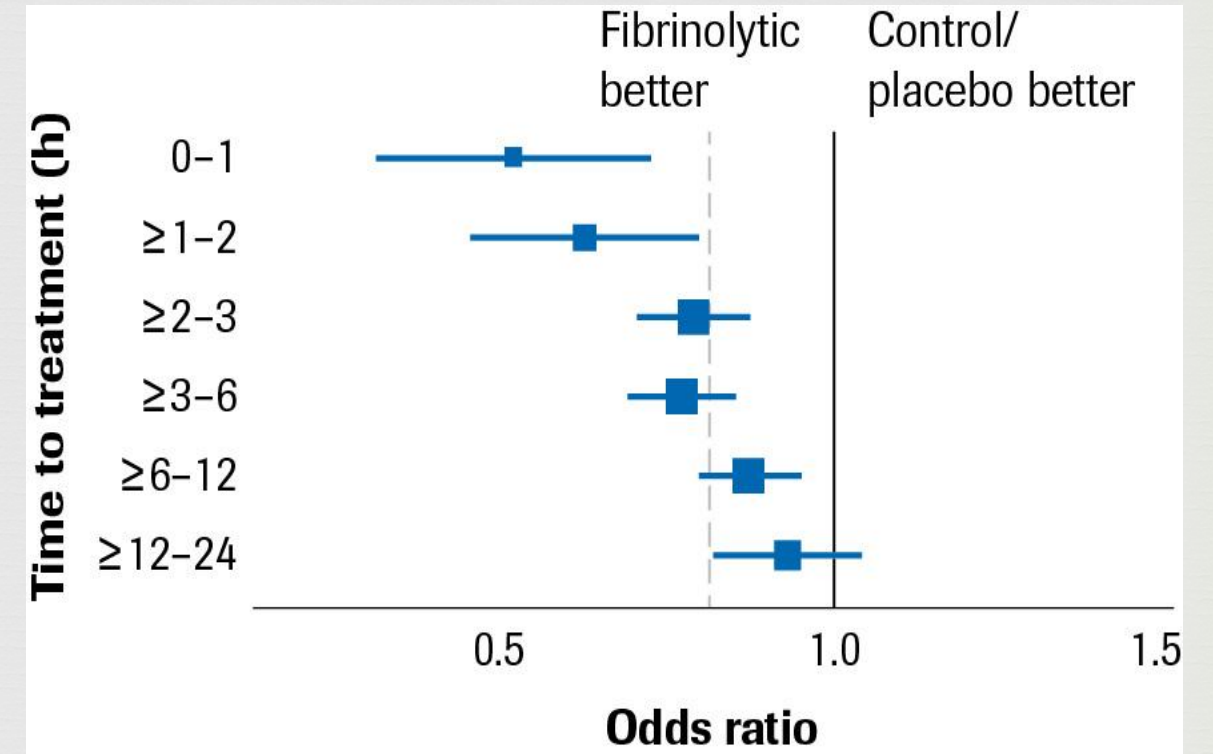
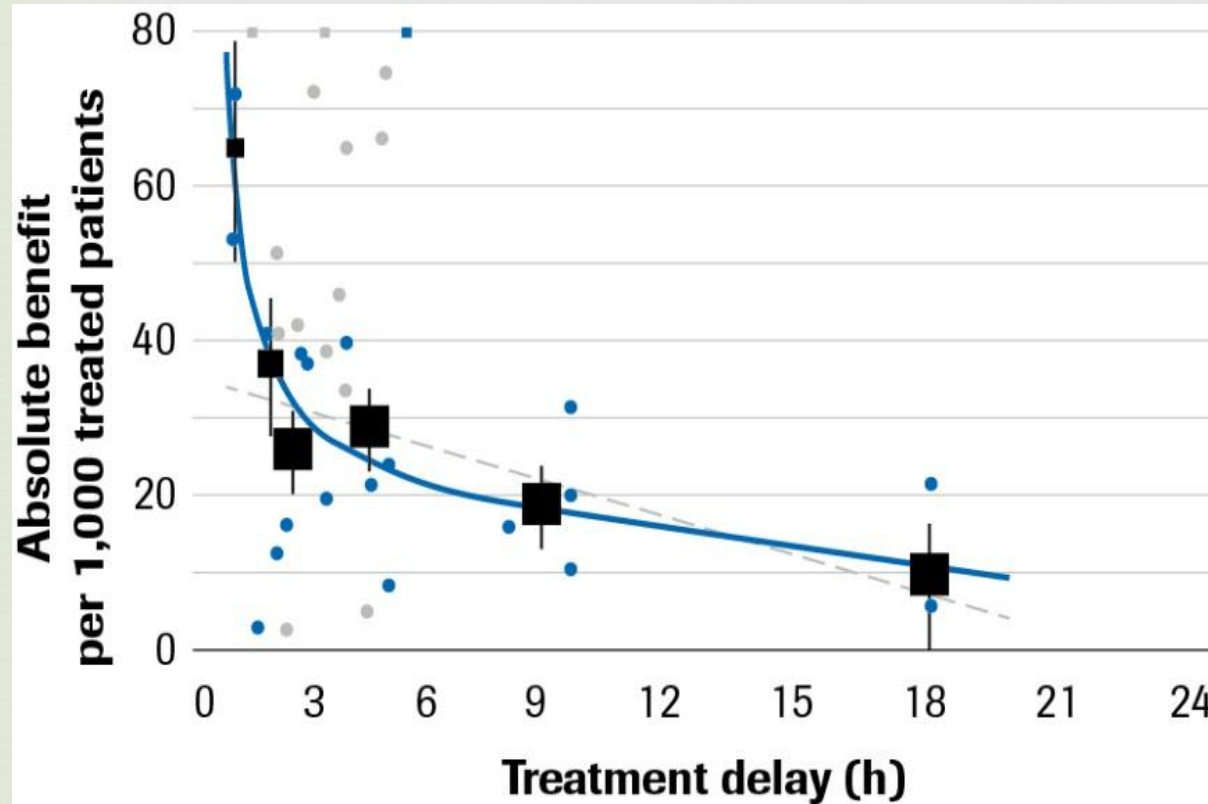
Semptom başlangıcı ve PCI arasındaki her bir dakikalık gecikme mortaliteyi etkiler

Semptom başlangıcı ve primer perkütan koroner girişim (PCI) arasındaki her 30 dakikalık gecikme, bir yıllık mortaliteye ilişkin bağıl riski %7.5 arttırır ¹



Tanı ve tedaviye kadar geçen sürenin kısalması PCI ve trombolizde mortaliteyi azaltır

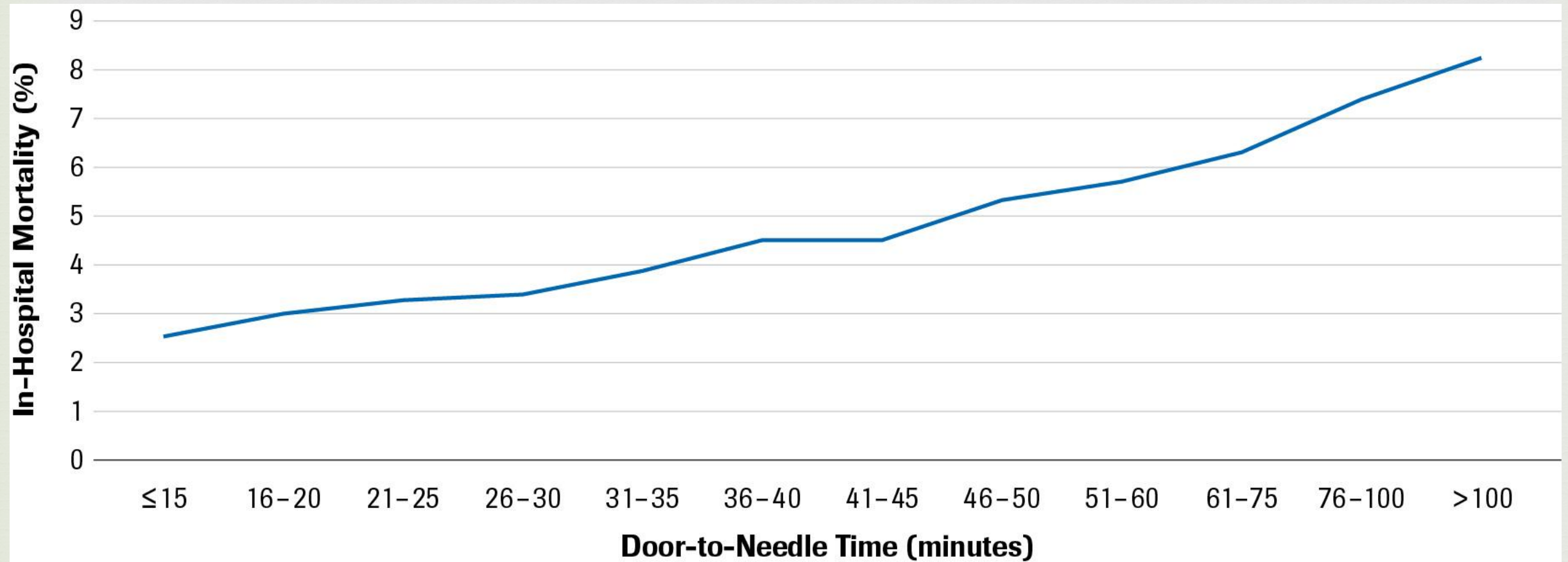
Tedavi gecikmesi fibrinolitik tedavi gören hastalarda 35 günlük mortaliteyi arttırır



Tedavinin gecikmesine göre fibrinolitik tedavinin 35 günlük mortalite üzerindeki orantılı etkisi. Log ölçek üzerinde %95 CI ile çizilmiş olasılık oranları altı grupta anlamlı düzeyde farklıdır (Breslow-Day testi, $p=0.001$)

Fibrinolitik tedavi uygulamasındaki gecikme mortaliteyi anlamlı düzeyde etkiler

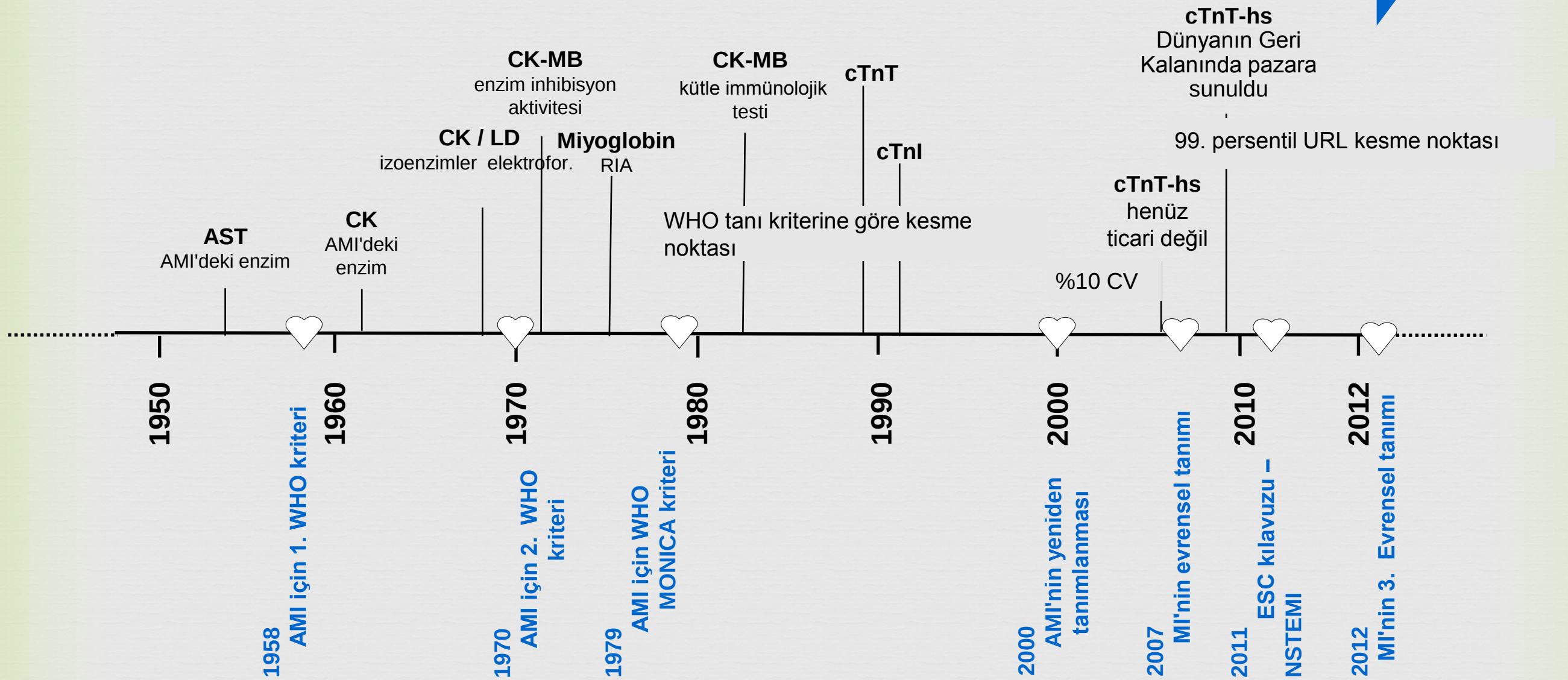
Hastane içindeki mortalite, hastaneye gelişten trombolitik tedaviye kadar geçen süreler daha kısa olduğunda anlamlı düzeyde daha düşüktür



Semptom başlangıcından sonra erken bir şekilde tedaviye alınan hastalarda dikkate değer faydalanma

AMI'deki biyolojik belirteçler - Geçmiş

Artan kardiyolojik özgünlük ve duyarlılık



AMI'nin üçüncü evrensel tanımı, 2012

Miyokardiyal iskemi ile tutarlı bir klinik ortam durumunda aşağıdaki kriterlerden herhangi biri miyokard enfarktüsü tanısını karşılar:

Aşağıdakilerden en az biri ile kombinasyon halinde kardiyak biyobelirteç değişikliği (tercihen troponin)

œİskemi semptomları

œİskemi göstergesi EKG değişiklikleri: ST-T değişiklikleri veya yeni LBBB ya da yeni Q dalgaları

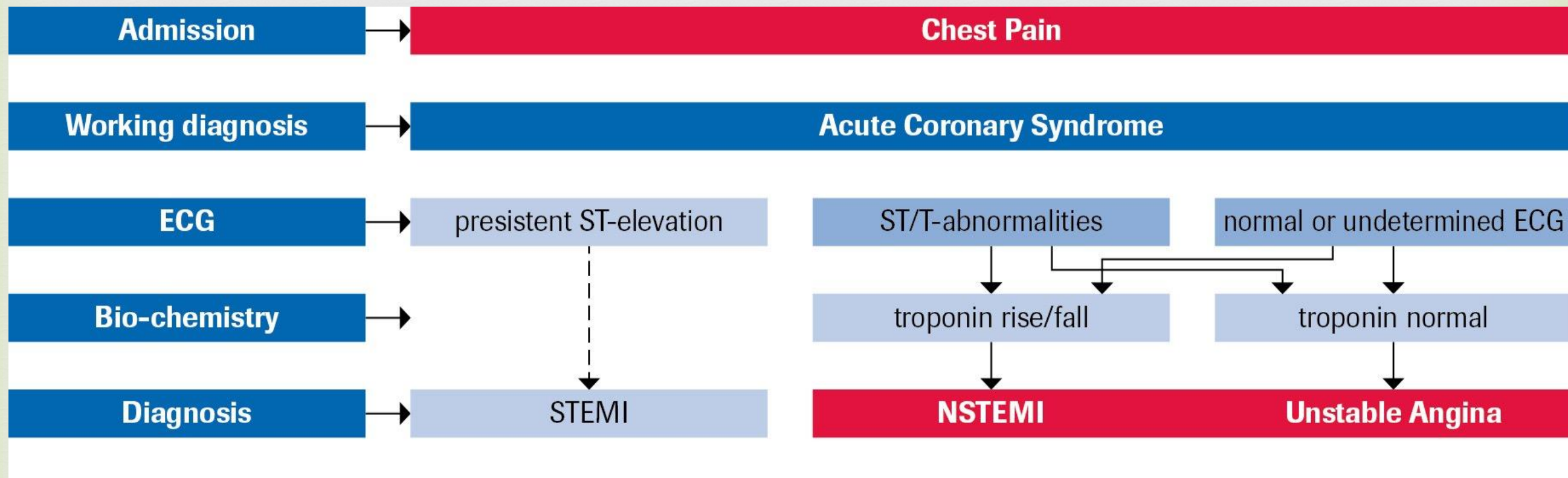
œYeni canlı miyokardiyum kaybı veya yeni bölgesel duvar hareketi anormalliğine dair görüntüleme bulgusu

œAnjiyografi veya otopsi ile intrakoroner trombüsün belirlenmesi

AMI'nin üçüncü evrensel tanımı, 2012

Tip 1	Primer koroner vasküler olay nedeniyle iskemi Kan numuneleri 1. değerlendirmede alınmalı ve 3-6 saat sonra tekrarlanmalıdır (önceki tanımda bu 6-9 saat sonra şeklindedir) AMI eşiği: 99. persentil
Tip 2	Oksijen ihtiyacı artışı veya oksijen miktarının azalması nedeniyle iskemi
Tip 3	Ani kardiyak ölüm
Tip 4a/b	4a: Perkütan koroner müdahaleler (PCI) ile ilişkili ME Troponin yükselmesi için >5 x 99. persentil URL'de keyfi olarak sabitlenmiş karar limiti (önceki tanımda >3 x 99. persentildir) 4b: Stent trombozu ile ilişkili ME En az bir değer >99. persentil olmak üzere kardiyak biyolojik belirteçlerin yükselmesi ve/veya düşüşü
Tip 5	CABG ile ilişkili MI Koroner arter baypas grefti (CABG) ile ilişkili MI Troponin yükselmesi için karar limiti >10 x 99. persentil URL'de sabitlenir (önceki tanımda >5 x 99. persentil)

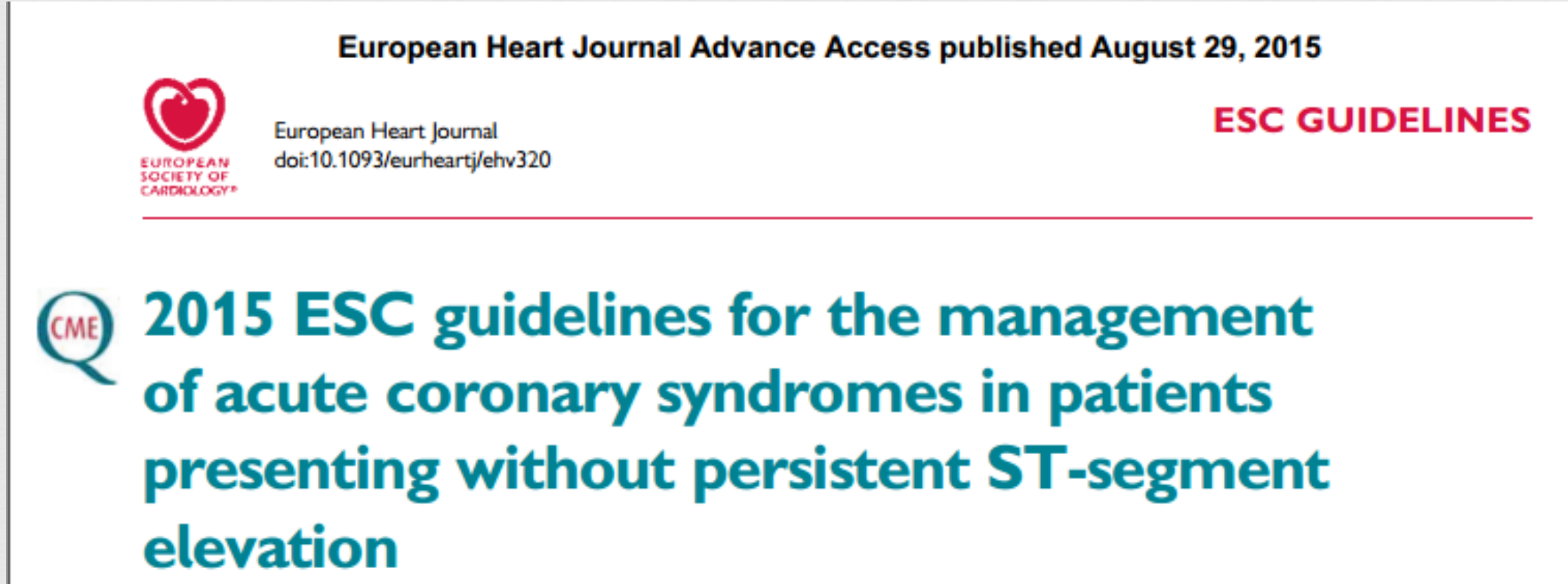
Troponin NSTEMI'nin kararsız anginadan ayırt edilmesine yardımcı olur



Klinik kılavuzlar tarafından önerildiği üzere troponin ölçümleri, NSTEMI tanısında majör bir rol oynar

AMI'nin erken tanısı için cTnT-hs

Klinik kılavuzlar tarafından tavsiye edilir



10 ila 100 katlık bir saptanabilirlik alt limitine sahip yüksek duyarlılıklı veya olağanüstü duyarlı testler piyasaya sürülmüştür ve bu testler analitik hassasiyet gerekliliklerini karşılamaktadır. Bu nedenle MI artık göğüs ağrısıyla gelen hastalarda daha sık ve daha erken bir şekilde saptanabilecektir. Bu yeni testlerin özellikle ağrı başlangıcının erken safhasındaki üstünlüğü prospektif olarak gösterilmiştir. Kayıttaki tek bir test ile MI'ye ilişkin negatif öngörücü değer >%95'tir ve dolayısıyla en azından önceki testlerde yalnızca seri ölçümlerle ulaşılan değerler kadar yüksektir. Yalnızca çok erken sergileyenler saptamadan kaçabilir. **Prezentasyondan sonra 3 saat içerisinde ikinci bir numune dahil edilerek MI duyarlılığı %100'e yaklaşır.**

Prezentasyondan sonra 1 saat içerisinde ikinci bir numune dahil edilerek MI duyarlılığı %100'e yaklaşır.

AMI'nin üçüncü evrensel tanımı, 2012

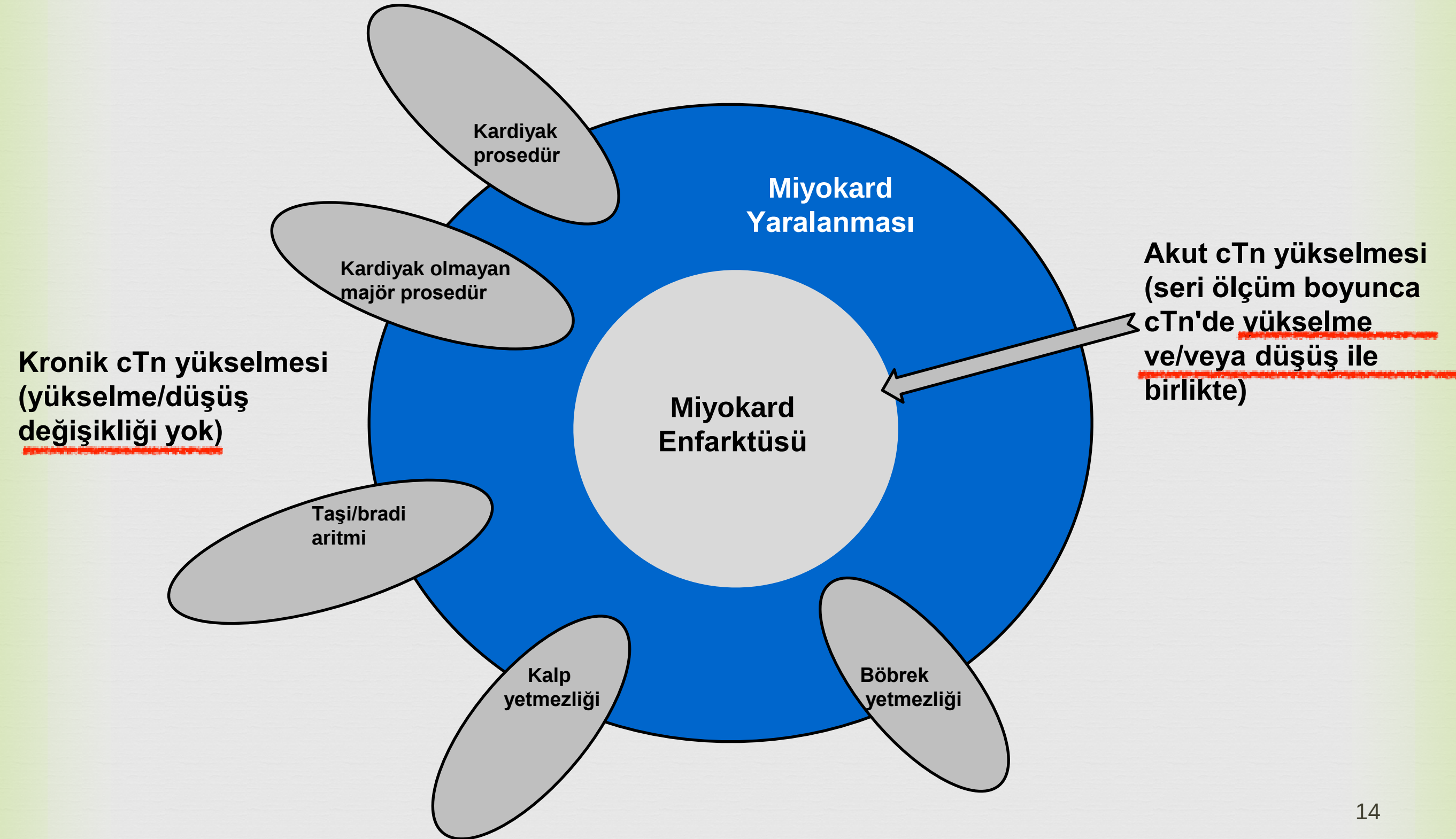
Kilit noktalar

- Troponin, MI tanısı için **tercih edilen kardiyak biyolojik belirteçtir**
- MI tanısını belirlemek için en az bir değer karar düzeyinin üzerinde olmak üzere cTn değerlerinde bir **yükselme ve/veya düşüş** gereklidir
- Kan numuneleri **ilk değerlendirmede** alınmalı ve **(1 saat sonra, 2015) (3-6 saat, 2011) (önceki tanıda 6-9 saat sonra) tekrarlanmalıdır**
- Başka iskemik epizodlar meydana gelirse veya ilk semptomların zamanı belirsizse daha sonraki numuneler gerekir

Roffi Marco, et al. *European heart journal*, 2015

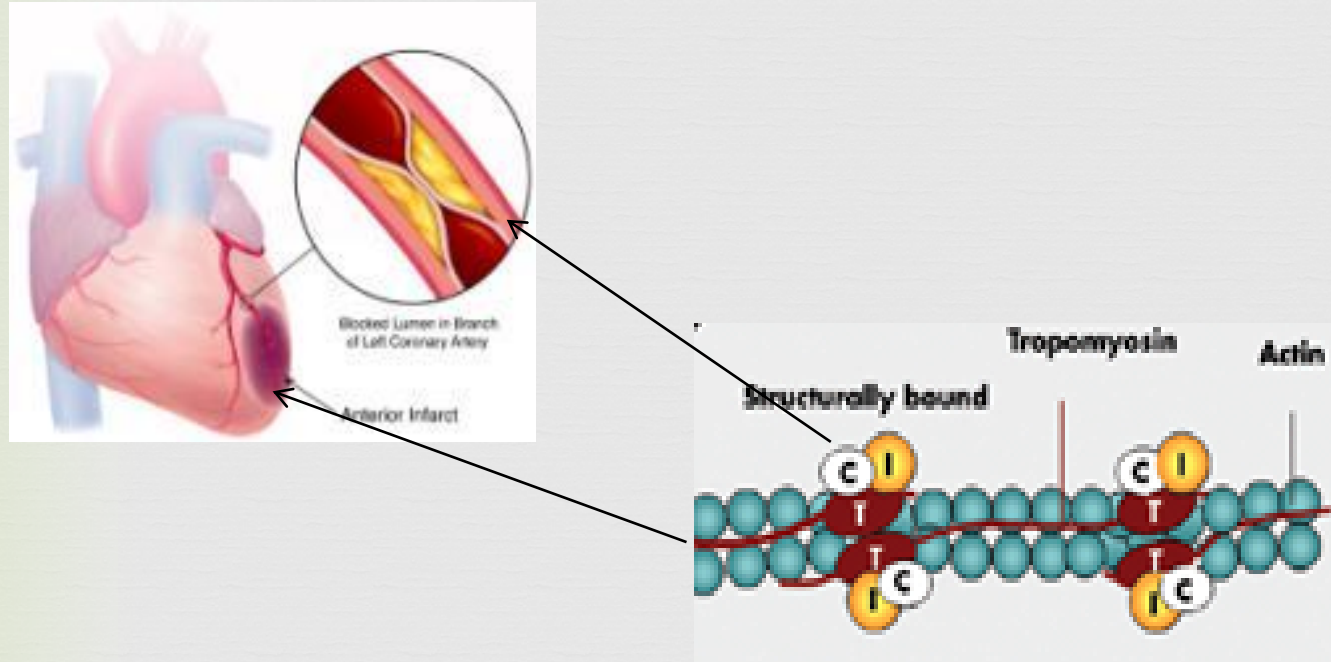
Thygesen, K. et al. *JACC* , 2012.

Akut ve kronik kardiyak Troponin salınımı



Yükselen Troponin miyokard yaralanmasının bir belirtecidir

Açık iskemik kalp hastalığı yokluğunda Troponin yükselmelerinin nedenleri



- Dinamik değişiklikler AMI için spesifik değildir ancak daha çok **nekrozu aktif miyokard yaralanmasının göstergesidir**
- **AMI tanısında klinik veriler ve laboratuvar verilerinin birleştirilmesi son derece önemlidir**

European Heart Journal (2012) 33, 2551-2567.

AMI≠ Troponin yükselmesi

Miyokard yaralanmaları nedeniyle cTn değerlerindeki yükselmeler

Injury related to primary myocardial ischaemia

Plaque rupture
Intraluminal coronary artery thrombus formation

Injury related to supply/demand imbalance of myocardial ischaemia

Tachy-/brady-arrhythmias
Aortic dissection or severe aortic valve disease
Hypertrophic cardiomyopathy
Cardiogenic, hypovolaemic, or septic shock
Severe respiratory failure
Severe anaemia
Hypertension with or without LVH
Coronary spasm
Coronary embolism or vasculitis
Coronary endothelial dysfunction without significant CAD

Injury not related to myocardial ischaemia

Cardiac contusion, surgery, ablation, pacing, or defibrillator shocks
Rhabdomyolysis with cardiac involvement
Myocarditis
Cardiotoxic agents, e.g. anthracyclines, herceptin

Multifactorial of indeterminate myocardial injury

Heart failure
Stress (Takotsubo) cardiomyopathy
Severe pulmonary embolism or pulmonary hypertension
Sepsis and critically ill patients
Renal failure
Severe acute neurological diseases, e.g. stroke, subarachnoid haemorrhage
Infiltrative diseases, e.g. amyloidosis, sarcoidosis
Strenuous exercise

Troponin testlerinin sınıflandırılması

Scorecard designations of cTn assays	
Acceptance designation	Total imprecision at the 99 th percentile, CV%
Guideline acceptable	≤10
Clinically usable	>10 to ≤20
Not acceptable	>20
Assay designation	Measurable normal values below the 99 th percentile, %
Level 4 (third generation, hs)	≥95
Level 3 (first generation, hs)	75 to <95
Level 2 (first generation, hs)	50 to <75
Level 1 (contemporary)	<50

terisi

Hassasiyet
(Kılavuz
uyum)
kriteri



Yüksek
Duyarlılık
kriteri

Yüksek duyarlılıklı troponin testleri aşağıdaki 2 temel kriteri karşılar:

∞ **99. persentildeki CV değeri ≤%10 olmalıdır (Hs C tnT)**

∞ 99. persentilin altındaki konsantrasyonlar en azından sağlıklı bireylerin **%50'si** (ideal olarak ≥%95) için saptanabilir olmalıdır

Kardiyak yüksek duyarlılıklı Troponin testlerine neden ihtiyaç duyulur?

Kılavuz gerekliliğini karşılamak için iyileştirilmiş hassasiyet:

∞ Daha güvenilir tıbbi karar noktası tanımı (yani, 99. persentil üst referans limiti)

İyileştirilmiş analitik duyarlılık :

∞ cTn yükselmesinin erken saptanması (AMI) → AMI tanısı

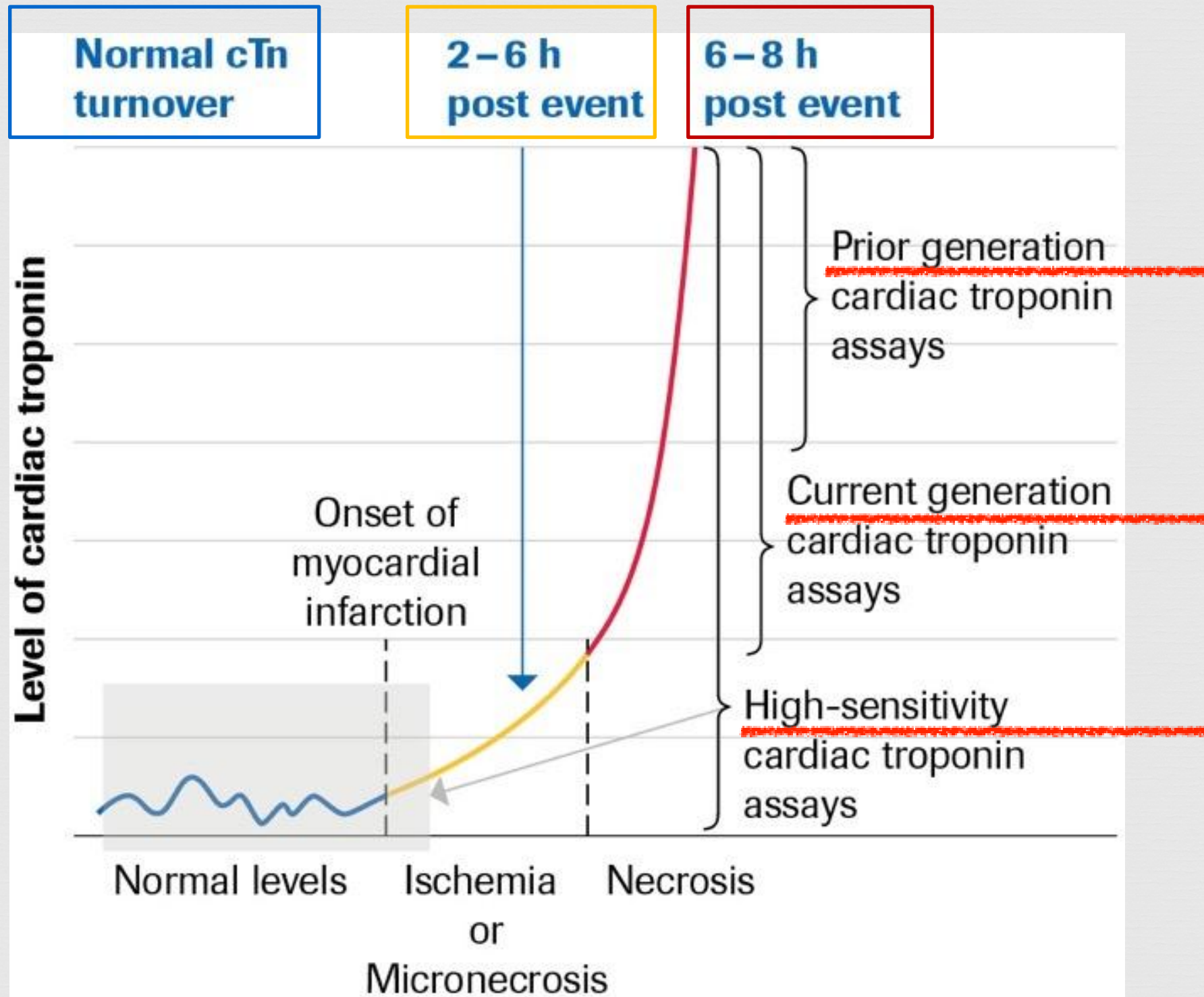
∞ Hafif kronik yükselmenin daha iyi saptanması → KV risk tahmini

∞ AMI alt tipleri arasında daha iyi ayırım yapma

∞ İyileştirilmiş tıbbi karar noktası belirlemesi (99. persentil)

AMI sonrası troponin salımının kinetik özellikleri

cTn testlerinin farklı saptanabilirlik aralığı



hs-Tn 1 saat “**Dışlama**” veya “**Doğrulama**” amaçlı kullanılabilir mi?

ORIGINAL INVESTIGATION

Arch Intern Med. 2012;172(16):1211-1218.
Published online August 13, 2012.
doi:10.1001/archinternmed.2012.3698

HEALTH CARE REFORM

One-Hour Rule-out and Rule-in of Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T

Tobias Reichlin, MD; Christian Schindler, PhD; Beatrice Drexler, MD; Raphael Twerenbold, MD; Miriam Reiter, MD;

- AS It is currently unknown how to best take advantage
 - Baş of the novel hs-cTn tests in clinical practice. Accord-
 - Ver ingly, there is an ongoing debate whether and to what
 - Ran sample is feasible and safe. The aim of our study there-
der fore was to develop and validate an algorithm for rapid
rule-in and rule-out of AMI using high-sensitivity car-
diac troponin T (hs-cTnT) baseline levels and absolute
changes within 1 hour.
- iyor
ğerler
kullanılıyor

Ticari Troponin testlerinin puan kartı gösterimi

Company/platform/assay ¹	99 th percentile, µg/L	10 % CV, µg/L	Acceptance designation	Assay designation
Abbott AxSYM ADV	0.04	0.16	Not acceptable	Level 1
Abbott Architect	0.028	0.032	Clinically usable	Level 1
Abbott i-STAT	0.08	0.1	Clinically usable	Level 1
Beckman Access Accu	0.14	0.06	Clinically usable	Level 2
bioMerieux Vidas Ultra	0.01	0.11	Not acceptable	Level 1
Innotrac Aio!	0.025	0.06	Clinically usable	Level 1
Inverness Biosite Triage	<0.05	NA ²	NA	Level 1
Inverness Biosite Triage [®]	0.056	NA	Clinically usable	Level 1
Mitsubishi PATHFAST	0.029	0.014	Guideline acceptable	Level 1
Ortho-Clinical Diagnostics Vitros Eci ES	0.034	0.034	Guideline acceptable	Level 1
Radiometer AQT90	0.023	0.039	Clinically usable	Level 1
Response Biomedical RAMP	<0.1	0.21	Clinically usable	Level 1
Roche Elecsys 2010	<0.01	0.03	Clinically usable	Level 1
Siemens Centaur Ultra	0.04	0.03	Guideline acceptable	Level 1
Siemens Dimension RxL	0.07	0.14	Clinically usable	Level 1
Siemens Immulite 2500 STAT	0.2	0.42	Not acceptable	Level 1
Siemens Stratus CS	0.07	0.06	Guideline acceptable	Level 1
Siemens VISTA	0.045	0.04	Guideline acceptable	Level 1
Tosoh AIA II	<0.06	0.09	Clinically usable	Level 1
Research hs assays ³				
• Beckman Access hs-cTnI	0.0086	0.0086	Guideline acceptable	Level 4
• Roche Elecsys hs-cTnT	0.013	0.012	Guideline acceptable	Level 4
• Nanosphere hscTnI	0.0028	0.0005	Guideline acceptable	Level 3
• Singulax hs-cTnI	0.0101	0.00088	Guideline acceptable	Level 4

Modern kardiyak Troponin testlerinin çoğunluğu tavsiye edilen hassasiyete **erişemez**

Kardiyak Troponin – yüksek duyarlılıklı testler **erişir**

Apple, F.S. (2009). A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 55, 1303-6.

¹ Per manufacturer's package insert, ² NA, insufficient information to designate, ³ Per published literature

AMI'nin erken tanısı için cTnT-hs

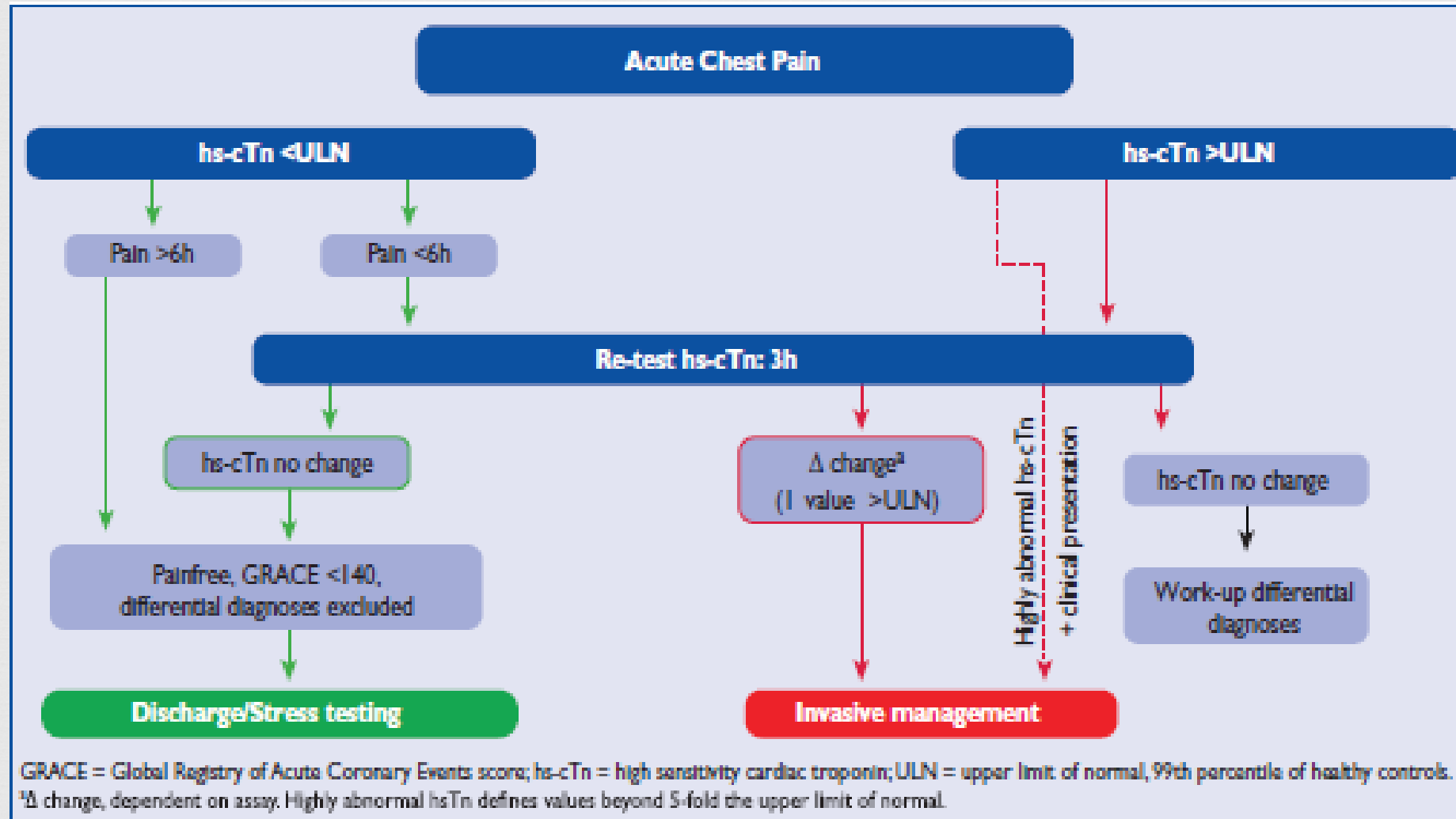
	Sensitivity (95 % CI)	Specificity (95 % CI)	Negative predictive value (NPV)	Positive Predictive value (PPV)
Abbott cTnI Architect 99 th percentile (0.028 µg/L)	86 (79 – 92)	92 (90 – 94)	97 (95 – 98)	69 (61 – 76)
Roche cTnT-hs 99 th percentile (0.04 µg/L)	95 (90 – 98)	80 (77 – 82)	99 (97 – 100)	50 (43 – 56)
Siemens TnI-Ultra 99 th percentile (0.040 µg/L)	89 (82 – 94)	92 (89 – 94)	98 (96 – 99)	68 (60 – 76)
Roche TnT Gen 4 10 % CV (0.035 µg/L)	72 (60 – 80)	97 (96 – 98)	94 (92 – 96)	85 (76 – 91)

- cTnT-hs , **99. persentilde en yüksek klinik duyarlılığı (%95) göstermiştir**
- **Yüksek NPV (%99)** cTnT-hs'nin AMI'yi **“hariç tutmak”** için güvenilir bir belirteç olduğunu doğrulamıştır

ESC kılavuzlarından elde edilen tanısal algoritma

Non-STEMI'nin 3 saat gibi erken bir sürede hariç tutulması

Yüksek duyarlılıklı troponin ile AKS'nin hızlı hariç tutulması



Troponin testinin invazif yönetim kararlarında (örn. kardiyak kateterizasyon) temel bir rolü vardır veya yoktur.

AMI'nin cTnT-hs kullanılarak bir saatte hariç tutulması ve dahil edilmesi

Daha hızlı hariç tutma ve dahil etme mi?

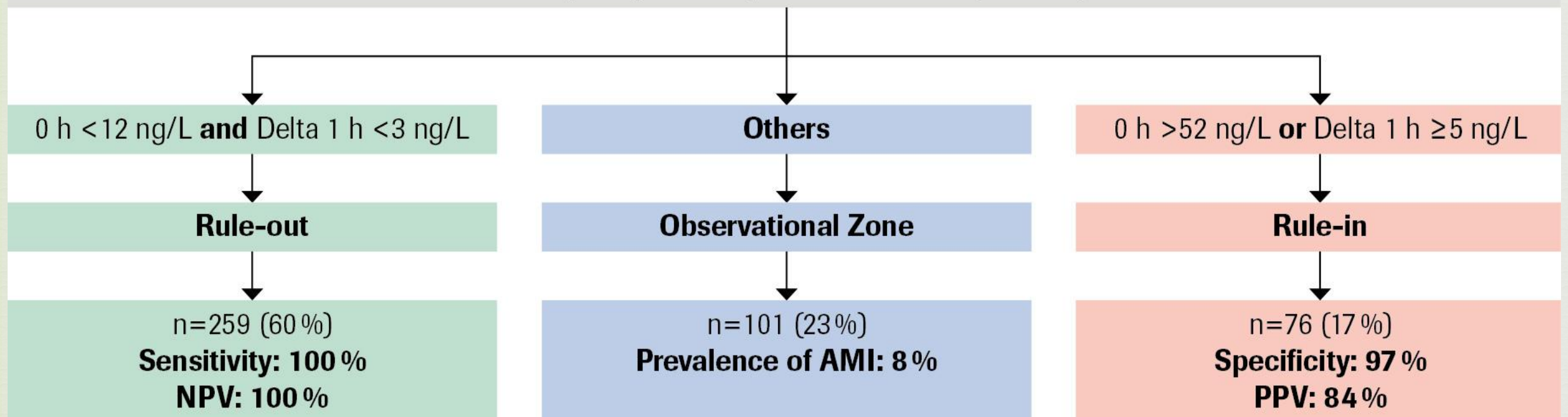
Validasyon altında:

TRAPID-AMI

N>1200; 12 tesis; 9 ülke

cTnT-hs başlangıç değerlerini ve mutlak değişimlikleri bir araya getiren basit bir 1 saatlik algoritma önerilmiştir (APACE çalışması)¹ ve 9 ülkeden 1200'ün üzerinde hastanın katıldığı çok merkezli bir çalışma olan TRAPID-AMI'de bu algoritma prospektif olarak değerlendirilmektedir

Chest pain patients (validation cohort; n=436)



Hedef: 1 saat içerisinde mümkün olduğunca çok hastada AMI'yi hızlı ve güvenilir bir şekilde dahil etme ve hariç tutma

Multicenter evaluation of a 1h-algorithm in the diagnosis of myocardial infarction using high-sensitivity cardiac Troponin T

Christian Mueller, Evangelos Giannitsis, Michael Christ, Jorge Ordóñez-Llanos, Christopher R. deFilippi, James K. McCord, Richard Body, Mauro Panteghini, Tomas Jernberg, Mario Plebani, Franck Verschuren, John K. French, Robert H. Christenson, Silvia Weiser, Garnet Bendig, Peter Dilba, **Bertil Lindahl**,
for the **TRAPID-AMI Investigators**

High sensitivity cardiac Troponin I assay for RAPID rule-out of Acute Myocardial Infarction

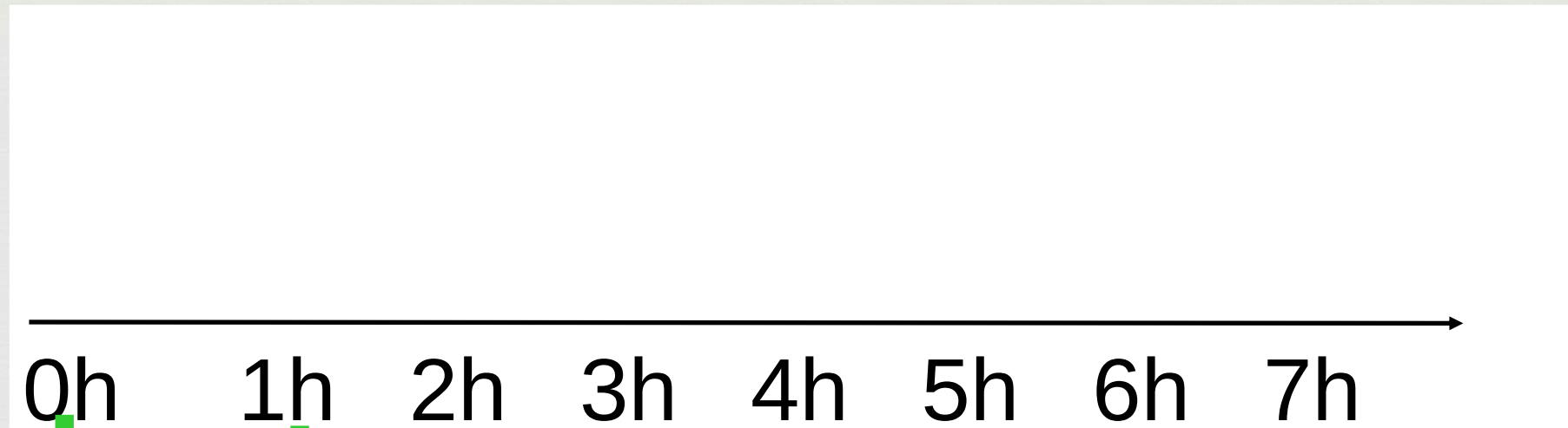
European Society of Cardiology Congress;
August 30, 2014; Barcelona, Spain.

TRAPID-AMI: Methods



1.Rule-in

2.Rule-out



ECG

cTn

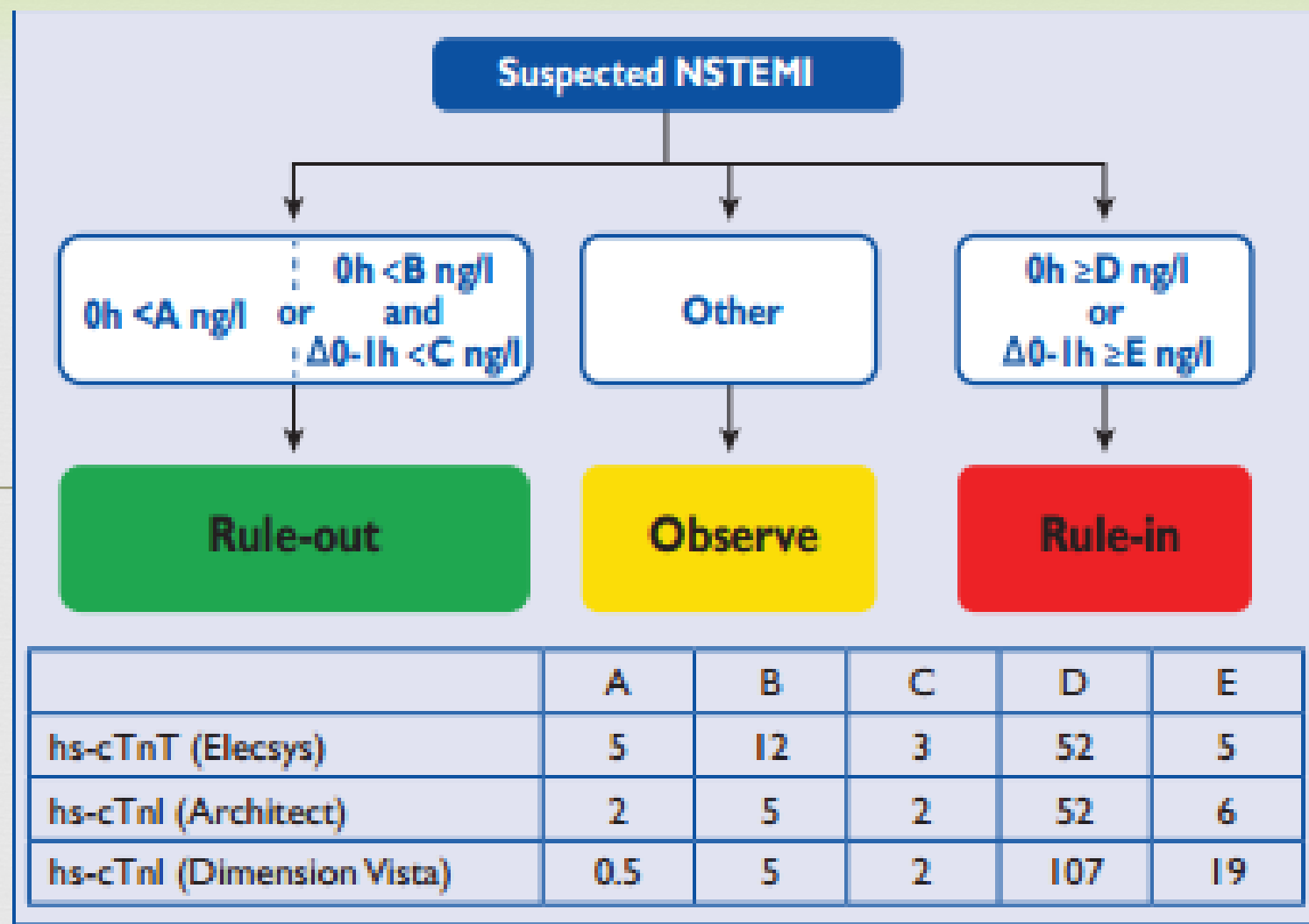
cTn

ESC 2011: **hs-cTn**

hs-cTn

TRAPID-AMI: **hs-cTnT** **hs-cTnT**

ESC 2015 kılavuz



- ❧ Başvuru Hs-CTnT ile ilk başvuruda Hs-CTnT değeri 5 ng/ml altında veya başvuru Hs-CTnT değeri 12 ng/ml altında ve 1 saatlik artış <3 ng/ml NSTEMI dışlanır.
- ❧ Başvuru Hs-CTnT değeri >52 ng/ml veya 1. saat Hs-CTnT artışı > 5 ng/ml ise NSTEMI tanısı koyulabilir.

Roffi Marco, et al. *European heart journal*, 2015.

Table 5 Characteristics of the 0 h/3 h and the 0 h/1 h algorithms

	0h/3 h algorithm	0h/1 h algorithm
Negative predictive value for acute MI	98–100%	98–100%
Positive predictive value for acute MI	Unknown, depending on delta change and assay	75–80%
Effectiveness ^a	++	+++
Feasibility	++ requires GRACE score	+++
Challenges	Pain onset cannot be reliably quantified in many patients	Cut-off levels are assay-specific and different from the 99th percentile
Validation in large multicentre studies	+	+++
Additional advantages	Already used clinically	Shorter time to decision

1.Saatte Hs CTn Troponin ile güvenli, etkili ve hızlı bir şekilde NSTEMI tanısı konulabilmektedir.

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events

Roffi Marco, et al. *European heart journal*, 2015.

HEALTH CARE REFORM

One-Hour Rule-out and Rule-in of Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T

Tobias Reichlin, MD; Christian Schindler, PhD; Beatrice Drexler, MD; Raphael Twerenbold, MD; Miriam Reiter, MD;

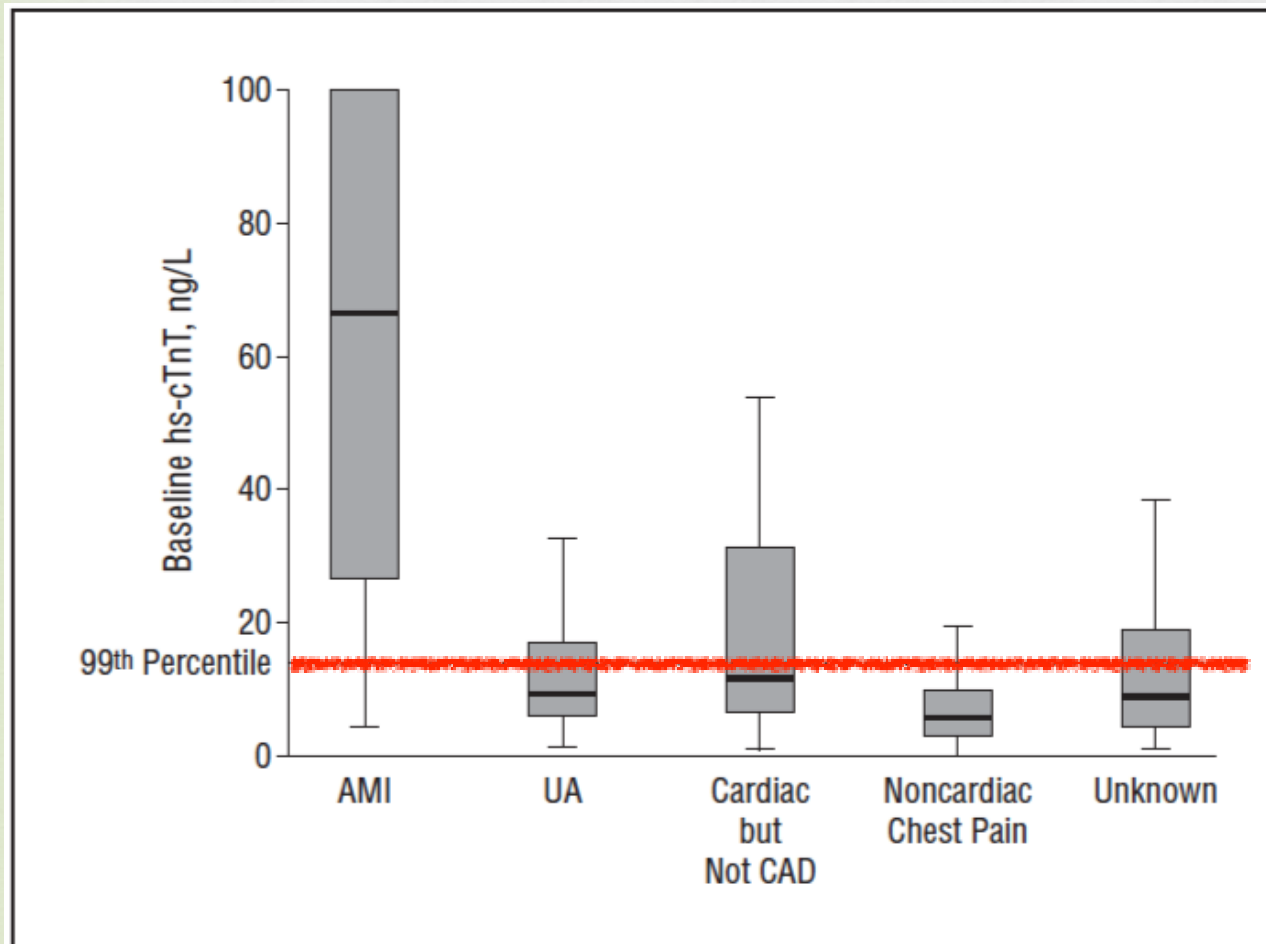


Figure 1. Levels of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation. Baseline hs-cTnT levels at presentation to the emergency department in all patients according to the adjudicated final diagnoses. Boxes represent interquartile ranges, while whiskers display ranges (without outliers further than 1.5 interquartile ranges from the respective end of the box). The proportion of patients above the 99th percentile were 88% for acute myocardial infarction (AMI), 36% for unstable angina (UA), 45% for cardiac but not coronary artery disease (CAD), 13% for noncardiac chest pain, and 31% for patients with unknown causes.

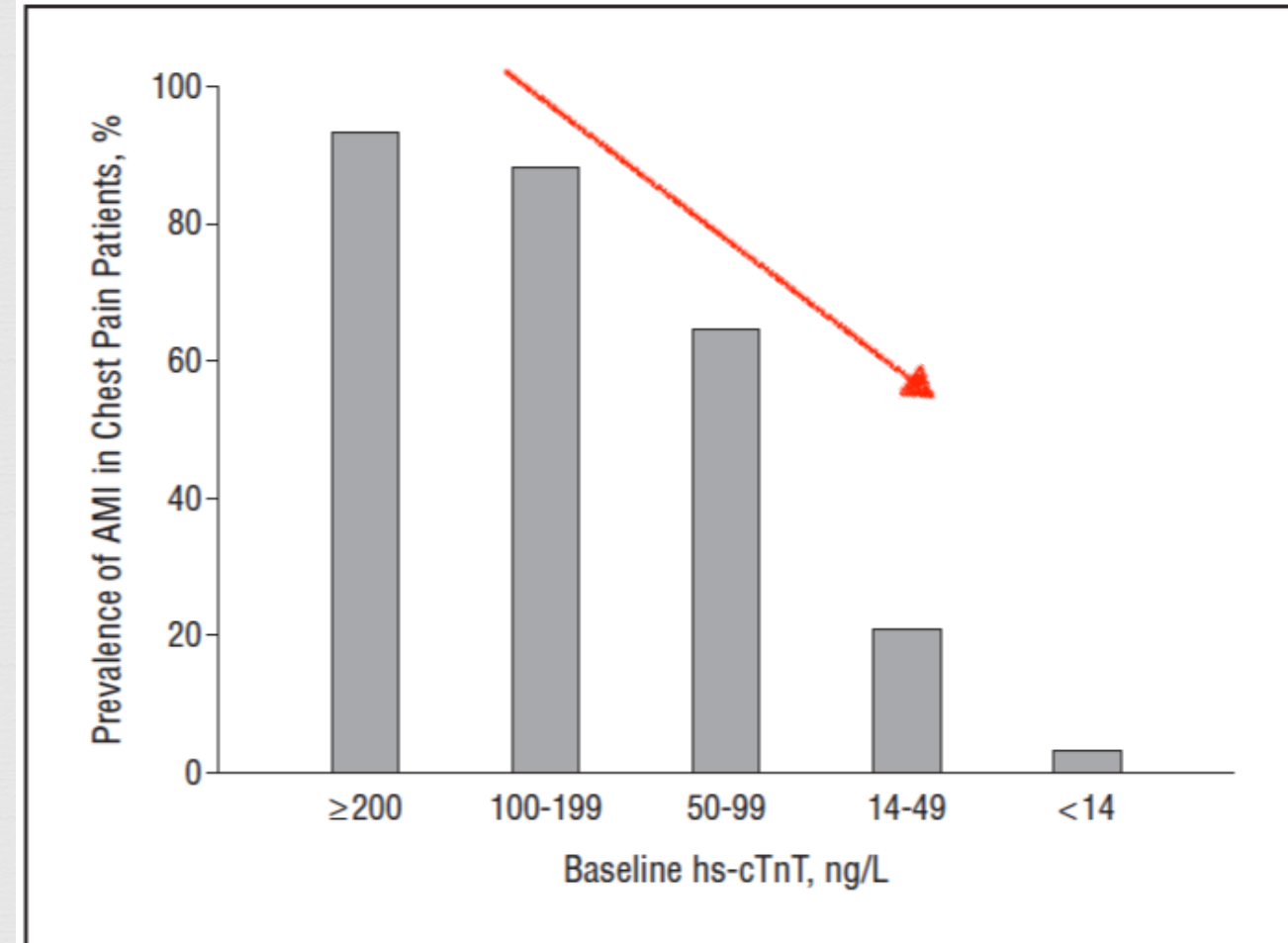
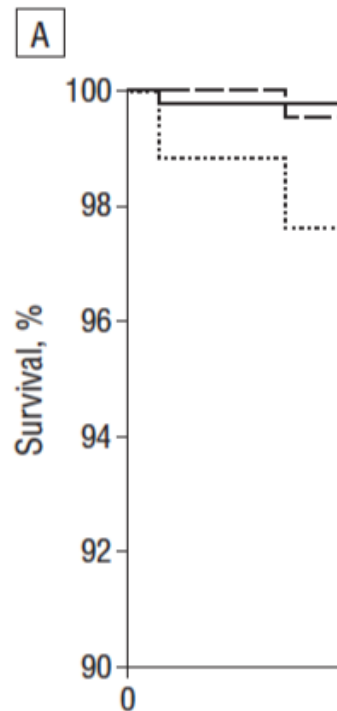


Figure 2. Prevalence of acute myocardial infarction (AMI) according to absolute levels of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation.

HEALTH CARE REFORM

One-Hour Rule-out and Rule-in of Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T

Tobias Reichlin, MD; Christian Schindler, PhD; Beatrice Drexler, MD; Raphael Twerenbold, MD; Miriam Reiter, MD;



B

100



Table 3. Performance of the hs-cTnT Algorithm for Rule-in and Rule-out of AMI

	Overall Cohort (n = 872)	Derivation Cohort (n = 436)	Validation Cohort (n = 436)
Patients diagnosed after 1 h, No. (%)	660 (76)	325 (75)	335 (77)
Rule-out			
Sensitivity, %	100	100	100
Negative predictive value, %	100	100	100
Rule-in			
Specificity, %	94	92	97
Positive predictive value, %	76	69	84

ME olmayan hastalarda cTnT-hs'nin yükselmesi

Yüksek duyarlılıklı Troponin ile batırma kanıtı

- AMI
- Miyokardit
- Pulmoner embolizm
- Akut kalp yetmezliği
 - SEBH
 - AVNRT



cTnT 4. gen.

- Küçük NSTEMI veya tip II ME
 - Miyokard yaralanması:
 - Kemotoksik
 - Hipertansif kriz
 - KBH'nin erken evreleri
 - Maraton koşusu
 - Kronik PAH
 - Kronik kalp yetmezliği
 - Stabil KAH
 - Taşikardi
 - Miyokardiyal iskemi?



cTnT-hs



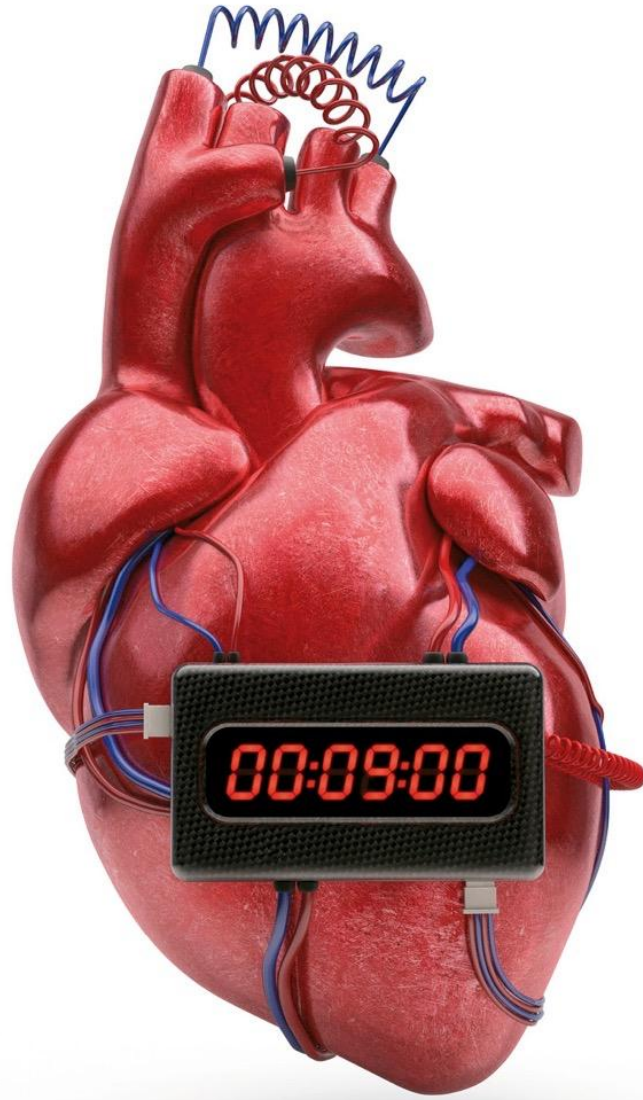
Klinik uygulamada cTn-hs kullanımı,

Geleneksel testlere göre AMI daha erken tanınmasına;tanının daha erken dışlanmasına yardımcı olur.

Klinik uygulamada cTnT-hs kullanımı geleneksel cTn testleri ile karşılaştırıldığında MI'nin **daha erken tanısına** $\approx$ 5 saat zaman kazanılmasına olanak tanır

0-3 saatlik seri testler zaman kazandırmış olsa da; 0-1 saatlik testlerin güvenli **tanıma** ve **dışlama** potansiyeli bulunmaktadır (ESC-2015 kılavuz).

TEŞEKKÜRLER



*Test early.
Treat right.
Save lives.*