

# Troponiny: pohled biochemiků

---

ANTONÍN JABOR, JANKA FRANEKOVÁ A KOLEKTIV  
ODDĚLENÍ KLINICKÉ BIOCHEMIE PLM IKEM PRAHA

# 4th universal definition 2018



ESC

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2018) 00, 1–33

doi:10.1093/eurheartj/ehy462

**EXPERT CONSENSUS DOCUMENT**

## Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)

**Kristian Thygesen\* (Denmark), Joseph S. Alpert\* (USA), Allan S. Jaffe (USA), Bernard R. Chaitman (USA), Jeroen J. Bax (The Netherlands), David A. Morrow (USA), Harvey D. White\* (New Zealand): the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction**

# Myocardial injury

---

Poškození myokardu = nový pojem podle 4. univerzální definice infarktu myokardu

Vychází pouze ze změn koncentrace troponinu v krvi

Může být akutní nebo chronické

Pracuje s 99. percentilem zdravé populace

Vyžaduje minimálně 2 vzorky krve

Je základem pro definici infarktu myokardu

# Myocardial injury

---

The term myocardial injury should be used when there is evidence of **elevated cardiac troponin** values (cTn) with at least one value above the 99th percentile upper reference limit (URL).

The myocardial injury is considered acute if there is a rise and/or fall of cTn values.

## Universal definitions of myocardial injury and myocardial infarction

### Criteria for myocardial injury

The term myocardial injury should be used when there is evidence of elevated cardiac troponin values (cTn) with at least one value above the 99th percentile upper reference limit (URL). The myocardial injury is considered acute if there is a rise and/or fall of cTn values.

### Criteria for acute myocardial infarction (types 1, 2 and 3 MI)

The term acute myocardial infarction should be used when there is acute myocardial injury with clinical evidence of acute myocardial ischaemia and with detection of a rise and/or fall of cTn values with at least one value above the 99th percentile URL and at least one of the following:

- Symptoms of myocardial ischaemia;
- New ischaemic ECG changes;
- Development of pathological Q waves;
- Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality in a pattern consistent with an ischaemic aetiology;
- Identification of a coronary thrombus by angiography or autopsy (not for types 2 or 3 MIs).

Post-mortem demonstration of acute athero-thrombosis in the artery supplying the infarcted myocardium meets criteria for *type 1 MI*.

Evidence of an imbalance between myocardial oxygen supply and demand unrelated to acute athero-thrombosis meets criteria for *type 2 MI*.

Cardiac death in patients with symptoms suggestive of myocardial ischaemia and presumed new ischaemic ECG changes before cTn values become available or abnormal meets criteria for *type 3 MI*.

2018

## Definition of myocardial infarction

### Criteria for acute myocardial infarction

The term acute myocardial infarction (MI) should be used when there is evidence of myocardial necrosis in a clinical setting consistent with acute myocardial ischaemia. Under these conditions any one of the following criteria meets the diagnosis for MI:

- Detection of a rise and/or fall of cardiac biomarker values [preferably cardiac troponin (cTn)] with at least one value above the 99<sup>th</sup> percentile upper reference limit (URL) and with at least one of the following:
  - ◆ Symptoms of ischaemia.
  - ◆ New or presumed new significant ST-segment–T wave (ST–T) changes or new left bundle branch block (LBBB).
  - ◆ Development of pathological Q waves in the ECG.
  - ◆ Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.
  - ◆ Identification of an intracoronary thrombus by angiography or autopsy.

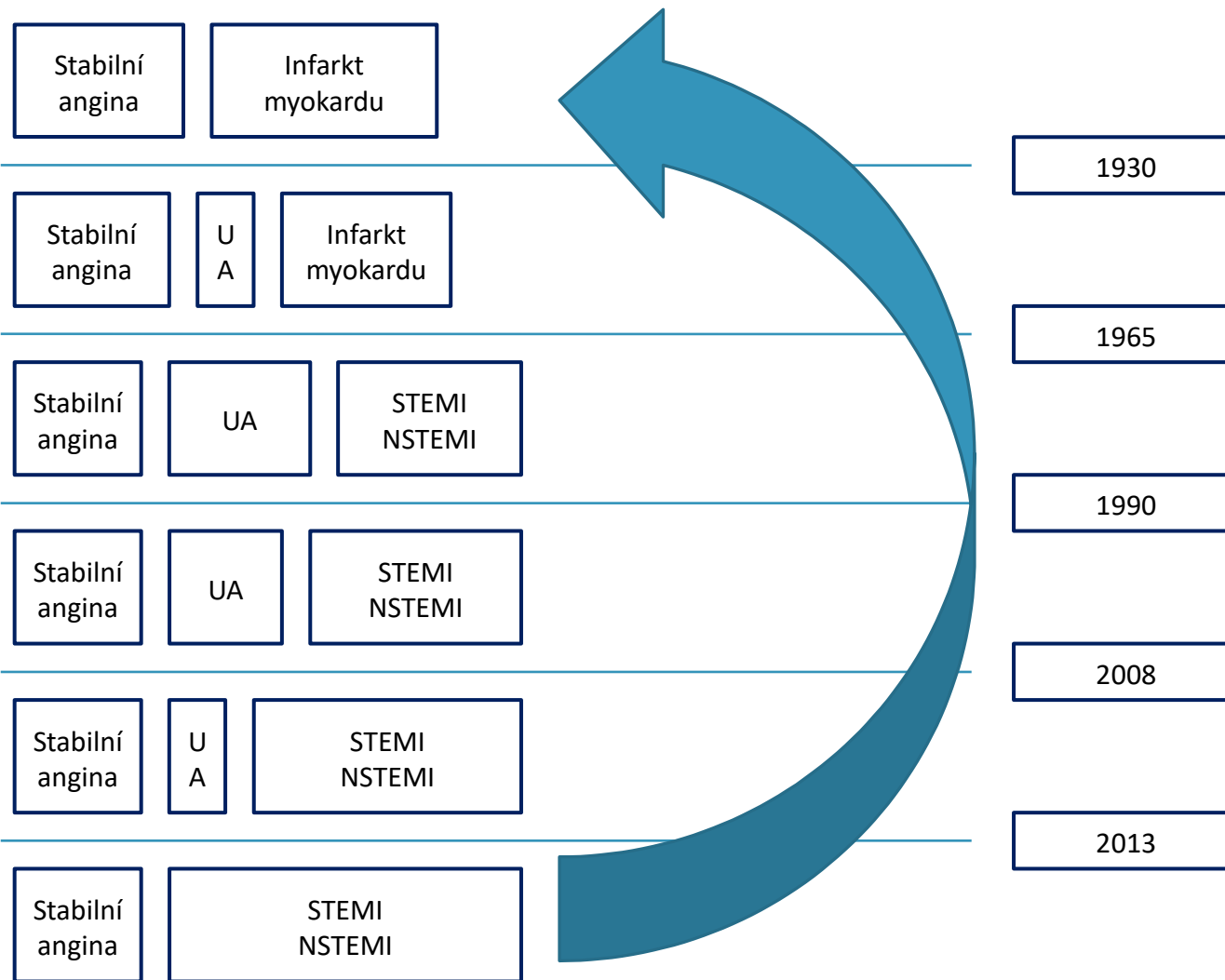
2012

*Myocardial injury, pouze podle troponinu. Slovo nekróza zmizelo.*

## Co ještě 4. univerzální definice 2018 naznačuje:

- 99. percentil je tím nižší, čím přísněji jsou vybráni jedinci
- nejsou specifické cut-off hodnoty podle věku
- měly by se používat sex-dependentní cut-off hodnoty
- absolutní delta je výhodnější než procentuální
- 10% CV na 99. percentilu je požadován pro hs-cTn metody
- metody s CV 10-20% jsou akceptovatelné pro klinické použití
- metody s CV nad 20% by se neměly používat

# Requiem za nestabilní anginu pectoris







## 2015 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)

**Authors/Task Force Members:** Marco Roffi\* (Chairperson) (Switzerland), Carlo Patrono\* (Co-Chairperson) (Italy), Jean-Philippe Collet† (France), Christian Mueller‡ (Switzerland), Marco Valgimigli† (The Netherlands), Felicita Andreotti (Italy), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Michael A. Borger (Germany), Carlos Brotons (Spain), Derek P. Chew (Australia), Baris Gencer (Switzerland), Gerd Hasenfuss (Germany), Keld Kjeldsen (Denmark), Patrizio Lancellotti (Belgium), Ulf Landmesser (Germany), Julinda Mehilli (Germany), Debabrata Mukherjee (USA), Robert F. Storey (UK), and Stephan Windecker (Switzerland)

**Document Reviewers:** Helmut Baumgartner (CPG Review Coordinator) (Germany), Oliver Gaemperli (CPG Review Coordinator) (Switzerland), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Colin Baigent (UK), Héctor Bueno (Spain), Raffaele Bugiardini (Italy), Scipione Carerj (Italy), Filip Casselman (Belgium), Thomas Cuisset (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzsimons (UK), Martin Halle (Germany),



# Conditions other than acute myocardial infarction type 1 associated with cardiac troponin elevation

Tachyarrhythmias
Heart failure
Hypertensive emergencies
Critical illness (e.g. shock/ sepsis/ burns)
Myocarditis <sup>a</sup>
Tako-Tsubo cardiomyopathy
Structural heart disease (e.g. aortic stenosis)
Aortic dissection
Pulmonary embolism, pulmonary hypertension
Renal dysfunction and associated cardiac disease
Coronary spasm
Acute neurological event (e.g. stroke or subarachnoid haemorrhage)
Cardiac contusion or cardiac procedures (CABG, PCI, ablation, pacing, cardioversion, or endomyocardial biopsy)
Hypo- and hyperthyroidism
Infiltrative diseases (e.g. amyloidosis, haemochromatosis, sarcoidosis, scleroderma)
Myocardial drug toxicity or poisoning (e.g. doxorubicin, 5-fluorouracil, herceptin, snake venoms)
Extreme endurance efforts
Rhabdomyolysis

Proč troponiny a intenzivní péče?

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>Diagnosis and risk stratification</b>			
It is recommended to measure cardiac troponins with sensitive or high-sensitivity assays and obtain the results within 60 min.	I	A	6,30–36, 39, 51–59, 108
A rapid rule-out protocol at 0 h and 3 h is recommended if high-sensitivity cardiac troponin tests are available.	I	B	6, 30–36, 39, 51–59, 108
A rapid rule-out and rule-in protocol at 0 h and 1 h is recommended if a high-sensitivity cardiac troponin test with a validated 0 h/1 h algorithm is available. Additional testing after 3–6 h is indicated if the first two troponin measurements are not conclusive and the clinical condition is still suggestive of ACS.	I	B	30–34, 36, 39, 51–55

Princip  
delta!

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>Diagnosis and risk stratification</b>			
It is recommended to measure cardiac troponins with sensitive or high-sensitivity assays and obtain the results within 60 min.	I	A	6,30–36,39,51–59
A rapid rule-out protocol at 0 h and 3 h			6,
A rapid rule-out protocol at 0 h and 3 h with a validated 0/1/1 algorithm is available. Additional testing after 3–6 h is indicated if the first two troponin measurements are not conclusive and the clinical condition is still suggestive of ACS.	I	B	36,39,51–55

Dá se to vôbec stihnout?



Princip delta!



# hs-cTnT Cobas Roche (e601, e801)

---

Část procesu	Počet minut
Od převzetí vzorku do centrifugace	max. 1
Centrifugace	3
Transport a vložení vzorku do statimové pozice na analyzátoru	asi 2
Vlastní analýza	9
Čas pro jiné (obvyklé) doprovázející analýzy (kreatinin, BNP)	asi 4
Kontrola laborantkou a odeslání do NIS	max. 1
<b>Celkem</b>	<b>cca 20 minut</b>

*Za ideálních podmínek, bez transportu do laboratoře*

# Dostupnost do 60 minut...

## Lze to dosáhnout v praxi?

---



Do 30 minut **od přijetí vzorku laboratoří**  
Ize vydat téměř 90 % výsledků troponinu  
T, ordinovaného statim.

Časový interval v minutách	Absolutní četnosti odeslaných výsledků v odpovídajícím časovém limitu	Relativní podíl (%)	Kumulativně %
20	1191	39,0	39,1
30	1471	48,1	87,3
<b>40</b>	<b>299</b>	<b>9,8</b>	<b>97,1</b>
50	63	2,1	99,1
<b>60</b>	<b>17</b>	<b>0,6</b>	<b>99,7</b>
Celkový součet	3056		

*TAT od přijetí materiálu v laboratoři do vydání výsledku*

Lze zkrátit vnitrolaboratorní operace i transport biologického materiálu.

Obě strany se musejí angažovat!

Rezerva v transportu!!!

Časový interval v minutách	Absolutní četnosti odeslaných výsledků v odpovídajícím časovém limitu	Relativní podíl (%)	Kumulativně (%)
20	41	1,34	1,3
30	1475	48,3	49,6
<b>40</b>	<b>1004</b>	<b>32,9</b>	<b>82,5</b>
50	335	11,0	93,4
<b>60</b>	<b>101</b>	<b>3,3</b>	<b>96,7</b>
Celkový součet	3056		

*TAT od odběru do vydání výsledku*

S čím pracujeme v laboratořích?

---

# O čem bude hlavně řeč...

---

Abbott Architect STAT high Sensitive Troponin-I

Beckman Coulter Access2 Dxl/Access hsTnI

Roche cobas e801/cTnT-hs STAT

Siemens ATELLICA High-Sensitivity TnI (TnIH)

# Dva experimenty

---

Porovnání 4 stanovení troponinů (high sensitivity)

- analytická a klinická studie 2018 (pacienti)
- MarathonLab 2019



# Analytická preciznost

---

Technologie	QC lot	Level 1 (%)	Level 2 (%)	Level 3 (%)
Abbott	23660	5.6	2.3	1.5
Abbott	99530	4.7	3.2	2.7
Beckman Coulter	23660	4.9	2.9	3.8
Beckman Coulter	99530	6.1	4.9	4.8
Siemens	99530	6.6	3.4	2.5
Roche	23660	2.4	1.3	1.1

EP05-A: měření v 5 dnech, dva měřicí cykly v duplikátech, získá se 20 hodnot, určí se opakovatelnost a celková preciznost

Celková (mezidenní) preciznost v protokolu EP05-A2

# Verifikace 99. percentilu

---

Firma	Pohlaví	Počet	99. percentil	CI (90% / 95%)	Typ CI
Beckman Coulter	Ženy	595	11,6	8,4 – 18,3	95%
	Muži	494	19,8	14,0 – 42,9	
	Obě	1089	17,5	12,6 – 20,7	
Abbott	Ženy	764 (*)	15,6	13,8 – 17,5	90%
	Muži	766	34,2	28,9 – 39,2	
	Obě	1531	26,2	23,3 – 29,7	
Roche	Ženy		9 (IFCC)		95%
	Muži		16 (IFCC)		
	Obě	533	14,0	12,7 – 24,9	
Siemens	Ženy	1007	34,11	27,36 – 66,23	90%
	Muži	1000	53,48	38,73 – 80,22	
	Obě	2004	45,20	33,21 – 64,30	

# Vlastní experiment – určení 99. percentilu třemi postupy:

A: neparametrickým odhadem s 90% konfidenčním intervalem s vyloučením odlehlých hodnot podle Reeda

B: postupem podle Harrella a Davise (jackknifed method) s vyloučením odlehlých hodnot podle Reeda

C: neparametrickým odhadem s předpokladem, že data umožňují k odhadu 99. percentilu stanovit pouze dolní meze (pro 90% konfidenční interval 99. percentilu)



Výrobce	Kohorta	Typ určení	Počet	99. percentil	dolní mez (90% CI)	horní mez (90%)
Abbott	Celkem	A	219	11,9	9,7	14,5
		B	219	12,5	11,0	14,0
	Muži	A	110	<b>12,0</b>	11,0	13,0
		B	110	12,4	11,0	13,8
		C	110	12,0	10,9	n.a.
	Ženy	A	109	<b>7,5</b>	4,6	14,5
B		109	11,5	7,1	14,4	
C		109	7,5	6,9	n.a.	
Beckman Coulter	Celkem	A	220	13,7	11,0	20,0
		B	220	14,8	11,0	18,6
	Muži	A	110	<b>13,8</b>	11,0	16,6
		B	110	17,2	11,0	23,4
		C	110	13,8	12,7	n.a.
	Ženy	A	110	<b>9,9</b>	4,3	14,2
B		110	11,8	7,8	14,1	
C		110	9,9	5,5	n.a.	
Roche	Celkem	A	220	16,4	13,0	40,7
		B	220	25,6	14,8	36,4
	Muži	A	109	<b>14,4</b>	11,0	17,8
		B	109	15,8	11,0	20,6
		C	109	14,4	13,0	n.a.
	Ženy	A	109	<b>11,5</b>	8,9	13,9
B		109	12,8	11,0	13,9	
C		109	11,5	11,4	n.a.	

Firma:  
muži 34,2, ženy 15,6 ng/l

Firma:  
muži 19,8, ženy 11,6 ng/l

Firma:  
muži 16, ženy 9 ng/l

Odhad 99. percentilu představuje značný problém – od výběru jedinců přes způsob eliminace outliers a volbu statistické metody až po použití statistického software.

Platí, že muži mají vyšší 99. percentil než ženy.

Je otázkou, k čemu je 99. percentil, pokud jeho určení je spojeno s takovými obtížemi.

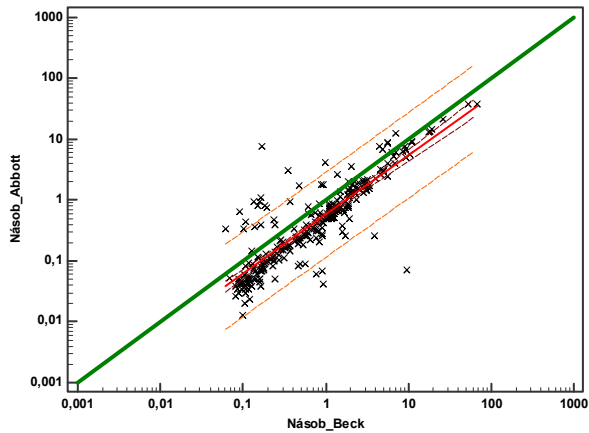
Čím méně jedinců, tím nespolehlivější.  
Čím více jedinců, tím větší pravděpodobnost odlehlých hodnot.

# MarathonLab 2019

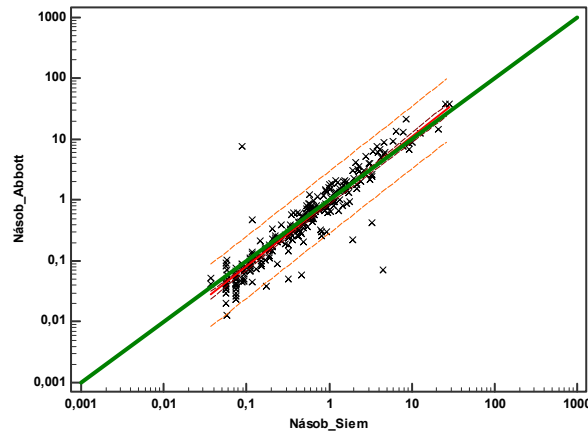
---

# MarathonLab 2019

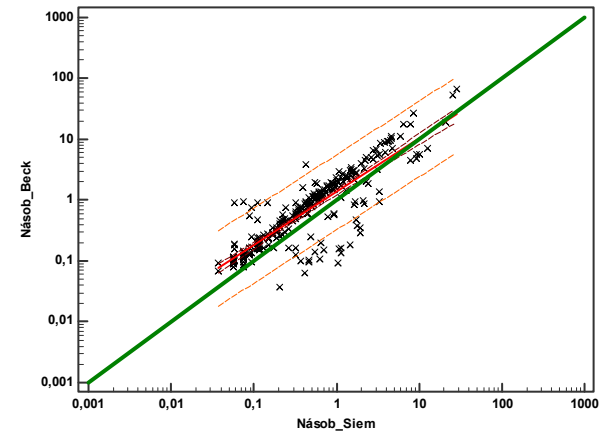
## Abbott vs. Beckman



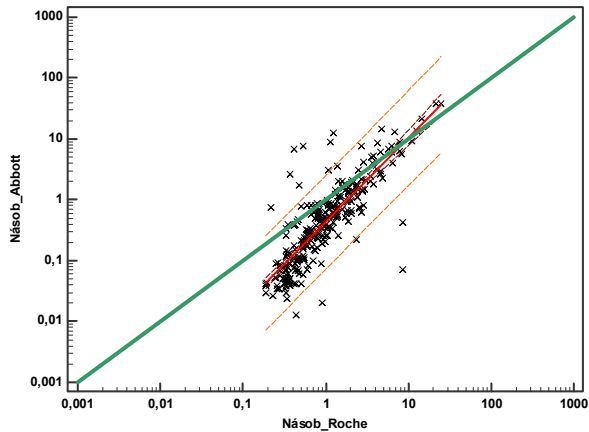
## Abbott vs. Siemens



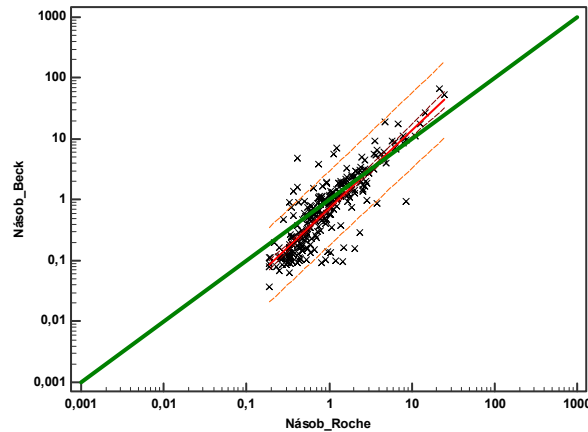
## Beckman vs. Siemens



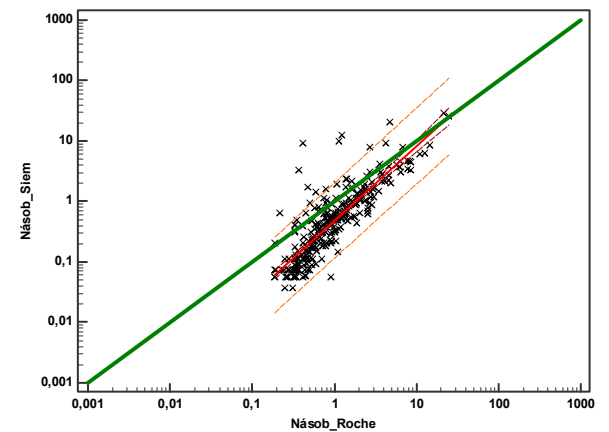
## Abbott vs. Roche



## Beckman vs. Roche



## Siemens vs. Roche



Násobky 99. percentilu (specificky podle pohlaví a kitu)

A co myoglobin a CK-MB?

---



reported to occur following injury to non-cardiac tissues. The situation is more complex for cTnT. Biochemical data indicate that injured skeletal muscle expresses proteins that are detected by the cTnT assay, leading to some situations where elevations of cTnT could emanate from skeletal muscle.<sup>23–27</sup> Recent data suggest that the frequency of such elevations in the absence of ischaemic heart disease may be higher than originally thought.<sup>28,29</sup> cTnI and cTnT are the preferred biomarkers for the evaluation of myocardial injury,<sup>12,21,22,30</sup> and high-sensitivity (hs)-cTn assays are recommended for routine clinical use.<sup>22</sup> Other biomarkers, e.g. creatine kinase MB isoform (CK-MB), are less sensitive and less specific.<sup>31</sup> Myocardial injury is defined as being present when blood levels of cTn are increased above the 99th percentile upper reference limit (URL).<sup>12,21,22,30</sup> The injury may be acute, as evidenced by a newly detected dynamic rising and/or falling pattern of cTn values above the 99th percentile URL,

# Choosing wisely

---

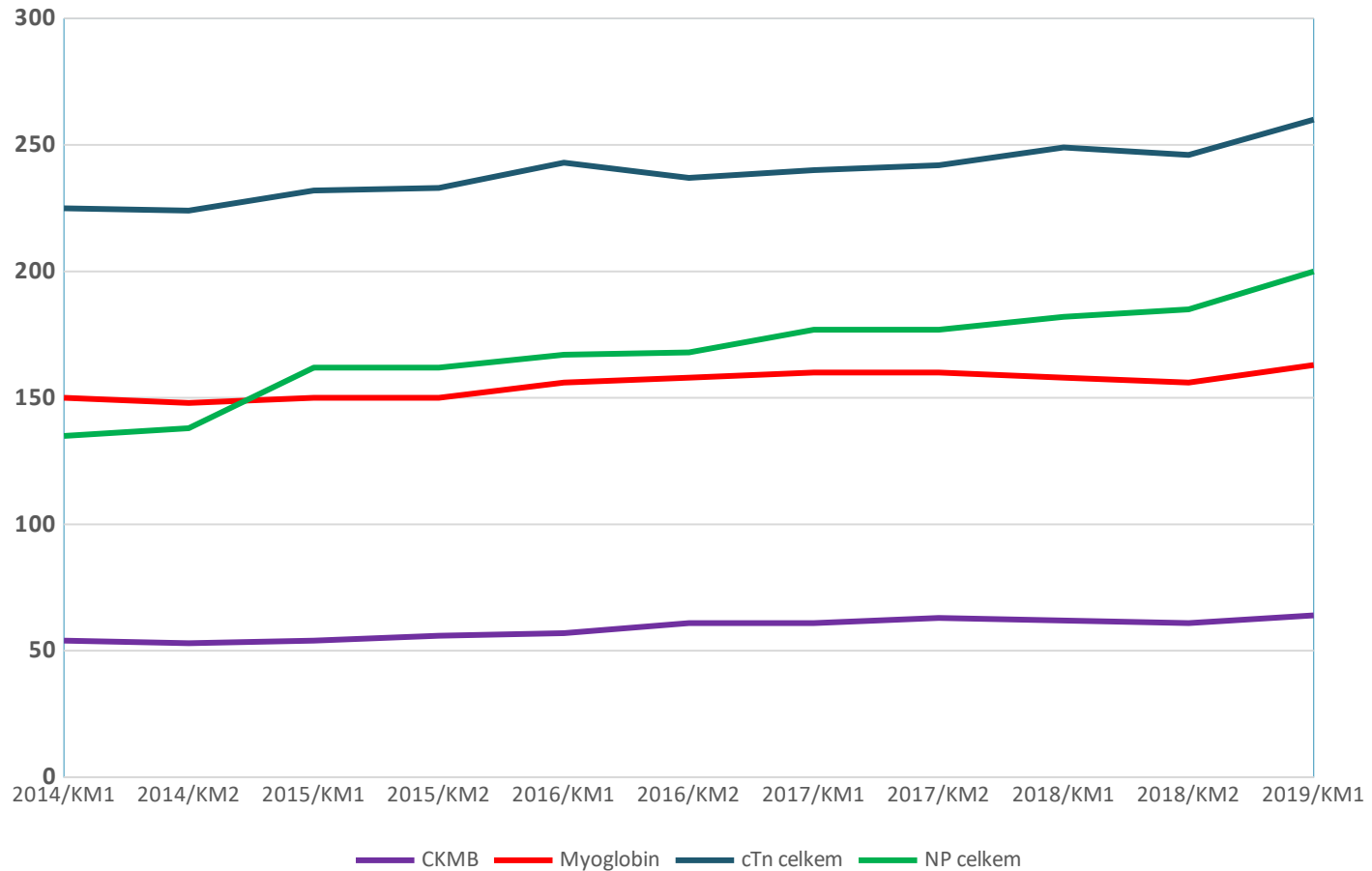
American Society for Clinical Pathology, poslední aktualizace 25. září 2018;  
<http://www.choosingwisely.org/societies/american-society-for-clinical-pathology/>

***“Don’t test for myoglobin or CK-MB in the diagnosis of acute myocardial infarction (AMI). Instead, use troponin I or T.”***

Unlike CK-MB and myoglobin, the release of troponin I or T is specific to cardiac injury.

Troponin is released before CK-MB and appears in the blood as early as, if not earlier than, myoglobin after AMI. Approximately 30% of patients experiencing chest discomfort at rest with a normal CK-MB will be diagnosed with AMI when evaluated using troponins. Single-point troponin measurements equate to infarct size for the determination of the AMI severity. Accordingly, there is much support for relying solely on troponin and discontinuing the use of CK-MB and other markers.”

## Počet účastníků cyklu Kardiální markery SEKK



A co point-of-care testing  
(POCT)?

---



Home > Article > Troponin testing at the point of care: What is needed, and when?

July 2012

## Troponin testing at the point of care: What is needed, and when?

By Mario Plebani

Point-of-care testing

Cardiac markers

Troponins



Mario Plebani

Department of Laboratory Medicine  
University Hospital of Padova  
Italy

> Articles by this author

Despite the pervasive measurement of cardiac troponin (cTn) for the diagnosis of myocardial infarction (AMI) and acute coronary syndromes (ACS), the continuous evolution of assays and methods for their measurement has created uncertainty among

# Problematika POCT

---

First, quality control and quality assurance programs should be implemented.

Second, a careful evaluation of the sample of choice (i.e. plasma or whole blood) should be made

Third, an appropriate training for the operators should be available before starting the clinical practice and a program for continuing education provided.

Finally, a continuous exchange of data and comparison of results between POCT and central laboratory should be performed.

**TABLE I. Scorecard designations of cTn assays (from reference 14, modified)**

Acceptance designation percentile, CV%	Total imprecision at the 99 <sup>th</sup> percentile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guideline acceptable               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinically usable</li> <li>• Not acceptable</li> </ul> </li> </ul>	$\leq 10$ $> 10$ to $\leq 20$ $> 20$
Assay designation	Measurable normal values below the 99 <sup>th</sup> percentile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Level 4 (third generation, hs)</li> <li>• Level 3 (second gen., hs)</li> <li>• Level 2 (first generation, hs)</li> <li>• Level 1 (contemporary)</li> </ul>	$\geq 95$ $75$ to $< 95$ $50$ to $< 75$ $< 50$

# Troponiny a POCT???

---

Z veřejně dostupných materiálů ([www.ifcc.org](http://www.ifcc.org)) vyplývá, že citlivost **některých** u nás dostupných POCT technologií je bohužel někde jinde

- LoD někdy i 10x vyšší než u hs-metod (10x méně citlivé)
- není splněna podmínka 10% CV na 99.percentilu

Jsou i výjimky



# Závěry

---

## Důležité dokumenty

- 2018: 4. univerzální definice infarktu myokardu
- 2015: ESC Guidelines ... without persistent ST-segment elevation

## Jsou dostupné kvalitní technologie

- popsali jsme unikátní zkušenosti se čtyřmi hlavními dodavateli; POCT s velkými otazníky

## Není troponin jako troponin

- troponin T a I jsou jiné molekuly
- odlišnosti mezi výrobci

## 99. percentil jako sporný koncept

- způsob určení má vliv na jeho hodnotu
- změny i pod 99. percentilem mohou být klinicky významné

## Diferenciální diagnostika

- široká skupiny diferenciálně diagnostických skupin s poškozením myokardu

# Take home messages

---

Používejte jeden typ troponinu a výhradně „high sensitivity“ stanovení

Budte rezervovaní k tzv. „konvenčním“ troponinům a POCT stanovením

Nespoléhejte na 99. percentil, i změny pod 99. percentilem jsou důležité

Dynamika změn je důležitější (princip delta)

Čím vyšší troponin, tím hůře; nejde o jen diagnostiku infarktu, ale o identifikaci poškození myokardu

# Poděkování

---

Všem organizátorům i účastníkům akce MarathonLab 2019

Všem pracovníkům laboratoří IKEM, VFN a Nemocnice  
Frýdek-Místek

Firmám za finanční podporu

A vám všem za pozornost...