

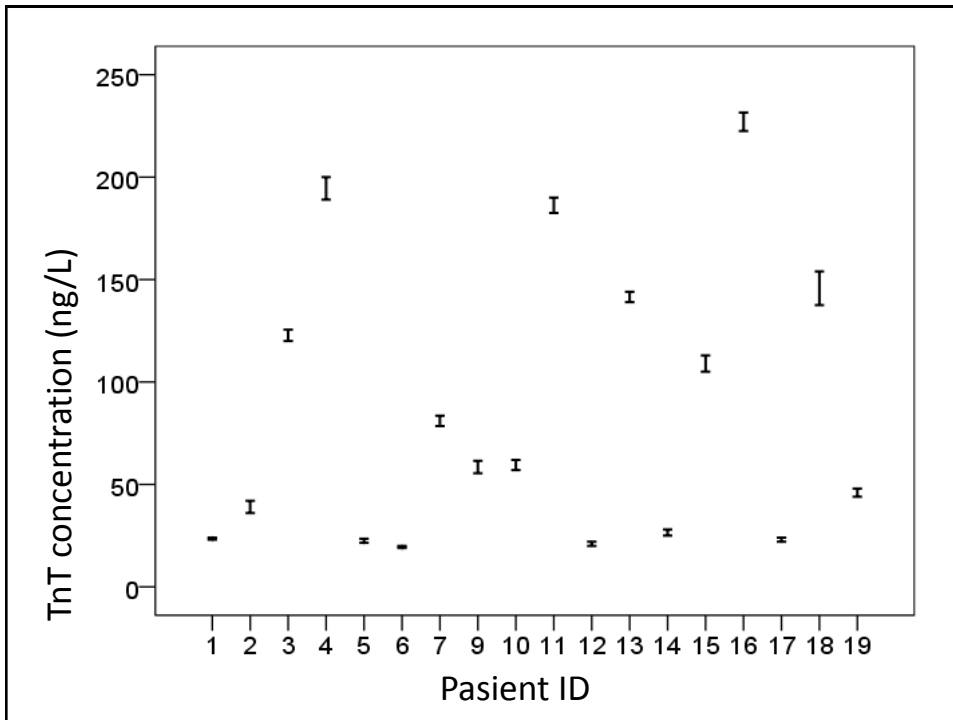
Tolkning av TnT resultat - analytiske kvalitetskrav til troponin analyser

Kristin M Aakre

Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland universitetssykehus

Undersøkelse av biologisk variasjon – kvifor er det viktig?

- Tradisjonelt:
 - Sette analytiske kvalitetsmål
 - $CV_{\text{analytisk}} < \frac{1}{2} CV_{\text{intraindividuell}}$
 - $\text{Bias} < \frac{1}{4} CV_{\text{total}}$
 - Bestemme Index of individuality (nytteverdi av referanseområder/diagnostisk cut off)
 - $II = \frac{CV_{\text{intraindividuell}} + CV_{\text{analytisk}}}{CV_{\text{interdividuell}}}$

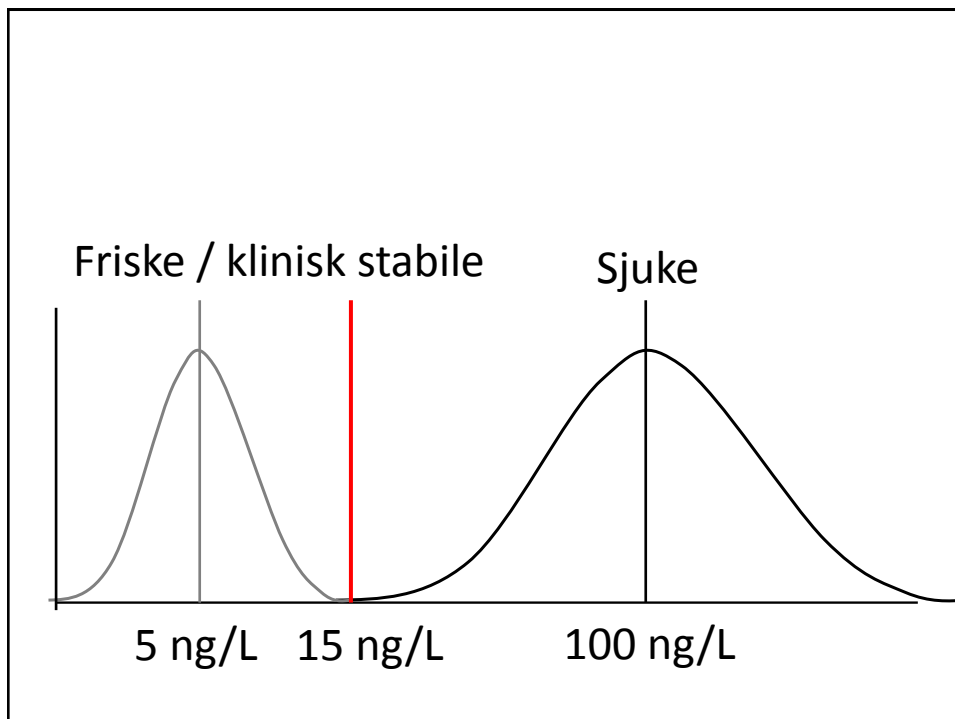


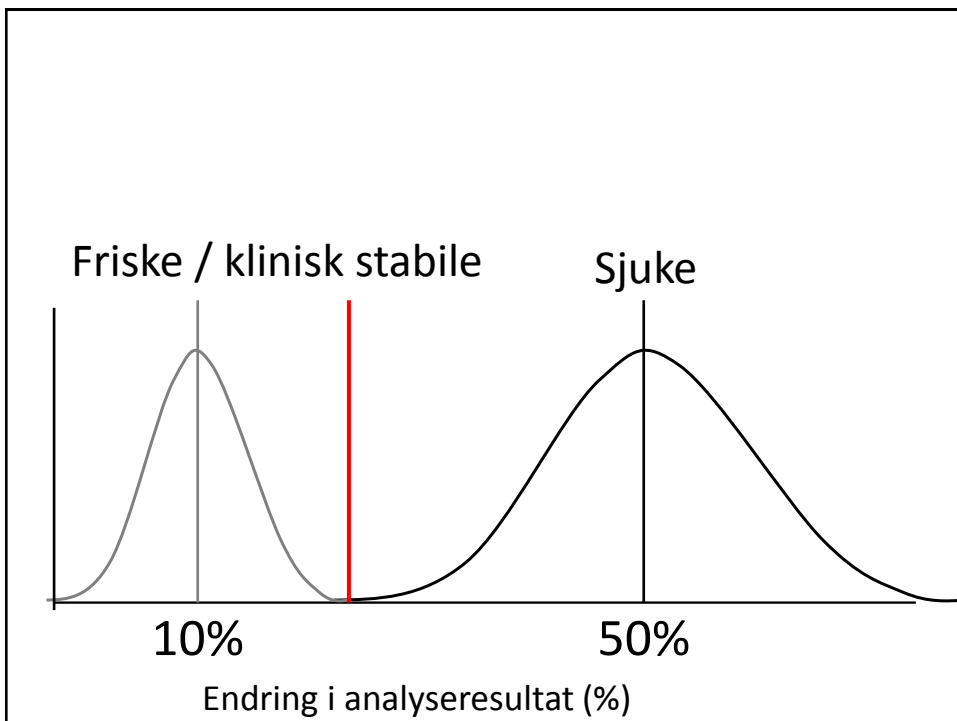
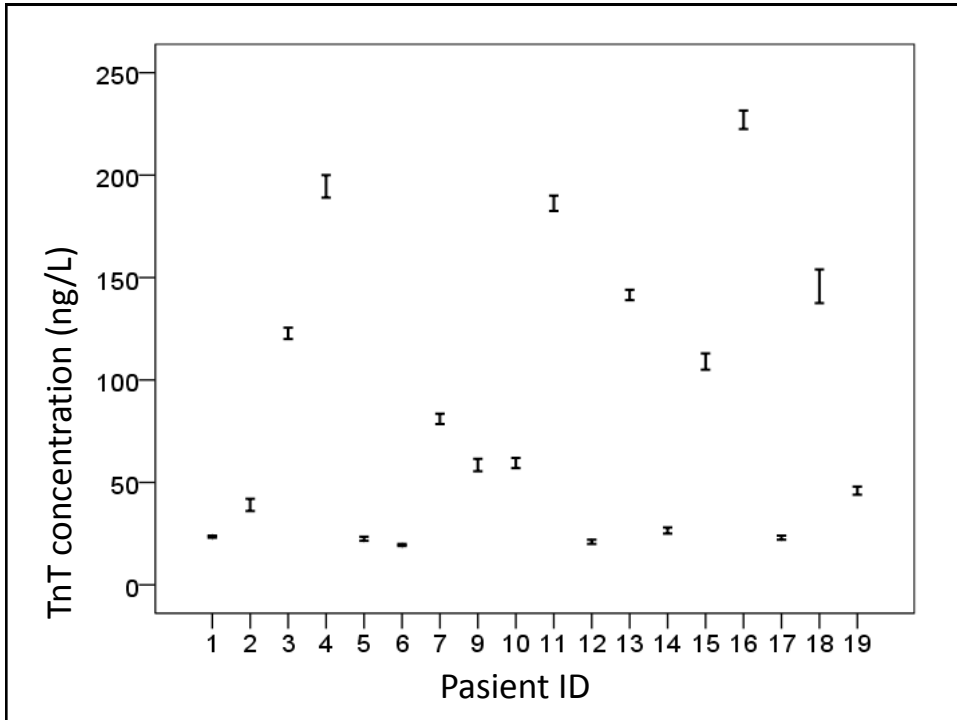
Finns det analytiske kvalitetsmål for troponin analysar?

- Gjennomgang av 9 internasjonale retningslinjer / konsensusdokument viste at:
 - Five guidelines gave some information about desirable analytical variation (CV_a), i.e. 10% at the 99th percentile.
- Ingen anbefalingar angående total feil
- Ingen anbefalingar angående bias

Undersøkelse av biologisk variasjon – kvifor er det viktig?

- Tolkning av konsentrasjonsendringar hos pasientar som har eit uklart klinisk bilde
 - Spesifisitet for sjukdom når konsentrasjonsendringar er brukt som diagnostisk kriterium





3. Universelle definisjon av akutt hjerteinfarkt

- Det skal påvises minst ett troponin resultat med en verdi høyere enn 99-prosentilen for metoden og en **signifikant tidsavhengig endring** i to påfølgende troponin-konsentrasjoner.

Størrelsen på signifikante troponin endringer ved akutt infarkt – fleire forslag

- European Society of Cardiology: 20% / 50% avhengig av innkomst troponin verdi
- hsTnT: absolutt endring på $\pm 7 -9$ ng/L ila 2 timer (nyrefriske)

3. Universelle definisjon av akutt hjerteinfarkt (Norge)

- Det skal påvises minst ett troponinresultat med en verdi høyere enn 99-prosentilen for metoden og en signifikant endring i to påfølgende troponinkonsentrasjoner definert som:
 - Dersom initial troponin konsentrasjon er under eller lik 99-prosentilen, skal det foreligge minst 50% endring mellom det første og senere analyseresultat
 - Dersom initial troponin konsentrasjon ligger høyere enn 99-prosentilen, kan en endring mellom det første og senere analyseresultat på minst 20% være forenelig med akutt hjerteinfarkt

Troponin-studien på automatseksjonen-LKB

Clinical Chemistry 60:6
000–000 (2014)

Evidence-based Medicine and Test Utilization

Weekly and 90-Minute Biological Variations in Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in Hemodialysis Patients and Healthy Controls

Kristin M. Aakre,^{1,2*} Thomas Røraas,³ Per Hyltoft Petersen,³ Einar Svarstad,^{4,5} Hilde Sellevoll,⁵ Øyvind Skadberg,⁶ Kristin Sæle,⁵ and Sverre Sandberg^{1,3}

Formålet med studien (I)

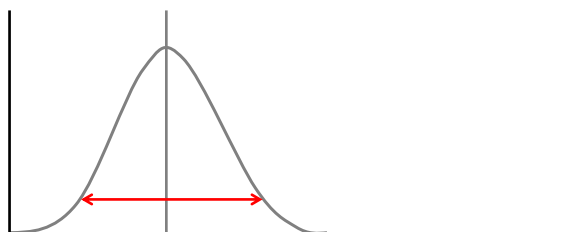
- Bestemme biologisk variasjon mtp å evt. kunne sette analytiske kvalitetskrav til høy sensitive troponin metoder

Formålet med studien (II)

- Beskrive stabile troponin variasjoner (RCV) hos dialysepasienter og friske
 - Ila 90 minutter (6 timers total observasjon)
 - Ila 1 uke (10 ukers total observasjon)

$$RCV = bias + z \text{ value} \times \sqrt{2} \times (\sqrt{CVa^2 + CVi^2})$$

klinisk stabile



Formålet med studien (III)

- Bør vi bruke ein diagnostisk cut off (f.eks 99 persentil) ved diagnostikk av akutt hjerteinfarkt eller holder det å kun sjå på endringar?
 - Bereknar innen – individ variasjon og analytisk variasjon i forhold til mellom-individ variasjon (index of individuality):

$$II = \frac{CV_{\text{analytisk}} + CV_{\text{innen-individ}}}{CV_{\text{mellom-individ}}}$$

Metode

- 19 HD pasienter
 - 4 kvinner
 - Median alder 71 år
 - Median HD behandlingstid 16,5 mnd
- 20 friske («laboratory staff»)

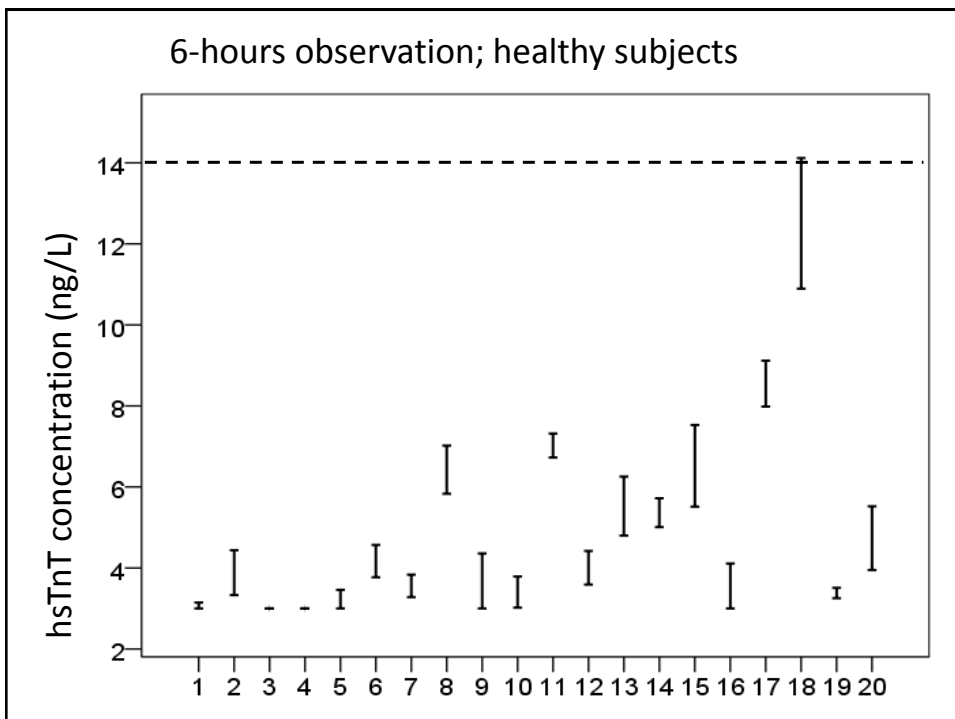
Datainnsamling

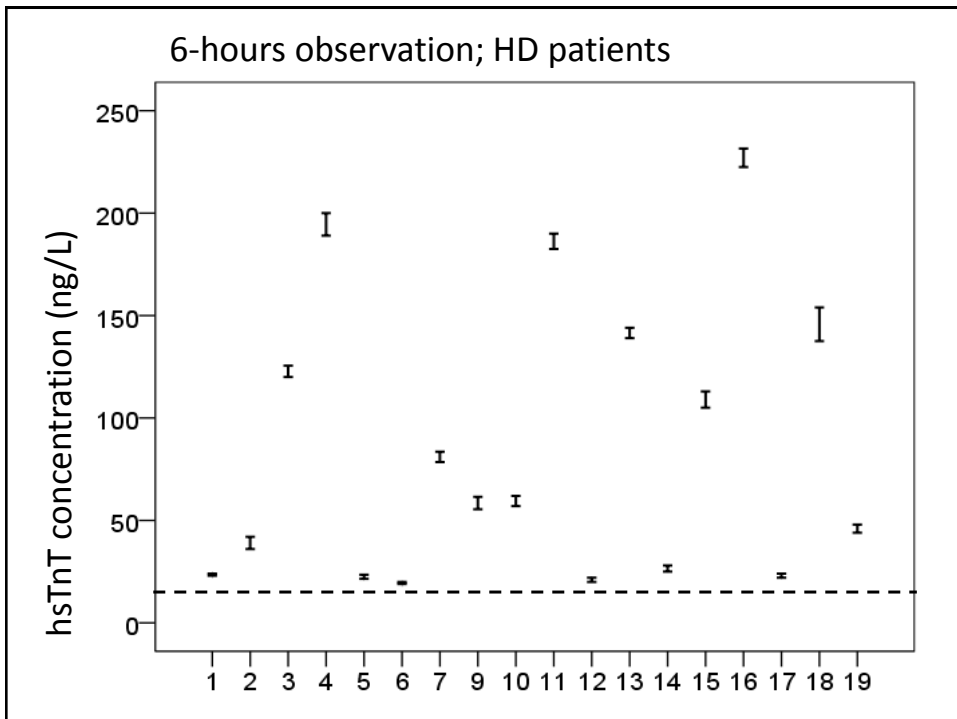
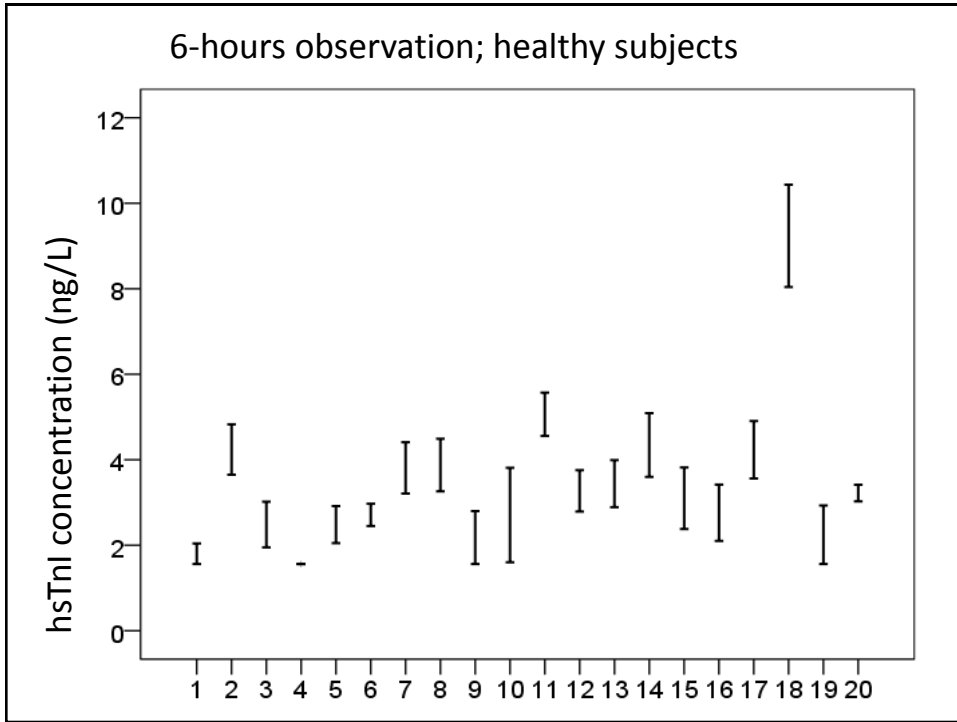
- Friske og HD pasientar (ein dag uten dialyse):
 - Frå kl 08.30 – 14.30: 6 prøver med 90 minutts intervall
- Friske og HD pasientar
 - 10 ukentlige målingar (før midtuke dialyse)

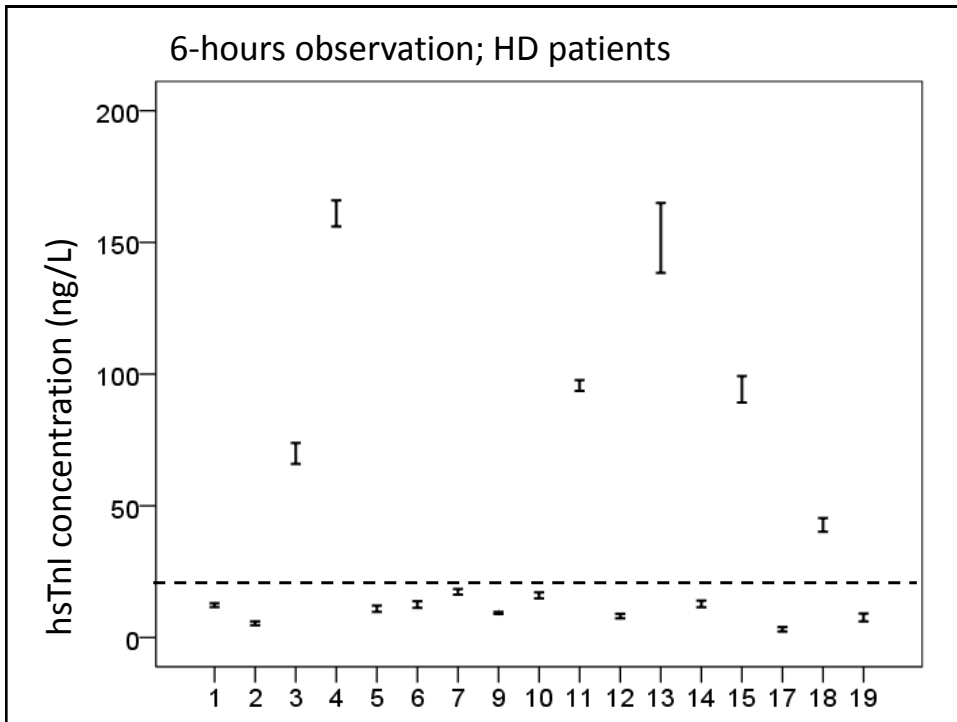
Analyse

- Høg sensitiv troponin T (Roche)
- Høg sensitiv troponin I (Abbot), Stavanger (frigjort i 2013)

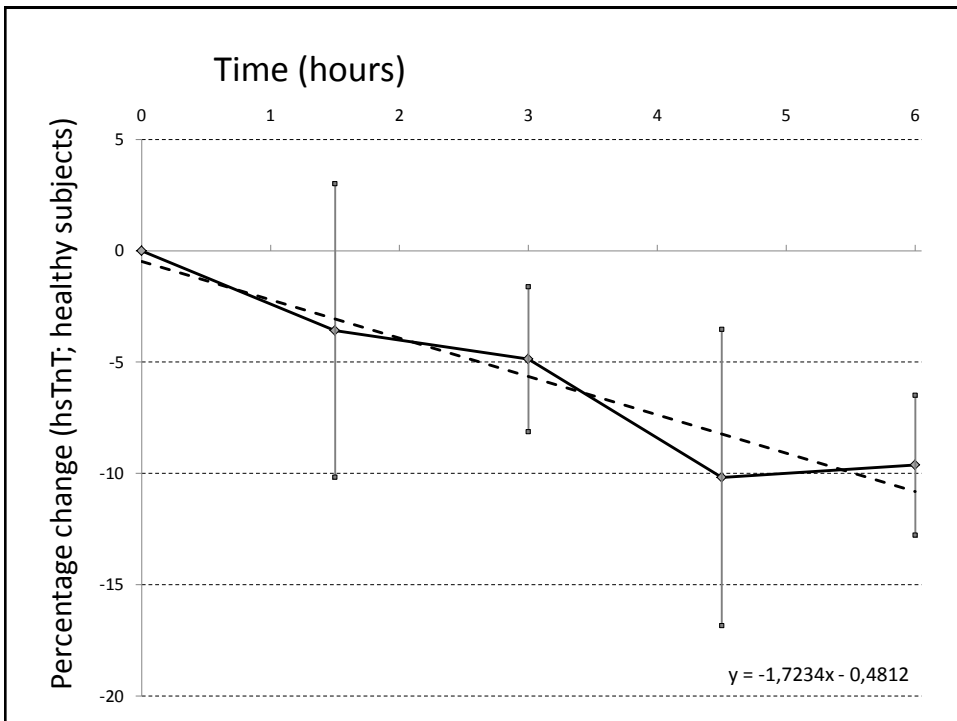
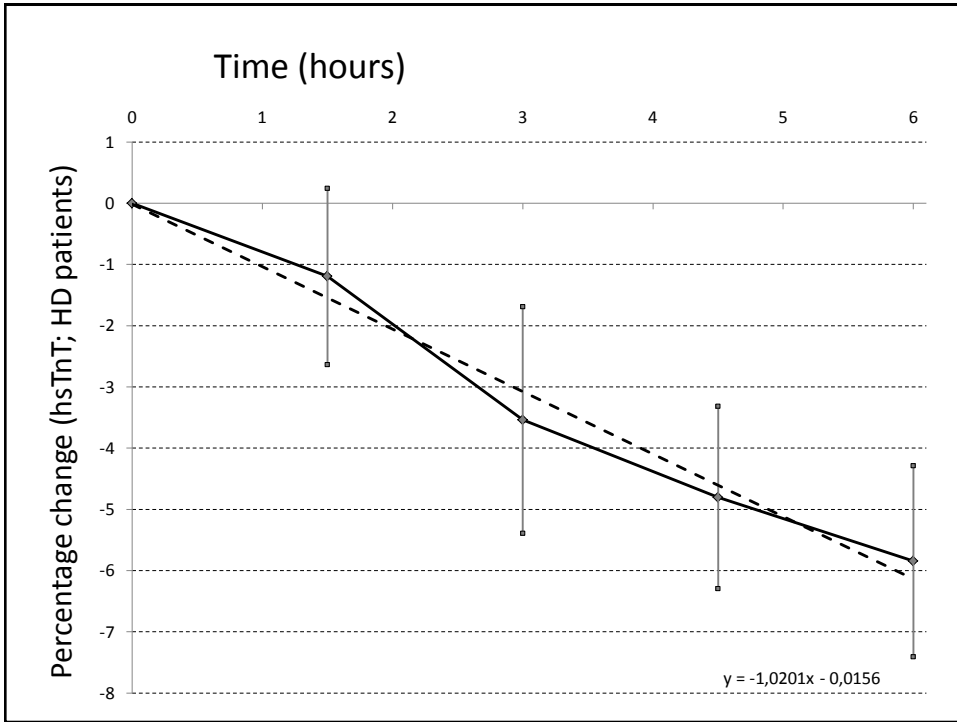
Resultater – 90 minutters variasjon

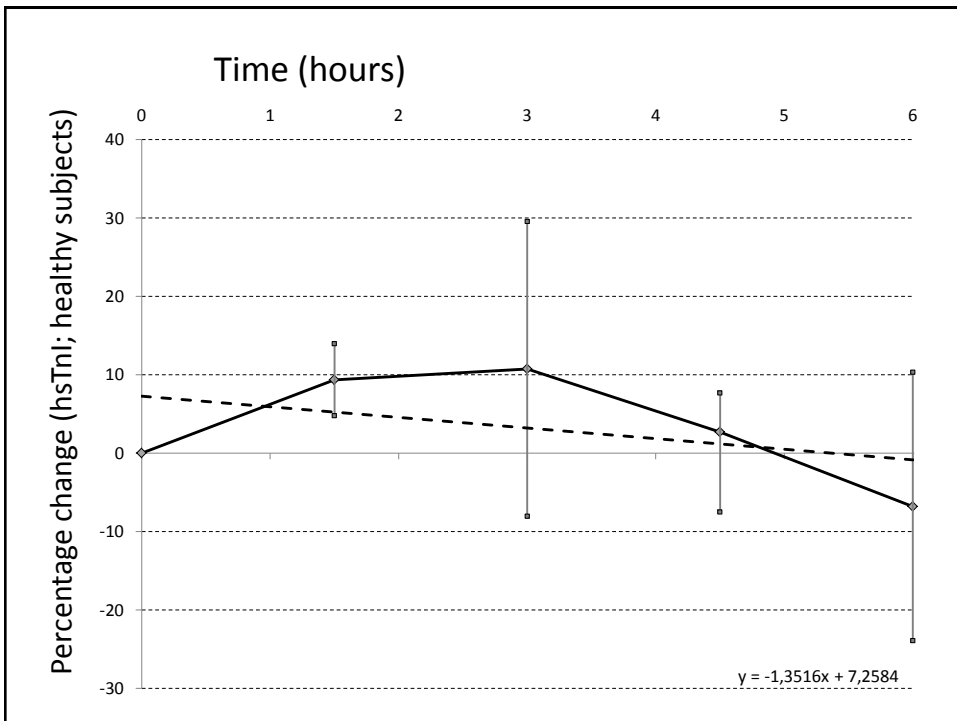
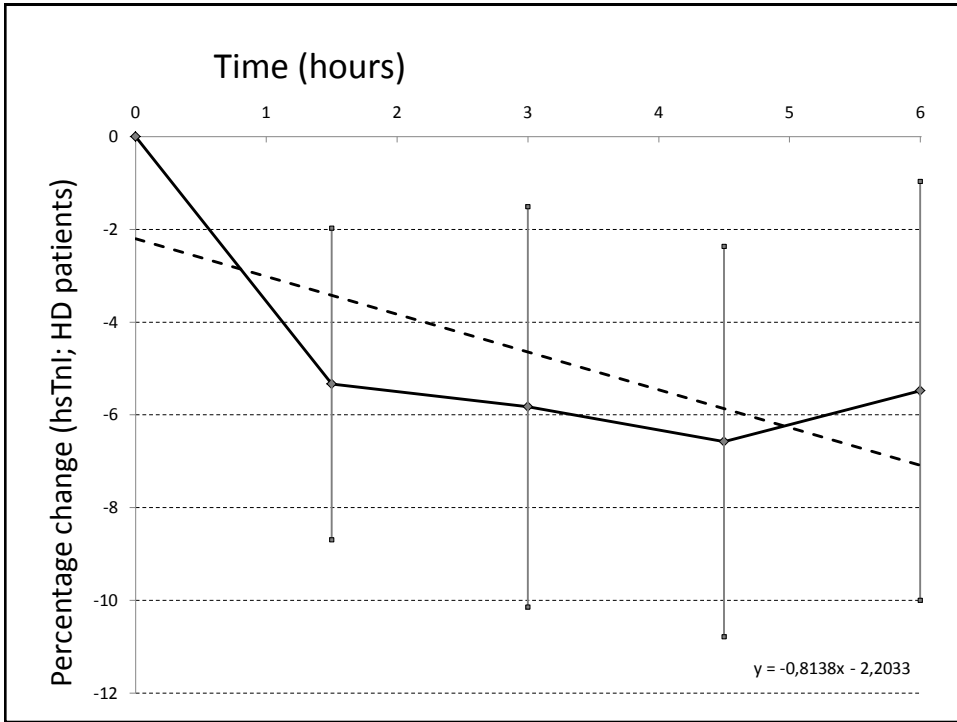






Et interessant bi-funn





	Healthy subjects		HD patients	
	TnT (n=15)	TnI (n=17)	TnT (n=18)	TnI (n=15)
Mean concentration (range), ng/L	5.1 (3.4-8.4)	3.9 (2.5 – 9.1)	86.1 (19.2 – 227.3)	41.5 (5.5 – 160.1)
CVanalytisk, %	9.9	17.3	1.4	6.2
CVinnen-individ, %	1.2	5.0	1.9	3.3
CVmellom-individ, %	32.6	37.7	110.0	148.1
90 minutes decline, %	-2.0	NA	-1.3	-1.1
Asymmetric RCV (90 minutes), %	29 / -27	64 / -39	5 / -8	21 / -18
Asymmetric RCV (6 hours), %	24 / -32	64 / -39	2 / -11	18 / -21
Index of Individuality	0.34	0.59	0.03	0.06

Absolutte troponin endringer?

- Ila 3 timers observasjon varierte hsTnT konsentrasjonen med frå 1 ng/L til 16.5 ng/L
 - Fleire pasientar var over den «magiske grensa» på 7-9 ng/L

Resultater – ukes variasjon

	Healthy subjects		HD patients	
	TnT (n=14)	TnI (n=15)	TnT (n=15)	TnI (n=14)
Mean concentration (range), ng/L	5.4 (3.8 – 8.9)	3.2 (2.0 – 4.7)	70.9 (18.0 – 189.0)	27.7 (3.7 – 117.3)
CVa, % (CI)	9.7	13.8	1.7	5.8
CVi, % (CI)	8.3	15.6	8.3	14.3
CVb, % (CI)	26.8	25.9	101.5	126.7
RCV, %	42 / -30	77 / -44	26 / -21	53 / -35
II	0.67	1.14	0.10	0.16

Konklusjon – analytiske kvalitetskrav

- Basert på biologisk variasjon blir krav til analytisk CV for Tn analyser svært låg (1-3%)
- Kliniske kvalitetsmål kan vere meir hensiktsmessige
- Analytisk variasjon
 - TnT: Ved klinisk relevant cut off definert som 20% og CVi = 2% blir krav til CVa lik 7% ved verdier > 99 percentilen
 - TnI: Ved klinisk relevant cut off definert som 20% og CVi = 5% blir krav til CVa lik 5% ved verdier > 99 percentilen
- Bias
 - TnT (CVi =1%, CVb =33%): 8%
 - TnI (CVi=5%, CVb=38%): 10%

Konklusjon-signifikante endringar

- hsTnT:
 - grensene på 20% / 50% kan brukast utan at risikoen for å oppfatte stabile pasientar/friske som sjuke aukar
 - Absolutt endring på > 7-9 ng/L bør ikkje brukast hos HD pasientar
- hsTnI:
 - Større analytisk og biologisk variasjon; høgare grenser (30% / 80%) bør vurderast for å halda antall falskt positive lågt

Konklusjon – bruk av diagnostisk cut off

- Ikkje hensiktsmessig ved diagnostikk av akutt hjerteinfarkt hos HD pasientar
- Sannsynligvis heller ikkje hensiktsmessig ved diagnostikk av friske
 - OBS - analytisk variasjon må vere tilfredstillande
 - Fleire assays må undersøkast

Stor takk til:

- Automatseksjonen ved LKB (Solveig og Brita)
- Medisinsk biokjemi på SuS (Rannveig Grue)
- Berit Johannessen
- Dialyseavdelingen ved HUS, på Straume og på Voss
- Laboratoriet på Voss sjukehus
- Pasientene og de friske frivillige