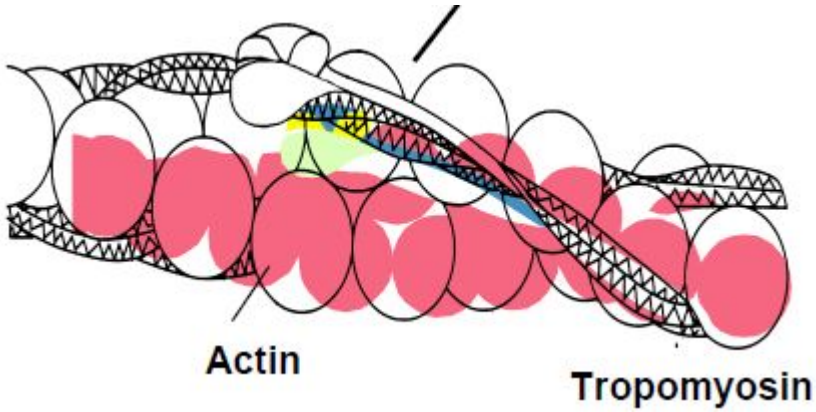
Высокочувствительный тропонин I: PATHFAST

PATHFAST high sensitive Troponin I



Dr. Ralf Thomae
General Manager & Representativ Diagnostic Business
Mitsubishi Chemical Europe GmbH
Munich Office
Forstweg 12
82131 Gauting, Germany
www.pathfast.eu

Критерии тестирования тропонина

The Joint ESC-ACCF-AHA-WHF Task Force for Troponin testing in *Circulation* 2007

Повышенные уровни cTn определяются как результат измерения, превышающий уровень 99-ой перцентили нормальной референтной популяции (ВРП – верхний референтный предел)

✔An increased value for cardiac troponin is defined as a measurement exceeding the 99th percentile of a normal reference population (URL = upper reference limit)

Для каждого измерения оптимальная точность (КВ) при 99-ой перцентили ВРП определяется как КВ ≤ 10%.

✔Optimal precision (CV) at the 99th percentil URL for each assay should be defined as CV ≤ 10%.

Более высокая точность (КВ < 10%) позволяет более чувствительное измерение

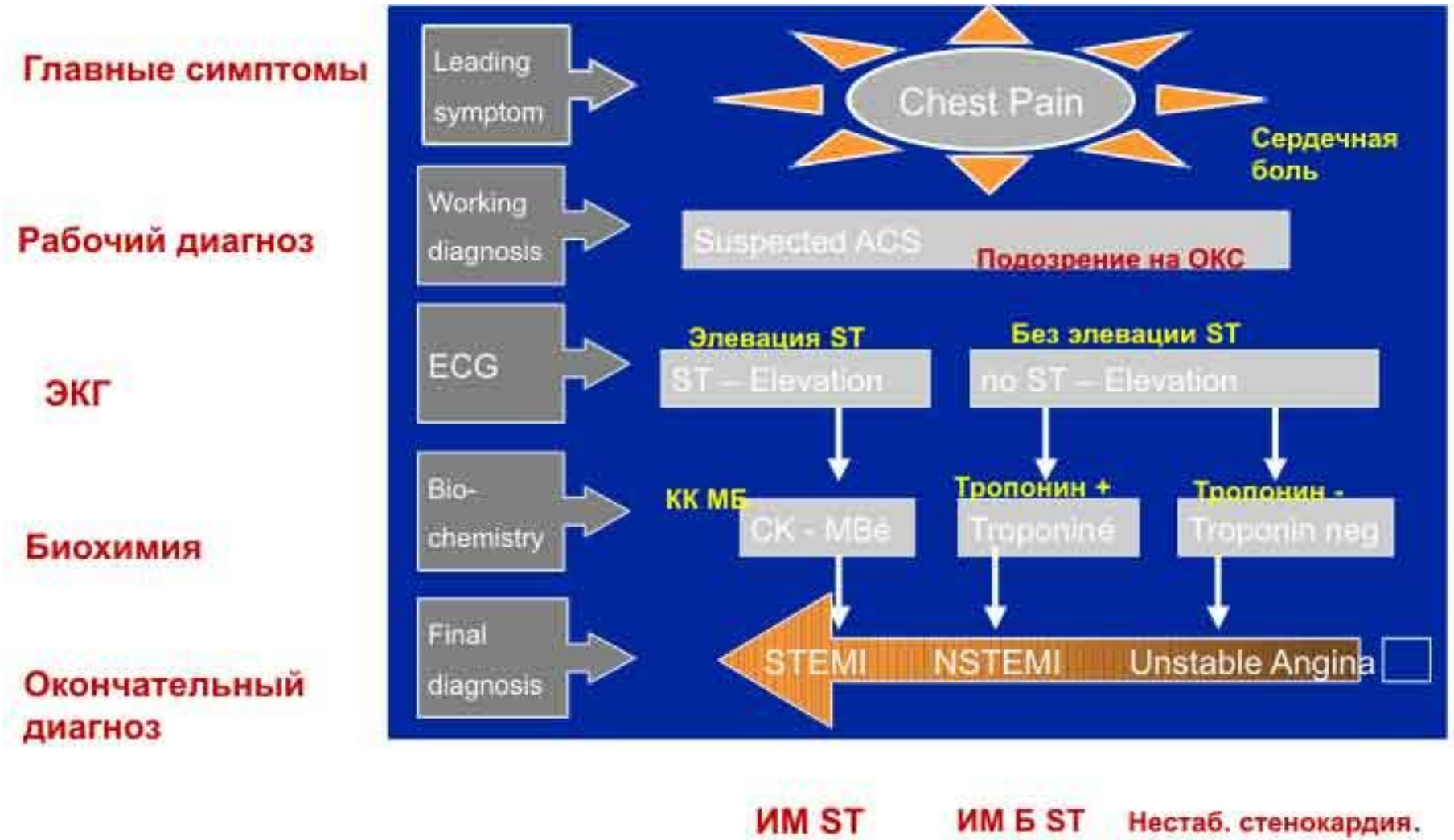
✔Better precision (CV < 10%) allows for more sensitive assays.

Использование тестов, для которых не проведена независимая валидация оптимальной точности (КВ ≤ 10%), не рекомендуется

✔The use of assays that do not have independent validation of optimal precision (CV ≤ 10%) is not recommended.

Роль cTnI в ОКС

Role of Trop I in Acute Coronary Syndrom (ACS)



Динамика cTnI при ОКС

Timing of Trop I in Acute Coronary Syndrom (ACS)

Острая сердечная боль -> ОИМ

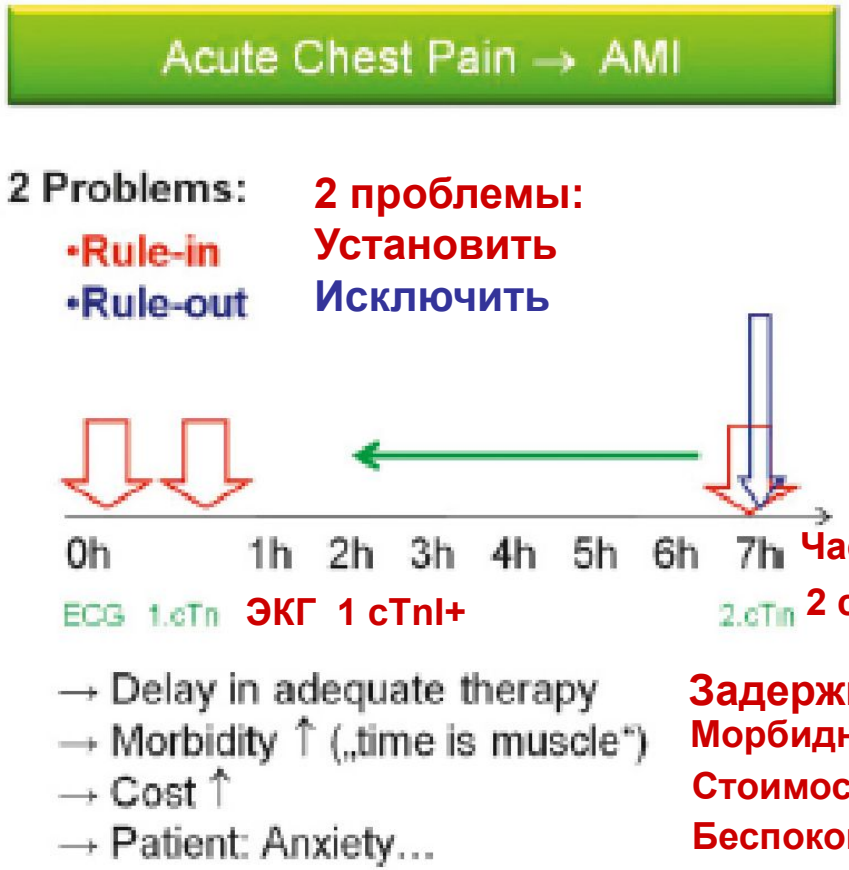


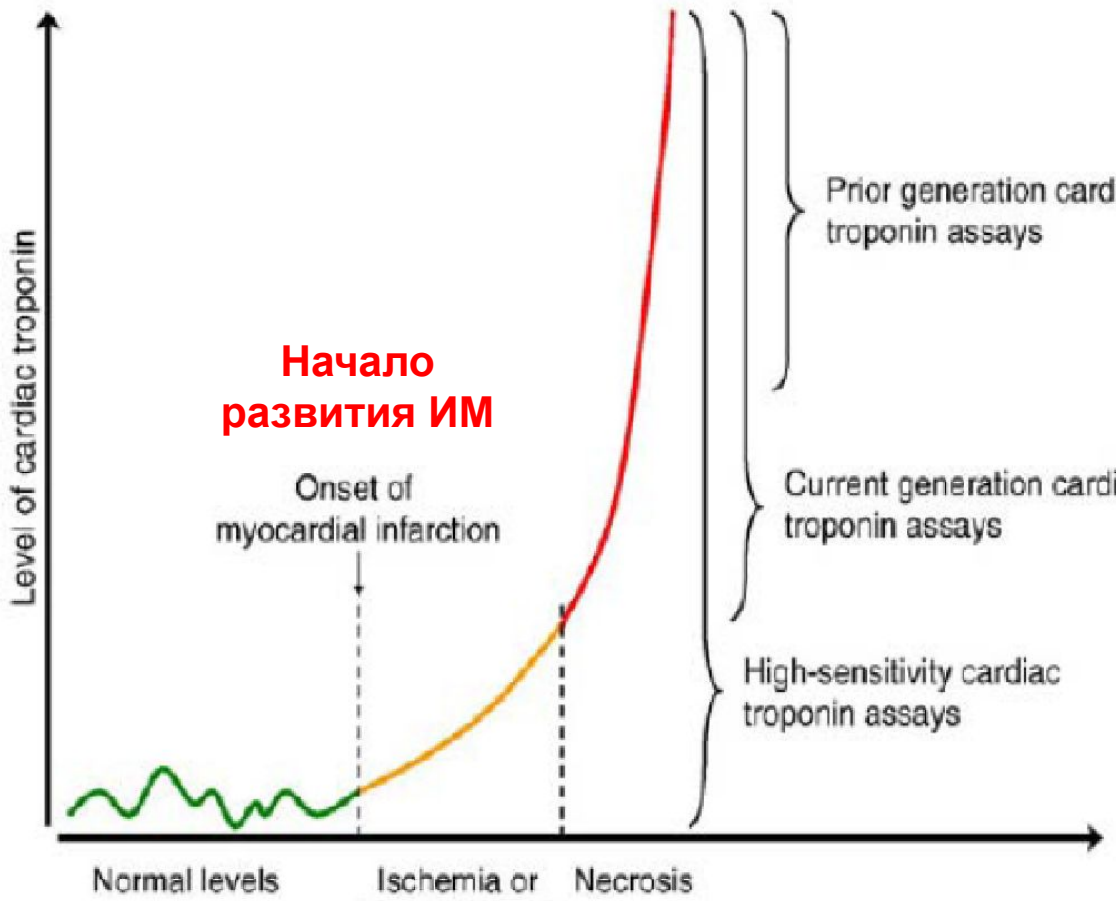
Figure 2

Rule in of acute myocardial infarction (AMI) can be at presentation (0h) in patients with unequivocal ST-elevations, at 1h in patients with elevations in cardiac troponin (cTn) in the measurement performed at presentation (turnaround time is around 1h in most hospitals) and at 7h if the first cTn is normal and the elevation in cTn becomes apparent only at the second measurement performed after 6 hours. Rule out requires a normal 2nd cTn level and therefore takes 7 hours. The clinical consequences of the delayed rule in and rule out are profound.

Review article: Current opinion Swiss Med Wkly. 2011;141:w13202 · www.smw.ch

Высокочувствительные тропонины определяют нормальный уровень тропонина

High sensitive Troponin update: hs TropI assays detect normal levels of troponin



Начало развития ИМ

Предыдущие поколения тестов cTn I

Современные тесты cTnI

Высокочувствительные тесты hs-cTn

Норма

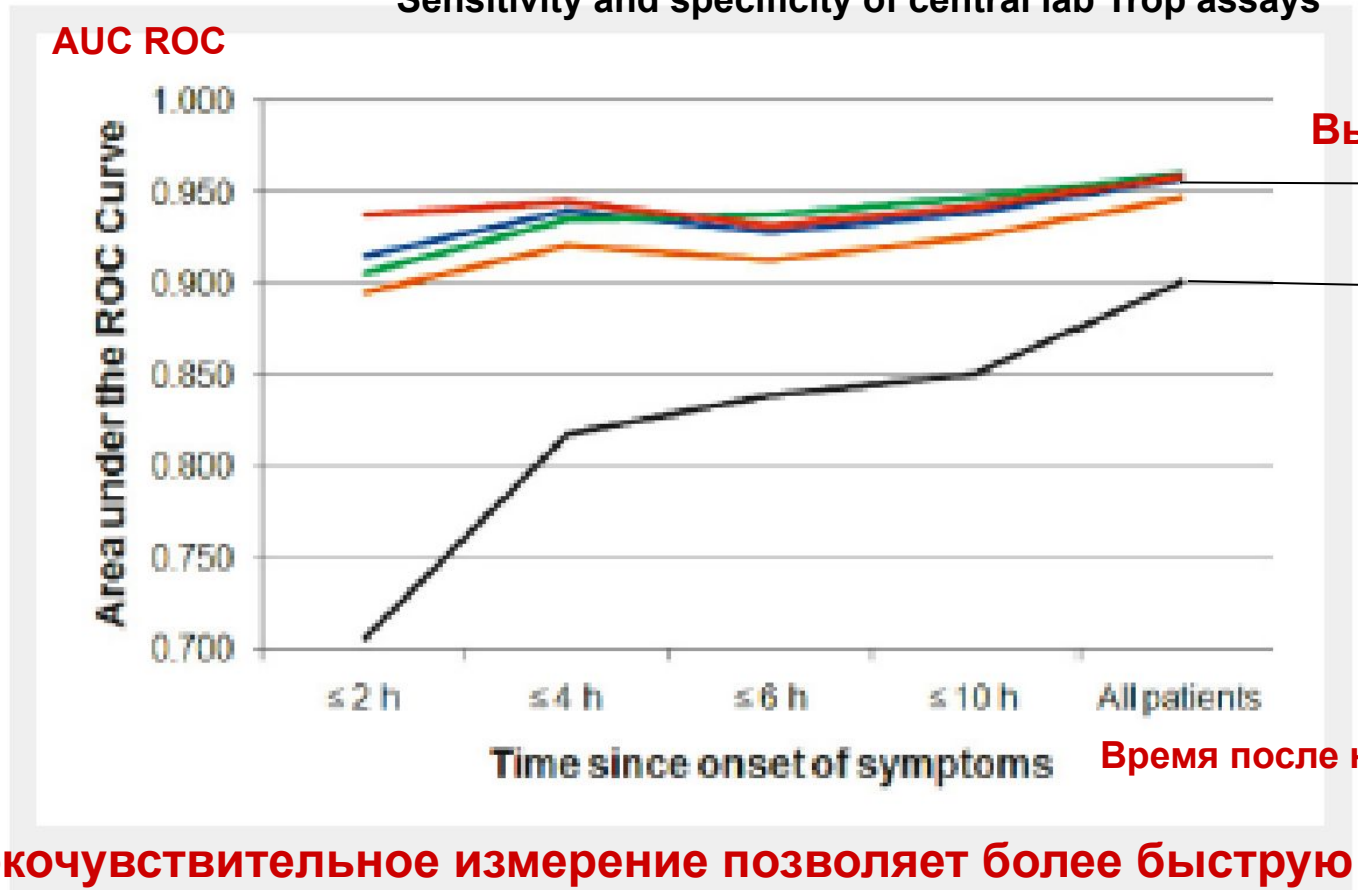
Ишемия или микронекроз

Некроз

Swiss Med Wkly. 2011;141:w13202 · www.smw.ch

Чувствительность и специфичность определения cTn в центральной лаборатории

Sensitivity and specificity of central lab Trop assays



Высокочувствительное измерение позволяет более быструю диагностику ОКС

High sensitive assays allow faster diagnosis of ACS

Swiss Med Wkly. 2011;141:w13202 · www.smw.ch

Современные тропониновые тесты

Troponin update : New IFCC listing from 2011

Analytical characteristics of commercial and research cardiac troponin I and T assays declared by the manufacturer.

Commercially available assays - Company/ platform(s)/ assay	LoB* (µg/L)	LoD* (µg/L)	99th % (µg/L)	%CV at 99th %	10% CV (µg/L)	Risk Stratification	Epitopes recognised by Antibodies	Detection Antibody Tag
Abbott AxSYM ADV	0.02		0.04	14.0	0.16	Yes	C 87-91, 41-49; D 24-40	ALP
Abbott ARCHITECT	<0.01		0.028	14.0	0.032	Yes	C 87-91, 24-40; D: 41-49	Acridinium
Abbott i-STAT	0.02		0.08	16.5	0.10	Yes	C: 41-49, 88-91; D: 28-39, 62-78	ALP
Alere Triage SOB	0.05		NAD	NA	NA	No	C: NA; D: 27-40	Fluorophor
Alere Triage Cardio 3 (r)	0.01		NAD	17.0	NA	No	NA	Fluorophor
Beckman Coulter Access Accu	0.01		0.04	14.0	0.06	Yes	C: 41-49; D: 24-40	ALP
bioMerieux Vidas Ultra	0.01		0.01**	27.7	0.11	No	C: 41-49, 22-29; D: 87-91, 7B9	ALP
→ Mitsubishi Chemical PATHFAST	0.008		0.029	5.0	0.014	No	C: 41-49; D: 71-116, 163-209	ALP
→ Ortho Vitros ECi ES	0.012		0.034	10.0	0.034	Yes	C: 24-40, 41-49; D: 87-91	HRP
Radiometer AQT90 FLEX TnI		0.0095	0.023	17.7	0.039	NA	C: 41-49, 190-196; D: 137-149	Europium
Radiometer AQT90 FLEX TnT		0.010	0.017	15.2	0.025	NA	C: 125-131; D: 136-147	Europium
Response Biomedical RAMP	0.03		NAD	18.5	0.21	No	C: 85-92; D: 26-38	Fluorophor
Roche Cardiac Reader cTnT	<0.05		NAD	NA	NA	No	C: 125-131; D:136-147	Gold particles
Roche E 2010 /cobas e 411 / E 170 / cobas e 601 / 602 TnT (4th gen)	0.01		NAD	NA	0.03	Yes	C: 125-131; D:136-147	Ruthenium
→ Roche E 2010/cobas e 411 / E 170 / cobas e 601 / 602 hs-TnT		0.005	0.014	10.0	0.013	NA	C: 125-131; D: 136-147	Ruthenium
Roche E 2010/cobas e 411 / Roche E 170/cobas e 601 / 602 cTnI		0.16	0.16**	NA	0.3	No	C: 87-91, 190-196; D: 23-29, 27-43	Ruthenium
→ Siemens Centaur Ultra	0.006		0.04	8.8	0.03	Yes	C: 41-49, 87-91; D: 27-40	Acridinium
Siemens Dimension RxL	0.04		0.07	20.0	0.14	Yes	C: 27-32; D: 41-56	ALP
→ Siemens Dimension EXL	0.017		0.056	10.0	0.05	Yes	C: 27-32; D: 41-56	Chemiluminescence
Siemens Immulite 2500 STAT	0.1		0.2	NA	0.42	No	C: 87-91; D: 27-40	ALP
Siemens Immulite 1000 Turbo	0.15		NA	NA	0.64	No	C: 87-91; D: 27-40	ALP
→ Siemens Stratus CS	0.03		0.07	10.0	0.06	Yes	C: 27-32; D: 41-56	ALP
→ Siemens VISTA	0.015		0.045	10.0	0.04	Yes	C: 27-32; D: 41-56	Chemiluminescence
Tosoh ST AIA-PACK	0.06		0.06**	8.5	NA	No	C: 41-49; D: 87-91	ALP
version: December 2010.								

→ **hs тесты – отвечают требованиям рекомендаций** Guidelines acceptable high sensitive Troponin assays

hs-cTn тесты: их производители

High sensitive Troponin update : Manufacturers in the market

IFCC listing by manufacturers since 12. 2010 : данные начиная с 2010 г

11 производителей на 34 аналитических платформах

11 manufacturers on 34 analyser platforms

24 Troponin assays in total **всего 24 тропониновых теста**

7 hs-cTn тестов, соответствующих требованиями рекомендаций

7 high sensitive Troponin assays according guidelines

3 hs-cTn теста, предназначенных для исследований

3 high sensitive Troponin assays are listed as research assays

Рош как лидер рынка в 2010 г запустил 5-ое поколение тропониновых тестов на 5 платформах

Roche Diagnostics as market leader launched their 5th generation Troponin assay on 5 platforms in 2010

… скоро и другие пойдут по этому пути

…… others will follow this trend soon

hs-cTn: научная точка зрения

High sensitive Troponin update : Scientific opinions

Комментарии ученых, работающих по проблемам точности cTn тестов:

Comments from scientists working on Troponin assay performances like Fred Apple, Rob Christianson, Alan Wu and others :

-«обычные» cTn тесты должны быть заменены на высокочувствительные

-regular Troponin assay will be replaced by high sensitive assays

- все больше и больше hs-cTn тестов будет применяться в будущем

- in the future more and more high sensitive assays will be used

-- улучшенная чувствительность cTn тестов позволяет обнаруживать пациентов с ИМ раньше и быстрее

- improved sensitivity of hs Trop assays allows to detect more MI patients earlier and faster

-hs-cTn тесты позволяют раннюю диагностику, прогнозирование и стратификацию кардиальных рисков при ССЗ

-high sensitive Trop assays allow an early diagnosis, prognosis and cardiac risk stratification for cardio vascular diseases

-- для hs-cTn тестов необходимы платформы Point-of-Care

- POCT platforms needs high sensitive Trop assays

hs-cTn тесты: почему они лучше

High sensitive Troponin update: Why they are better ?

Advantages : преимущества

- **повышенная чувствительность** - higher sensitivity

- **более высокое отрицательное предиктивное значение для исключения ИМ**

-- higher negative predictive value for exclusion of myocard infarction

Соответствует требованиям международных рекомендаций для аккредитации в госпиталях и для тендеров - fullfill international guidelines for hospital accreditation & tenders

Позволяет более быструю диганостику ИМ (через 3 ч после поступления, скорее, чем через 6 или 12 ч - allow faster diagnostic decision about MI (in 3 hours after admisson of patient rather than 6 or 12 hours)

- **Прогнозирование и стратификация риска при стабильных заболеваниях коронарных артерий** - prognosis and risk stratification in stable coronary disease

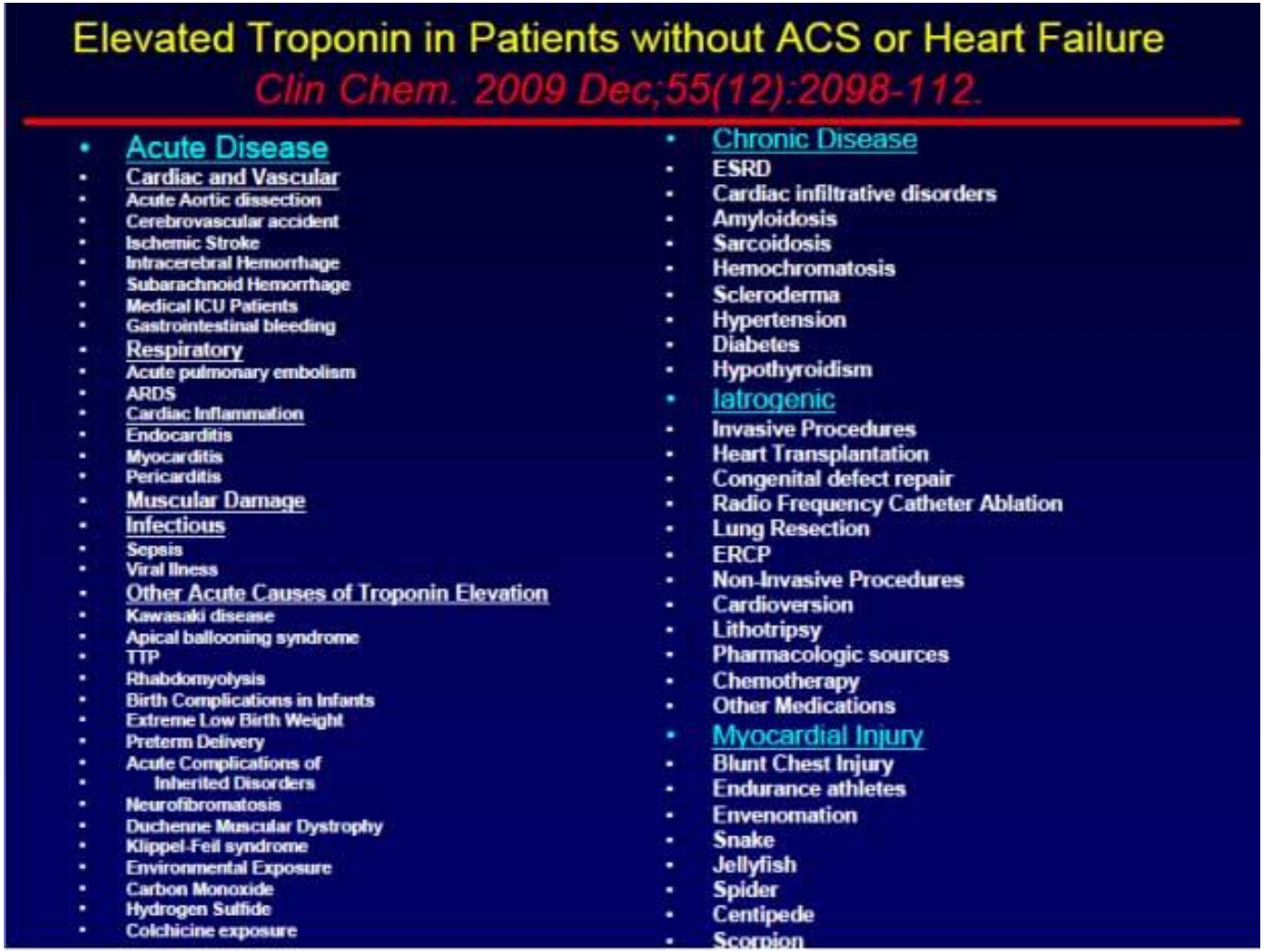
Недостатки Disadvantages

- **Низкая специфичность** Lower specificity

Большое количество ложноположительных результатов

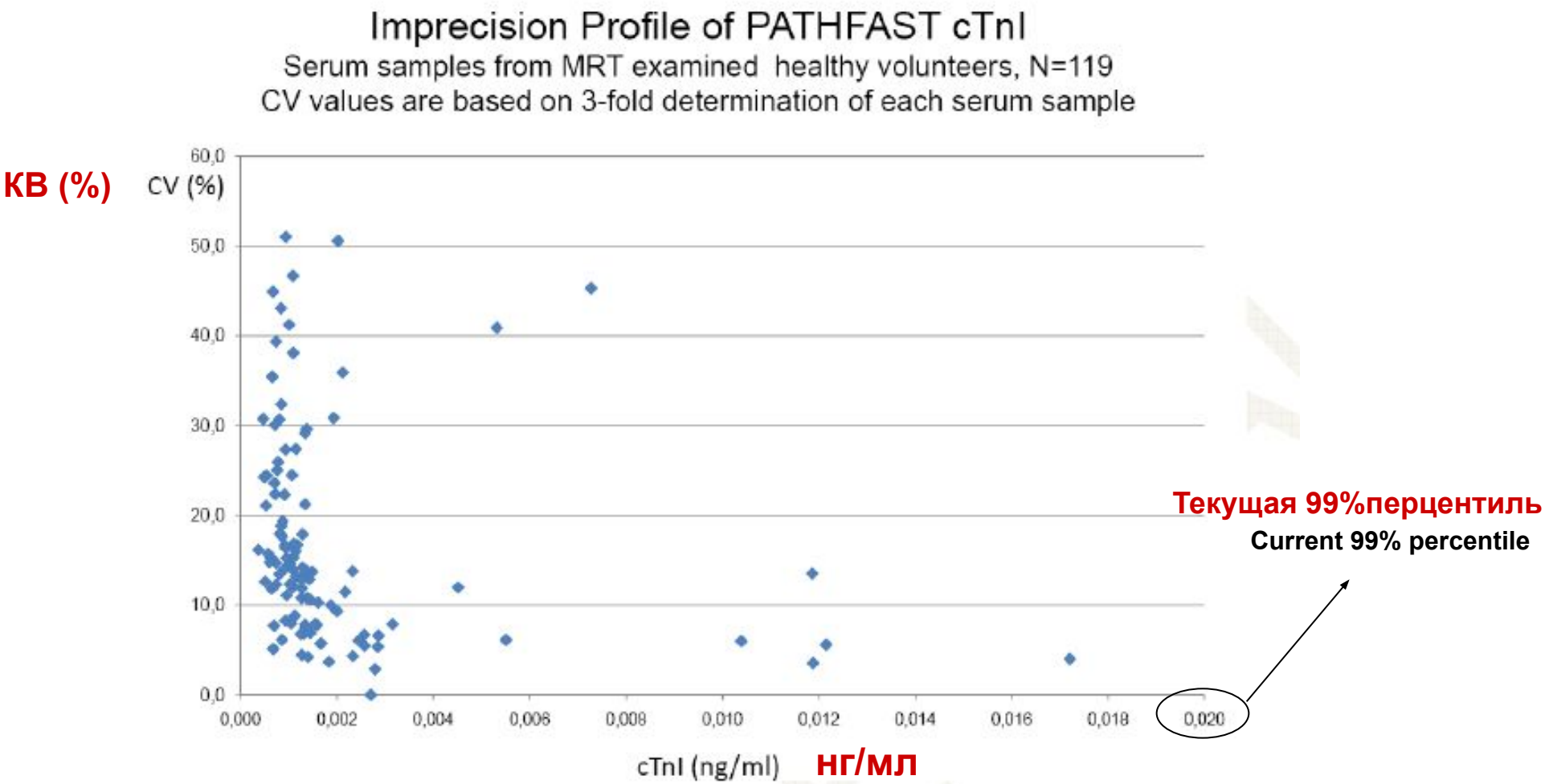
- Higher wrong positives rate

Повышение тропонина при отсутствии ОКС или сердечной недостаточности



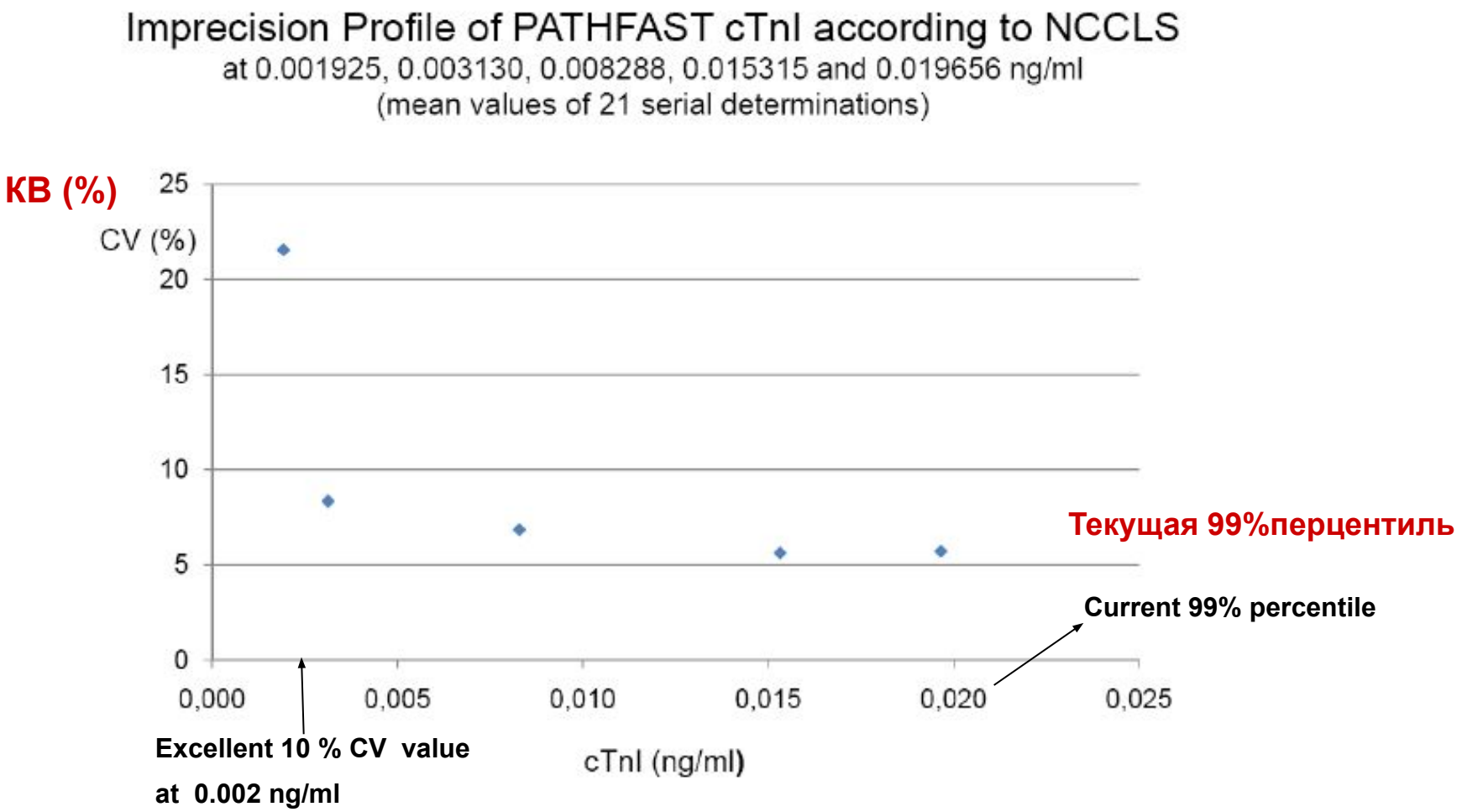
hs-cTnI PATHFAST: новые аналитические характеристики

PATHFAST high sensitive Troponin update : New performance data



hs-cTnI PATHFAST: новые аналитические характеристики

PATHFAST high sensitive Troponin update : New performance data



hs-cTnI PATHFAST: новые аналитические характеристики

PATHFAST high sensitive Troponin update : Clinical data

Применение TnI теста PATHFAST для выявления ИМ у пациентов, поступивших в ОНТ с симптомами ОКС,

Use of the PATHFAST Troponin I assay for detection of myocardial infarction in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndromes at the emergency room

Spanuth E , Ivandic B, Giannitsis E ,Heidelberg, Germany, 2010

Цель исследования: **определить диагностическую точность количественного Point-of-Care TnI теста PATHFAST для раннего выявления ИМ Б ST у пациентов, поступивших в ОНТ с острой сердечной болью**

Aim of the study

To evaluate the diagnostic performance of the quantitative point - of - care (POC) assay PATHFAST® cTnI (Mitsubishi, Japan) for early detection of non-ST segement myocardial infarction (NSTEMI) in patients presenting with acute chest pain at the emergency room.

Poster shown at DGCK congress in Sep. 2010

hs-cTnI PATHFAST: статистика

PATHFAST high sensitive Troponin update : Basic statistics

Специфичность, чувствительность, пограничный уровень

ROC curve, AUC, Specificity , Sensitivity and cut off values

TP	FP
FN	TN
1	1

FN = false negative

Ложно отр.

FP = false positive

Ложно положит.

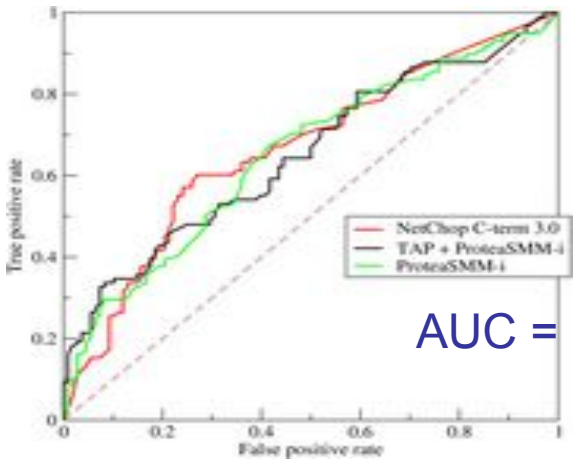
TP = true positive

Положит.

TN = true negative

Отрицат.

From Wikipedia…..



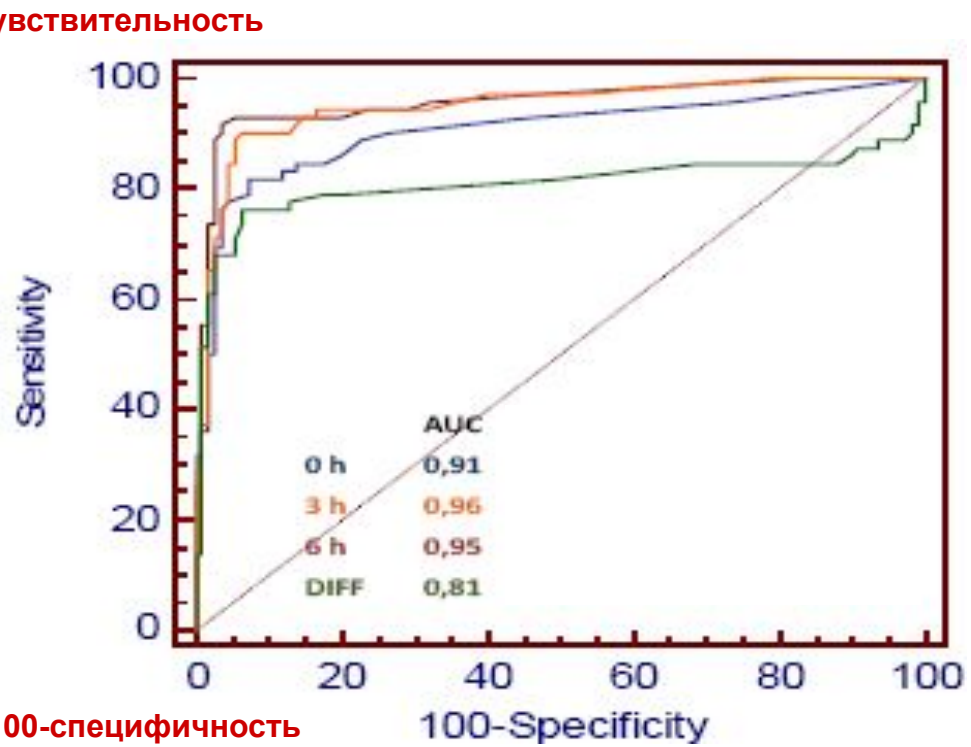
AUC = Area under the curve

hs-cTnI PATHFAST: клиническое значение

PATHFAST high sensitive Troponin update : Clinical data

192 пациента, тестирование при поступлении, через 3 и 6 ч

Result from clinical study at chest pain unit in Heidelberg, Germany : 192 patients for myocard infarction tested at admission (0h), 3 h and 6 h after admission



AUC = Area under ROC curve

Лучшее возможное значение = 1,00

Best value possible = 1.00

Худшее значение = 1,00

Worst value possible = 0.500

Сравнение ROC кривых: - 0 ч, - 3 ч, - 6ч

Comparison of ROC curves for PATHFAST TnI ad admission (blue line), 3 hours (brown line) and 6 hours (orange line) after admission

hs-cTnI PATHFAST: клиническое значение

PATHFAST high sensitive Troponin update : Clinical data

192 пациента, тестирование при поступлении, через 3 и 6 ч

Result from clinical study at chest pain unit in Heidelberg, Germany : 192 patients for myocard infarction tested

		AUC	
При поступлении	At admission	0.91	→ 92 % ОИМ положит. AMI positive at admission
Через 3 ч	3 hours after admission	0.96	→ 96 % ОИМ положит. AMI positive at 3 hours
Через 6 ч	6 hours after admission	0.95	→ 95 % ОИМ положит. AMI positive at 6 hours

После 6 ч пациентов с ОИМ не обнаружено

No more AMI patients found after 6 hours

С помощью теста PATHFAST cTnI диагноз ОИМ является гарантированным через 3 ч

With PATHFAST c TnI assay AMI diagnosis is secure after 3 hours

hs-cTn PATHFAST: сравнение с Roche (hsTNT) and Siemens (TnI Ultra) – центральная лаборатория

PATHFAST high sensitive Troponin update : Comparison with central lab assays from Roche (hsTNT) and Siemens (TnI Ultra)

Tab. 3: Comparison of AUC values from ROC analysis for PATHFAST cTnI, cTnT HS and TnI Ultra

	PATHFAST cTnI	TnT HS	TnI Ultra*)
Admision	0.91	0.92	0.96
3 hours	0.97	0.96	0.96
6 hours	0.96	0.97	0.99
Difference 0 – 3 hours	0.82	0.83	0.85

*) adapted from Keller et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2009;361:868-77

При поступлении

Через 3 ч

Через 6 ч

Разница 0-3 ч

hs-cTn PATHFAST имеет точность, сходную с таковой для HS TnT & TnI Ultra

PATHFAST hs TNI shows similar clinical performance than HS TnT & TnI Ultra

hs-cTnI PATHFAST: статистика

PATHFAST high sensitive Troponin I update : Basic statistics

Пример: вычисление положительных и отрицательных предиктивных значений

Example : Positive and negative predictive value calculation

		Patients with bowel cancerPatients with bowel cancer(confirmed by endoscopy)		
		Positive	***Negative***	
FOB-Test outcome	***Positive***	**True Positive (TP) = 20**	**False Positive (FP) = 180**	→ Positive predictive value (PPV)= TP / (TP + FP) = 20 / (20 + 180) = 20 / 200 **= 10%**
	Negative	**False Negative (FN) = 10**	**True Negative (TN) = 1820**	→ Negative predictive value (NPV)= TN / (FN + TN) = 1820 / (10 + 1820) = 1820 / 1830 **≈ 99.5%**
		↓ Sensitivity = TP / (TP + FN) = 20 / (20 + 10) = 20 / 30 **≈ 66.67%**	↓ Specificity = TN / (FP + TN) = 1820 / (180 + 1820) = 1820 / 2000 **= 91%**	

From Wikipedia…..

hs-cTnI PATHFAST: Пограничные уровни – чувствительность и специфичность

PATHFAST cTNI : Cut off comparison with sensitivity and specificty

ROC анализ для диагностики ИМ Б ST через 3 ч после поступления

Tab. 4: ROC analysis for diagnosis of NSTEMI 3 hours after admission

Variable	PATHFAST cTnI 3 hours after admission
Classification variable	NSTEMI
Disease prevalence (%)	38,5
Area under the ROC curve (AUC)	**0,96**
Standard error	0,0167
95% Confidence interval	0,922 to 0,984
Significance level P (Area=0.5)	0,0001

Criterion values and coordinates of the ROC curve

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
>0,008	94,20	85,8 - 98,4	84,55	76,4 - 90,7	6,10	0,069	79,3	95,9
>0,009	94,20	85,8 - 98,4	85,45	77,5 - 91,4	6,48	0,068	80,2	95,9
>0,01	94,20	85,8 - 98,4	87,27	79,6 - 92,9	7,40	0,066	82,3	96,0
>0,011	94,20	85,8 - 98,4	88,18	80,6 - 93,5	7,97	0,066	83,3	96,0
>0,012	94,20	85,8 - 98,4	89,09	81,7 - 94,2	8,64	0,065	84,4	96,1
>0,014	94,20	85,8 - 98,4	90,00	82,8 - 94,9	9,42	0,064	85,5	96,1
>0,015	94,20	85,8 - 98,4	91,82	85,0 - 96,2	11,51	0,063	87,8	96,2
>0,016	94,20	85,8 - 98,4	93,64	87,3 - 97,4	14,80	0,062	90,3	96,3
>0,018	94,20	85,8 - 98,4	94,55	88,5 - 98,0	17,27	0,061	91,5	96,3
>0,02 *	92,75	83,9 - 97,6	96,36	90,9 - 99,0	25,51	0,075	94,1	95,5
>0,022	91,30	82,0 - 96,7	96,36	90,9 - 99,0	25,11	0,09	94,0	94,6

- **Лучший пограничный уровень для ИМ – 0,020 нг/мл**
- **Cut off for best clinical use in myocard infarction stays with 0,020ng/ml**

hs-cTnI PATHFAS: сравнение предиктивных значений с измерениями в центральной лаборатории

PATHFAST high sensitive Troponin I update : Comparison of predicitive values with central lab assays

Comparison of predictive values

Пограничный уровень

	PATHFAST hs cTNI нг/мл Cutoff ≥ 0.02 ng/ml 0,02		Roche Hs TnT нг/мл Cutoff ≥ 14 pg/l 0,014	
	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)
At admission	86.1	93.4	91.6	72.3
After 3 hours	94.6	94.4	96.0	73.0
After 6 hours	93.6	90.3	97.0	71.4

отр.предик. значение %

Полож..предик. знач.%

5,6% ложно положит.

5.6 % wrong positives

27% ложно положит.

27 % wrong positives

Пограничный уровень 0,014 нг/мл Roche hsTnT дает 27% ложно положительных результатов

Cut off of 0.014 ng/ml from Roche hs TnT produces 27 % more wrong positive results

hs-cTnI PATHFAST: выводы из клинических исследований

PATHFAST high sensitive Troponin I update : Conclusion from clinical studies

Вывод: эти факты свидетельствуют, что Point-of-Care hs-cTnI PATHFAST тест может обеспечить в ОНТ получение в течение 18 мин результатов измерения в цельной крови, что может улучшить раннюю диагностику ОИМ и сохранить драгоценное время, необходимое для постановки точного диагноза у неотложных пациентов с острой сердечной болью

Conclusion

The findings suggested that the POC assay PATHFAST cTnI which can provide the test results within 18 min from whole blood samples in the ER may be able to improve the early diagnosis of acute myocardial infarction and save precious time until a definite diagnosis is established in emergency patients with acute chest pain.

hs-cTnI PATHFAST: результат через 18 минут

PATHFAST high sensitive Troponin I update timing : result in 18 minutes

Время измерения cTn в центральной лаборатории

Total turn around time for cTnIin central laboratory

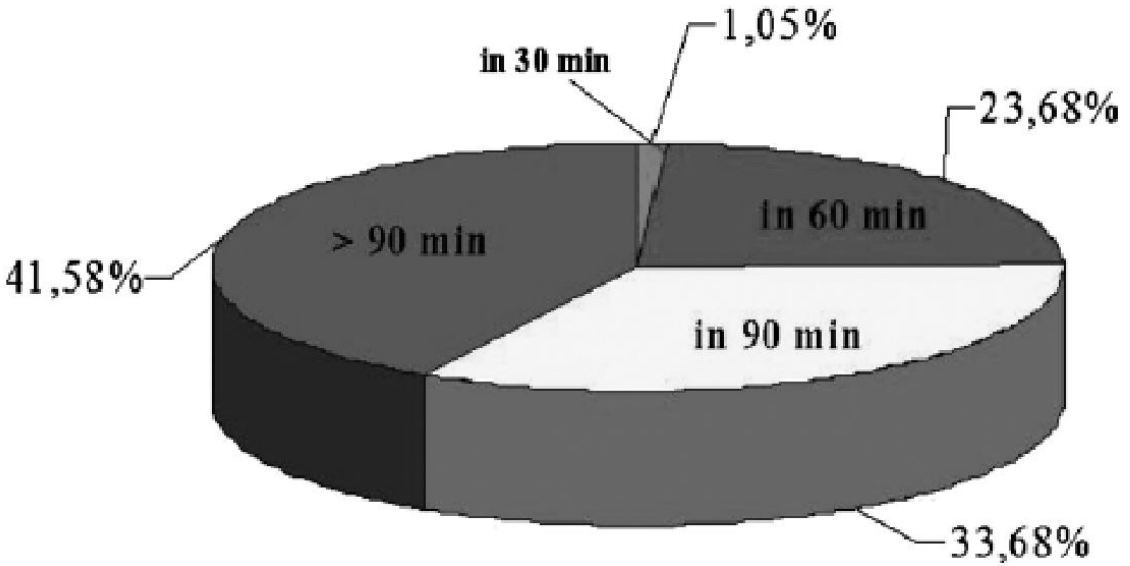


FIGURE 3. Total TAT for cTnI in the central laboratory. Most results required 90 minutes or longer.

Для большинства тестов необходимо 90 мин или больше

Quantitative POC Troponin I *Point of Care* • Volume 9, Number 1, March 2010

hs-cTnI PATHFAST: результат через 18 минут

PATHFAST high sensitive Troponin I update timing : result in 18 minutes

Время, необходимое для выполнения различных стадий cTn тестов в центральной лаборатории

TABLE 3. Time Required for Different Tasks That Are Needed to Analyze Troponin I in the Central Laboratory

Different Jobs in Laboratory	Time, minute	% Total Time
Sampling in ED	5.25	7
Sending blood to central laboratory	24.75	33
Centrifugation of blood	15.00	20
Administrative work before analysis	2.25	3
Analysis	24.75	33
Confirmation of results	3.00	4

мин %

Взятие пробы

Передача пробы

Центрифугирование

Администрирование

Анализ

Подтверждение результатов

Quantitative POC Troponin I *Point of Care* • Volume 9, Number 1, March 2010

hs-cTnI PATHFAST: выводы

PATHFAST high sensitive Troponin update : Conclusions

Результаты новых исследований: Conclusion from new studies :

- отличная точность при низких уровнях с функциональной точностью 0,002 нг/мл

-excellent precision at low end with functional sensitivity of 0,002 ng/ml

- 99% перцентиль верхнего референтного уровня снижена до 0,014 нг/мл

-99 % percentile of the upper reference level is down to 0,014 ng/ml

- пограничный уровень для ИМ соответствует 0,020 нг/мл

- cut off for best clinical use in myocard infarction stays with 0,020ng/ml

- пограничный уровень PATHFAST - 0,020 нг/мл дает такую же или лучшую специфичность и точность в сравнении cTn тестами Roche и Siemens

-with 0,020ng/ml cut off value PATHFAST cTNI assays shows equal or better performance in specificity and precision compared to Roche and Siemens assays

-hs-cTnI PATHFAST согласно списку IFCC имеетсамые лучшие характеристики как Point-of-Care анализатор,

-PATHFAST cTNI shows best performance for POCT analyser in IFCC listing

- hs-cTnI PATHFAST отвечает требованиям рекомендаций по измерению cTn

- PATHFAST cTNI is guidelines acceptable

Рекомендации по диагностике ИМ и измерению cTn

Troponin and MI-related Guidelines

Key professional organizations have published guidelines on the use and interpretation of cardiac biomarkers in ACS, including:

- ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, J Am Coll Cardiol 2007;50:e1–157.
- Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes, Annals of Emergency Medicine 2006; 48:270–301.
- NACB Laboratory Medicine Practice Guidelines for Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes and Heart Failure, Clin Chem 2007;53:2086–2096.
- Universal Definition of Myocardial Infarction, J Am Coll Cardiol 2007;50:2173–2195.
- http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/TipsandArticlesonDeviceSafety/ucm109362.htm
- http://www.ifcc.org/index.asp?cat=Scientific_Activities&scat=Troponin_Assay_Analytical_Characteristics&rif=4&dove=1

PATHFAST IMMUNO ANALYSER

…the critical care immunology analyzer for biomarkers manufactured on the basis of an outstanding engineering experience and excellent and well known reagent quality of Mitsubishi

PATHFAST IMMUNO ANALYSER

1- Prepare testing Подготовь тестирование

2- Select cartridges Выбери картриджи

3- Put into rack Вставь их в трек

4- Fill in patient sample Внеси пробу

PATHFAST IMMUNO ANALYSER

5- enter rack

Вставь трек в прибор

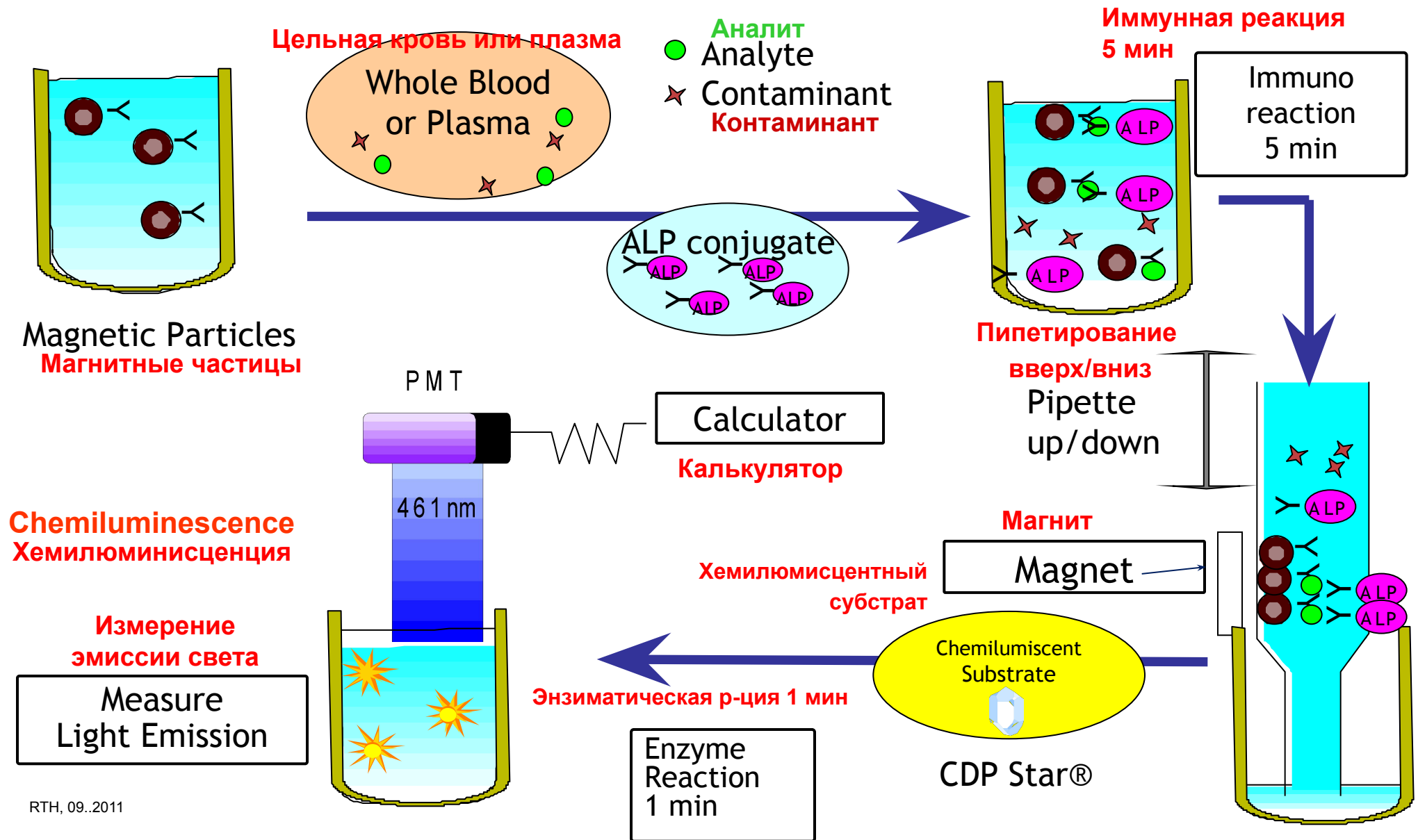
6- enter pipettes

Внеси пипетки

7- enter patient data

Внеси информацию о пациенте

PATHFAST IMMUNO ANALYSER : Assay principle



Одновременное тестирование в цельной крови

Simultaneous testing with whole blood

- hsTrop I — hsTnI
- CKMB — ККМБ
- Myoglobine — Миоглобин
- NTproBNP — NTproBNP
- hsCRP — hs СРБ
- D-Dimer — Д-димер
- Presepsin — Пресепсин

8- push start: results in 17 minutes

Нажми на «старт»: результат через 17 мин

Многолетний опыт в диагностике

Many years experience in diagnostics

DIACON & Mitsubishi Chemical Europe

QUALITY Качество

SERVICE Сервис **INFORMATION Информация**

www.pathfast.eu