

TROPONINE AD ALTA SENSIBILITA': COSA SI SA E COSA SI DOVREBBE SAPERE

Introduzione

Malgrado siano trascorsi oltre 30 anni dalla promulgazione dei primi criteri di infarto miocardico acuto definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, la diagnostica del dolore toracico è tuttora complessa e controversa. Nel corso del tempo si sono succedute diverse strategie, caratterizzate da vari algoritmi decisionali e marcatori biochimici (Fig.1-2). La recente introduzione di nuovi dosaggi delle troponine cardiache, definiti "alta sensibilità", cioè caratterizzati da una maggior sensibilità analitica, presenta alcuni vantaggi ed alcuni problemi. Essi consentono, infatti, di riconoscere una sostanziale e continua progressione fra il singolo attacco anginoso e l'infarto del miocardio, così come di accorciare drasticamente il triage dei pazienti, in quanto minimi incrementi sono apprezzabili ben più precocemente rispetto ai dosaggi tradizionali. È inoltre prevedibile che l'utilità di questi metodi ultrasensibili trovi applicazione anche in ambito diverso nella diagnostica in acuti della cardiopatia ischemica, in particolare nella stratificazione prognostica. Nondimeno, la drastica riduzione dei limiti decisionali che caratterizza tale nuova generazione di test richiede una più attenta formulazione degli intervalli di riferimento, una rivalutazione degli interventi terapeutici e soprattutto una precisa identificazione delle potenziali cause di variazione dei livelli di troponina, cause che sono numerose e non sempre associate ad un chiaro significato clinico. In quest'ottica, la stretta collaborazione tra clinica e laboratorio rappresenta un aspetto essenziale per l'educazione all'appropriato utilizzo dei test e per la corretta interpretazione dei risultati. (1)

Il dolore toracico è una delle principali cause di accesso in Pronto Soccorso. La diagnosi rapida d'infarto miocardico acuto (IMA), ma anche la sicura e veloce esclusione di questa patologia nella valutazione dei pazienti con dolore toracico, rappresenta uno dei principali obiettivi del medico d'emergenza. Circa il 10% dei pazienti che accedono ai Dipartimenti d'Emergenza ogni anno lamentano dolore toracico e solo nel 10% dei casi la causa è l'IMA.

La valutazione rapida dei pazienti con dolore toracico e/o sintomi equivalenti anginosi è importante: ritardi nell'identificare o escludere un IMA possono avere ripercussioni negative sulla prognosi dei pazienti, oltre a determinare un aumento dei tempi di permanenza dei pazienti nei Dipartimenti di Emergenza, ed un aumento delle risorse necessarie alla gestione dei pazienti sia in termini di carico di lavoro che di spesa sanitaria. (2-3).

La diagnosi di IMA si basa sulla valutazione delle caratteristiche cliniche del paziente, dell'ECG e sul dosaggio della concentrazione plasmatica delle troponine cardiache (cTn) I o T (2-4)

La dimostrata specificità tissutale delle troponine (che deriva da una peculiare sequenza aminoacidica dell'isoforma cardiaca), associata ad un progressivo miglioramento delle prestazioni analitiche, in particolare della sensibilità, hanno reso questo marcatore il "gold standard" biochimico che ha determinato una modifica della definizione di IMA. Di fatto, la nuova definizione di IMA ha avuto un impatto clinico, sociale ed economico rilevante, dal momento che, dalla sua introduzione, l'incidenza d'infarto diagnosticato è aumentata in un percentuale variabile tra il 20% e il 40% rispetto a quanto avveniva con la precedente definizione (OMS 1973).

Il vantaggio clinico più importante dei metodi ad elevata sensibilità analitica è la riduzione del tempo necessario per effettuare una diagnosi di inclusione/esclusione di patologia ischemica acuta (Fig. 3)

Le migliorate prestazioni analitiche alle basse concentrazioni, e la capacità di rilevare con accuratezza e precisione anche piccole variazioni nelle concentrazioni circolanti, consentono infatti di ridurre i tempi di prelievo necessari per la valutazione delle cinetiche di rilascio: da cinetiche di rilascio valutate con prelievi all'ammissione (T0) e dopo 12-24 ore (T1), utilizzando i metodi di prima generazione (anni 2000), ad algoritmi diagnostici più rapidi (T1 dopo 6-12 ore) con i metodi di generazione successiva (anni 2003-2007), che risultano ulteriormente accelerati (T1 dopo 3 ore) con i metodi ad elevata sensibilità. Tali strategie stanno diventando sempre più stringenti per quanto attiene la valutazione cinetica, se si considera che nelle linee guida pubblicate dall'European Society of Cardiology (ESC) nel 2015, la valutazione della cinetica prevede un secondo prelievo (T1), dopo un'ora.

L'ipotesi di algoritmi accelerati per il rule-out nei pazienti che presentano all'ammissione concentrazioni di troponina ai limiti o inferiori alla sensibilità analitica (non sostanzialmente dosabili) dei metodi di misura ad elevata sensibilità, senza prevedere ulteriori prelievi per la valutazione cinetica, (6-7), rappresenta una

sfida estremamente importante per chi, come i professionisti della Medicina di Laboratorio, devono garantire caratteristiche di prestazione del marcatore biochimico adeguate ad applicazioni cliniche di tale rilevanza.

Le Troponine “ad elevata sensibilità”

In accordo alle linee guida cliniche, il livello decisionale per la diagnosi di IMA è posto alla concentrazione pari al 99° percentile della distribuzione dei valori misurati in una popolazione di riferimento; a questa concentrazione i metodi devono presentare un'impresione analitica $\leq 10\%$ (espressa come coefficiente di variazione) (Fig.4). Tali caratteristiche di prestazione sono garantite solo da alcuni metodi di seconda generazione e lo sono per tutti i metodi ad elevata sensibilità: questi ultimi, infatti, sono definiti come metodi immunometrici che misurano il 99° percentile della distribuzione di cTnI e cTnT nella popolazione di riferimento con un CV% $\leq 10\%$ e che sono in grado di misurare i livelli di troponine nella maggior parte (>50% dei soggetti) adulti in apparente buona salute.(8)

L'elevata sensibilità analitica permette anche la valutazione della variabilità biologica dei livelli circolanti di troponina sia nei soggetti sani che nei pazienti con cardiopatia. Di conseguenza, è possibile calcolare il “Reference Change Value” (RCV), che è espressione sia della variabilità biologica che di quella analitica. Per molti metodi i valori di RCV variano in un intervallo compreso tra il 40-60%, fino a 86%. Di questo bisogna tenerne conto allorchè si debbano interpretare variazioni temporali delle concentrazioni per identificare la di un danno acuto del miocardio. Nel caso di concentrazioni misurabili o elevate rimane quindi opportuno ripetere la misurazione a distanza di tempo, al fine di diagnosticare la presenza o meno di danno miocardico e di distinguere se il danno è acuto o cronico. Uniche eccezioni a tale regola sono rappresentate da:

1. Riscontro di concentrazioni marcatamente elevate (secondo le Linee Guida ESC eccedenti più di 5 volte il limite superiore di riferimento), che da solo sarebbe sufficiente a definire la presenza di danno miocardico significativo, tale da richiedere una valutazione invasiva
2. Riscontro di livelli non misurabili in pazienti con sintomo datante da >2 ore, tali cioè da escludere l'infarto miocardico in atto

Algoritmi diagnostici

Le linee guida ESC 205 raccomandano l'utilizzo di un algoritmo 0h/3h: se, in questo intervallo di tempo, i valori di troponina rimangono nell'intervallo di normalità, e se il paziente si mantiene asintomatico con un GRACE score inferiore a 140 (VPN 99-100%) si può escludere la presenza di IMA. Inoltre, se il paziente viene valutato dopo 6h dalla comparsa dei sintomi, una sola determinazione di troponina dovrebbe essere sufficiente per escludere o accertare la presenza di una SCA.(Fig.5) (9).

Le stesse linee guida, propongono un algoritmo accelerato 0h/1h, che permette il rapido rule-out di circa il 60% dei pazienti con dolore toracico (VNP 98%) ed il rapido rule-in dei pazienti con elevata probabilità di IMA (VPP 75-80%).

La validità di quest'ultimo algoritmo si basa essenzialmente sul concetto che la cinetica di aumento della troponina è una variabile continua e la probabilità di IMA aumenta con l'aumentare della concentrazioni del biomarcatore: nel paziente con possibile IMA, un rapido aumento dei valori assoluti dopo 1h dal primo dosaggio amplifica il potere diagnostico del valore di troponina misurato nel prelievo effettuato al momento della presentazione in pronto soccorso (0h). È importante notare che i livelli decisionali e le variazioni di concentrazione (delta di incremento) sono metodi specifici e quelli per l'algoritmo 0h/1h sono stati validati per metodi di misure ad elevata sensibilità di troponina T e I (Fig.6)

Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dell'algoritmo 0h/1h. In particolare lo studio TRAPID-AMI, studio multicentrico condotto su 1292 pazienti con sospetto IMA che si sono presentati in Pronto Soccorso entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi, ha dimostrato che utilizzando tale algoritmo permette un rapido rule-out e rule-in dei pazienti con dolore toracico o sintomo equivalenti anginosi in Pronto Soccorso (Fig.7).

Conclusioni

La migliorata sensibilità analitica dei metodi di misura delle troponine cardiache, consente un significativo miglioramento della sensibilità clinica, che a sua volta si traduce non solo nella capacità di escludere

rapidamente ed in sicurezza l'insorgenza di un infarto miocardico acuto, ma anche di individuare correttamente i pazienti che ne soffrono, di identificare rapidamente pazienti con patologie cardiovascolari diverse, e quindi di intraprendere percorsi diagnostici strumentali differenziati ed appropriati, per la diagnosi, per la valutazione della terapia e per l'eventuale stratificazione del rischio di eventi cardiaci maggiori.

Studi clinici sempre più numerosi, dimostrano che utilizzando i metodi ad alta sensibilità, l'intervallo temporale dei primi due prelievi seriati, per l'esclusione di un infarto miocardico acuto, può essere ridotto fino a proporre un secondo prelievo dopo 1 ora: algoritmi diagnostici accelerati richiedono peraltro un rigoroso controllo delle prestazioni di qualità dei metodi e quindi una importante responsabilità del professionista di laboratorio, oltre che validati livelli decisionali che attualmente sono disponibili solo per metodi di misura ad "elevata sensibilità" sia per la troponina T e per la I.

BIBLIOGRAFIA

1. Mockel M, Searle J, Slagman A, Storchman H, Oesterreich P, et al. Somasungdaram R. Chiefcompliant in medicalemergencies: do they relate to underlyingdiseaseandoutcome? The Charite Emergency Medicine Study (CHARITEM) Eur J EmergMed 2013; 20: 103-108.
2. Mockel M, Searle J, Slagman, et al. Earlydischargeusing single cardiactroponin and copeptintesting in patients with suspedted ACS: a randomized, controlledclinicalprocessstudy. EurHeart J 2015; 36: 369-376.
3. Forbert JH, Henriksen LS, et al. Direct hospital cost of chestpainpatientsattending the emergencydepartment: a retrospectivestudy. BMC EmergMed. 2006; 6:6.
4. Reichlin T, Schindler C, et al. One hour rule-out and rule-in of acute myocardialinfarctionusinghigh-sensitivitycardiactroponin t. ArchInternMed 2012; 172:1211-1218.
5. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task force for the Redefinition of Myocardialinfarction. J AmCollCardiol 2007; 50: 2173-95.
6. Muller C, Giannitsis E, et al. Multicenterevaluation of a 0-hour/1 hour algorithm in the diagnosis of myocardialinfarction with high sensitivitycardiactroponin T AnnEmerMed 2016; 68: 76-87.
7. Body R, Mueller C, et al. The use of vrylowconcentrations of high sensitivitytroponin T to rule out acute myocardialinfractionusing a single blood test. AcadEmergMed. 2016 May 14.
8. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, et al. Chan MHM on behLF OF THE InrenationalFederation of ClinicalChemestry (IFCC) Task Force on Clinical Applications of CardiacBio-Markers. IFCC educational materials on selectedanalytical and clinicalapplication of high sensitivitycardiactroponinassay. ClinicalBiochemistry 48 (2015) 201-203.
9. Roffi M, Patrono C, et al. 2015 ESC Guidelines for the maagement of acute coronarysyndromes in patientspresentingwithoutpersistent ST-segmentelevation: Task Force for the Maagement of Acute CoronarySyndrome in PatientsPresentingwithoutPersistent ST- SegmentElevation of the European Society of Cardiology (ESC) EurHeart J 2016; 37: 267:

1960 1st WHO Definition
1970s 5th WHO Definition
1980 WHO-MONICA Definition

2000 ESC-ACC Re-definition	2007 Universal MI Definition	2012 Third Universal MI Definition	2018 Fourth Universal MI Definition
<ul style="list-style-type: none"> • 0, 6 to 9h (rise/fall) • Myoglobin, CKMB, cTn 	<ul style="list-style-type: none"> • 0, 6 to 9h (rise/fall) • One value >99th percentile URL • CV 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • 0, 3 to 6h (rise/fall) • s-cTn, hs-cTn/unit ng/L 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiac Injury • 99th percentile (controversies)

2011 ESC NSTEMI Guidelines	2014 AHA/ACC/IFCC NSTEMI Guidelines	2015 ESC (5 options) NSTEMI Guidelines
<ul style="list-style-type: none"> • Clin. history, symptoms, physical findings, ECG, and biomarkers • 0, 6 to 9h algorithms for older assays • 0, 3h rule-out/rule-in for hs-cTn • 99th percentile URL • CV% ≤10% at 99th percentile URL • Serial change 	<ul style="list-style-type: none"> • 0, 3 to 6h after symptom onset or presentation (rise/fall) • 99th percentile; ng/L; (h)sTn • Serial change ≥20% if 0h elevated; or +/- • ≥3 SD if near 99th percentile URL • Delta serial change to be reported 	<ul style="list-style-type: none"> • 99th perc./3h serial change <p>Other algorithms:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 – 1h algorithm • <LoD • Cut-offs rule-out rule in and delta (NPV,PPV) • 0 – 2h algorithm + TIMI • Dual marker strategy (with Copeptin)

Fig. 1: Definition of AMI and Guidelianses for the Management of NSTEMI Patients

Alpert JS, et al. J Am Coll Cardiol 2000;36:959-69; Thygesen K, et al. Eur Heart J 2007;28:2525-38; Apple FS. Clin Chem 2009;55:1303-6; Anderson JL, et al. 2011 Circulation 2011;123:e426-579; Thygesen K, et al. Eur Heart J 2012;33:2551-67; Amsterdam EA, et al. Circulation 2014;130:e344-426; Apple FS, et al. Clin Chem 2007;53:547-51; Hamm CW, et al. Eur Heart J 2011;32:2999-3054; Roffi M. Eur Heart J. 2015:ao

HIGH-SENSITIVITY TROPONIN ASSAY: INSTRUCTIONS FOR USE IN ITALY

A. Clerico

Scuola Superiore Sant'Anna and Fondazione CNR Regione Toscana G. Monasterio, Pisa

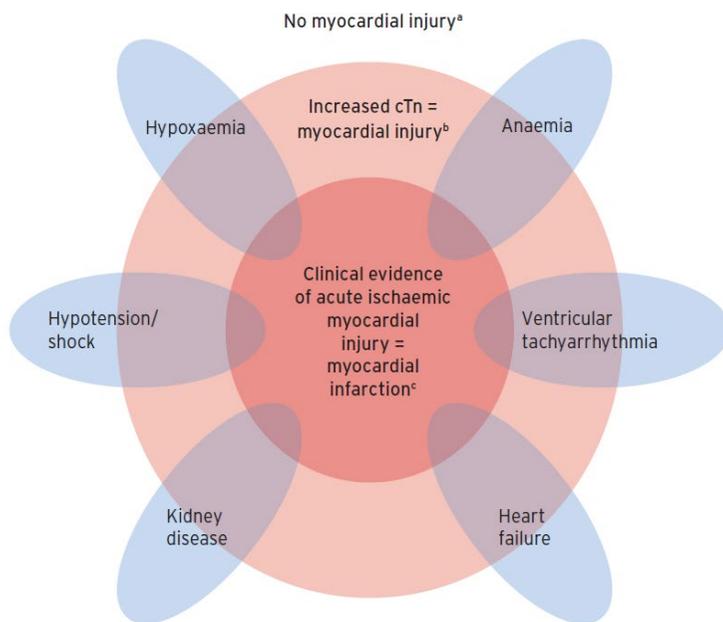
In 2000, the First Global Myocardial Infarction Task Force recommended a new definition of myocardial infarction (MI), which implied that any necrosis (as small as it is) in the setting of myocardial ischemia should be labeled as MI (1). These principles were further refined by the Second Global MI Task Force, which emphasized the different conditions, which might lead to an MI, in three consecutive documents entitled "Universal Definition of Myocardial Infarction" (published from 2007 to 2012) (2). In the same time, the progressive implementation in clinical laboratory practice of highly sensitive immunoassays for cardiac troponin I (cTnI) and T (cTnT) allowed the detection of very small myocardial necrosis (3). The concomitant application of international guideline recommendations (1,2) and the routine use of highly sensitive cTnI and cTnT immunoassays in clinical practice produced in the last years an increase in diagnosis of MI of about 25-55% (3). Although increased cTnI or cTnT values always indicate myocardial tissue damage, ischemia may be not responsible of cardiac injury. The international guidelines recommend that the decision level, identified as the 99th percentile of the reference population, must be measured with an imprecision less than or equal to 10% (1, 2). Unfortunately, several commercially available immunoassay methods in Italy for cardiac troponins do not yet fit these recommendations (3, 4). Furthermore, several patients presenting to emergency department with thoracic pain, especially those with advanced age, heart failure, severe co-morbidities or assuming cardio-toxic drugs, actually have cTnI or cTnT increased circulating levels, but recent studies indicate that only about 30% of these patients has truly MI (3). The clinical interpretation of results of highly sensitive troponin assays may be difficult in the setting of acute coronary artery syndromes (3, 4). Recently, an expert consensus document was prepared with the purpose to develop recommendations on the use of the latest generation of cardiac troponins in emergency room setting for the diagnosis of MI in patients with suspected acute

coronary syndrome, taking into considerations the specificities of clinical health care system in Italy. In particular, the main points discussed in this document were the quality specifications of high sensitivity immunoassays for cTnI and cTnT measurement, the appropriateness of the request and the clinical criteria for the diagnosis of MI. The aim of the present relation is to discuss in details these points.

References

1. Alpert JS, et al. J. Am Coll. Cardiol 2000; 36: 959–69.
2. Thygesen K, et al. JACC 2012; 60: 1581-98.
3. Clerico A, et al. Adv Clin Chem 2009; 49: 1-30.
4. Casagrande I, et al. Clin Chem Lab Med 2013; 51:1727-37.

Fig. 2: La realtà italiana



- Chronic or acute renal dysfunction
- Severe congestive heart failure – acute or chronic
- Hypertensive crisis
- Tachy- or bradyarrhythmias
- Pulmonary embolism or severe pulmonary hypertension
- Inflammatory disease
- Acute neurological disease
- Aortic dissection, aortic valve disease, HCM
- Cardiac contusion, ablation, cardioversion, biopsy
- Hyperthyroidism
- Apical ballooning syndrome
- Infiltrative disease
- Drug toxicity
- Burns
- Rhabdomyolysis
- Anemia
- Sepsis
- Critically ill patients, especially with respiratory failure

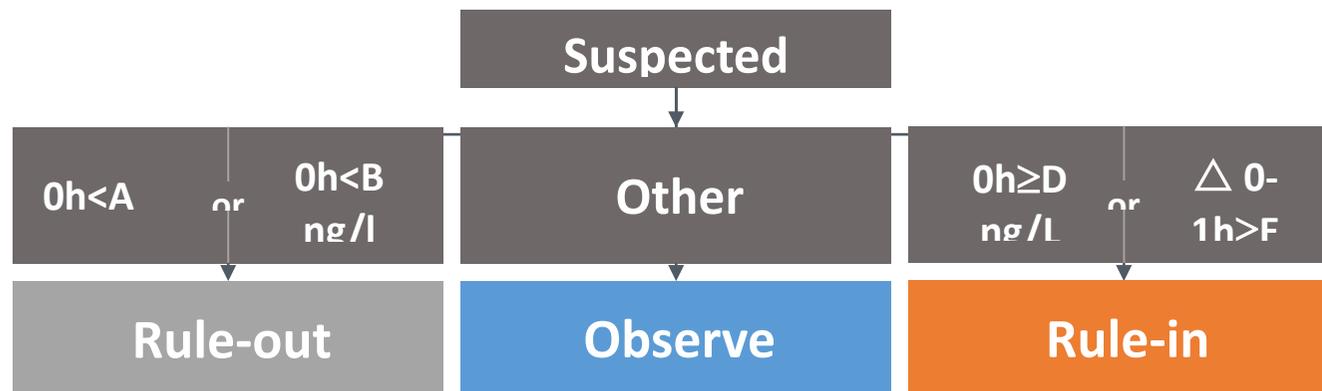
Fig. 3: Differentiating MI from non – MI chest pain. Troponin is a marker of cardiac injury, not only MI.

IFCC Guidelines for High-Sensitivity Troponin assays

- High-sensitivity refers to the assay's performance characteristics, not a difference in the form of cardiac troponin being measured

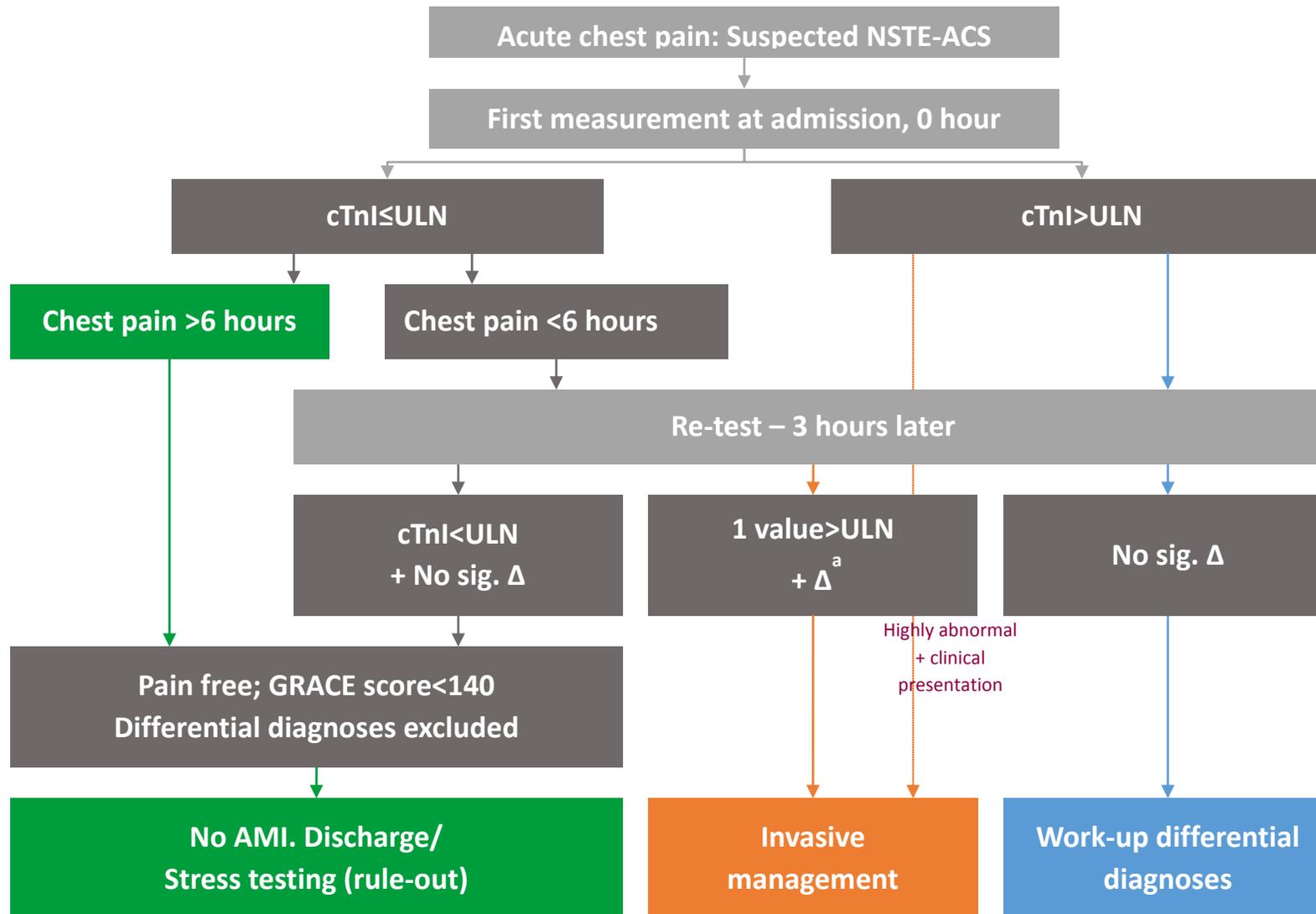
Fig. 4: High – sensitivity cardia troponin (hs-cTn) – Definition

Alpert JS, et al. J Am Coll Cardiol 2000;36:959-69; Thygesen K, et al. Eur Heart J 2007;28:2525-38; Apple FS, et al. Clin Chem 2009;55:1303-6; Anderson JL, et al. 2011 Circulation 2011;123:e426-579; Apple FS, et al. Clin Chem 2007;53:547-51; Hamm CW, et al. Eur Heart J 2011;32:2999-3054; Thygesen K, et al. Eur Heart J 2012;33:2551-67; Amsterdam EA, et al. Circulation 2014;130:e344-426; Roffi M. Eur Heart J. 2015:aop



- Objective to rule-out a maximum of non AMI patients at the Emergency department or Acute Chest pain department
- Rule-out needs of a high negative predictive value ~ 99% (Safety)
- First approach HS-Tn< A (LoD) or second approach combination of low baseline levels and the lack of a relevant increase within 1h
- The 1h-algorithms overall assigned 70% of patients a definite process (either rule-out or rule-in), with 30% of patients remaining in the observational zone
- This algorithm has been also proposed within 2h instead of 1h
- 99th percentile and gender are not considered in this algorithm
- Patients have a high likelihood for NSTEMI if the hs-Tn concentration at presentation is at least moderately elevated
- Or the troponin shows a clear rise within the first hour defined by a delta which is assay specific
- PPV >70%

Fig. 5: ESC Guidelines 2015 for the Management of NSTEMI –Patients: Rule-in Rule-out algorithms Within 1 hour



Guidelines (as of 2015) do not include information on the use of a gender –specific 99th percentile or absolute delta value. Guidelines remain a combined cohort of male and female subjects. The current ESC 0h/3h early rule-out protocol using hs-cTn or s-cTn assay in conjunction with clinical assessment performs very well

Fig. 6: ESC Guidelines 2015 for the Management of NSTEMI – 99th Percentile and a 3h Serial Change



- Management decision available within 1 hour in $\approx 75\%$ of all Patients
- Reduces time of anxiety / uncertainty



Safe rule – out possible in 50 % within 2 hour

Fig. 7: Medical value for patient