

## CAT: Wat met CK-MB massa in de toekomst?

Author	Veroniek Saegeman
Supervisor	Prof. Dr. Zahur Zaman
Search verified by	Dr. Johan Frans
Date	15-09-2003
Expiry Date	15-09-2005

### Clinical Bottom Line

- Klinische beslissingen worden genomen met hulp van cTN I.
- Een klinische beslissingslimiet is de beste optie; overschrijding ervan betekent myocardnecrose.
- Een vroegtijdig recidief infarct is de enige uitzondering waarin de bepaling van creatine kinase MB (CK-MB) massa, naast cardiaal troponine I (cTN I), nog nuttig kan zijn.
- Voor de toepassing van cTN I in de myocardinfaarct diagnose bij coronaire interventies zoals PTCA<sup>1</sup> en CABG<sup>2</sup> zijn de ESC/ACC<sup>3</sup> guidelines onduidelijk.
- Voor Acute Coronaire Syndroom patiënten is de vroegtijdige detectie van myocardschade van belang voor tijdige en correcte therapie. Point-Of-Care testen zijn overbodig in UZ Leuven, want voor prioritare aanvragen wordt het resultaat binnen een tijdsspanne van 60 minuten gegarandeerd.
- De sensitieve albumine-cobaltbinding test die myocardischemie detecteert voor het optreden van necrose, kan Acute coronaire syndromen helpen uitsluiten bij laag risico patiënten en laat snellere triage toe op spoedgevallen.

### Clinical/Diagnostic scenario.

Op spoedgevallen representeert **thoracale pijn** (prevalentie van 5-20%) 23% Acute coronaire syndromen en 10-15% myocardinfaarcten. (26)

Acute coronaire syndromen dekken een brede waaier van pathologieën: ST-segment elevatie myocardinfaarct; Niet-ST-elevatie myocardinfaarct en Onstabiele Angor.

BIJLAGE: Acute coronaire syndromen: spectrum

BIJLAGE: etiologie van thoracale pijn in verschillende klinische settings p.43

**Thoracale pijn** is een onbetrouwbare indicator: tot 33% acuut myocardinfaarct patiënten ervaren geen sternale pijn. (38)

Het ECG blijft de standaard voor de sneldiagnostiek van acute ischemie, maar heeft slechts **50% sensitiviteit. Gemiste infarcten (4 à 8 % prevalentie) en onnodige hospitalisaties ter exclusie van een acuut myocardinfaarct**, veroorzaken aanzienlijke gezondheidszorgkosten.

De diagnostische strategie van acute coronaire syndromen focust zich vooral op de confirmatie/exclusie van Acuut myocardinfaarct en op de detectie van mineure cardiale schade om risicostratificatie en therapie te richten. (39)

acute coronaire syndromen worden in UZ Leuven, al dan niet met biochemische hulp gediagnosticeerd en opgevolgd aan de hand van totaal CK, CK-MB massa<sup>4</sup>, Relatieve Index<sup>5</sup> en cTN I<sup>6</sup>.

BIJLAGE: Vrijzetting van merkers bij cardiale schade p.44

<sup>1</sup> PTCA: Percutane Transluminele Coronaire Angioplastie

<sup>2</sup> CABG: Coronary Artery Bypass Graft

<sup>3</sup> ESC/ACC: European Society of Cardiology and American College of Cardiology

<sup>4</sup> CK-MB massa: creatine kinase MB iso-enzyme (in massa-eenheden uitgedrukt)

<sup>5</sup> RI= Relatieve Index= CK-MB (µg/l)/ totaal CK (U/l) x 100; ter differentiatie van CK-MB-stijgingen door skeletspier of myocardschade. Voor acuut myocardinfaarct dient de RI > = 4 % te zijn.

<sup>6</sup> c TN I: cardiaal troponine I

De **beste biochemische indicator voor myocardnecrose** is een (minstens eenmalige) **cardiaal troponine waarde** boven de beslissingslimiet, binnen 24 uur na het index klinisch event. **CK-MB massa blijft het beste alternatief.**

Met de komst van zeer sensitieve en specifieke cardiale merkers, heeft het C-SMCD<sup>1</sup> van de IFCC<sup>2</sup> aanbevolen de enzymatische diagnostische criteria voor Acuut myocardinfarct **uit te breiden** met specifieke cardiale proteïnen. (1999)

Toch stelde het C-SMCD de Cardiology Groups, en niet de laboratoria, verantwoordelijk voor de herdefiniëring van het biochemische criterium voor de diagnose acuut myocardinfarct. (29)

Het hergedefinieerde acuut myocardinfarct van de ACC/ESC Consensus Conferentie heeft de WHO criteria, waarin CK-MB nog steeds de definitieve serummerker voor acuut myocardinfarct is, volledig vervangen. (39)

BIJLAGE: ESC/ACC guidelines 2002 p.40, BIJLAGE: NACB guidelines: acuut myocardinfarct diagnose p.42, BIJLAGE: ACC/AHA guidelines: chest pain p.42

CK-MB massa differentieert onstabiele angor van myocardinfarct. **CTN's** zijn specifieker voor myocard dan CK-MB, wat een lagere cutoff toelaat en een differentiatie binnen de onstabiele coronaire syndromen tussen **onstabiele angor** (c TN I negatief) en **niet-ST elevatie myocardinfarct** (c TN I positief). Men kan dus de meerwaarde van CK-MB massa in vraag stellen...

CTN I is nuttig voor **risicof stratificatie** van acute coronair syndroom patiënten; een hoog risico groep (cTN I positief) met een even hoog percentage mortaliteit en acuut myocardinfarct als acuut myocardinfarct patiënten, tegenover een laag risico groep (cTN I negatief), met hetzelfde risico als cardiovasculair belaste patiënten. Dit laat **triage** toe van acute coronaire syndromen patiënten; hoog risicopatiënten worden opgenomen op de coronary care unit (CCU) en hebben baat bij **glycoproteïne Receptor antagonisten** naast een **vroegtijdige coronarografie en/of revascularisatie**. (26)

Het voornaamste probleem voor de cTN I assays, blijft de vatslegging van de cut-offs voor de diagnose van myocard-infarct. Aan de 99<sup>ste</sup> percentiel van een referentie controlepopulatie, is de assay precisie groter dan 10%.

Een **enkele meting** van een cardiale merker bij de opname van een patiënt, heeft een **slechte sensitiviteit**, maar hoge specificiteit voor de diagnose van een acuut myocardinfarct. **Seriële bepalingen verhogen deze sensitiviteit**, met behoud van de specificiteit.

Nochtans kunnen de meeste patiënten met onstabiele angor niet biochemisch gedetecteerd worden. De **combinatie cTN T met echocardiografie** geeft het beste detectiepercentage van acute cardiale **ischemie**. Biomerkers alleen, zijn goedkoopst, maar hebben de laagste effectiviteit voor gepaste triage.

Seriële cTN I bepaling en ECG stresstest zijn de goedkoopste technieken en leiden tot gepaste triage in 98% van de myocardinfarct gevallen.

## Questions

- Waarom vinden cardiologen, intensivisten, spoedartsen en algemeen internisten het aanvragen van CK-MB massa naast cTN I nog zinvol?
- één of twee klinische beslissingslimieten voor cTN I assays?
- Correleert onze staalname frequentie met de guidelines?
- Zijn Point-Of-Care testen geïndiceerd?

<sup>1</sup> C-MSCD: Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage.

<sup>2</sup> IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

- Kan myocardischemie op betrouwbare wijze gediagnosticeerd worden?

### Search terms

Pubmed: acute coronary syndrome; myocardial infarction; albumin cobalt binding  
 MESH terms: chest pain; biologic marker; creatine kinase; troponin; myoglobin; sensitivity and specificity; likelihood ratio; myocardial ischemia; albumin  
 Cochrane, National Guideline Clearinghouse: 11 guidelines  
 Up-To-Date  
 Websites: ICSI, NACB; ACC, AHA, ESC, CDC ; SEQAS, Ischemia Technologies Inc., Nationaal Instituut voor Statistiek , IFCC, Westgard, Dade Behring, West Middlesex University Hospital NHS: Critical Care Pathway  
 Intranet: Cardiogids  
 E-mail: Alan Reid; UKNEQAS, Scheme Organiser eQC assessment schemes for cardiac markers,  
 -Prof. Dr. Christian W Hamm; Medical Director, Department of Cardiology, Kerckhoff Heart Center, Germany;  
 -Prof. Dr. Fred Apple; Medical Director, Clinical Laboratories (Hennepin Country Medical Center); Professor, Laboratory Medicine and Pathology (University of Minnesota School of Medicine);  
 -Paul Dyson; General Manager of Ischemia Technologies; IMA ACB test;  
 -Dr. Peter Langens, Clindia Benelux (IMAtest)  
 Euregio Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 10 October 2003; Aachen.

### Relevant Articles/References

1. **GUIDELINES:** ACC/AHA 2002 guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. [www.americanheart.org](http://www.americanheart.org)
2. **GUIDELINES:** ICSI Health Care Guidelines 2002; Diagnosis of Chest Pain. [www.icsi.org](http://www.icsi.org)
3. **RECOMMENDATIONS:** NACB recommendations for the Use of Cardiac Markers in CAD. Wu, Apple, Jesse, Warshaw, Valdes. Clinical chemistry 1999;45:1104-1121.
4. **TASK FORCE REPORT:** Management of acute coronaire syndromen: Acute Coronary Syndromes without persistent ST-segment elevation. Recommendations of the Task force report of the ESC. M. Bertrand, Chair, Hamm. European Heart Journal 2002;23:1809-1840.
5. **TASK FORCE REPORT:** Management of Acute Myocardial Infarction in Patients presenting with ST-Segment elevation. F. Van De Werf, Chair. European Heart Journal 2003;24:28-66.
6. **TASK FORCE REPORT:** Task Force Report on the management of Chest Pain. L. Erhardt, J. Herlitz. European Heart Journal 2002;23:1153-76.
7. **CONSENSUS DOCUMENT:** Myocardial Infarction Redefined-A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. European Heart Journal 2000;21:1502-1513.
8. **CLINICAL DATA STANDARDS:** ACC Key Data Elements and Definitions for Measuring the Clinical Management and Outcomes of Patients With acute coronaire syndromen. A. Battler; J American College of Cardiology 2001;38:2114-2130.
9. **ORIGINAL:** WHO criteria of acute myocardial Infarction: International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. R. Gillum. Progress in cardiology; 1985; 108:150e.v.

10. **ORIGINAL:** Clinical Efficacy of Three Assays for Cardiac Troponin I for Risk Stratification in Acute Coronary Syndromes: A Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) II B Substudy; D. Morrow, *Clinical Chemistry* 2003;46:453-60.
11. **ORIGINAL:** Clinical and Analytical Performance of the Liaison Cardiac Troponin I Assay in Unstable CAD, and the Impact of Age on the Definition of Reference Limits. A FRISC II Substudy. Per Venge. *Clinical Chemistry* 2003;49:880-6.
12. **ORIGINAL:** Troponin concentrations for stratification of patients with Acute Coronary Syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. C. Heeschen; *Lancet* 1999;354:1757-62.
13. **ORIGINAL:** Strategies for the Early Detection of Acute Myocardial Infarction Using Biochemical Markers. M. Zaninotto; *American Journal of Clinical Pathology* 1999;111:399-405.
14. **ORIGINAL:** Long-term Experience With an Accelerated Protocol for Diagnosis of Chest Pain. T. E. Caragher; *Archives of Pathol Lab Med* 2000;124:1434-39.
15. **ORIGINAL:** Clinical Performance of Three Cardiac C TN Assays in Patients With Unstable Coronary Artery Disease (a FRISC II Substudy). Per Venge; *Am Journal of Cardiology* 2002;89:1035-1041.
16. **ORIGINAL:** Standardization of Cardiac Troponin I Assays Round robin of Ten Candidate Reference Materials; R. Christenson, *Clinical Chemistry* 2001;47:431-7.
17. **ORIGINAL:** Plasma 99<sup>th</sup> Percentile Reference Limits for Cardiac troponin an CK-MB mass for Use with ESC/ACC Recommendations. F. Apple. *Clinical Chemistry* 2003;49:1331-1336.
18. **ORIGINAL:** ESC and ACC guidelines for redefinition of Myocardial Infarction: How to use existing assays clinically and for clinical trials. F. Apple. *American Heart Journal* 2002;144:981-6.
19. **TECHNICAL BULLETIN:** Performance characteristics of the Improved Cardiac TN I method on the Dimension clinical chemistry system with heterogeneous immunoassay module
20. **EDITORIAL:** Things ain't what they used to be: Impact of a new definition of Myocardial Infarction. H. White. *American Heart Journal* 2002;144:933-7.
21. **EDITORIAL:** 99<sup>th</sup> Percentile and Analytical Imprecision of Troponin an CK-MB mass Assays: An Objective Platform for Comparison of Assay Performance. *Clinical chemistry* 2003;49:1248-49.
22. **EDITORIAL:** Performance of Today's Cardiac Troponin Assays and Tomorrow's. *Clinical Chemistry* 2002;48:809-10.
23. **EDITORIAL:** It's Time for a Change to a Troponin Standard. A. Jaffe. *Circulation* 2000;102:1216-1220.
24. **ORIGINAL:** Use of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. IFCC Scientific Division, Committee on Standardization of Markers of cardiac Damage. M Panteghini *Clin Chem Lab Invest* 1999;37(6):687-693.
25. **ORIGINAL:** A Biomarker odyssey. A. Jaffe. *Clinica Chemica Acta* 1999;284:197-211.
26. **ORIGINAL:** The Use of cardiac Markers in Acute coronary Syndromes. B. Agrawal. *Scandinavian Journal Clin Lab Invest* 1999;59:50-89.
27. **ORIGINAL:** Interpreting New treatment Guidelines for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. W. Boden. *Am J Cardiol* 2001; 88:19K-24K
28. **PUBLIC HEALTH:** Acute Coronary syndrome without ST elevation: Implementation of new guidelines. C. W. Hamm. *The Lancet* 2001;358:1533-38.
29. **REVIEW:** Acute Coronary Syndromes: Biochemical Strategies in the Troponin Era. M. Panteghini. *Chest* 2002;122:1428-35.

30. **ORIGINAL** : Evaluation of human Serum Albumin Cobalt binding Assay for the Assessment of Myocardial Ischemia and Myocardial Infarction ; Clinical Chemistry 2003 ;49 :581-5, N.V. Bhagavan
31. **ORIGINAL** : A Novel Assay for Cobalt-binding and its potential as a marker for myocardial ischemia- a Preliminary Report. The Journal of Emergency Medicine 2000 ;19 :311-5 ; D. Bar-Or
32. **ORIGINAL** :Reduced Albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty : A preliminary comparison to CK-MB, myoglobin, and TN I; D. Bar-Or, Am Heart J 2001; 141: 985-91
33. **EDITORIAL**: The Search for a Biomarker of Cardiac Ischemia. D. Morrow; Clinical Chemistry 2003 ; 49 :537-8.
34. **REFERENCE BOOK**: Clinical Chemistry theory, analysis and correlation. Lawrence A. Kaplan, Pesce. Cardiac Disease and Hypertension.p489-515.
35. **EXTRACT**: Getting a jump on cardiovascular disease. W. Check; College of American Pathologists 2002;1-3
36. **REFERENCE BOOK**: Critical Pathways in Cardiology C. Cannon en C. Richards; Emergency Department Critical Pathways for Acute Coronary Syndromes. Ch 3:p.15-21; Ch7,p.47: Chest Pain Centers; Ch11,p.112: Complicated myocardial infarction; Ch12: onstabiele angor at admission.
37. **REFERENCE BOOK**: Diagnostische en Therapeutische Gids; R. Verhaeghe, X. Bossuyt, W. Peetermans, Ed.2002, UPL.
38. **REFERENCE BOOK**: Diagnostisch Kompas 1999-2000; angina pectoris, onstabiel, myocardinfarct; CK-iso-enzymen, ECG; p. 53,501.
39. **ORIGINAL** : Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes; P.O. Collinson, A.C. Rao, R. Canepa-Anson, S. Joseph; Annals of Clinical Biochemistry 2003; 40:156-160
40. **EDITORIAL** : Risk stratification in Acute Coronary Syndromes using Cardiac Troponin I; Ravkilde, Clinical Chemistry 2000; 46:443-444
41. **ORIGINAL** : Predictive Value of Cardiac Troponin I and T for Subsequent Death in End-Stage Renal Disease; F. Apple; Circulation 2002; 106: 2941-2945
42. **EDITORIAL** : Myocardial Infarction Redefined: Role of Cardiac Troponin Testing; F. Apple; Clinical Chemistry 2001; 47:377-397
43. **ORIGINAL** : Proposed Quality Specifications for the Imprecision and Inaccuracy of Analytical Systems for Clinical Chemistry; C. Fraser; Eur. J. Chem. Clin. Biochem. 1992; 30: 311-317
44. **ORIGINAL** : Cardiac Troponin-I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina. A TI MI-IIB substudy; Morrow; J. Am. Coll. Cardio. 2000; 36: 1812-1817
45. **ORIGINAL** : Performance of a Revised Cardiac Troponin Method That Minimizes Interferences from Heterophilic Antibodies; W. Kim; Clinical Chemistry 2002; 48; 1028-1034
46. **REVIEW**: Accuracy of Biomarkers to Diagnose Acute Cardiac Ischemia in the Emergency Department: A Meta-Analysis; E.M. Balk; Annals of Emergency Medicine 2001; 37:5:453-493
47. **ORIGINAL** : Diagnostic Marker Cooperative Study for the Diagnosis of Myocardial Infarction; J. Zimmerman; Circulation 1999; 99:1671-1677
48. **ORIGINAL** : Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with Acute Coronary Syndromes; F. Ottani; Am. Heart J. 2000; 140: 917-927

49. **ORIGINAL** : Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the GP IIb/IIIa inhibitor tirofiban; Cannon; N. Engl. J. Med. 2001; 344:1879-1887
50. **ORIGINAL**: Diagnosis and risk stratification of patients with anginal pain and non-diagnostic electrocardiograms. T. Mathew, Q J Medicine 1999;92: 565-571
51. **OPINION**: Clinical and Analytical Standardization Issues Confronting Cardiac Troponin I; F. Apple; Clinical Chemistry 1999; 45: 18-20
52. **CINICAL ISSUES** : The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. Alan H.B. Wu. Medical Laboratory Observer 2003;38:6-40
53. **ORIGINAL**: Acute Coronary Syndromes: The Role of Troponins? Hamm C. S11.2 Euregio Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Aachen 2003.
54. **ORIGINAL**: Reference Values for c TN T and I in Neonates. Baum. Poster6.76; Euregio Congress Aachen 2003.
55. **ORIGINAL**: Diagnostic Marker Cooperative Study for the Diagnosis of Myocardial Infarction, J. Zimmerman Circulation 1999;99:1671-1677
56. **ORIGINAL**: Quantitative Bedside Assay for TnT Clinical Chemistry 1999;45:1001-1008
57. **REFERENCE BOOK**: Labo: Semeiologie; Deel 2. Prof. Dr. N. Blanckaert.(Medica)
58. **PROSPECTIVE STUDY**: Utility of cardiac troponin I, CK-MB mass, myosin light chain 1, and myoglobin in the early in-hospital triage of 'high risk' patients with chest pain. G S Gillis, Heart 1999;82:614-620
59. **REFERENCE BOOK**: Inleiding in evidence-based medicine; Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal. M. Offringa, hfdst. 4
60. **STARD Initiative**: Towards complete and Accurate Reporting of Studies of Diagnostic Accuracy: The STARD Initiative. The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration. P. M. Bossuyt Clinical Chemistry 2003;49:1-18.
61. **REFERENCE BOOK**: Wegwijzer in Laboratoriumdiagnose. X. Bossuyt, J.M. Boeynaems; cardiale merkers.

### Critical Appraisal

- **Waarom vinden cardiologen, intensivisten, spoedartsen en algemeen internisten het aanvragen van CK-MB massa naast cTN I nog zinvol?**

'The **preferred** biomarker for myocardial damage is **cardiac troponin** (I or T) which has nearly absolute myocardial tissue specificity, as well as high sensitivity. The best **alternative** is **CK-MB mass**, which is less tissue-specific than cardiac troponin but its clinical specificity for irreversible injury is more robust...' (5)

### 1.a) Argument:

- CK-MB massa is, door de kortere halfwaardetijd, nuttig voor de detectie van een **vroegtijdig recidief infarct**:
- 'Others have questioned the use of serial cTN measurements for monitoring reinfarction (because of the prolonged release pattern) and suggested a continuing role for CK-MB for this purpose. Anyway, if laboratories have to retain CK-MB for this use the mass assays, which are superior to activity based assays, are recommended.' (29)  
BIJLAGE: Massa Creatine Kinase MB Isoenzyme, (plasma) p.27  
Voor meer informatie over de staalnamefrequentie, zie BIJLAGE: Huidig protocol in UZ Leuven p.28
- 'A marker that returns to normal quickly, such as CK-MB mass, may be more effective ('preferred') for the detection of reinfarction.' (24, 3), (BIJLAGE: ESC/ACC guidelines 2002; acute coronaire syndromen without persistent ST-elevation.) p.40
- Een recidief infarct doet zich in **10-17%** gevallen voor, en betekent een incrementeel prognostisch risico voor de patiënt.

### 1.b) Weerlegging:

- Een klinische studie stelde bij slechts **3%** acuut myocardinfarct patiënten een vroegtijdig recidief infarct vast, en beoordeelde daarom de dagelijkse monitoring van de dalende CK-MB massa concentratie hiervoor **niet kosteneffectief**. (29)  
BIJLAGE: Cost Efficiency p.26
- Ook c TN I heeft een gesuperponeerde kleinere piek bij vroegtijdig herinfarct, cTN I is ook de definitieve merker voor een recidief infarct. 'Whatever the cause of the rise in cTN I, it means that myocard necrosis has occurred.' (18)

### 2.a) Argument:

- 'Because increases of troponin can persist, the **timing** of myocardial events can be unclear (eg, if the troponin values are increased in the first sample on presentation or in situations where reinfarction is suspected). In these cases, CK-MB mass may be useful in helping clarify **whether the event is recent (within 48 hours)**. (23)

### 2.b) Weerlegging:

- De aanwezigheid van rustangor met gestegen cTN I en/of ST-segment depressie (meebepalende parameters voor hoog risico acute coronaire syndromen,1,4) is van belang voor de beslissing tot PCI of CABG, de timing van het myocardinfarct maakt geen verschil voor de therapie.
- Bij onstabiele angor/niet-ST elevatie myocardinfarct reduceert catheterisatie gevolgd door PCI of CABG binnen de 4 tot 48 uren (samen met GPIIb/IIIa receptor antagonisten<sup>7</sup>, aspirine en LMWH<sup>8</sup>) het risico op mortaliteit, myocardinfarct en rehospitalisatie voor acute coronaire syndromen na 6 maanden (odds ratio: 0,78 invasieve versus conservatieve therapie).(TACTICS-TIMI trial,27)

### 3.a) Argument:

- De CK-MB plasma piek wordt gebruikt om de infarct**grootte** te schatten.
- 'CK-MB by mass remains a very useful marker for the detection of more than minor myocardial damage.' (1)

### 3.b) Weerlegging:

<sup>7</sup> GPIIb/IIIareceptor antagonisten: glycoproteine IIb/IIIa receptorantagonisten, krachtig antiaggrens in associatie met aspirine en heparine bij coronaire angioplastie

<sup>8</sup> LMWH: low-molecular weight heparin, enoxaparine in de TIMI trial.

- Een enkele plasma cTNT/I bepaling na acuut myocardinfarct kan gebruikt worden voor het inschatten van de infarctgrootte, **met dezelfde betrouwbaarheid** als de piek van CK-MB (seriële bepalingen vereist). (29)
- 'Cardiac markers should not be routinely used for infarct sizing because the existing markers are inaccurate in the presence of spontaneous, pharmacological or surgical reperfusion.'(3)
- 'Neither marker can size infarct with high precision' (Prof. F. Apple)

#### 4.a) Argument:

- Bij PCI en CABG, zullen de sensitievere **biomerkers (cTN) frequenter en sterker stijgen dan CK-MB**, door de hogere release ratio en betere washout bij occlusie en reperfusie. 'Classification of cTN elevations, their significance, and the care of patients that results should be individualized to these groups'. (23)
- Er zijn **geen recommendations** (ESC/ACC) voor de definitie van **myocardinfarct** aan de hand van cTN I bij patiënten die **PCI of CABG** hebben ondergaan. Een ESC/ACC consensus conferentie heeft in **1998** een **CK-MB** treshhold van **3 en 5** keer de bovenste referentiewaarde aanbevolen voor **de myocardinfarct diagnose post-PCI en post-CABG** respectievelijk. Het vastleggen van cTN levels die correleren met een groter cardiaal risico post-CABG is een ander concept dan het bepalen van de level waarbij een event als een ischemisch 'myocardinfarct' gelabeld wordt. (18).

#### 4.b) Weerlegging:

- **Geen enkele merker kan schade ten gevolge van een acuut infarct onderscheiden** van de obligatoire **schade** te wijten aan de **procedure** zelf. De classificatie van deze events gepaard gaande met elke merkbare merkerstijging blijft cardiale schade van ischemische oorsprong, en dus een ('minimaal') **infarct**.(volgens de nieuwe criteria van ESC/ACC voor de acuut myocardinfarct diagnose) Daar het risico gerelateerd is aan de mate van merkerstijging, hangt de therapie af van de kliniek en de elevatiegraad van de merker. **Periprocedurale infarcten verdienen een aparte beschouwing** in epidemiologie en klinische trials. (18)
- De ESC/ACC guidelines zijn hieromtrent onduidelijk. Enerzijds betekent een gestegen **cTN I bij** coronaire interventie een myocardinfarct; anderzijds definiëren ze een myocardinfarct **binnen de 24 uren na PCI of CABG** enkel met **CK-MB** ('special circumstances'). Is dit omdat de CK-MB serumpiek duidelijker is bij gestegen cTN I tgv de voorafgegangene interventie, zoals bij de diagnose van een vroegtijdig recidief infarct? (8)
- As with PCI, its likely that outcomes after CABG will vary according to the etiology of the cTN rise – but whatever the cause, such a rise signifies that myocyte necrosis has occurred, and the prognosis will be worse than if it had not occurred. **C TN levels have been shown to be superior to CK-MB levels as a predictor of inhospital death or myocardial infarction after CABG.** (18) BIJLAGE: Klinische impact/decision making met cTN I p.22 BIJLAGE:Infarct na PCI= angioplastie en/of stent zonder trombolysie.;Infarct na Coronaire Bypass Graft (CABG). p.25
- Een multicentrische studie is gaande pogend duidelijkheid te brengen in het vastleggen van optimale cTN I cut-offs voor specifieke klinische beslissingen post-CABG. BIJLAGE: studie Dr. Vlasselaers-Roche p.27

#### 5.a) Argument:

- CK-MB is nuttig bij de **0.4% vals positieve (VP) cTN I bij chronische nierinsufficiëntie** en de 6% vals positieve cTN I (cut-off: 0.1 µg/l) bij dialyse patiënten. BIJLAGE: Diagnostische Performantie p.18
- cTN I stijgt ook in een niet-ischemische setting van cardiale schade.



### 5.b) Weerlegging:

- Onafhankelijk van de nierinsufficiëntie, zou er een hogere mortaliteit zijn bij verhoogde cTN I waarden, ook zonder gekend coronair lijden. Dit blijft voorlopig onverklaard. (41)

### 6.a) Argument:

- Assays met een **lage precisie** rond de detectielimiet, geven veel (**analytische variatie**) vals positieve en vals negatieve resultaten. Extrapolatie van studie-effecten naar individuele patiënten zwakt hierdoor af en ondermijnen het geloof van de clinicus in cTN assays.
- Voor wat betreft **preciezer assays** bij lage waarden stelt zich het probleem dat lagere cutoffs voor klinici een **onzekerheid** betekenen omtrent **de etiologie** van mineure **cTN stijgingen**.(18)

### 6.b) Weerlegging:

- Het gebruik van het **10% variatie coëfficiënt (CV) criterium** (met hogere cutoff dan de 99<sup>ste</sup> percentiel als gevolg) zou het probleem van **misclassificatie** gevoelig **verminderen**. 'It will account for analytical variability and individual biological changes.' (18)
- De betekenis van minimale cTN stijgingen wordt gedebatteerd. Nochtans is elke detecteerbare cTN stijging een indicatie van significante schade, het incrementele risico reflecterend geassocieerd aan stijgende concentraties, consistent aan het continue schade concept van acute coronaire syndromen.(29) BIJLAGE: Precisie p.15

### 7.a) Argument:

- 'There have not been enough peer-reviewed publications on various cTN I assays' while 'The data documenting **CK-MB clinical specificity** for irreversible injury is **more robust**.'(23)
- **Gebrek aan kennis van de biologische variabiliteit** in c TN, met gebrekkige kennis over de noodzaak voor bepaalde c TN assays tot specifieke cut-offs die leeftijd, ras en geslacht beschouwen. (21)
- **Gebrek aan standaardisatie** tussen de verschillende cTN I assays. (21)

### 7.b) Weerlegging:

- Literatuur over de verschillende cTN I assays is de laatste jaren grondig **bijgewerkt**. (3,17)
- Voorlopig is er geen evidentie voor leeftijdsverschillen in cTN I waarden. BIJLAGE: Pre-analytisch: biologische variatie p.12
- De AACC<sup>4</sup> en de IFCC<sup>5</sup> pogen in samenwerking met fabrikanten standaardisatie te bereiken onder de verschillende cTN I assays. (15,18) BIJLAGE: Accuraatheid (juistheid) p.14

### 8. a) Argument:

- De **epidemiologische impact** van de nieuwe (vooral op stijging en daling van cTN gebaseerd, samen met de klinische context) myocardinfarct definitie (2000) is niet onaanzienlijk; het **aantal infarcten zal toenemen**, maar de eraan gekoppelde sterfte zal dalen. De vergelijking van trends over de tijd in myocardinfarct prevalentie zal bemoeilijkt worden, wat een transitie periode noodzaakt met vergelijkende data adhv oude definities. (20)

<sup>4</sup> AACC: American Association for Clinical Chemistry

<sup>5</sup> IFCC: International Federation of Clinical chemistry

- ‘**There may be a period of adjustment** as the laboratory introduces the troponin assays and the clinician becomes familiar with their use. The **continued** measurement of **CK-MB** mass is advisable during this transition.’ (1)
- In de diagnostische work-up van de thoracale pijn patiënt beveelt de ESC/ACC nog steeds een bloedname aan voor CK-MB massa en cTN I bij spoedopname en zo negatief, te herhalen 10-12 uur na het index event. (ESC/ACC; 6)

### 8.b) Weerlegging:

- Het gebruik van de nieuwe definitie van myocardinfarct kan kosten reduceren. Door de betere risico-evaluatie adhv cTN kan hospitalisatie en **medicatie** bij laag-risico patiënten gereduceerd worden en revascularisatie, antitrombotische therapie, secundaire preventie met statines bij de hogere risico groep (gestegen cTN-levels) gestart worden (20)
- ‘This (de moeilijkere vergelijking van myocardinfarct prevalenties) would not be a valid reason to hold onto old definitions of myocardial infarction which no longer reflect current scientific thinking. Changes in definitions have already occurred through substitution of CK-MB for the older AST, CK.’(7)
- Voor Prof. Hamm is de **transitieperiode over**.  
‘The new cardiology guidelines have underscored the initially published laboratory guidelines asserting that cardiac troponin testing is the new, definitive laboratory standard for the diagnosis of myocardial infarction.’ (ESC/ACC/AHA, 42)

### BESLUIT:

- Vroegtijdig recidief infarct is nog een acceptabele grond voor het aanvragen van CK-MB massa naast cTN I.
- acute coronair syndroom patiënten zonder ST-segment elevatie op ECG dienen een cTN I bepaling te krijgen bij opname en 6 tot 8 uur later. Die patiënten met verhoogde cTN I worden opgenomen en behandeld met GPIIb/IIIa receptorantagonisten totdat een vroegtijdige invasieve evaluatie en eventueel therapie (binnen de 48 uren) ter verbetering van de outcome ondernomen kan worden.(53)

### Comments

- Voor een snelle myocardinfarct diagnose kunnen Point-of-Care testen voordelig worden. Maar ook voor **POC-testen**, is **cTN I sensitiever** dan CK-MB voor myocardnecrose. (5)  
BIJLAGE: TAT, Point-Of-Care test en vroege merkers p.31
- 40 à 60% patiënten met vermoedelijk/vaststaand acute coronaire syndromen bieden zich aan met initiële cTN concentraties beneden de klinische beslissingslimiet. Enerzijds deze in de vroege fase van een acuut myocardinfarct, nog zonder detecteerbare serum/plasma cTN I/T of CK-MB; anderzijds degenen met acute myocardischemie zonder necrose (onstabiele angor). De **albumine-cobaltbindingstest** als **myocardischemie merker** voor het uitsluiten van acute coronaire syndromen laat **snelle triage** toe van laag risico patiënten; grote trials ontbreken echter. BIJLAGE IMA: een biomarker voor cardiale ischemie p.35

### TO DO

- Spoedopnames voor **instabiele coronaire syndromen** en vermoedelijk acuut myocardinfarct (ter confirmatie) vereisen, betreffende de biochemische merkers, **enkel een seriële ( op tijdstip 0, 6 en 12u) cTn I** bepaling.
- **C TN’s volstaan** eveneens als serieel op te volgen merker (voor de procedure, na 6 en na 24 uur) voor de interpretatie van **post-interventie** cardiale schade op intensieve afdelingen. (akkoord tot verlaten van CK-MB massa door intensivist Dr. Vlasselaers)

- **Uitzondering:** Het volledige cardiale panel (CK, **CK-MB massa**, RI en cTN I) kan nog gemotiveerd zijn bij vermoeden van een **vroegtijdig recidief infarct**.
- Huidige **SOP-012-tabel 8:** referentiewaarden tests Dimension:  
commentaar bij Troponine I:  **$\geq 0.14 \mu\text{g/l}$ : myocardinfarct.**  
**Een beslissingslimiet** blijft de beste optie; eventuele aanpassing aan de SOP:
  - A) vermelding van de guidelines:
    - $\geq 0.14 \mu\text{g/l}$  = **acuut myocardinfarct**, volgens **ESC/ ACC**
    - $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$  = **acuut coronair syndroom** duidend op de continuïteit van cardiale beschadiging, volgens de **NACB**.
  - B) of zonder vermelding van guidelines:
    - $\geq 0.14 \mu\text{g/l}$  = **myocardnecrose**, te interpreteren in context van andere data.  
(algemener)

## **BIJLAGES: Cardiaal troponine I**

UZ Leuven: Cardiac Troponin-I in plasma, Dimension RxL(Dade Behring)

One step Colorimetrische immuno-assay, sandwich principe.

## **BIJLAGE: Analytische performantie**

- **Is er biologische variabiliteit in cTN I- en CK-MB waarden? Belang voor referentie-intervallen?**
- **Gebrek aan standaardisatie van cTN I assays?**

## **Pre-analytisch: biologische variatie**

### **TROPONINE**

-Twee cTN I assays (Ortho CD en Beckmann) tonen een 1,2 tot 2,5 voudig **hogere 99<sup>ste</sup> percentiel bij mannen dan bij vrouwen**, met een significant hoger gemiddelde bij mannen. **Zie Tabel:** Plasma 99th Percentile Reference Limits for Cardiac Troponin Mass for Use with ESC/ACC Consensus Recommendations

-De gemiddelde cTN I ( $\leq 0,13 \mu\text{g/l}$ , 18-84 jaar, query UZ mei 2003) bedroeg  $0,0355 \mu\text{g/l}$  bij de mannen en  $0,0337 \mu\text{g/l}$  bij de vrouwen. De man/vrouw 99<sup>ste</sup> percentiel verhouding was 1,07 (0,0975/0,0915), wat quasi geen verschil is.

-Geen significante leeftijdsverschillen met de Beckmann Access cTN I assay (30-69jaar). (17)

-‘The ability to detect age-related differences among apparently healthy individuals is unique among today’s commercial assays. Different assays seem to identify different patient cohorts for cardiac risk in the lower range of cTN I concentrations.’ (11)

-Geslachts- en rasverschillen moeten beter bestudeerd worden. (17)

-Gezonde neonaten ( $0,14 \mu\text{g/l}$ ) hebben een twee maal hogere cTN I referentie waarde dan gezonde volwassenen ( $0,07 \mu\text{g/l}$ ). (Dimension RxL) Dit is een fysiologische conditie.(54)

-Een aantal reviewers meende dat elke detecteerbare cTN waarde cardiale schade betekent, en dus dient de detectielimiet de lage (risicostatificatie) cut-off te zijn. Door de komst van zeer sensitieve cTN assays, kunnen nu ook basis cTN waarden gedetecteerd worden bij gezonde personen. Het gaat om de normale apoptotische turnover van myocyten en niet om ischemische cardiale schade. Voor specifieke merkers zoals cTN volstaat dan de bovenste referentiewaarde om de aanwezigheid van cardiale schade te bevestigen. De bovenste referentiewaarde wordt, volgens een niet-parametrische methode, bepaald door de 97<sup>ste</sup> percentiel van een gezonde controle populatie.(3) Wanneer een voldoende groot aantal individuen getest wordt, bekomen we een betrouwbare schatting.

**BESLUIT:** Geslachts-leeftijds- en rasverschillen in cTN I zijn assay dependent. Voor sommige assays heeft het belang om geslachts-, leeftijds en ras-gerelateerde 99<sup>ste</sup> percentiel cutoff waarden te bepalen.

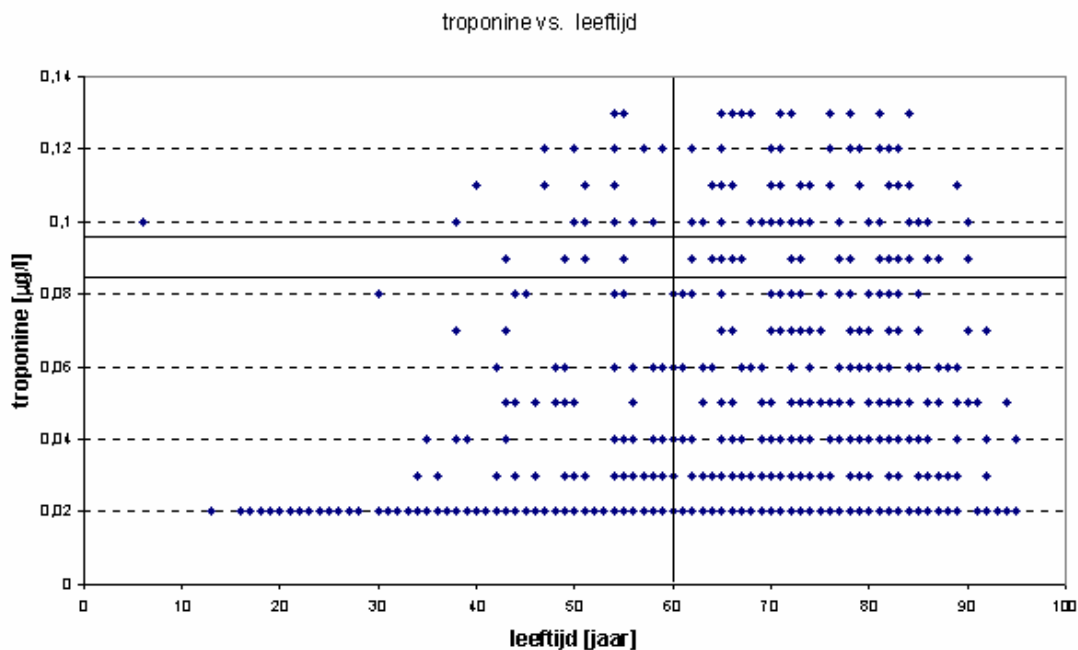
Voor Dade Behring Dimension cTN I is er geen duidelijk leeftijdsverschil.

**Tabel:** 99<sup>ste</sup> percentiel referentiewaarden ( $\mu\text{g/l}$ ) volgens ras en geslacht voor cTN I assays. (17)

	n <sup>a</sup>	Abbott	Beckman	Dade	OCD	Roche <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	Tosoh	n <sup>d</sup>	Bayer	n <sup>e</sup>	DPC
All participants	696	0.8	0.08	0.06	0.10	<0.01	473	0.07	403	0.15	281	0.21
Males	315	0.8	0.10	0.06	0.11	<0.01	223	0.07	187	0.17	115	0.21
Females	381	0.7	0.04	0.06	0.09	<0.01	250	<0.06	216	0.14	166	<0.2
P		0.739	0.034	0.985	0.017	0.534		0.521		0.441		0.219
Manufacturer's 99th percentile <sup>f</sup>		0.5	0.04	0.07	0.08	0.01		<0.06		0.1		0.2
Caucasians	400	0.8	0.07	0.04	0.11	<0.01	215	<0.06	193	0.17	166	0.21
Blacks	218	0.5	0.08 <sup>g</sup>	0.03	0.10	<0.01	196	0.17 <sup>g</sup>	156	0.17	91	<0.2
Hispanics	17	0.5	0.02	0.01	0.02	<0.01	13	<0.06	9	<0.02	8	<0.2
Asians	35	1.1	0.10	0.09	0.07	<0.01	31	0.07	30	0.09	4	<0.2
Native Americans	13	0.3	0.02	0.01	0.09	<0.01	11	<0.06	8	0.03	8	<0.2
Other	13	0.4	0.02	0.06	<0.02	<0.01	7	0.07	7	<0.02	4	<0.2

<sup>a</sup> Number of samples tested in the Abbott, Beckman, Dade-Behring, OCD, and Roche assays.  
<sup>b</sup> The Roche assay is the only cTnI assay on the market; all other assays are for cTnI.  
<sup>c</sup> Number of samples tested in the Tosoh assay.  
<sup>d</sup> Number of samples tested in the Bayer assay.  
<sup>e</sup> Number of samples tested in the DPC assay.  
<sup>f</sup> Data obtained from FDA-cleared package inserts or through personal communications with manufacturers.  
<sup>g</sup> Significantly different ( $P = 0.05$ ) from Caucasians based on mean concentrations.

**Figuur:** Leeftijdistributie van cTN I (<0,14 $\mu\text{g/l}$ ) resultaten in een 'gezonde' populatie (juni 2003, UZ Leuven)



**CK-MB:**

**CK:** lichte stijging tussen 60 en 70 jaar, 'lichte daling' boven 70 jaar, en uitgesproken daling vanaf 90 jaar.

**CK-MB:** 'uitgesproken daling' vanaf 70 jaar; vermoedelijk tgv een daling in totale spiermassa en een 40-60 % daling in spier CK-activiteit. (Pfizer, geriatrie tekstboek) Dit

wordt echter tegengesproken door een studie van Apple, die een stijgende trend vaststelt in CK-MB waardes volgens leeftjidsdecades. (19)

- Vele CK-MB assays tonen een 1,2 tot 2,6 voudig hogere 99<sup>ste</sup> percentiel bij mannen tov vrouwen; met een significant hoger gemiddelde bij mannen, vermoedelijk door hun grotere spiermassa.
- Query (UZ, juli 2003, CK-MB  $\leq 3,5 \mu\text{g/l}$ ) gemiddelde mannen vs. vrouwen: 1,27 vs. 1,15  $\mu\text{g/l}$ . De man/vrouw 99<sup>ste</sup> percentielverhouding was  $2.91/2.73 = 1.1$ . (17) zie tabel:
- Sommige assays (o.a. de Tosoh) vinden een hogere CK-MB gemiddelde bij zwarten dan bij Kaukasiërs.

**Tabel: 99<sup>ste</sup> percentiel referentie-limieten volgens ras en geslacht van CK-MB assays. (17)**

	n <sup>a</sup>	Abbott	Beckman	Dade	OCD	Roche	n <sup>b</sup>	Tosoh	n <sup>c</sup>	Bayer
All participants	696	7.6	7.9	3.9	4.07	6.96	473	5.7	403	3.28
Males	315	8.7	8.2	4.2	4.21	7.60	223	5.6	184	4.38
Females	381	4.8	5.6	3.1	2.95	4.66	250	3.6	217	1.68
P		0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001		0.0001
Caucasians	400	5.9	6.6	3.5	4.07	6.10	215	5.3	193	1.78
Blacks	218	9.6 <sup>d</sup>	9.3 <sup>h</sup>	4.2	3.97	7.27 <sup>e</sup>	196	6.1 <sup>f</sup>	156	4.75 <sup>g</sup>
Hispanics	17	3.7	3.4	2.5	1.86	5.18	13	3.2	9	0.89
Asians	35	7.0	5.4	3.3	3.71	5.30	31	3.3	30	1.15
Native Americans	13	8.7	8.2	5.1	4.13	8.19	11	4.9	8	2.13
Other	13	4.3	4.5	3.0	2.32	3.68	7	2.3	7	0.50

<sup>a</sup> Number of samples tested in the Abbott, Beckman, Dade-Behring, OCD, and Roche assays.  
<sup>b</sup> Number of samples tested in the Tosoh assay.  
<sup>c</sup> Number of samples tested in the Bayer assay.  
<sup>d-g</sup> Significantly different from Caucasians based on mean concentrations: <sup>d</sup> Abbott,  $P < 0.0001$ ; <sup>e</sup> Roche,  $P = 0.022$ ; <sup>f</sup> Tosoh,  $P = 0.019$ ; <sup>g</sup> Bayer,  $P < 0.0001$ .  
<sup>h</sup>  $P = 0.06$  vs Caucasians for Beckman.

### Pre-analytisch: In-vitrostabiliteit van cTN I (22)

Afname-recipient (UZ Leuven): Li-heparine plasma

De verbeterde Dimension cTN I methode toont equivalentie tussen verse serumstalen en Li-heparine plasma.

CTN stabiliteitsstudies: cTN I blijft stabiel bij invriezen op  $-20^{\circ}\text{C}$  of lager gedurende 8 weken.(bijsluiter Dade Behring Dimension cTn I assay).

### Klinische acceptatielimieten (KAL)

KAL-limieten bakenen de specificatiezone gedefinieerd op basis van biologische variatie. Men kan **pragmatisch** zijn (relateren aan **utility/cost**) in het vastleggen van deze kwaliteitseisen, want naast door het analytische proces, wordt het resultaat ook door pre- en post-analytische factoren (snelheid van rapportering, interpretatie, klinische aanwending van positieve test) beïnvloed.

Omdat er geen gegevens zijn over de biologische variatie, werden de **KAL-limieten<sup>9</sup> op 20%** vastgelegd. (UZ Leuven) (43).

### Accuraatheid (juistheid)

Indien er geen data over groepsbiologische variatie zijn, aanvaardt men een inaccuraatheid (**maximum toelaatbare deviatie Ba**) **minder dan een zestiende van het referentie-interval (6,25%) of minder dan het dubbele van de ideale imprecisie.** (43)

Calibratie:(22)

<sup>9</sup> KAL-limiet= Total Allowable Error = Ba (analytische bias) + 1,65 x Cva (analytische imprecisie).

Bij gebrek aan internationaal referentiemateriaal voor cTN I gebruiken fabrikanten hun eigen materiaal, met verschillende zuiveringsmethodes en verschillende types calibratie-antigenen (native of recombinant, vrij of gecomplexeerd proteïne). De C-SMCD beveelt aan cTN I assays te calibreren tegen natuurlijk materiaal dat tevens de voornaamste vorm van het antigen in het bloed uitmaakt na weefselvrijzetting, zijnde de gecomplexeerde vorm cTN IC (UZ Leuven: frozen liquid natief humaan cardiaal cTN complex). **Op dit ogenblik is enkel harmonisatie en geen standaardisatie van cTN I assays mogelijk.**

Het belangrijkste voordeel dat men met standaardisatieprogramma's kan bereiken, is het beschikbaar komen van **gemeenschappelijke referentie- en beslissingslimieten voor verschillende cTN I assays.**

De fabrikant dient de 99<sup>ste</sup> percentiel van een referentiepopulatie aan te geven, gebaseerd op peer-reviewed literature.

## **Precisie**

### **IFCC aanbevelingen voor cTN referentie waarden.**(29, 22)

Gebrek aan between-assay standaardisatie maakt dat referentie-intervallen voor elke c TN I assay afzonderlijk bepaald dienen te worden. Accurate discriminatie tussen mineure myocardschade en analytische 'ruis' vereist assays met hoge precisie bij lage cTN concentraties. Voor klinisch gebruik beveelt de IFCC-SMCD een **totale imprecisie aan** voor cTN assays **van minder dan 10%CV voor de acuut myocardinfarct beslissingslimiet.** Dit legt een zware verantwoordelijkheid op de fabrikanten, om er voor te zorgen dat hun assay deze precisie bereikt voor het mogelijk gebruik van de voorgestelde acuut myocardinfarct cutoff op de 99<sup>ste</sup> percentiel van de referentiepopulatie. Er is slechts een cTN I assay die 10% CV bij de 99<sup>ste</sup> percentiel en de lage detectielimiet van 0,06µg/l bereikt, dat is de Tosoh AIA 600II.

(17) zie tabel.

### **BESLUIT:**

**cTN assays die geen 10%CV bij de 99<sup>ste</sup> percentiel van de referentiepopulatie bereiken, dienen tot zolang een vooraf bepaalde hogere concentratie die wel deze precisie bereikt als myocardinfarct-cutoff te gebruiken.** Dit kan dus de klinische sensitiviteit van de assay verminderen.

UZ GHB: (Dade Behring) **CV van 10,2% bij een cTN I cutoff van 0.14µg/l**, wat acceptabel is. Bij de **99<sup>ste</sup> percentiel ( 0,07 µg/l)** is de CV groter dan 10% (studie Dade Behring – Dimension cTN I assay).

**Tabel:** Analytische karakteristieken van cTN en CK-MB assays volgens fabrikant. (17)

**Table 1. Analytical characteristics of cardiac troponin and CKMB mass assays ( $\mu\text{g/L}$ ) as claimed by each manufacturer.<sup>a</sup>**

Manufacturer: Instrument	LLD		Reference limit <sup>b</sup>		10% CV cutoff (cardiac troponin), <sup>c</sup> $\mu\text{g/L}$	Precision <sup>d</sup> (CKMB)
	Cardiac troponin, $\mu\text{g/L}$	CKMB, $\mu\text{g/L}$	Cardiac troponin, $\mu\text{g/L}$ (99th percentile)	CKMB, $\mu\text{g/L}$		
Abbott: AxSYM (n) <sup>e</sup>	0.14	0.7	0.5	3.8 (95th)	0.8	5.2 (6.3%)
Bayer: Centaur (s)	0.02	0.18	0.1	4.8 (99th)	0.35	3.5 (3.9%)
Beckman: Access (p)	0.01	0.3	0.04	4.0 (95th)	0.06	3.2 (8.2%)
Dade-Behring: Dimension (s)	0.04	0.5	0.07	3.1 (97.5th)	0.14	7.2 (8.8%)
DPC: Immulite 2000 (s)	0.2	0.2	0.2	3.5 (97.5th)	0.6	13.9 (6.5%)
OCD: Vitros ECI (p)	0.02	0.6	0.08	3.4 (97.5th)	0.12	1.3 (7.8%)
Roche: Elecsys 2010 <sup>e</sup> (s)	0.01	0.1	0.01	2.9 (99th women) 6.7 (99th men)	0.03	5.7 (2.3%)
Tosoh: AIA 600II (b)	0.06	0.5	<0.06	5.8 (99th)	0.06	9.9 (3.7%)

<sup>a</sup> Data obtained from FDA-cleared package inserts or through personal communications with manufacturers. Roche is the only cTnI assay on the market; all other assays are cTnI.  
<sup>b</sup> 99th, 95th, and 97.5th refer to percentiles.  
<sup>c</sup> No standardized protocol exists for determination of this value, which refers to total imprecision.  
<sup>d</sup> The number outside the parentheses indicates the concentration ( $\mu\text{g/L}$ ); the number in parentheses indicates %CV.  
<sup>e</sup> Specimen types as indicated in the manufacturers' package inserts used for determination of 99th percentile reference intervals: s, serum; p, heparin plasma; b, both; n, not specified.

## Klinische beslissingslimieten

### • één of twee klinische beslissingslimieten?

De **NACB (en IFCC)** raden het gebruik van twee klinische beslissingslimieten aan voor cTN I (cfr Dimension CTN I methode) :

- een lagere limiet op 0.1  $\mu\text{g/l}$  om 'kleine' myocardschade en hoogrisico patiënten te detecteren. (met 11-17% CV)
- een hogere limiet (0.6-1.5  $\mu\text{g/l}$ ), diagnostisch voor acuut myocardinfarct (bepaald obv ROC curves) volgens WHO criteria. (44)

Het **AZ Imelda ziekenhuis** (Bonheiden) gebruikt de cTN I assay op Vitros ECI (heparine plasma) met **2** beslissingslimieten:

- een lage limiet tussen 0.0 en 0.08 ng/ml: overschrijding van 0,08 ng/ml betekent myocarbeshadiging ikv ischemie, hypertensie, hartfalen, aritmie,...
- een hoge: 0-0.4 ng/ml; overschrijding van 0,4 ng/ml is acuut myocardinfarct binnen de passende klinische context, eventueel ook bij PTCA, CABG, sepsis, shock, myocarditis, ...

Het **Onze-Lieve-Vrouw ziekenhuis** in Aalst hanteert **1** beslissingslimiet; met cTN T: > 0.010  $\mu\text{g/l}$  = positief (enkel nog gebruik van CK-MB massa ikv studies)

De bekomen waarde wordt samen met kliniek en ECG geïnterpreteerd. ('De ESC/ACC guideline is te strikt', Dr. De Raedt)

**2 beslissingslimieten maken de situatie voor klinici nog gecompliceerder, bovendien is de therapeutische benadering van onstabiele angor en niet-ST elevatie myocardinfarct identisch; wat een differentiatie tussen beide onnodig maakt.** (NACB recommendation 1998)

De **ACC, ESC, AHA** adviseren het gebruik van een enkele beslissingslimiet op de 99<sup>ste</sup> percentiel (0.07 $\mu\text{g/l}$ ) van de referentie-populatie. (minder vals positieven)

De imprecisie aan de 99<sup>ste</sup> percentiel (0.07 $\mu\text{g/l}$ ) is 15-22% CV.



Uitgaande van het imprecisie profiel werd bij het 10% totale CV doel een analytische concentratie van  $0.14\mu\text{g/l}$  geïnterpoleerd. (Technical Bulletin). Zie figuur:

**Figuur:** imprecisieprofiel cTN I dade Behring Dimension (45)

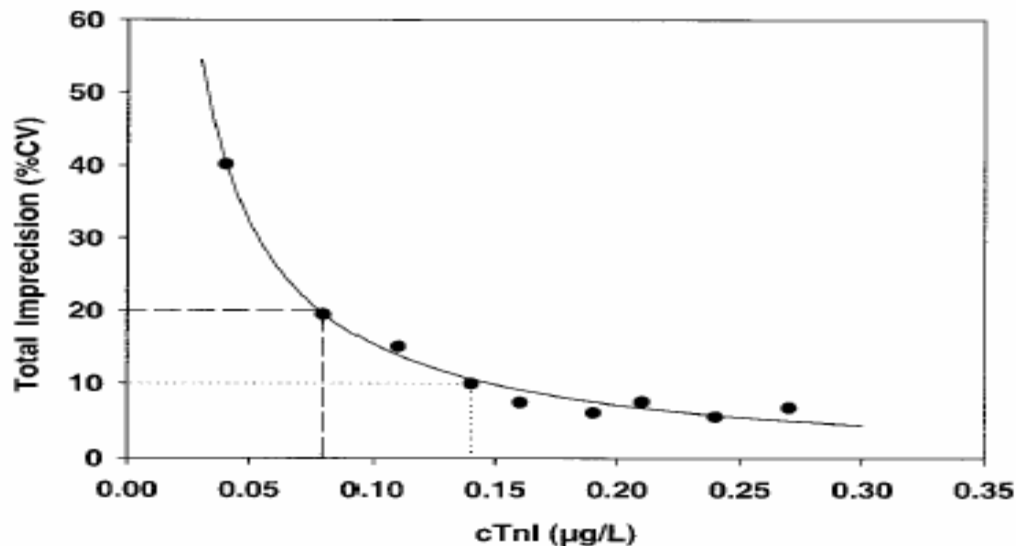


Fig. 1. Precision profile of the revised Dimension cTnI assay at low cTnI concentrations.

Dilutions of a patient sample were analyzed in duplicate once a day for 20 days, and total precision was plotted against mean cTnI concentration. *Dotted line*, extrapolation of the concentration producing a CV of 10%; *dashed line*, extrapolation of the concentration producing a CV of 20%.

UZ Leuven gebruikt volgens de ESC/ACC guidelines 1 beslissingslimiet ( $0.14\mu\text{g/l}$ ) met een 10%CV als acuut myocardinfarct cutoff.

‘The introduction of cardiac troponin is simply the next step in the ever-evolving medical technology. As the joint ESC/ACC redefinition of myocardinfarct is fully endorsed and implemented, there will no longer be the need for the NACB recommendation for two cutoff concentrations.’

De ESC/ACC menen dat elke aantoonbare stijging in cTN’s een ongunstige prognose heeft. Elke ischemie die tot myocardnecrose (en detecteerbare cTN’s) leidde, zou als myocardinfarct gelabeld dienen te worden. (7)

Deze 10% CV (tov ROC) cutoff zal tot een +/- 30 % toename van infarctpatiënten leiden bij acute coronaire syndromen. Deze patiënten moeten klinisch niet zozeer als myocardinfarct patiënt gezien worden (sociale, psychologische, socio-economische implicaties), maar als patiënten met coronair lijden waarbij de uitbreiding van de myocardnecrose duidelijk als microscopisch, klein, medium of groot, gedefinieerd dient te worden, gerelateerd aan de huidige linker ventrikelfunctie. (1, 29)

Dit kan tot secundaire preventie en hopelijk toekomstige reductie in gezondheidszorgkosten leiden.

**Figuur:** Klinische implicatie van cutoff values (18)

## Figure 1

### Most STE MIs and NSTEMI MIs diagnosed by Troponin and/or CKMB

ROC cut off -----Value most likely to equate troponin values with CKMB

### Mostly NSTEMI MIs diagnosed with troponin

10%CV cut off ----- Recommended value for troponin assays since none have sufficient precision at the 99<sup>th</sup> percentile of the normal reference range.

Area with limited diagnostic information - some risk stratification evidence now emerging

This area also accounts for biological variability in patients as well as analytical variability

99<sup>th</sup> percentile-----ESC/ACC recommended cut off value when achievable with precision of <10% - goal for all manufacturers

Cutoff values and their clinical implication. *STEMI*, ST-segment elevation myocardial infarction; *NSTEMI*, non-ST-segment elevation myocardial infarction.

### BESLUIT:

- Huidige **SOP-012-tabel 8:** referentiewaarden tests Dimension: commentaar bij Troponine I:  $\geq 0.14 \mu\text{g/l}$ : myocardinfarct.
- **Een beslissingslimiet** is de beste optie; eventuele aanpassing aan de SOP:
  - Met vermelding van de verschillende guidelines:
    - $\geq 0.14 \mu\text{g/l}$  = **acuut myocardinfarct** volgens **ESC/ ACC**
    - $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$  = **acute coronaire syndromen** duidend op het incrementele risico met stijgende cTN I waarde, volgens de **NACB**. (met op termijn totale eliminatie van de term acuut myocardinfarct).
  - Of zonder vermelding van guidelines:
    - $\geq 0.14 \mu\text{g/l}$  = positief voor **myocardnecrose**, te interpreteren met kliniek en ECG.

### Analytisch bereik

De cTN I lage detectielimiet (UZ GHB:  $0.02 \mu\text{g/l}$ ) moet significant (5 x) lager zijn dan de klinisch gehanteerde beslissingslimiet ( $0.14 \mu\text{g/l}$ ). (in UZ GHB :  $0.014/5=0.028$ )

### BIJLAGE: Diagnostische Performantie

#### -Specificiteit

-analytische interferentie: met rheumafactor, componenten van de assay, heterofiele As of HAMA's (humane anti-muis As die zich ontwikkelen bij auto-immuunaandoeningen,

infecties, heelkunde, kanker,...). Met de verbeterde Dimension fi CTN I methode werd er geen interferentie vastgesteld.(19)

-Niet-ischemische myocardnecrose kan niet gedifferentieerd worden adhv cTN I alleen; dit vereist ook ECG en kliniek.(29) C TN I stijgt ook bij:

- cardiaal trauma: cardioversie, ablatie,contusie, pacing
- PTCA, CABG, heelkundig trauma
- Congestief hartfalen, linker ventrikel hypertrofie, hypertensie, hypotensie met arrythmie
- myocarditis
- longembolen door acuut Rechter hartfalen
- adriamycine en 5-fluoro-uracil cardiotoxiciteit
- polytrauma, kritische ziekte vnl bij diabetici, septische shock
- **chronisch nierfalen**
- carcinomen, amyloïdose, hypothyroïdie

**BESLUIT:** Wanneer cTN I gestegen is, moet er steeds verder gegaan worden op de kliniek en het ECG voor de bepaling van het mechanisme (ischemisch?)

**-Sensitiviteit en specificiteit cTN I assay:**

- 39% sensitiviteit en 93% specificiteit voor acuut myocardinfarct diagnose bij thoracale pijn op spoedgevallen (eenmalige cTN I bepaling).
- Bij seriële testen voor acuut myocardinfarct diagnose: sensitiviteit 90-100% en specificiteit van 83-96%. (46)

	prevalentie acuut myocard- infarct(%)	prevalentie onstabiele angor(%)		Acuut coronair syndroom				
				acute cardiale ischemie		acuut myocardinfarct		
				sensitiviteit	specificiteit	sensitiviteit	specificiteit	
opname	6	14	cTN I	19	96	66	89	Hamm 1997, cTN I >0,1 µg:l Hedges 1996, CK-MBmassa > 7µg:l
	6		CK-MB			57	96	
seriële bepaling	6	41	cTN I	44	97	100	83	Hamm 1997, cTN I >0,1 µg:l Hedges 1996, CK-MBmassa > 7µg:l
	6	14	CK-MB	31	95	88	95	

- Alle biomerkers hebben een lage sensitiviteit voor de diagnose acute cardiale ischemie bij opname van een thoracale pijn patiënt.(46)

**Tabel: globale diagnostische sensitiviteit en specificiteit van cardiale merkers tov CK-MB massa als diagnostische standaard.(tijdsgerelateerd) (47)**

Marker	Diagnostic Standard				
	Subform	Myoglobin	Troponin T	Troponin I	CK-MB Activity
<b>Sensitivity</b>					
Subform	76.3	62.1	82.0	59.6	83.9
Myoglobin	57.7	70.5	73.8	50.0	72.6
Troponin T	37.1	37.9	65.6	36.2	50.0
Troponin I	34.0	31.6	50.8	45.7	45.2
CK-MB activity	32.0	40.0	54.1	38.0	67.8
CK-MB mass	40.2	31.6	45.9	33.0	50.0
<b>Specificity</b>					
Subform	100	93.6	91	85.1	91.8
Myoglobin	95.6	100	91.8	91.5	91.8
Troponin T	99.3	99.3	100	99.5	96.7
Troponin I	93.4	93.8	95.5	100	94.4
CK-MB activity	99.3	97.9	96.6	97.5	100
CK-MB mass	99.3	98.6	98.9	100	100

Values are percentages.

**Likelihood ratio's:**

Het meeste nut van een test wordt bekomen indien de pre-test probabieliteit (of prevalentie) van de diagnose middelmatig (15 à 85%) is onder de acute thoracale pijn patiënten. Zoals vermeld is de prevalentie van acute coronaire syndromen 23%. Wanneer de ziekteprevalentie laag is, is ook het rendement qua toename van pre-test naar post-test probabieliteit laag, met bovendien een grotere kans op vals positieven. De pre-test probabieliteit kan verhoogd worden door voorafgaandelijk deskundig klinisch onderzoek en door kennis van de prevalentie in verschillende leeftijdsgroepen, rassen, geslacht, risicofactoren,....(57 )

De **pre-testprobabieliteit** van een **myocardinfect** bij een thoracale pijn patiënt zonder ST-segment stijging op ECG is laag; ongeveer 7% volgens een studie van Hillis in 1999. De waarde van cardiale merkers werd bepaald voor het identificeren van deze 'hoog risico' thoracale pijn patiënten die een ernstig cardiaal event zullen doen. Een **ernstig cardiaal event** werd omschreven als een acuut myocardinfect, cardiale sterfte, cardiaal arrest, levensbedreigende aritmieën, cardiogene shock, dringende coronaire revascularisatie. De pre-testprobabieliteit schommelde in deze studie rond **13%**.

De waarden van zowel **CK-MB massa als cTN I bij opname** bleken beide een **slechte voorspellende waarde** voor een ernstig cardiaal event te hebben. (zie tabel)

Nochtans bleken **seriële merkerbepalingen na 0, 4 en 8 uur, zowel van CK-MB massa als van cTN I, goede predictoren** te zijn. Als een of beide merkers negatief blijven na 8 uren, bleven 99% patiënten vrij van een ernstig cardiaal event.

Berekening van de **likeliehoordratio's (LR) gaf vergelijkbare resultaten** voor CK-MB massa en cTN I: bij opname was de **positieve LR 7,21 voor CK-MB massa en 7,1 voor cTN I** versus een **negatieve LR van 0,66 versus 0,60**. Na 8 uren, cumulatieve waarden van de

merkers beschouwend, waren de **positieve LR's 10,1 versus 8,79** en de **negatieve LR's 0,22 versus 0,14** voor CK-MB massa versus cTN I respectievelijk. (58)

Post-test probabiliteiten kunnen berekend worden, met een nomogram uit de pretest probabiliteit en de LR of met de formule pre-test odds = voorafkans / (1-voorafkans) en post-test odds = LR x pre-test odds, waarbij de achterafkans dan = post-test odds / (post-test odds + 1) is. Voor CK-MB massa bij opname is de pre-test odds 15,7% en de achterafkans op een ernstig cardiaal event bij positieve test 52,9%. (Positieve predictieve waarde) (59 p.43, 60) De achterafkans op een ernstig event bij een negatieve test is 9,4%.

Voor cTN I stijgt de kans op aanwezigheid van een ernstig event van 13,5 % naar 52,4% (bij het opnamestaal). De achterafkans op een ernstig event bij een negatieve cTN I test 8,5%.

**Tabel: Sensitiviteit, specificiteit, pre-en posttestprobabiliteiten, NPW, PPW, van individuele cardiale merkers voor een ernstig cardiaal event 0, 4, 8, 16 en 24 uren na opname.(58)**

*Table 3 Sensitivity, specificity, pre- and post-test probabilities, positive and negative predictive values (NPV and PPV) of individual cardiac markers for SCEs at 0, 4, 8, 16, and 24 hours after admission to hospital*

Time (hours)	Marker	False negatives (n)*	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	NPV† (95% CI)	PPV‡ (95% CI)	Pretest probability§
0	Myoglobin	16	33.3 (26.6 to 40.9)	79.7 (72.9 to 85.2)	88.4 (81.6 to 93.0)	20.5 (10.6 to 36.0)	13.6
4	Myoglobin	11	50.0 (42.6 to 57.4)	76.8 (70.0 to 82.6)	92.0 (85.8 to 95.7)	22.5 (12.9 to 36.2)	11.8
8	Myoglobin	10	58.3 (51.0 to 65.3)	77.8 (71.2 to 83.4)	92.9 (86.9 to 96.3)	27.4 (17.0 to 41.2)	12.6
16	Myoglobin	13	48.0 (40.6 to 55.5)	81.5 (75.0 to 86.7)	90.8 (84.4 to 94.8)	29.3 (17.4 to 44.8)	13.7
24	Myoglobin	14	39.1 (31.4 to 47.4)	81.4 (74.1 to 87.1)	88.2 (80.7 to 93.2)	27.3 (14.8 to 44.7)	15.1
0	CK-MB	15	37.5 (30.4 to 45.1)	94.8 (90.1 to 97.4)	90.6 (84.7 to 94.5)	52.9 (30.3 to 74.5)	13.6
4	CK-MB	4	78.9 (72.2 to 84.4)	93.9 (89.2 to 96.8)	97.5 (93.3 to 99.2)	60.0 (40.3 to 77.0)	10.3
8	CK-MB	4	84.0 (78.0 to 88.7)	95.3 (91.1 to 97.7)	97.6 (93.6 to 99.2)	72.4 (53.8 to 85.6)	12.7
16	CK-MB	4	84.0 (77.7 to 88.8)	94.3 (89.6 to 97.0)	97.4 (93.0 to 99.2)	70.0 (51.7 to 83.6)	13.7
24	CK-MB	8	65.2 (57.0 to 72.7)	95.3 (90.2 to 97.9)	93.8 (87.8 to 97.1)	71.4 (49.2 to 86.6)	15.2
0	MLC 1	14	44.0 (36.8 to 51.5)	68.6 (61.2 to 75.1)	88.6 (81.3 to 93.4)	18.0 (10.3 to 29.7)	13.6
4	MLC 1	6	75.0 (68.1 to 80.9)	65.9 (58.5 to 72.5)	94.7 (88.4 to 97.8)	24.3 (15.9 to 35.3)	12.8
8	MLC 1	6	78.6 (72.1 to 83.9)	63.5 (56.4 to 70.2)	94.7 (88.4 to 97.8)	26.2 (17.9 to 36.6)	14.1
16	MLC 1	5	81.5 (75.0 to 86.6)	63.4 (56.0 to 70.2)	95.3 (88.9 to 98.3)	27.2 (18.6 to 37.8)	14.4
24	MLC 1	5	80.0 (72.8 to 85.7)	66.2 (58.3 to 73.3)	94.7 (87.6 to 98.0)	30.3 (20.5 to 42.4)	15.5
0	cTnI	14	44.0 (36.8 to 51.5)	93.8 (89.0 to 96.6)	91.5 (85.8 to 95.1)	52.4 (31.8 to 72.2)	13.5
4	cTnI	3	87.0 (81.1 to 91.2)	91.0 (85.7 to 94.5)	98.1 (94.0 to 99.5)	57.1 (40.6 to 72.3)	12.2
8	cTnI	3	88.9 (83.4 to 92.7)	91.3 (86.2 to 94.7)	98.1 (94.2 to 99.5)	61.5 (45.6 to 75.3)	13.6
16	cTnI	3	88.9 (83.3 to 92.8)	90.7 (85.4 to 94.3)	98.0 (93.8 to 99.5)	61.5 (45.6 to 75.3)	14.3
24	cTnI	3	88.0 (81.7 to 92.4)	90.4 (84.6 to 94.3)	97.6 (92.7 to 99.4)	62.9 (46.0 to 77.1)	15.5

\*Patients sustaining an SCE despite negative marker at this timepoint.  
 †Probability of a patient avoiding any SCEs in hospital after a negative test result.  
 ‡Probability of a patient experiencing an SCE in hospital after a positive test result.  
 §Probability of a patient experiencing an SCE in hospital before applying the results of tests.  
 Post-test probability (%) of a patient suffering an SCE after a negative test = 100 - NPV.

**Table 4** Cumulative sensitivity, specificity, pre- and post-test probabilities, positive and negative predictive values (NPV and PPV) of cardiac markers for SCEs at 4, 8, 16, and 24 hours after admission (using all values for each marker to this timepoint)

Time (hours)	Marker	False negatives (n) *	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	NPV† (95% CI)	PPV‡ (95% CI)	Post-test probability§
4	Myoglobin	10	54.6 (47.1 to 61.8)	74.4 (67.4 to 80.4)	92.4 (86.2 to 96.1)	22.2 (13.1 to 35.2)	11.8
8	Myoglobin	9	65.4 (58.2 to 71.9)	71.3 (64.2 to 77.3)	93.1 (86.9 to 96.6)	25.8 (16.7 to 37.6)	13.3
16	Myoglobin	8	70.4 (63.3 to 76.6)	69.5 (62.4 to 75.8)	93.4 (87.1 to 96.9)	27.5 (18.3 to 39.2)	14.1
24	Myoglobin	8	70.4 (62.8 to 77.0)	65.3 (57.6 to 72.3)	92.2 (84.7 to 96.3)	27.5 (18.3 to 39.2)	15.8
4	CK-MB <sub>max</sub>	4	80.0 (73.4 to 85.4)	92.1 (87.0 to 95.4)	97.4 (93.2 to 99.2)	55.2 (37.2 to 71.9)	10.8
8	CK-MB <sub>max</sub>	3	88.0 (82.4 to 92.0)	91.9 (86.9 to 95.1)	98.1 (94.2 to 99.5)	61.1 (44.6 to 75.4)	12.7
16	CK-MB <sub>max</sub>	3	88.9 (83.3 to 92.8)	90.6 (85.3 to 94.2)	98.0 (93.7 to 99.5)	61.5 (45.6 to 75.3)	14.4
24	CK-MB <sub>max</sub>	3	89.3 (83.2 to 93.4)	87.9 (81.6 to 92.3)	97.5 (92.3 to 99.3)	61.0 (45.5 to 74.5)	17.5
4	MLC 1	6	75.0 (68.1 to 80.9)	64.2 (56.9 to 71.0)	94.6 (88.2 to 97.8)	23.4 (15.2 to 34.1)	12.7
8	MLC 1	6	78.6 (72.1 to 83.9)	61.1 (53.9 to 67.8)	94.6 (88.1 to 97.8)	24.7 (16.9 to 34.7)	14.0
16	MLC 1	5	81.5 (75.0 to 86.5)	56.5 (49.2 to 63.5)	95.0 (88.3 to 98.2)	22.9 (15.6 to 32.4)	13.7
24	MLC 1	5	81.5 (75.0 to 86.6)	52.5 (45.1 to 59.9)	94.3 (86.6 to 97.9)	22.7 (15.4 to 32.1)	14.6
4	cTnI	3	87.0 (81.1 to 91.2)	90.1 (85.0 to 94.0)	98.0 (93.9 to 99.5)	55.6 (39.3 to 70.7)	12.2
8	cTnI	3	88.9 (83.5 to 92.7)	90.1 (84.8 to 93.7)	98.1 (94.1 to 99.5)	58.5 (43.1 to 72.4)	13.6
16	cTnI	3	89.3 (83.8 to 93.1)	88.3 (82.7 to 92.4)	98.0 (93.7 to 99.5)	56.8 (42.0 to 70.5)	14.7
24	cTnI	3	89.3 (83.4 to 93.3)	85.7 (79.3 to 90.5)	97.6 (92.5 to 99.4)	55.6 (41.0 to 69.2)	16.7
4	Any marker	3	88.0 (82.4 to 92.1)	57.7 (50.4 to 64.7)	97.0 (90.8 to 99.2)	23.7 (16.1 to 33.3)	13.0
8	Any marker	2	92.9 (88.2 to 95.8)	54.0 (46.9 to 61.0)	97.9 (92.0 to 99.6)	24.5 (17.3 to 33.6)	13.9
16	Any marker	2	92.9 (88.1 to 95.9)	51.5 (44.3 to 58.5)	97.8 (91.5 to 99.6)	23.6 (16.6 to 32.5)	13.9
24	Any marker	2	92.9 (88.0 to 95.9)	46.6 (39.4 to 54.0)	97.4 (90.9 to 99.5)	23.2 (16.3 to 31.9)	14.8

\*Patients sustaining an SCE despite negative marker concentrations up to and including this timepoint.

†Probability of a patient avoiding any SCEs in hospital after a negative test result.

‡Probability of a patient experiencing an SCE in hospital after a positive test result.

§Probability of a patient experiencing an SCE in hospital before applying the results of tests.

Post-test probability (%) of a patient suffering an SCE after a negative test = 100 - NPV.

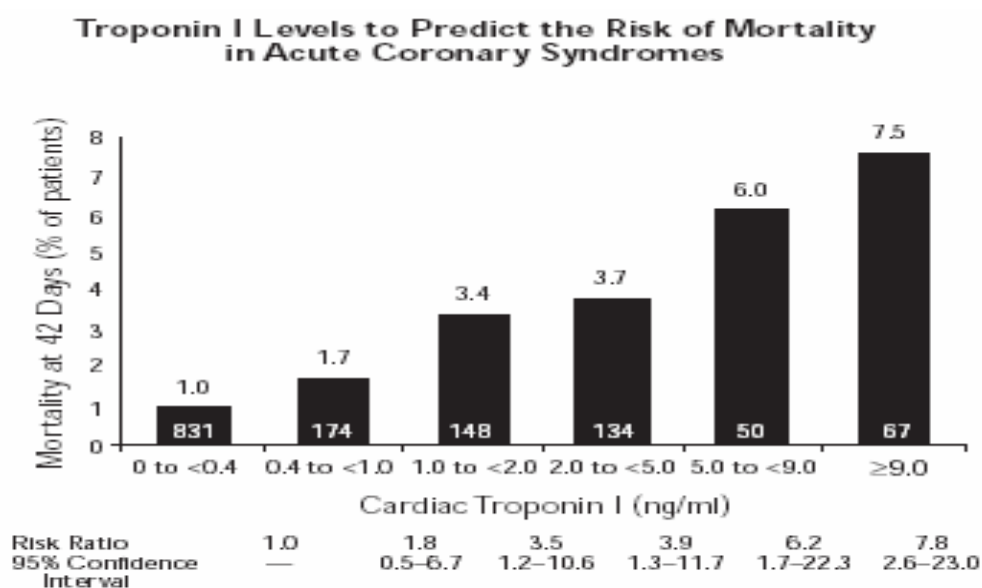
## BIJLAGE: Klinische impact/decision making met cTN I

### Risicostratificatie

Elke detecteerbare hoeveelheid cTN I is geassocieerd met een risico op nieuwe cardiale events, dit risico is bovendien additief. Optimale risicostratificatie bij acute coronaire syndromen patiënten kan bekomen worden met cutoff concentraties aan de 99<sup>ste</sup> percentiel van cTN Tassays (tweede Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease study) en rond de upper reference limits van cTN I assays (Trombolysis in Myocardial Infarction trials. (29).

Zowel de ESC/ACC als de ACC/AHA guidelines doen risicostratificatie op basis van o. a. de cTN level.

**Figuur:** relatie cTN I level en mortaliteitsrisico; ACC/AHA Practice guidelines (1) p.17



**Figure 4.** Relationship between cardiac troponin levels and risk of mortality in patients with ACS. Used with permission from Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–9.

-Onstabiele angor met gestegen cTN I is een onafhankelijke predictor van nadelige outcome met risico op mortaliteit, myocardinfarct (20% risico) of urgente revascularisatie binnen 43 dagen. Ongeacht het type cTN assay en na correctie voor de andere cardiovasculaire risicofactoren, blijft cTN I de sterkste prognostische indicator. (OR 2.2-2.9) (cfr. TI MI IIIB studie)

In **TI MI III** was een cTN I  $\geq 0.4 \mu\text{g/l}$  bij non-ST elevatie acute coronaire syndromen, geassocieerd aan hogere mortaliteit na 6 weken. (zie fig: relatie cTN I level en mortaliteitsrisico, (1))

**GUSTO IIa** stelde vast dat ST-elevatie myocardinfarct acute coronaire syndromen en cTN I  $\geq 1.5 \mu\text{g/l}$  geassocieerd was aan hogere mortaliteit (0.3 tot 9.1 x hoger RR naar gelang het cTN I kwartiel) binnen 30 dagen.

-Men dient wel voorzichtig te zijn bij het extrapoleren van data van hoogriscopatiënten en patiënten met onstabiele ischemische hartziekten met gebruik van een laag abnormale prognostische beslissingslimiet voor cTN I, naar een heterogene populatie met thoracale pijn syndromen. **Hamm** stelde wel vast dat een snel positieve cTN I Point-Of-Care test (detectielimiet van  $0.1 \mu\text{g/l}$ ) bij thoracale pijn op spoedgevallen geassocieerd was aan hoger risico op fataal of niet-fataal myocardinfarct binnen 30 dagen. (10)

-Het prognostisch belang van cTN levels post-PCI werd aangetoond in de SYMPHONY studie (Sibrafan vs aspirine to yield maximum protection from ischemic heart events post-acute coronary syndromes). Het risico op dood of myocardinfarct binnen 90 dagen was 4.3 x hoger bij cTN-positieve tov -negatieve patiënten post-PCI. (20, Up-to-Date)

#### **Spontaan Acuut myocardinfarct:**

Hoe gebruik maken van de cTN assays in kliniek en klinische trials? (18)

A) Spoedopname: cTN I stijging boven 10% CV waarde ( $0.14 \mu\text{g/l}$ ) gedurende de eerste 24 uur observatie, is een indicatie van myocardschade. Bepaling van het

beshadigingsmechanisme gebeurt obv kliniek, ECG, angiografie e.a.(stresstest, stress echocardiogram, perfusiescintigrafie). Als het mechanisme ischemisch is, wordt de diagnose acuut myocardinfarct.

C TN I waarden tussen 10% CV en de ROC-curve cutoff (0,6-1,5 µg/l) zijn immers geassocieerd aan hogere postevent morbiditeit en mortaliteit..

B) Gehospitaliseerde patiënten die een c TN I basiswaarde hebben, hoger dan de 99<sup>ste</sup> percentiel maar kleiner dan de 10% CV waarde, waarbij de cTN I waarde vervolgens de 10% cut-off overschrijdt, hebben een acuut myocardinfarct.

C) Patiënten met gestegen cTN I (>10% CV cutoff), die een verdere stijging vertonen; doen ofwel een recidief infarct, ofwel een verdergaande acute myocard necrose. Een stijging met meer dan 25% van de initiële waarde is significant. Het onderscheid tussen recidief infarct en verderschrijdende necrose zal adhv timing van de cTN I stijging en kliniek gemaakt worden. Voor deze DD is CK-MB een goede alternatieve parameter, door zijn korter halfleven en onofasisch gedrag.

Eventueel zal de productie van specifieke monoclonale As, gericht tegen de vroegtijdige degradatiefragmenten van cTN I een differentiatie mogelijk maken tussen de nog aanwezige piek van het oudere infarct en de piek van een recidief infarct. (Euregio Kongress Aachen S11.4: Fragmentation of TN T in plasma and tissue)

### **Optimalisering van therapie.**

- acute coronaire syndromen patiënten met gestegen cTN's hebben een complexere ziekte door ischemie in de distale coronairen en zijn dus 'at higher risk' dan zuiver acuut myocardinfarct patiënten<sup>a</sup>. Zij hebben voordeel aan een agressievere **anti-trombotische therapie ovm anti-aggregantia** (GP IIb/IIIa Rec antagonisten<sup>10</sup> met aspirine) en **anticoagulantia** (LMWH).(4, 7)
- De CAPTURE studie toonde aan dat **GP IIb/IIIa receptorantagonisten** (Abciximab (Reopro) een effectieve reductie geven van mortaliteit of myocardinfarct binnen de 30 dagen na een acute coronaire syndromen (met of zonder ST elevatie) bij c TN positieve patiënten. (3.5 x hogere odds ratio tov c TN negatieve patiënten). De PRISM studie toont met tirofiban (Aggrastat) dezelfde gunstige effecten aan bij acute coronaire syndromen na PCI.(48)
- **LMWH** zoals enoxaparine ((clexane)-FRISC II studie) en dalteparine ((fragmin)-TIMI IIB studie) reduceren de event rate bij cTN positieve patiënten.
- acute coronaire syndromen (onstabiele angor en niet-ST elevatie myocardinfarct) patiënten met hogere cTNT hebben voordeel aan een **vroeg invasieve therapie** in combinatie **met GP rec antagonist** in tegenstelling tot degenen zonder cTNT stijging. Er is minder myocardinfarct risico, vooral bij behandeling van acute coronaire syndromen patiënten met intermediair (o.a. borderline gestegen cTN) tot hoog risico. (49) (TACTICS, FRISC II)
- Het anti-aggregans **Clopidogrel** wordt toegevoegd aan de standaardtherapie bij onstabiele angor en niet-ST elevatie myocardinfarct; vermits de gunstige effecten ervan aangetoond

<sup>a</sup> **acute coronaire syndromen:** Pathologische studies bij acute coronaire syndromen zonder ST-elevatie hebben een breed spectrum van myocardafwijkingen aangetoond. Fragmentjes van trombusmateriaal kunnen arteriolen en capillairen distaalwaarts occluderen. Deze micro-embolletjes kunnen kleine necrosezones veroorzaken zonder epicardiale coronaire occlusie. De CK-MB's en CK's zullen niet of slechts minimaal stijgen, ook de TIMI (Trombolysis in Myocardial Infarction) flow kan perfect normaal zijn, daar waar cTN I en T wel merkbaar stijgen en minimale myocardiale schade (MMD) aantonen. (5)

<sup>10</sup> GP IIb/IIIa receptor antagonist: glycoproteine IIb/IIIa receptor antagonist



werden in de CURE-trial. Als terugbetalingscriterium gelden oa. positieve cTN's, die op myocardnecrose wijzen. (28)

### **Reperfusie therapiemonitoring.**

Beoordeling van een geslaagde **revascularisatie** (binnen de 90 min) ovv trombolysen en/of PTCA gebeurt adhv het **washout** fenomeen van cardiale merkers.

Nochtans laat de follow-up van releasepatronen van cardiale proteïnen tijdens reperfusie therapie **geen onderscheid** toe tussen **TI MI-II (belemmerde flow, vereist verdere interventie)** en **TIMI-III flow** (normale **flow** in epicardiaal vat, ondanks de eventuele stenose) in de gerevasculariseerde coronair. (3,29).

C TN I bepaling dient idealiter te gebeuren net voor de procedure en 90 minuten later. De helling  $((\text{conc}(90') - \text{conc}(0'))/90)$ , de piekwaarde en de ratio  $(\text{conc}(90')/\text{conc}(0'))$  kunnen gebruikt worden. CK-MB, cTN I en myoglobine hebben allen een 80% sensitiviteit en specificiteit voor reperfusie.

CTN I zou de meest voordelige merker zijn (zo bepaald <90 min) (geen prospectieve trials) omwille van zijn vroege relatieve stijging, zijn sensitiviteit en cardiale specificiteit. (18, ESC/ACC)

### **Infarct na PCI= angioplastie en/of stent zonder trombolysen.**

**-1998 recommendation ESC/ACC: CK-MB 3 x > ULN post-PCI = acuut myocardinfarct (20)**

-De **ESC/ACC 2002** guidelines zeggen dat cTN stijgingen indicatief zijn voor myocardschade, en daar het mechanisme ischemisch is bij PCI, is de juiste term acuut myocardinfarct. Deze infarcten dienen apart behandeld te worden wat therapie, trials en terugbetaling betreft:

- 1) Bij een normale/ongekende cTN basiswaarde: overschrijding van de 10% CV-cut-off is indicatief voor een periproceduraal acuut myocardinfarct.
- 2) Een cTN basislevel rond de 10% cut-off is indicatief voor een periproceduraal acuut myocardinfarct zo er een  $\geq 25\%$  stijging is.
- 3) Zo cTN reeds voor de PCI gestegen is, is een stijging  $\geq 25\%$  diagnostisch voor recurrenente schade geassocieerd aan PCI.

### **Infarct na Coronaire Bypass Graft (CABG).**

**-Moet CK-MB nog bepaald worden om een post-CABG myocardinfarct te definiëren?**

-De **WHO** zegt dat een CK-MB stijging  $\geq 50\%$  van de vorige waarde of een 3 à 5 voudige stijging boven de ULN, een myocardinfarct betekent binnen de 24 u na coronaire angioplastie of CABG. (10)

**-ESC/ACC 1998 recommendation: CK-MB 5 x > ULN post-CABG = acuut myocardinfarct.(20)**

**-2002 ESC/ACC** guidelines: CABG is een **te complexe situatie om cutoffs** vast te leggen. Cardiale proteïnen worden vrijgezet in hoeveelheden die afhankelijk zijn van *ischemie, anesthesie, atriale cannulatie, aorta cross-clamping, cardiale manipulatie, suturen van de hartspier, de doorgankelijkheid van de greffe, het type operatie, de chirurg, warme of koude cardioplegie, ...* Men wenst bij elk type operatie cutoffs, voor het inschatten van meer dan zuiver door chirurgisch trauma veroorzaakte proteïnenrelease en om patiënten te definiëren met risico op complicaties. Voortgaande op ervaring zal men een verwachte piekwaarde definiëren bij elk type chirurgie. 5 to 10 voudige merkerstijgingen boven deze specifieke piek zouden dan in trials toe te schrijven zijn aan een complicatie/event. Voor deze benadering, is multiële staalname (inclusief 24 en 36 uur na heekunde) nodig om een piekwaarde te lokaliseren. (cfr. Studie Dr. Vlasselaers) (18, 4)

### Infarct bij niet-cardiale operatie

Om een **peri-operatief infarct** bij een **niet-cardiale operatie op te sporen** zijn **c TN's (zelfde acuut myocardinfaarct cutoff)** beter dan de minder specifieke CK-MB, CK, LDH en myoglobine. (24, 25)

#### BESLUIT:

- CTN bepalingen zijn zinvol voor de *diagnose* van myocardinfarct, voor de *prognostische* evaluatie van patiënten met non-ST elevatie acute coronaire syndromen, de therapiekeuze bij acute coronaire syndromen en voor terugbetaling van clopidogrel.  
'It would appear , that with non-diagnostic ECGs, measurement of cTNT, CKMB mass or myoglobin in addition to cTN I does not provide further prognostic information over that obtained from measurement of cTN I alone. (50)
- De data zijn nog steeds inconclusief betreffende de toepassing van cTN I als parameter voor de beoordeling van reperfusiestatus, infarctgrootte en de detectie van peri-operatieve infarcten bij cardiale heelkunde.(3) Wat wel vast staat, is dat elke cTN I stijging na coronaire interventie volgens de ESC/ACC wijst op myocardschade en vermits van ischemische oorsprong een myocardinfarct betekent. (18)

#### BIJLAGE: Cost Efficiency

	Kost test (euro)	Nationale uitgaven 1999	2000	2001	2002	2003 (1 <sup>ste</sup> trim)	03/02 (%)
CK	0.76	979.840	1.025.143	1.072.873	964.662	1.082.629	12.2
CK-MB	4.09	370.179	403.648	491.929	446.968	537.050	20.2
C TN I	5.65	40.154	299.990	560.879	630.486	753.180	19.5
C TN T		6.727	43.290	90.738	196.937	318.133	<b>61.5</b>
Totaal:	10.5						

De **besparing** door het niet meer opvolgen van CK en CK-MB zou **4.85 euro** bedragen. Voor de gelijktijdige bepaling van CK, CK-MB (immunodosering) en cTN I geldt cumulregel 10; wat betekent dat er maximum 3 testen aangerekend mogen worden.

Wat uit de **nationale uitgaven** aan cardiale merkers opvalt, is de shift van CK-MB naar cTN I en T van 1999 op 2000 (ten gevolge van de herdefiniëring van acuut myocardinfarct door ESC/ACC?). In 2003 zijn de uitgaven zowel voor CK-MB als voor c TN I vermoedelijk ongeveer met 20% gestegen, terwijl opvallend veel (61.5%) uitgaven naar c TN T zijn gegaan. De cTN T assay, van Roche, heeft blijkbaar een monopolie positie. Deze merker heeft als grote nadeel dat de bepaling op serum uitgevoerd wordt, waardoor de turn-around-time gevoelig stijgt.

In Groot- Brittannië onderzocht Collinson het besparend vermogen door vervanging van CK-MB door cTN T. Door cTN T te bepalen op tijdstip 0 en 4 uur, naast CK, kon hij per patiënt met spoed opgenomen, 130 euro besparen. Op jaarbasis betekende dit een besparing van 125 000 euro. (26)

Door de betere risico-evaluatie adhv cTN I kan hospitalisatie en **medicatie** bij laag-risico patiënten gereduceerd worden en revascularisatie, antitrombotische therapie, secundaire preventie met statines bij de hogere risico groep gestart worden. (20)

**BESLUIT:**

- **Het verder aanvragen van CK-MB bij** vermoeden van recidief infarct vormt geen excessieve kosten.
- Ondanks de duurdere diagnostiek met **c TN I**, kunnen hiermee kosten bespaard worden door een **effectiever klinische zorgpad**.

**BIJLAGE: studie Dr. Vlasselaers-Roche**

De studie bij CABG patiënten waarin **intensivist Dr. Vlasselaers** samenwerkt met **Roche**, betreft een poging tot

- 1) **vastleggen van het normale postoperatieve vrijzettingspatroon van cTN**, en
- 2) **een cutoff voor c TN trachten te bepalen die toelaat een differentiatie te maken tussen vrijzetting van cardiale proteïnen tgv chirurgisch trauma versus een peri-operatief cardiaal event**.

Reeds gedane pogingen blijven steken met een aantal problemen:

- de verscheidene centra gebruiken verschillende c TN assays, die moeilijk onderling vergelijkbaar zijn;
- verschillende chirurgische technieken (zonder of met hart-longmachine: meer vrijzetting van cTN; met koude of warme vloeistoffen)
- verschillende anesthesie technieken: IV injectie vs. inhalatie-anesthesiedampen (die cardioprotectief zouden werken)

Er zijn aanwijzingen dat een cTN cutoff van 13 µg/l een complicatie post-CABG betekent. Seriële cTN I bepalingen zijn vereist om een besluit te trekken, want de vrijzetting varieert volgens de aard van het heelkundig trauma.

In het kader van de multicentrische studie worden bij 1000 **post-CABG** patiënten een ECG genomen, cTN I en cTNT bepaald net voor de operatie, op het einde ervan, na 6 u, 12u en nogmaals na 24 uur. De c TNT bepaling gebeurt door de firma Roche; de ingevrozen gecentrifugeerde (-20°) sera worden door de centra naar Roche gestuurd. De bedoeling is om een correlatie te maken tussen cTN I en cTNT vrijzettingspatronen. Preliminair stelt men vast dat beide proteïnen niet steeds hetzelfde vrijzettingspatroon vertonen. Een sluitende verklaring is hier nog niet gevonden; c TNT is soms vals positief bij myopathie of nierfalen, cTN I zou vals positief kunnen zijn bij nierinsufficiëntie, doch niet alle studies bevestigen dit.

**BIJLAGE: Massa Creatine Kinase MB Isoenzyme, (plasma)**

Sensitiviteit en specificiteit van CK-MB massa voor acuut myocardinfarct varieert volgens de onderzochte populatie tussen 90-100%.

Vals verhoogde CK-MB massa: myocarditis, pericarditis, endocarditis, rechterhart decompensatie, hypothyreose, delirium tremens, acute of chronische spierbeschadiging en chirurgie.

**BIJLAGE: CK-MB Iso-enzyme ; activiteitsbepaling**

Men kan ook katalytisch CK-MB bepalen, door **electroforese of immuuninhibitie**. Het nadeel van de immuuninhibitorische methode is afwezige differentiatie tussen CK-BB en CK-MB, interferentie door hemolyse en eventuele aanwezige macro-CK's. Het voordeel van de electroforetische methode is het aantonen van macro-CK's.

In het vroege stadium van een myocardinfarct bestaat CK-MB vooral uit de isovorm CK-MB2. Door de transformatie van MB2 naar MB1 versnelt de verschijning van de MB2 piek

enkele uren in vergelijking met de totaal CK-MB piek, wat **een verbeterde sensitiviteit in het vroege stadium van een infarct** geeft. Er zijn slechts sporadische studies die de sensitiviteit (gemiddeld 65% binnen de 6 uren na pijn aanvang) van **CK-MB isovormen** hebben onderzocht voor de diagnose van myocardinfarct. (61)

**CK-MB isovormen** hebben een negatief predictieve waarde van 97% 6 uur na de opname van een thoracale pijnpatiënt, waardoor ze de **meest sensitieve vroege merker voor myocardinfarct** zijn. (55)

**CK-MB activiteit** is een sensitievere bepaling dan CK-MB massa, geeft de mogelijkheid om zeer kleine concentraties enzyme te meten. Toch is het katalytisch resultaat sterk methodeafhankelijk en resultaten zijn moeilijk te vergelijken tussen verschillende labo's. De ESC/ACC guidelines raden dan ook het gebruik van CK-MB activiteit voor de myocardinfarct diagnose af. (7)

### **BIJLAGE: Huidig protocol in UZ Leuven**

- **Wordt CK-MB massa nog systematisch samen met CTN I aangevraagd op alle cardiale eenheden?**
- **Is de staalname frequentie overdadig?**

**Guidelines:** recommended sample frequency for the detection of acuut myocardinfarct by biochemical markers.

	Tijdstip (u)					
NACB <sup>11</sup>	0 (myo <sup>12</sup> en cTN)	2-4u (myo en cTN)	6-9u (cTN)	(12-24u) (cTN)		
IFCC	0 (myo en cTN)	4u (myo en cTN)	8u (cTN)	12-24u (TN)	Rapid rule out van acuut myocardinfarct	
	0 (cTN)		6u (cTN)	12u (TN)	Geen snelle triage (UZ GHB)	<b>Idem ESC/ACC/AHA</b>
ESC/ACC/AHA	0 (myo of CK-MB iso, cTN)		6-9u (myo of CK-MB iso, cTN)	12-24u (cTN), bij eerdere negatieve stalen		Dringende diagnose
ACEP <sup>13</sup>	0 (myo of CK-MB)	1-2u(myo) of 2-3u(CKMB)				

<sup>11</sup> NACB: National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice

<sup>12</sup> myo: myoglobine

<sup>13</sup> ACEP: American College of Emergency Physicians

CCU / post-CCU / SPOED: thoracale pijn, vermoeden acuut myocardinfarct/acute coronaire syndromen:

	Opname	+ 4-6uur	+24 u (zo + merkers) ECG en
CK	+	+	+
CK-MB	+	+	+
C TN I	+	+	+

**CARDIOLOGIE:**

	Angoraanval tijdens opname (ECG en	Dagelijks (Tot daling parameters) ECG en
CK	(+)	+
CK-MB	(+)	+
C TN I	+	+

INTENSIEVE ZORGEN	Onm. Post-CABG	Dagelijks ( + ECG) (2 à 3 dgn verblijf op ITE)	Acute pijn; ECG verandering., actieve ischemie: om de 8 u:
CK	+	(+)	(+)
CK-MB	+	(+)	(+)
C TN I	+	+	+

- **electrofysiologisch** onderzoek: dag na de **ablatie** procedure een cTN I bepaling.

Discrepantie UZ Leuven met de **ESC richtlijn (2002)** bij acute **thoracale pijn met verdenking op acute coronaire syndromen**: de bepaling van **CK** en **CK-MB** bij niet-diagnostisch ECG is niet vereist volgens de guidelines.

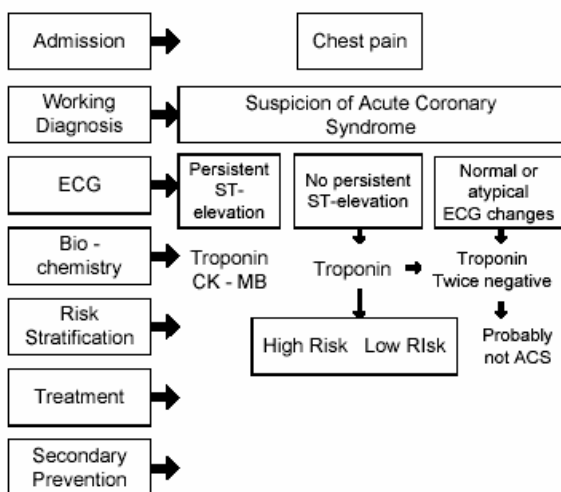
De **ESC/ACC 2002** diagnostische work-up van een **thoracale pijn patiënt zonder duidelijke tekens van een acute coronaire syndromen** : (6)

- ECG
- Klinisch onderzoek
- Bloednames voor **CK-MB massa** en **cTN I** bij opname en 10-12 uur na het index event, voor de diagnose van een mogelijk myocardinfarct en voor risicostratificatie.

Dient deze guideline voor de benadering van thoracale pijn niet aangepast te worden?

**ESC/ACC guideline 2002 :**

## Initial assessment of patients admitted with a suspicion of ACS

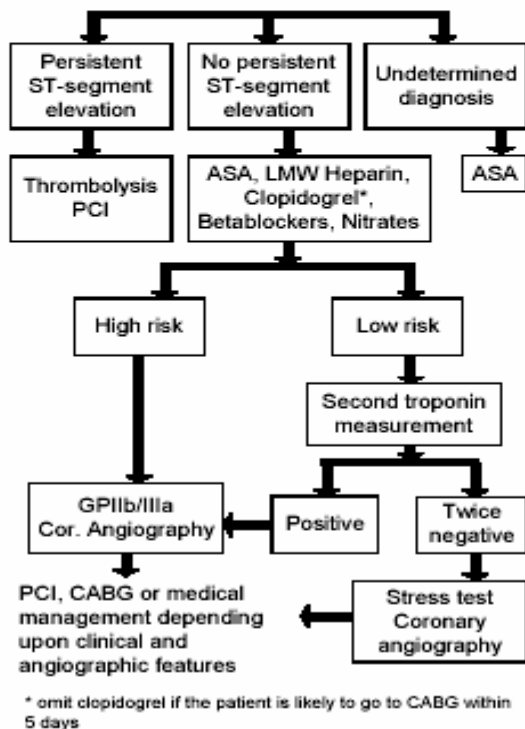


## Strategy in patients presenting with a suspicion of ACS

Clinical suspicion of ACS

Physical examination

ECG monitoring, Blood samples



In UZ Leuven wordt op CCU vooral de **Critical Pathways in Cardiology van Cannon** (Evidence Based, 2001) gevolgd in geval van mogelijke ischemie op basis van **onstabiele angor en niet-ST elevatie myocardinfarct**:

- kliniek

- ECG
- seriële CK-MB bepaling
- cTN I om de 6-8 uur bepaald gedurende de eerste 24 uur

#### **Mogelijke Angina:**

Bij atypische pijn, met een lage likelihood van ischemie; volstaat een ECG, observatie en een CK-MB - cTN I -panel) bij opname en na 6 uur. Als deze *positief* worden, of de patiënt ontwikkelt opnieuw pijn met ECG veranderingen, dan wordt hij als hoog risico patiënt *opgenomen* op de CCU en behandeld voor onstabiele angor. Blijven de merkers *negatief*, wordt een *stresstest* gedaan die indien negatief tot ontslag kan leiden. Bij een positieve fietstest, wordt de patiënt verder geëvalueerd voor onstabiele angor therapie.

Voor een zeker **ST-elevatie myocardinfarct** volstaat een confirmerende **CK-MB** bepaling (Cannon).

Vele dokters en assistenten lijken dit boek te volgen. Dit boek is **niet meer up-to-date**; zo is er de statement te lezen: 'It remains to be seen if TN will replace the **more familiar CK-MB.**' (p.47, Chapter 7: Chest Pain Centers.)

Voor de detectie van een **recidief infarct na myocardinfarct** is het biochemische criterium een tweevoudige stijging boven de vorige *enzyme* (CK-MB)waarde. (Ch 11, p.112, Complicated myocardial infarction)

#### **BESLUIT:**

De staalname frequentie:

- **negatieve stalen:** bij thoracale pijn op spoed, CCU, intensieve zorgen en cardiologie worden stalen opgevolgd **tot 6-12u** na event, volgens de ESC/ACC/AHA guidelines.
- Voor de diagnose van peri-operatieve acuut myocardinfarct, is de optimale staalnamefrequenties nog niet vastgelegd. (NACB) Men volgt in het UZ de guidelines van de ESC/ACC; multipale c TN I stalen : **voor de procedure (PCI, CABG), 6-8u en 24 u nadien.**
- Wat de *positieve stalen* betreft, worden er te veel cTN I en CK-MB follow-up stalen gevraagd. Een positief cTN I resultaat triggert een myocardnecrose diagnose zonder nood aan follow-up stalen. (24) (NACB)  
Men kan echter niet weerleggen dat men zo een vroegtijdig recidief infarct (dat biochemisch te detecteren is) kan missen.

#### **BIJLAGE: TAT, Point-Of-Care test en vroege merkers**

De noodzaak aan POC-testen moet gezien worden in het kader van de biochemische bevestiging of uitsluiting van een acuut myocardinfarct, wat bij 90% van de veronderstelde acute coronaire syndromen nodig is. Selectie voor trombolysie, risicofratificatie en therapiekeuze gebeurt aan de hand hiervan.

- **Zijn Point-Of-Care testen nodig ?**

**Query TAT<sup>14</sup> tijden (UZ Leuven juli 2003) :**

<sup>14</sup> TAT: turn-around-time, vanaf receptie staal tot validatie van resultaat. Merk op dat dit verschilt van de NACB definitie van TAT: de tijd van bloedname tot rapportering van de resultaten.

Merk op dat het niet om prioritaire aanvragen gaat, dit vereist het invullen van de roze formulieren. Met deze formulieren (3002) wordt een cTN I resultaat binnen de 60 minuten gegarandeerd.

	CK-MB massa alle waarden	CK- MB>3,5µg/l	CTN I alle waarden	CTN I > 0,13µg/l
TAT >60'	306	40	297	55
Alle TAT's	928		871	
% van alle TAT (>60')	<b>33</b>	4,3	<b>34</b>	6,3
TAT> 90'	42	<b>10</b>	51	<b>13</b>
% van alle TAT's (>90')	4,5	1,1	5,9	1,5

**De 13 patiënten met een cTN I > 0,13µg/l en een TAT>90':**

	Kliniek	CK- MB massa (µg/l)	cTN I (µg/l)
1; M, 94J	acuut longoedeem, nierinsufficiëntie (NI), anemie, chronische lymfatische leukemie, patiënt overleed	1,3	0,40
2; M, 60j	<b>onstabiele angor</b> waarvoor coronaro en PTCA + stent ECG: T top-inversie	165,2	16,20
3; M, 72j	<b>instabiel coronair syndroom</b> , , dringende CABG ECG: ST-elevatie	<b>0,9</b>	0,18
4; V, 74j	Multiple sclerose, <b>myocardinfarct</b> presentatie op spoed pas na 12u, coronarografie en stent, patiënt <b>overleed</b> (tgv ritmestoornissen post-myocardinfarct?)	53,3	6,12
5; M, 78j	M. Kahler, comateus bij opname, nierinsufficiëntie met hemodialyse, ECG: ST-elevatie patiënt overleed aan aspiratiepneumonie	1,6	0,46
6; M, 84 j	<b>Angina pectoris</b> aanval waarvoor coronaro en conservatieve R/ nierinsufficiëntie ECG: Q-golven	8,9	1,24
7; V, 80 j	<b>Instabiel coronair syndroom</b> , coronaro en conservatief beleid ECG: repolarisatiestoornissen	5,4	1,66
8	= Patiënt 5		
9; M, 78j	<b>Aspecifiek thoracaal pijnsyndroom</b> met (hypotensieve) syncope, pacemaker, diabetes	2,3	0,17
10; V, 75j	Transfer na Aorta endoprothese, septische en <b>cardiogene shock</b> , nierinsufficiëntie, respiratoire insufficiëntie, <b>overlijden</b> door multipel orgaan falen? ECG: ST-afwijkingen, onvolledig linker bundeltak blok	<b>2,3</b>	6,88



11; V, 80j	Achteruitgang algemene toestand sinds 5 dagen, dyspnee, subacuut longoedeem na <b>doorgemaakt silentieus myocardinfarct</b> , nierfunctiedaling ECG: oud infarct op ECG Heropname met recidief infarct 4 weken later	<0,7	0,25
12 ; V, 72j	<b>transiënte ischemie</b> obv anemie, aorta stenose en aorta insufficiëntie, symptomatische anemie, nierinsufficiëntie, ECG: repolarisatiestoornissen	21,8	50,41
13; V, 84j	virale gastro-enteritis, nierinsufficiëntie, diabetes, myocarditis?	9,1	0,20
14; M, 75j	<b>instabiel coronair syndroom</b> , , chronische nierinsufficiëntie , hoog-risico PTCA in VG waardoor nu conservatief beleid. ECG: onvolledig linker bundeltak blok 3de °AV-blok 14 dagen later waarvoor pacemaker implantatie	5,6	1,96

**De 10 patiënten met CK-MB massa >3,5 µg/l en TAT>90':**

	<b>Kliniek</b>	<b>CK-MB massa</b>	<b>CTN I (µg/l)</b>
	Patiënten 2, 4, 6, 7, 12, 13: zie boven		
15; V, 79j	Val met rhabdomyolyse	7,3	0,11
16; M,45j	Levercirrhose Child B, acute asthma aanval	4,4	<0,02
17; M, 38j	Limb girdle myopathie, lichte cardiomyopathie	16,7	<0,02
18; V,83j	Bewustzijnsverlies na val, inspanningsangor, Anaplastisch astrocytoma, overleden	4,3	0,04

-De 4 patiënten met negatieve cTN I hadden aspecifieke CK-MB stijgingen (vals positieven): cfr. boven voor patiënten (12) en (13).

- 4 acute coronaire syndroom patiënten (2,4,6,7) op 928 (0,4%) kregen een laat cTN I en CK-MB resultaat (>1u30min).

-Patiënten 1,3,5,9,10,11 hadden enkel positieve cTN I; 1 en 5 hadden nierinsufficiëntie, 9 had een aspecifiek thoracaal pijnsyndroom en 10 had septische en cardiogene shock. Dus meer 'vals positieven' door de gevoelige cTN I assay.

Patiënten 3 en 11 hadden wel een cardiaal probleem.

Dus met cTN I konden meer cardiale patiënten (2) opgespoord worden dan met CK-MB alleen

Pt 14 kreeg 2 weken later nav 3° graads AV-blok een pacemaker; hij werd initieel conservatief behandeld omv zijn voorgeschiedenis.

2 patiënten met een lange TAT voor cTN I zijn gestorven (pt 4 en 10)

De dood van patiënten (4) en (10) kon vermoedelijk niet vermeden worden indien snellere TAT voor cTN I:

- pt (4): plotse dood 5 dagen post-PTCA. Zij presenteerde zich echter pas na 12 uren epigastrische pijn op spoedgevallen. De dag van opname kreeg ze nog een dringende 1° PTCA met stent, en overleed toch vermoedelijk tgv ritmestoornissen 6 dagen later.
- pt (10) werd getransfereerd met een sepsis, mogelijks ging het om een cTN I stijging tgv septische en cardiale shock, was het risico voor een coronaro/PTCA te hoog?

## **BESLUITEN:**

-Bij STE myocardinfarct kan een gestegen cTN bij opname het falen van een trombolyse voorspellen en dus een indicatie zijn voor primaire angioplastie of agressievere trombolyse. Het starten van trombolytica dient binnen de 6–12 uren te gebeuren, om deze beslissing te nemen wacht men echter niet op een merker.

-Point-Of-Care testen zouden nuttig zijn bij thoracale pijn met linker bundeltak blok (LBB) op ECG. In 1/3 van de gevallen zou het om een acuut myocardinfarct gaan met voordeel aan trombolyse.(volgens de guidelines dient er trombolyse gegeven bij LBB) Snelle en herhaalde analyse van cardiale merkers zou de proportie patiënten die een adequate behandeling kunnen krijgen verhogen. (26) Vermits trombolyse binnen de 6 uren toegediend wordt, is de maximale TAT 1u 30 min. (zo de labo-TAT meer dan 25% van de beslissingstijd is, zijn volgens Scandinavian J Clin Lab Med POC-testen nodig. (26)

-‘With the development of new therapeutic strategies for Unstable Angor and non-Q wave acute myocardial infarction, the NACB anticipates that early detection of any myocardial injury will also be beneficial in the management of these patients.’ (NACB 1998)  
Prospectieve outcome studies zijn nodig om het mogelijke voordeel van TAT reporting binnen het uur bij op acute coronaire syndromen verdachte patiënten te onderzoeken. Het is niet duidelijk of acute reperfusie (ovv angioplastie) bij niet-ST elevatie myocardinfarct patiënten waardevol is.

Bijvoorbeeld: TACTICS-TI myocardinfarct trial: Hoog-risicopatiënten hebben voordeel aan een vlugge (bij voorkeur binnen de 4 tot 48 uur) cathederisatie en revascularisatie (PTCA/CABG). (27)

-‘If patients with acute coronaire syndromen without ST-elevations stabilize clinically, there may be time delays before the diagnosis is confirmed and therapy is started. This may not be as critical as in ST-elevation myocardial infarction. Nevertheless, to rapidly establish the correct diagnosis relevant for prompt triage, Point-Of-Care testing for biochemical markers may become advantageous. Point-Of-Care tests should be implemented when a central laboratory cannot consistently provide test results within 45 to 60 min.(4)

‘Both ESC/ACC/AHA guidelines leave the question of whether to measure troponins quantitatively in a central chemical laboratory or quantitatively by means of a Point-Of-Care test to the discretion of the individual.’ (28)

-De ESC/ACC guideline zegt dat coronarografie binnen de 48 u dient te gebeuren bij hoog risico acute coronaire syndromen patiënten.

-De ROMIO studie (prospectieve randomised controlled trial) toonde kostreductie en hospitalisatieduurverkorting aan met een snel exclusieprotocol op spoedgevallen tov. conservatieve opname van laag risico patiënten. (Collinson, 26)

-Praktisch:

Zowel kwalitatieve als kwantitatieve sneltesten voor myoglobine, cTN of CK-MB zijn nu beschikbaar, met een analysetijd van 20 min (bijvoorbeeld de Cardiac Status 3-IN-1 sneltest,Clindia Benelux B.V.)

Het dient echter duidelijk te zijn dat Point-Of-Care testen en testen op chemische analysers niet mutueel exclusief zijn, de laboratorium methodes hebben een betere analytische performantie.(56)

De verwarring voor de clinicus kan echter toenemen, wanneer hij de resultaten van de Point-Of-Care test met deze van het centrale labo vergelijkt. Alleen Dade Behring (en Roche) hebben Point-Of-Care testen (Stratus CS) beschikbaar waarvan de bekomen waarden correleren met die van de immuno-assay analyzers (RxL Dade Behring) van het centrale labo.(51)

#### **BESLUIT:**

Een TAT van maximaal 1 uur zou bereikt moeten worden op alle spoedgevallendiensten, wat in UZ Leuven gegarandeerd wordt.

Stat reporting van cardiale merkers kan hospitalisatieduur verkorten en labokosten reduceren. Voor acute coronaire syndromen patiënten is de vroege detectie van myocardschade voordelig voor tijdige en correcte therapie.

#### **Is de bepaling van een vroege (zoals myoglobine) en een late merker(cTN I) noodzakelijk? (29)**

Er zijn twee mogelijke strategieën:

1. Wanneer patiënten zich vroeg en laat na de aanvang van de symptomen presenteren op spoedgevallen. Gebruik van een snel stijgende merker, zoals myoglobine<sup>6</sup>, en een specifieke merker die trager stijgt, zoals troponine. (cfr. ESC/ACC/AHA/NACB en IFCC guidelines) (bv. San Salvatorhospitaal in Hasselt , St. Elisabeth ziekenhuis in Turnhout.)
2. Enkel een bepaling van troponine in hospitalen die niet beschikken over CPU<sup>15</sup>'s en niet aan snelle patiëntentriage (binnen enkele uren) doen. Bloedstalen worden minder frequent afgenomen; bij opname, 6 en 12 u. nadien. Ook dit algoritme resulteert, in vergelijking met de vroege enzymatische benadering, tot vroeger ontslag en kostenbesparing, zonder de outcome voor de patiënt te beïnvloeden. De urgentie wordt minder kritisch beoordeeld . Cfr. Situatie in UZ Leuven. (ESC/ACC/AHA/NACB recommendation 6/IFCCguidelines)

Hamm toonde aan dat in de zes uren dat de acute thoracale pijnpatiënt gemonitord wordt, stijging in cTN levels boven de detectielimiet eveneens alle events detecteerde. CTN's worden dus de state-of-the art en de nieuwe gouden standaard. Een vroege merker is niet kosteffectief en kan geen 100% zekere diagnose van acuut myocardinfarct geven. (25) Alle merkers hebben bij opname een lage sensitiviteit, met een groot risico op het missen van acute myocard infarcten wanneer aan de hand van een Point-Of-Care test te snel een infarct werd uitgesloten.

#### **BESLUIT:**

Het is niet kosteneffectief om een bepaling van een vroege merker zoals myoglobine te doen, aangezien cTN I ook stijgt na 6 uren en specifiek is voor myocardnecrose. (cfr. Prof. Dr. Hamm)

#### **BIJLAGE IMA: een biomerker voor cardiale ischemie**

Ischemie betekent onvoldoende zuurstofvoorziening naar een orgaan, wat tot een imbalance tussen zuurstofvoorziening en -nood leidt.

<sup>6</sup> **Myoglobine:** is de beste vroege merker(2-3 u na aanvang symptomen) om acuut myocardinfarct uit te sluiten (NPW tussen 3 en 6 uren na symptomen onset: 89 à 100%). (Eur Heart J 2002;23:1153-76)

De terugkeer naar normale waarden is eveneens snel; 24-36 uur na begin symptomen, wat een detectie van recidief infarct of uitbreidende necrose mogelijk maakt. Het nadeel is de zeer variabele maximum waarden bij acuut myocardinfarct.

<sup>15</sup> CPU: Chest Pain Unit

Cardiale ischemie omvat silentieuze ischemie, stabiele en onstabiele angor en myocardinfarct. 40 à 60% patiënten met vermoedelijk/vaststaand acute coronaire syndromen bieden zich aan met initiële cTN concentraties onder de klinische beslissingslimiet. Enerzijds deze in de vroege fase van een acuut myocardinfarct, anderzijds degenen met acute myocardische ischemie zonder necrose (onstabiele angor). Multimerker strategieën, myocardperfusie scintigrafies, en klinische pathways blijven obligatoir gebonden aan klinische observatietijd. Snelle exclusie van acuut myocardinfarct met myoglobineprotocols identificeert geen patiënten met onstabiele angor en is beperkt in specificiteit voor myocardinfarct.

ECG monitoring, PET scan, en glycogeen phosphorylase BB zijn niet performante testen voor ischemie. Het ECG heeft slechts 40% sensitiviteit voor de diagnose van ischemie en cardiale necrosemerkers stijgen pas laat, waardoor kritische tijd voor de initiatie van therapie, met eventueel verlies van myocardweefsel, verloren gaat. Bovendien blijven niet-cardiale patiënten daardoor onnodig lang in het ziekenhuis.

Dus een betrouwbare biomarker voor myocardische ischemie, of voordat cTN positief wordt zou een hulpmiddel zijn. Bhagavan evalueerde de albumine-cobaltbinding als myocardische merker voor het uitsluiten van acute coronaire syndromen.

### **Principe test**

De affiniteit van de N-terminus van albumine voor de binding van cobalt is gedaald bij myocardische ischemie. Detecteerbare veranderingen in albumine cobaltbinding (ACB) werden vastgesteld binnen enkele minuten na transiënte occlusie en reperfusie van een coronair tijdens angioplastie, deze reductie in Co binding persisteerde 6 uren. Het door coronaire ischemie gemodificeerde albumine (IMA) wordt verondersteld gerelateerd te zijn aan de productie van vrije radicalen gedurende ischemie en/of reperfusie, verminderde zuurstofdruk, acidose en cellulaire veranderingen zoals disruptie van de Na/Ca pompfunctie. Men weet niet waarom enkel lokale cardiale ischemie albumine modificeert. Stijging in IMA zou in principe in elk ischemisch vasculair bed geobserveerd kunnen worden, of zou aan oxidatieve processen gerelateerd aan orgaanschade te wijten kunnen zijn. (bijvoorbeeld: 24-48 u na het lopen van een marathon stijgt IMA, vermoedelijk door uitgestelde gastro-intestinale ischemie. (32)

### **Analytische gegevens**

De concentratie van door ischemie gemodificeerd albumine kan bepaald worden door toevoegen van een gekende hoeveelheid Co(II) aan een serumstaal waarna meting van het ongebonden Co(II) dmv een colorimetrische assay met dithiothreitol (DTT). Er is een inverse relatie tussen de hoeveelheid albumine-gebonden Co en de intensiteit van de gevormde kleur.

Albumin Cobalt Binding Test van Ischemia Technologies op Hitachi 911:

Analytische sensitiviteit: 14 U/ml.

Referentie-interval: 52-117 U/ml

Methode vergelijking tussen Hitachi 911 en Cobas Mira Plus toonde een goede correlatie.

### **Voordelen ACB-test:**

- De **combinatie ACB** (sensitiviteit: 39.1%) **met cTN** (sensitiviteit: 23.9%) geeft een hogere **sensitiviteit** voor de vroege detectie van **ischemie**: 55.9%. (ACB cutoff >80U/ml, WHO criterium voor acuut myocardinfarct) Een positief resultaat voor een van beide merkers **zou kunnen** leiden tot onmiddellijke therapiebeslissing of triage, met minder opname van laag-risico acute coronaire syndroom patiënten.

- **Hogere sensitiviteit (65.2%) dan cTNT (50.0%) voor diagnose van acuut myocardiinfarct**, samen met cTNT een sensitiviteit van 87.0% voor de diagnose acuut myocardiinfarct bij opname. De specificiteit van ACB is 45.5% vs. 98.7% van cTNT. (ACB cutoff >85 U/ml)
- **IMA stijgt binnen enkele minuten na begin van ischemie** en keert terug naar de basis 6 uur nadien.
- **Hoge negatieve predictieve waarde (96%)** om cTN resultaat 6-24 uren later te voorspellen en dus acute coronaire syndromen uit te sluiten (slechts 1 studie). De combinatie negatieve IMA, cTN, en ECG heeft een NPW van 99%.
- De FDA<sup>16</sup> keurde recent het gebruik van IMA goed als vroege ischemiemerker om acute coronaire syndromen uit te sluiten bij laag risico patiënten.
- IMA is een sensitieve merker voor PCI-geïnduceerde ischemie, een rol voor de kliniek?
- 'Maybe half of the angioplasties today are elective. They are done to reduce future risks based on a variety of clinical factors. Maybe IMA will become part of that list of things to be positive before someone recommends PCI.'(35)
- Ischemia Technologies zal een Point-Of-Care test op de markt hebben in 2004.

### Beperkingen van de ACB test

- **Geen rechtstreekse** meting van het door ischemie gemodificeerde albumine. Toekomstige assays, zoals immuno-assays, kunnen de test misschien verbeteren door dit wel rechtstreeks te meten. (31)
- Voorkeur voor serumstalen op de Hitachi 911, doch waarschijnlijk ook valabel voor heparine-plasma.
- Na coagulatie dient de assay onmiddellijk uitgevoerd te worden, het resultaat dient binnen de 2.5 uren na bloedname gekend te zijn, alternatief is invriezen van het staal onmiddellijk na afname.
- Bij patiënten onder anticoagulantia is de coagulatietijd verlengd, zo er geen stolling is na 30 min kan dit onbetrouwbare resultaten geven.
- **Extremes waarden totaal serumalbumine (<2,0 en > 5,5 g/dl) bemoeilijken de interpretatie van de test.** (De IMA test zou niet nuttig zijn op Intensieve zorgen; aangezien deze patiënten vaak een laag albumine hebben (postoperatieve hemodilutie).
- **lage specificiteit:** vals positief bij carcinomen, bacteriële of virale infecties, nierfalen, levercirrose, cerebrale ischemie, deletie defect van de albumine N-terminus.
- Metaalchelatoren en tijdstip van staalname kunnen de ACB resultaten beïnvloeden. (Bar-Or; 32)
- Niet geëvalueerde performantie van de test tijdens de fietsproef, dus hiervoor niet geïndiceerd.
- **Niet goedgekeurd als leidraad voor de behandeling en risicostratificatie.**
- Er is geen gouden standaard (ook niet ECG) voor de diagnose van myocardische ischemie.
- **Geen duidelijke normaalwaarden** voor de ACB assay. (>85 U/ml wordt als positief voor ischemie beschouwd).
- **Kostprijs:** \$30 per test; IMA kan misschien onnodige opnames verminderen met 10% en zo hospitalisatiekosten reduceren.
- Additionele multicentrische studies zijn vereist bij patiënten met vermoeden van een acuut coronaire syndroom.

<sup>16</sup> FDA: Food and Drug Administration

## Klinische performantie

De Co(II)-albumine colorimetrische assay onderscheidt myocardische van niet-ischemische patiënten. ROC-curves zijn consistent met de observaties; bij een cutoff absorbantie van 0.50, is de sensitiviteit 88% en de specificiteit 94%. (PPW: 92%; NPW: 91%). De test is een slechte discriminator tussen ischemische patiënten met en zonder myocardinfarct. De discriminerende capaciteit van de IMA test tussen ischemie afkomstig van onstabiele angor of van een acuut myocardinfarct is laag. Dit is te begrijpen omdat er bij patiënten met onstabiele angor geen stijging in cTN is, wat wel het geval is bij een acuut myocardinfarct. Het gevolg is een schijnbaar groot aantal vals positieve IMA waarden en lage specificiteit. (Bhagavan, 30; zie figuur 2 ROC-curve,33)

In een multicenterstudie bepaalde Dr. Wu ACB bij opname van acute coronaire syndromen patiënten: de resultaten waren een hoge negatieve predictieve waarde (NPW) en een hoge sensitiviteit om TN-negatieve of TN-positieve bevindingen na 6-24 u te voorspellen. Bij een ACB cutoff van 75 U/ml werd de beste ROC-curve verkregen met een AUC=0.78. De sensitiviteit is 83% en de NPW 96%, wat onnodige hospitalizaties reduceert. De positieve predictieve waarde (PPW) en de specificiteit zijn laag, 33 en 69% resp. (34)

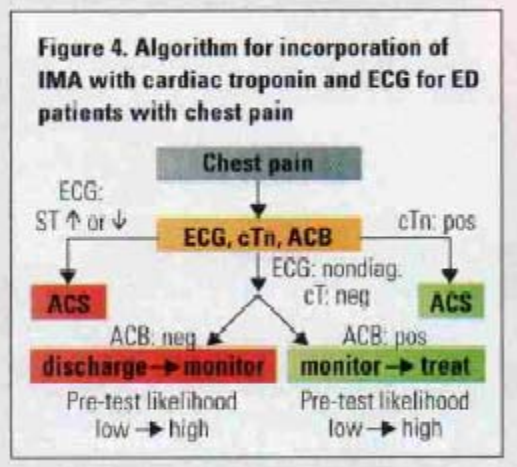
### Opmerking:

De ACB test kan eventueel uitgetest worden op de Cobas Mira plus. Een reagens pak bevat 100 testen. Indien de aanvraagfrequentie van ACB die van cTN I zou evenaren (+/- 66 testen/dag), is dit haalbaar.

Snelle triage is in ons centrum geen prioriteit; aangezien er ook geen POC-testing gebeurt. Toch kan IMA misschien nuttig worden: bij onstabiele angor en niet-ST elevatie myocardinfarct kan de zekerheid van ischemie misschien leiden tot een snellere therapie met LMWH, GP IIb/IIIa receptorantagonisten of zelfs tot een indicatie voor catheterisatie, electieve angioplastie en/of stenting. Dit dient in multicentrische trials bestudeerd te worden.. (35)

**BESLUIT:** De IMA test laat snelle exclusie toe van acute coronaire syndromen bij laag risicopatiënten en vlugge triage van deze patiënten. Het is te vroeg om de mogelijke toepassing van deze ischemiemarker te beoordelen; meer research is vereist.

## IMA ACB test



mogelijk algoritme voor de incorporatie van ACBtest bij een thoracale pijnpatiënt op spoedgevallen (52)

**Table 1. Diagnostic performance of IMA, in conjunction with other tests for acute coronary syndromes at presentation**

MARKER	SENSITIVITY	95% CI*	SPECIFICITY	95% CI*
IMA alone	82	74-88	46	34-57
ECG alone	45	36-54	91	82-96
cTnT alone	20	13-28	99	93-100
ECG & cTnT	53	44-62	90	81-95
IMA & cTnT	90	84-95	44	33-56
IMA & ECG	92	86-96	43	32-55
IMA & ECG & cTnT	95	90-98	42	30-53

\*95% confidence interval

hoge sensitiviteit van IMA, toenemend zo bepaald samen met cTn en ECG.

Risicostratificatie bij spoedopname van een thoracale pijnpatiënt met de IMA test (52)

**Risk Stratification at Presentation to ED  
Current Protocol**

ECG	cTn	High Pre-Test Likelihood of ACS	Low
ST ↑	+/-	ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI)	
ST ↓	-	Confirmed Non-ST Segment Elevation ACS	
NonDx	+	Non-STEMI	
Non Diagnostic	-	Accelerate Diagnosis and Treatment	Monitor, Serial Testing or Stress ECG Consider Discharge

**Risk Stratification at Presentation to ED  
Sample Protocol with IMA**

ECG	cTn	IMA	High Pre-Test Likelihood of ACS	Low
ST ↑	+/-	+/-	ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI)	
ST ↓	-	+/-	Confirmed Non-ST Segment Elevation ACS	
NonDx	+	+/-	Non-STEMI	
Non Diagnostic	-	+	Accelerate Diagnosis and/or Treatment	Monitor, Serial Testing or Stress ECG
Non Diagnostic	-	-	Monitor, Serial Testing or Stress ECG	Consider Discharge

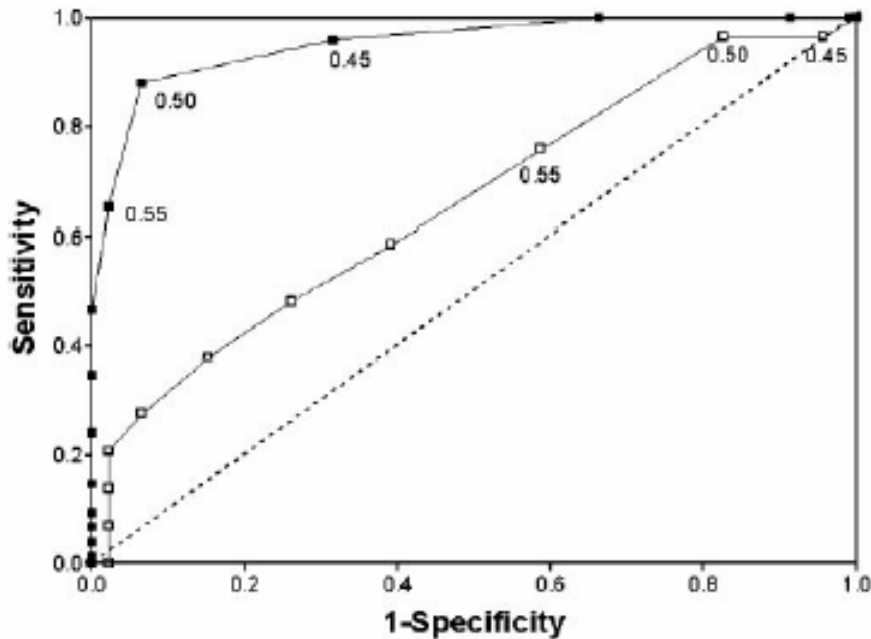


Fig. 2. ROC curves derived for nonischemic vs ischemic individuals (■) and for non-AMI vs AMI ischemic individuals (□). Cutoff values of 0.45, 0.50, and 0.55 are indicated. The dashed line indicates the line of identity.

(30)

## BIJLAGE: ESC/ACC guidelines 2002

Er wordt niet gewacht op de resultaten van cardiale merkers voor reperfusie therapie (idealiter <4-6 uren) bij een acuut myocardinfarct duidelijk obv kliniek en ECG. Zij kunnen enkel de beslissing leiden om reperfusie op te starten bij patiënten met LBB.(5).

Elk uur delay voor trombolysie geeft een 1.6 x hogere mortaliteit /1000 patiënten.

Sinds september 2000 werd een nieuwe definitie van myocardinfarct geïntroduceerd door de Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology (ESC/ACC) Committee. Deze is hoofdzakelijk gebaseerd op de kliniek gekoppeld aan specifiek cardiale biomarkers.

(zie ADDENDUM, 7):

### Acuut, evoluerend of recent myocardinfarct:

- 1) Typische stijging en graduele daling (Troponine) of snellere stijging en daling (CK-MB) van myocarnecrose merkers, met ten minste een van de volgende:
  - a) ischemie-symptomen
  - b) ontwikkeling van pathologische Q-golven op ECG
  - c) ECG-veranderingen indicatief voor ischemie ( ST-segment elevatie of daling, nieuw LBB); of
  - d) Coronaire Interventie (bv. PTCA)
- 2) Pathologische bevindingen van een acuut myocardinfarct.

echocardiografie : DD tussen een instabiel coronair syndroom met thoracale pijn obv Ao dissectie, pericardiale effusie, longembolen.... Aspecifieke mobiliteitsstoornissen van de Linker ventrikel zijn zichtbaar enkele sec na coronaire occlusie vooraleer er necrose is.(vals positieven: oud infarct, ischemie)



### **Doorgemaakt myocardinfarct:**

-Ontwikkeling van nieuwe pathologische Q-golven op seriële ECG's, al of niet voorafgegaan door een symptomatische episode. Biochemische merkers kunnen reeds genormaliseerd zijn, afhankelijk van het tijdsdelay sinds myocardinfarct.

-Pathologische bevindingen van een helend myocardinfarct.

## **ADDENDUM: ESC/ACC criteria voor myocardnecrose diagnose obv biochemie**

*Table 2 Biochemical markers for detecting myocardial necrosis*

The following are biochemical indicators for detecting myocardial necrosis: (1) Maximal concentration of troponin T or I exceeding the decision limit (99th percentile of the values for a reference control group) on at least one occasion during the first 24 h after the index clinical event, (2) Maximal value of CK-MB (preferably CK-MB mass) exceeding the 99th percentile of the values for a reference control group on two successive samples, or maximal value exceeding twice the upper limit of normal for the specific institution on one occasion during the first hours after the index clinical event. Values for CK-MB should rise and fall; values that remain elevated without change are almost never due to MI. In the absence of availability of a troponin or CK-MB assay, total CK (greater than two times the upper reference limit) or the B fraction of CK may be employed, but these last two biomarkers are considerably less satisfactory than CK-MB.

Eur Heart J, Vol. 21, issue 18, September 2000

De recommendations van de **ESC 2002 voor acute coronaire syndromen zonder persisterende ST-elevatie**: (4)

- 1) ECG: rust ECG en monitoring.
- 2) cTN I en T bij opname en 6 tot 12 uur later om myocardschade uit te sluiten
- 3) Myoglobine en/of CK-MB massa **kan** bepaald worden als vroege merker van myocardinfarct bij patiënten met recente (< 6 uur) symptomen en bij patiënten met recidief ischemie na recent infarct (< 2 weken) om recidief infarcten te detecteren. (Eventueel een Point-Of-Care test)

Als **standaard bij de thoracale pijnpatiënt op spoedgevallen** worden, naast klinisch onderzoek en ECG (general agreement), biochemische merkers, **vnl. cTN in combinatie met CK-MB** (conflicting evidence, weight in favour of usefulness) aanvaard. (6)

CTN T is superieur aan CK-MB massa op Chest Pain Units voor de inschatting van de prognose van de acute thoracale pijnpatiënt.

Zich beperken tot een eenmalige necrosemerker bepaling kan enkel op het niveau van spoedgevallendiensten.

Pas wanneer deze testen onvoldoende diagnostisch/ niet beschikbaar zijn, kan men beroep doen op TOZ om laag risico acute coronaire syndromen patiënten (onnodige hospitalizatie of enkel fietstest) te identificeren.

Meer studies zijn nodig voor de incorporatie van technische onderzoeken (TOZ) samen met kliniek, ECG en biochemie in klinische algoritmes en om de waarde van elk van deze TOZ in de risicostratificatie van thoracale pijnpatiënten op spoedgevallen te bepalen. (6)

CTN bepaling is goedkoper dan echocardiografie, waarvoor bovendien minstens 10 g myocardnecrose nodig is om zichtbaar te zijn.

## BIJLAGE: NACB guidelines: acuut myocardinfarct diagnose

National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) Standards of Laboratory Practice:

- 1) cTN I of T is de nieuwe standaard voor myocardinfarct diagnose en myocard beschadiging, ter vervanging van CK-MB. 'CTN I and T are currently the best markers for definitive acute myocardial infarction diagnosis.'
- 2) Het labo dient permanent cardiale merkerbepalingen uit te voeren, met een target turn-around-time (TAT= tijd van bloedcollectie tot rapportering van de resultaten) van maximaal 1 uur.
- 3) Indien deze TAT niet haalbaar is, dienen Point-of-Care (POC) testen geïmplementeerd te worden. (cutoff concentraties moeten 97.5% van de ULN te zijn, om de eerste myocardbeschadiging te detecteren.
- 4) Kwaliteitscontrole en - zekerheid regelmatig uit te voeren en te documenteren.
- 5) De imprecisie van cardiale merker-assays mag maximaal 10% zijn (voor acuut myocardinfarct), en de maximale assay TAT is <30 minuten. (TAT van de assay volgens de IFCC < 60min) (24)
- 6) Assays worden uitgevoerd op plasma of geanticoaguleerd bloed.

## BIJLAGE: ACC/AHA guidelines: chest pain

Vroege risicostratificatie: History, physical examination, ECG and biomarkers of myocardial injury should be measured in all patients with chest discomfort consistent with acute coronaire syndromen. A cardiac specific troponin is the preferred marker, and if available, it should be measured in all patients. CK-MB by mass assay is also acceptable. (class I recommendation) (1)

Voor de acute coronaire syndromen patiënt en de acuut myocardinfarct diagnose correleren de ACC/AHA guidelines quasi volledig met de ESC guidelines.

## BIJLAGE: Acute coronaire syndromen: spectrum

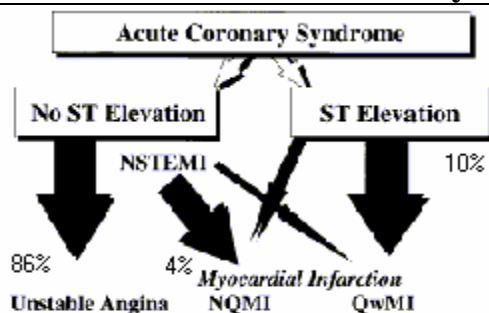


Figure 2 Clinical classification of acute coronary syndromes. NQMI—non-Q wave myocardial infarction; NSTEMI—non-ST elevation myocardial infarction; Q wave MI—Q wave myocardial infarction; ST—ST segment of ECG tracing.

(18)

## BIJLAGE: etiologie van thoracale pijn in verschillende klinische settings

*Table 1 Aetiology to chest pain in various clinical settings*

Aetiology	General practitioner (1-3) %	Dispatch centre (4) %	Ambulance crew (5) %	Emergency department (6) %
Cardiac	20	60	69	45
Musculoskeletal	43	6	5	14
Pulmonary	4	4	4	5
Gastro-intestinal	5	6	3	6
Psychiatric	11	5	5	8
Other	16	19	18	26

1. Lamberts *et al.*<sup>17</sup>
2. Klinkman *et al.*<sup>18</sup>
3. Svavarsdottir *et al.*<sup>19</sup>
4. Herlitz *et al.*<sup>110</sup>

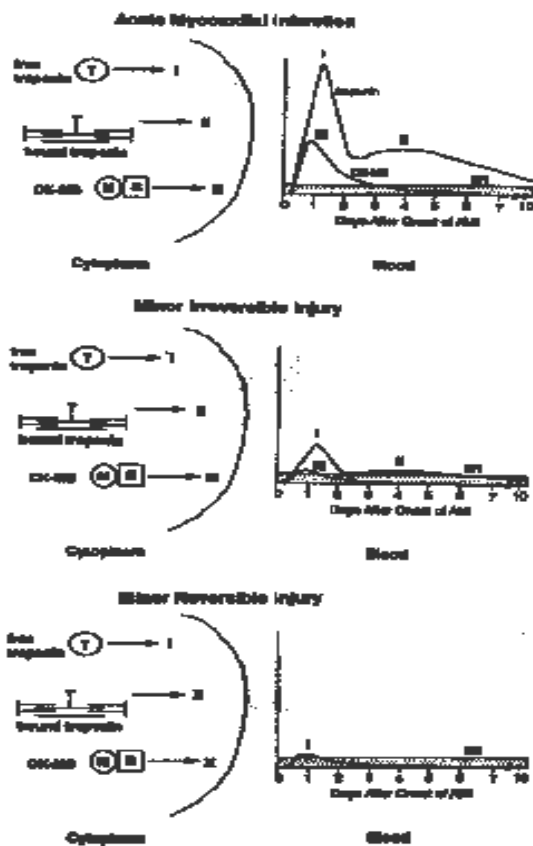
(6)

## BIJLAGE: Vrijzetting van merkers bij cardiale schade

(26) CK-MB massa begint te stijgen na 4-8 uren, piekt na 12-24 uren, blijft gestegen gedurende 48 uren.

De plasmaspiegels van cTN I en T stijgen 4 à 8 uur na aanvang van thoracale pijn, pieken rond 12 à 16 uur, blijven gedurende 5-9 dagen verhoogd. Een negatief resultaat na 12 uren sluit een myocardinfarct uit.

### Biochemical marker of cardiac damage...:??



**FIGURE 3:** Postulate concerning the release of cardiac markers following injury. *A. AMI* Initial appearance of cTn in blood is due to release from the cytosolic pool (I), while prolonged release is due to degradation of the contractile apparatus (II). Monophasic appearance of CK (and LD isoenzymes) (III) are due to release from the cytosolic pool. *B. Minor irreversible injury.* cTn and CK isoenzymes are like in AMI, but the concentrations are lower. *C. Reversible ischemic injury.* The appearance of cTn in blood is putatively due to release of cytosolic pool alone. As there is no damage to the structural elements, the clearance from blood is rapid. There is no increase in CK isoenzymes or structural proteins in reversible ischemia (indicated by an "X"). RR=reference range.