

## LIAISON® Troponin I

– a jelenlegi legérzékenyebb  
módszer

nagy érzékenység  
kiváló fajlagosság  
a megbízható,  
gyors eredményhez

DiaSorin

# A miokardiális infarktus új értelmezése

## Új alapelv a miokardiális infarktus diagnózisában

A „coronaria szindróma” elnevezés felöleli az ischaemiás szívbetegség tüneti megnyilvánulásainak teljes spektrumát: a stabil angina pectorist (AP), az instabil angina pectorist (UAP), a nem-Q-hullám miokardiális infarktust, és a Q-hullám miokardiális infarktust.

Kellően érzékeny troponin tesztet használva nemcsak a WHO kritériumok szerint definiált miokardiális infarktus eredményeként létrejött, hanem a coronaria szindróma korábbi stádiumaiban kialakult szívizomsejt sérülés is kimutatható. A vérben mérhető legkisebb kardiális troponin koncentráció is

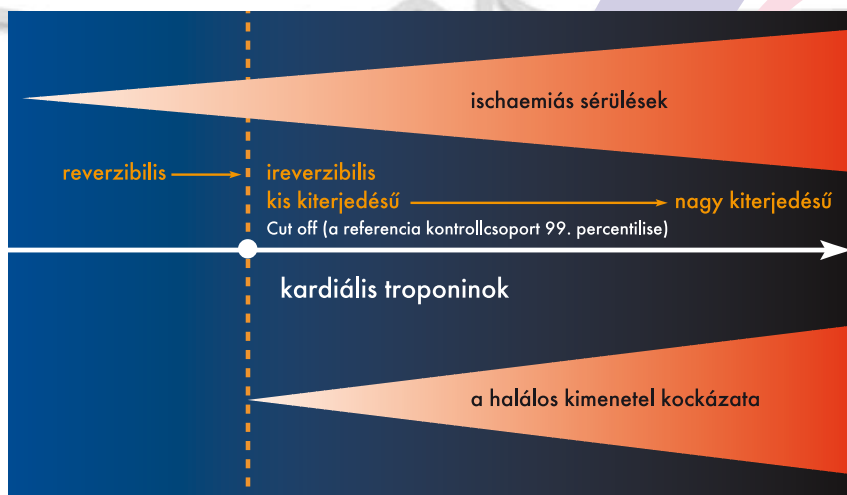
fokozott kockázatot jelent a halálos kimenetel tekintetében.

Az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology, ESC) és az Amerikai Kardiológiai Kollégium (American College of Cardiology, ACC) ezért egy közös konszenzus nyilatkozatot adott ki, mely szerint minden olyan kardiális troponin emelkedést, mely a referencia kontrollcsoport 99. percentiliséét meghaladja (az ischaemia klinikai jelei mellett), „kis” miokardiális infarktusnak kell tekinteni. (1) (1. ábra)

1. ábra:

A cTn bármilyen mértékű emelkedése nagy valószínűséggel miokardiális nekrozis jele.

Amennyiben ischaemiára utaló klinikai tünettel együtt fordul elő, ezt az emelkedést a miokardiális infarktus egyértelmű jelének kell tartani. A vér cTn koncentrációja erősen korrelál az irreverzibilisen sérült szövet kiterjedésével és a halálos kimenetel esélyével.



## Troponinok - a miokardiális infarktus diagnózisának alapeszközei

Egyidejűleg a közös konszenzusnyilatkozat újrafogalmazta a miokardiális infarktus addig alkalmazott definícióját. **Eszerint a troponin alkotja a miokardiális infarktus diagnózisának alapeszközét. (1. táblázat)**

**1. táblázat: Az MI definíciója [Alpert szerint módosítva (1)] (I.2.t.)**

### Az akut, a kialakulóban lévő vagy friss MI kritériumai

Az alábbi kritériumok egyikének fennállása elegendő az akut, a kialakulóban lévő vagy a friss MI diagnózisához.

- |   |   |
|---|---|
| 1 | <b>A cTn tipikus emelkedése, majd fokozatos csökkenése vagy a miokardiális nekrozis biokémiai markereinek (CK-MB) gyorsabb emelkedése, majd csökkenése az alábbi események egyikével párosulva:</b><br>a. ischaemia tünetei<br>b. patológias Q-hullám megjelenése az EKG-n<br>c. ischaemiára jellemző EKG elváltozások<br>d. arteria coronaria intervenció (pl. coronaria angioplasztika) |
| 2 | Az akut MI patológiai jelei   |

## A kardiális troponin tesztekkel szemben támasztott követelmények

Ezt a teljesen átdolgozott definíciót figyelembe véve a kritikus döntések nagymértékben a troponin mérésektől fognak függni.

**A troponin eredményeknek rendkívül pontosnak és megbízhatóknak kell lenniük,** ezért az IFCC Kardiális Sérülésmarkerek Standardizációjának Bizottsága (Committee on Standardisation of Markers of Cardiac Damage) részletes minőségi követelmény-rendszert bocsátott ki a kardiális troponin tesztekre vonatkozóan (3).

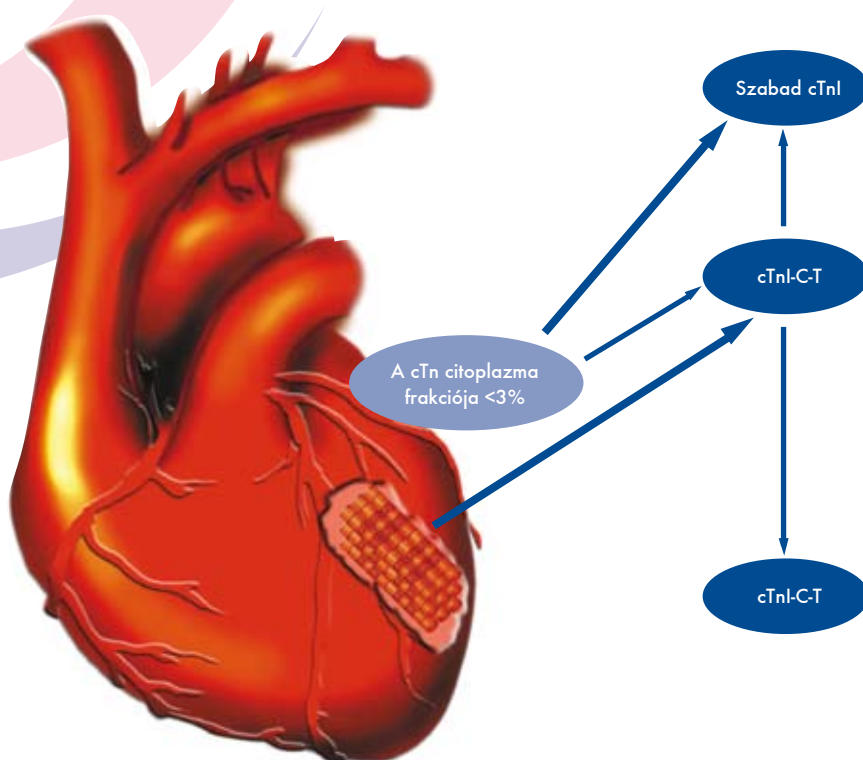
Az alkalmazott antitestek specificitásának és a mérési eredmények pontosságának különös jelentőséget tulajdonítanak:

- **Az antitesteknek a cTn molekula komplex képződésben nem érintett, stabil részét kell felismerniük.** A szívizom sejtekben jelenlévő humán cTnI molekula 209 aminosavból áll. A cTnI a keringésbe intakt és fragmentált formában (szabad cTnI), valamint a cTnC-vel és a cTnT-vel (biner ill. terner) komplexet alkotva kerül (2. ábra) (4).

Felszabadulása után a cTnI molekula N-, és főként a C-terminális vége proteolízist szenved, melynek mértéke a szöveti ischaemia fokával áll kapcsolatban (3. ábra), továbbá foszforilációs és oxidációs folyamatok is játszódhatnak.

- **A döntésküszöb teljes pontatlansága 10% alatt kell legyen. Jelenleg egyik gyártó sem tudja teljesíteni ezt a szigorú követelményt, azonban a LIAISON® Troponin I közelíti meg legjobban.**

Az a deklaráció azonban, hogy a megfelelő referencia kontrollcsoport 99. percentilisének környékét 10% totál pontatlansággal kell teljesíteni, alapvető minőségi elvárás a troponin teszektől, ha ezeket a diagnosztikumokat az egészséges és miokardiális károsodásban szenvedő egyének elkülönítésére akarjuk használni. A miokardium károsodást jelző döntéshatár közeli célértékekkel rendelkező kontroll szérum adna lehetőséget arra, hogy a troponin assay megbízhatóságát ezen az érzékeny ponton ellenőrizzük.



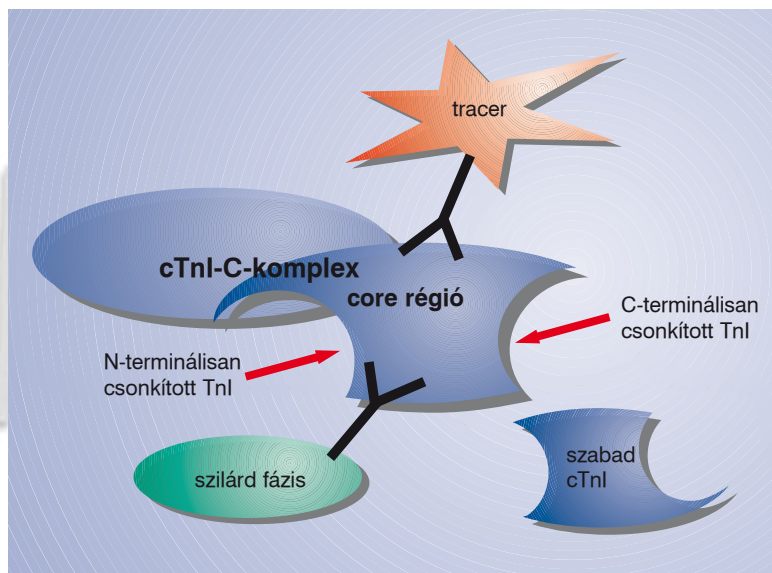
2. ábra:

A cTnI miokardium sérülés után szabadul fel. A cTnI túlsúlyban lévő formája a cTnC-vel alkotott komplexe (>97%), ily módon stabilizálódik a cTnI core-fragmentuma (30-110). A véráramban szabad cTnI is található (féléletideje < 5 perc).

# A LIAISON<sup>®</sup> Troponin I teljesíti az IFCC cTnI tesztekkel szemben támasztott követelményeit

## Antitest specificitás

A cTnI aminoterminális része (a 33-110. aminosav) stabil komplexet képez a cTnC-vel, melyet már nem érint a biodegradáció (5). A LIAISON<sup>®</sup> Troponin I olyan antitesteket alkalmaz, melyek a molekula stabil, 30. és 110. aminosava közé eső epitopjai ellen termelődtek, s ezzel biztosítják az assay kitűnő specificitását (3. ábra). Az antitestek antigén felismerő képességét nem befolyásolja a komplexképződés.



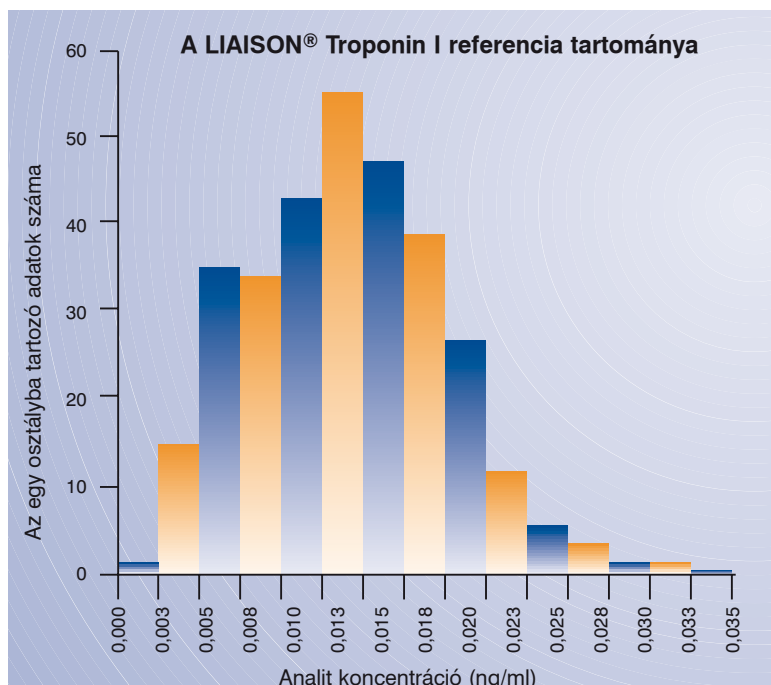
3. ábra:

A cTnI keringésbe történő felszabadulása után proteolízist szenved, főként a C-terminális végén. A cTnI és a cTnC ezzel szemben stabil komplexet képez, mely nem érzékeny a degradációra, ezért a stabil, core régió (30-110) ellen termelt antitesteket kell alkalmazni.

## Referencia tartomány

Az ESC és az ACC közös konszenzusnyilatkozata szerint a cTn-nek a referencia kontrollcsoport 99. percentiliséit meghaladó értékét kell emelkedettnek tekinteni (1).

**320 egészséges egyén szérumban LIAISON<sup>®</sup> Troponin I értékeinek 99. percentilise < 0,03 ng/ml (4. ábra).**



4. ábra:

320 egészséges egyén LIAISON<sup>®</sup> Troponin I-vel mért referencia tartománya (99. percentilis) < 0,03 ng/ml (szérumban)

## Funkcionális szenzitivitás

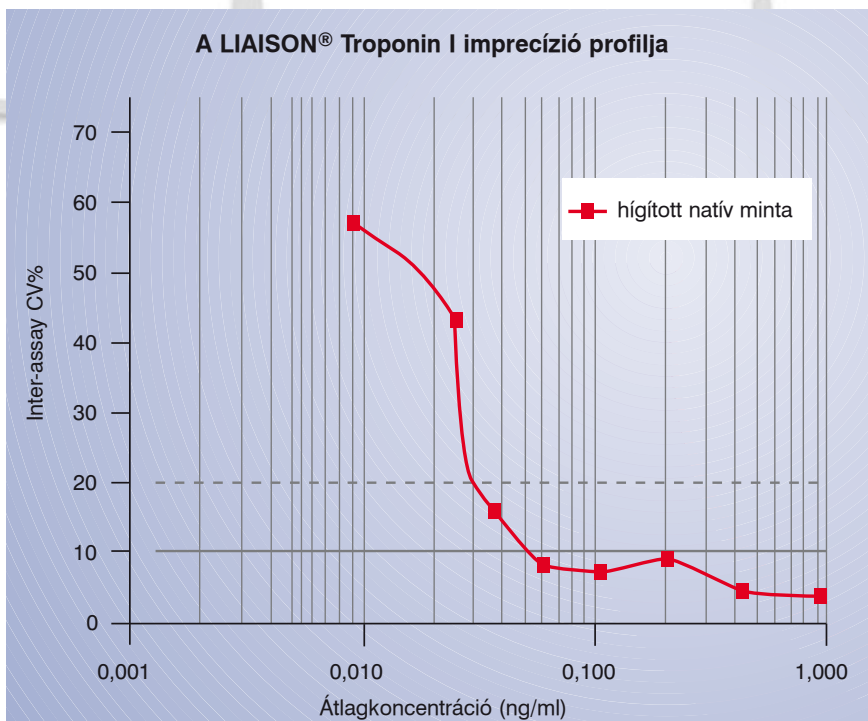
A LIAISON® Troponin I funkcionális érzékenységének értékelése Spencer és munkatársai módszerével történt. Hat, natív troponin I-t 0,5 és 2,0 ng/ml közötti koncentrációban tartalmazó szérum minta sorozathígítása (max. hígítás: 1:81) készült el. Az interassay CV számításához minden egyes hígítást 6 különböző időpontban határoztak meg. Funkcionális szenzitivásnak azt az értéket tekintették, melyet 20% interassay variációs koefficienssel tudott mérni a rendszer. **A LIAISON® Troponin I funkcionális szenzitivitása 0,03 ng/ml (5. ábra).**

## 10% totál pontatlanság

A kor kívánalmainak megfelelő, modern troponin tesztek fontos minőségi követelménye a 10%-os totál imprecízió megadása. A LIAISON® Troponin I az analitot <0,06 ng/ml koncentrációnál képes 10% totál pontatlansággal mérni (5. ábra).

5. ábra:

Az imprecízió profil szerkesztése nyolc pool CV adatainak felhasználásával történt. A 10% CV-hez tartozó LIAISON® Troponin I koncentrációt az imprecízió profil alapján határozták meg: annak a pontnak a koncentrációértéke (x tengely), ahol a totál CV (y tengely) = 10% egyenes metszi a görbét. Ennek alapján a LIAISON® Troponin I <0,06 ng/ml koncentrációt képes 10% totál pontatlansággal mérni, funkcionális szenzitivitása pedig 0,03 ng/ml.



## Mintaanyag

Szérum és plazma használható. A heparinizált plazma alacsonyabb értékeket ad.

Szérum = 0,99 EDTA - 0,025; r=0,99

Szérum = 1,08 citrát - 0,026; r=0,99

Szérum = 1,22 heparin +0,055; r=0,99

## Interferencia

A HAMA hatásainak megelőzésére egy monoklonális (szilárd fázis) és egy poliklonális (tracer) antitestet tartalmaz a teszt, továbbá két blokkoló anyagot adtak a tracer pufferhez. A mérések eredményét nem zavarja a bilirubin <0,125 mg/ml, a hemoglobin <500 mg/dl és a trigliceridek <12,5 mg/ml koncentrációban.



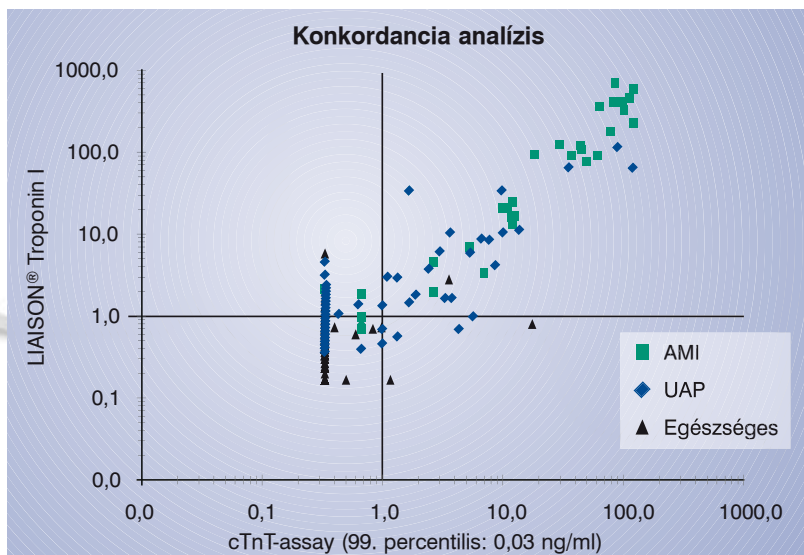
# LIAISON® Troponin I - kimagasló érzékenység a miokardiális károsodás kimutatásában

## Különböző troponin tesztek összehasonlítása: a megegyezés elemzése

Különböző troponin tesztek összehasonlításakor fontos figyelembe venni, hogy ezek a tesztek jelentősen különböznek egymástól (antitest specificitásban, assay standardizációban, minta összehasonlíthatóságban, stb.). Ezért a hagyományos módszerek - mint pl. a regresszió analízis - nem alkalmazhatók, de konkordancia analízis igen (négymezős grafikon).

5. ábra:

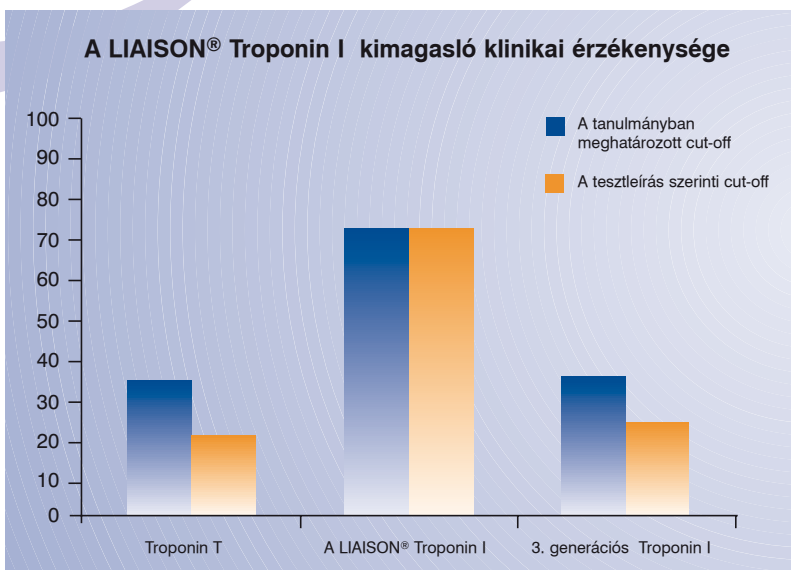
Azonos (tisztán klinikai alapon elkülönített páciens csoportba osztott) betegek LIAISON® Troponin I és új generációs Troponin T eredményeinek összehasonlítása (a tengelyeken az adott teszt cut-off koncentrációjával elosztott értékek szerepelnek). Úgy tűnik, számos UAP-ban szenvedő beteget (akiknek valószínűleg miokardiális károsodásuk van) nem ismert fel a Troponin T!



A külső értékelőtől származó 6. ábra a LIAISON® Troponin I-t egy újgenerációs Troponin T (cTnT) teszttel hasonlítja össze. Az ábrából nyilvánvaló, hogy a cTnT módszer kevesebb nem-stabil angina pectorisban szenvedő beteget minősítene szívizom károsodottnak.

A fenti lelet igazolására egy 67, arteria coronaria betegség miatt coronaria angioplasztikán átesett páciens vizsgáló retrospektív tanulmányt készítettek, melyben egy másik, modern Troponin I assayt is alkalmaztak (7. ábra).

Amint azt a 7. ábra mutatja, a LIAISON® Troponin I kiváló szenzitivitásának köszönhetően több beteget volt képes egy potenciálisan életmentő terápiára kijelölni, mint a többi cTn assay.



7. ábra:

67, coronaria angiográfia után coronaria angioplasztikán átesett beteg értékelése. Egyszeri mintavétel történt, közvetlenül az angiográfia előtt. Az oszlopok a cut-off feletti Troponin értékek százalékos arányát reprezentálják. Az oszlop párok közül az egyik a kit leírásában közölt, miokardiális károsodást jelző érték alapján, a másik az adott reagenssel mért, a referencia kontrollcsoport tanulmány során meghatározott 99. percentilise alapján mutatja ezt az adatot. (Troponin T - a kit leírásában: 0,1 ng/ml, a tanulmányban: 0,03 ng/ml; LIAISON® Troponin I - a kit leírásában és a tanulmányban: 0,03 ng/ml; 3. generációs Troponin I - a kit leírásában: 0,4 ng/ml, a tanulmányban: 0,23 ng/ml)

# LIAISON<sup>®</sup> Troponin I - új lehetőségeket kínál a klinikai érzékenységben

## 4. generációs Troponin assay

### Kiemelkedő érzékenység és pontosság

- Analitikai érzékenység: 0,005 ng/ml

- 10% totál CV: < 0,06 ng/ml

Funkcionális szenzitivitás: < 0,03 ng/ml (a referencia kontrollcsoport 99. percentilise)

- LIAISON<sup>®</sup> Control Troponin I - az egyetlen kereskedelemben kapható kontroll savó, mely a pontosságot és valóságot ellenőrizni képes a miokardiális károsodás döntési szintjénél

### Kiváló specificitás

- Az antitestek a cTnI molekula stabil régiójára specifikusak

### Gyors és könnyű mintafeldolgozás/mérés

- Rövid idő az első eredmény elkészültéig (17 perc)
- Nem szükséges előhígítás a széles munkatartománynak köszönhetően (0,03-100 ng/ml)
- A feloldott kontrollok és kalibrátorok hosszú ideig stabilak
- Mestergörbe eljárás két-pontos kalibrációval



## LIAISON®

Kiszereelés:

Teszt alapelv:

Mintatérfogat:

Inkubációs idő:

Mérési idő:

Mintaanyag:

Mérési tartomány:

Kimutatási határ:

Funkcionális érzékenység:

10%-os CV határ:

cut off:

Precizitás:

Interferencia:

Specifitás:

„High-dose hook”

## Troponin I

Reagens integrál 100 méréshez

egy lépéses immunoluminometrikus szendvics assay, antitesttel bevont mágneses részecskékkel

100  $\mu$ l

10 perc 36 °C-on

3 mp

szérum/plazma

0,005-100 ng/ml

<0,005 ng/ml

<0,03 ng/ml

<0,06 ng/ml

0,003 ng/ml (egészséges szérum donorok 99. percentilise)

intra-assay CV <10%

inter-assay CV <10%

nincs

vázizom troponin I (1000 ng/ml) <0,06%

cTnT (1000 ng/ml) <0,07%

cTnI (1000 ng/ml) <0,01%

>1000 ng/ml

**Laborexpert**  
Kft.

**Laborexpert Kft.**

2049 Diósd, Álmos fejedelem utca 27.

Tel: (06-1) 424-0960

Fax: (06-1) 226-2064

www.laborexpert.hu

info@laborexpert.hu