



CAT
Critically Appraised Topic

Implementation of I-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay.

Author: Siska Blomme
Supervisor: Dr. D. De Smet
Search/methodology verified by: Dr. D. De Smet
Date: 04-2018

CLINICAL BOTTOM LINE

Zelden heeft één enkele laboratoriumtest gezorgd voor zo een grote paradigmaverschuiving in het management van het testen van cardiaal troponine. Meer dan 20 jaar van verbeteringen in test design en analytische kenmerken hebben bijgedragen aan het formuleren van klinische richtlijnen en de diagnose van een myocard infarct (MI) is nu sterk afhankelijk van de kinetiek van cTn binnen een voor MI suggestieve klinische setting. Naast het voordeel van 'high' sensitieve troponine (hs-cTn) assays om sneller en accurater een diagnose te kunnen stellen, is de focus nu verlegd naar het zoeken van geschikte algoritmes voor een optimale benadering van de aanpak van een acuut MI. Het 1h protocol krijgt hierbij groeiende aandacht. Op analytisch vlak lijkt het 1h protocol met één enkele module zeker haalbaar. Het is echter de vraag of de lage variatiecoëfficiënten ook in een geautomatiseerd systeem met meerdere identieke modules (multimodaal systeem) gehaald kunnen worden. Op diagnostisch vlak lijkt dit een verdedigbaar model met in de gehanteerde populatie (Mueller et. al.) voor een pretestprobabiliteit van 16.6% een posttestprobabiliteit van 72.2% voor een positief resultaat, en een posttestprobabiliteit van 0.8% voor een negatief resultaat. Een nadeel blijft de grijze zone die in onze gehanteerde populatie 22% bedraagt met een LR rond de 1. Er zijn evenwel zeker argumenten die in het voordeel pleiten van dit protocol: het is effectiever en sneller waardoor de overbevolking op de dienst Spoedgevallen gereduceerd kan worden en er wordt ook sneller duidelijkheid gecreëerd waardoor de diagnostische mist wordt opgeklaard. Het kan dus zeker als betekenisvol gecatalogeerd worden maar desalniettemin blijven er veel zaken onbeantwoord en moeten we de zaken dus verder onderzoeken.

Patiënten met symptomen van pijn op de borst representeren ongeveer 10% van alle patiënten die zich aanmelden op de dienst Spoedgevallen. Slechts 10-20% van die patiënten wordt uiteindelijk gediagnosticeerd met een acuut myocardinfarct (AMI). De overige 80-90% heeft een andere oorzaak voor de pijnklachten maar ondergaat vaak lange periodes van observatie en onnodige onderzoeken alvorens een AMI definitief wordt uitgesloten. Deze diagnostische vertraging draagt bij tot een belangrijk kostenplaatje en een overbevolking op de dienst Spoedgevallen. [1-2-5]

Het electrocardiogram en het cardiaal troponine (cTn) vormen de bouwstenen voor de diagnose van een AMI. Hoog-sensitief cardiaal troponine (hs-cTn) assays die toelaten om, in tegenstelling tot vorige generaties cTn, tevens lage cTn concentraties te meten met een hoge precisie, hebben aangetoond dat ze hoog diagnostische accuraatheid aanbieden voor AMI. Parallel hiermee werden verschillende algoritmes ontwikkeld om de verminderde specificiteit van deze assays en bijgevolg de toename van vals positieve resultaten op te vangen. De uitdaging voor een snelle risicostratificatie is niet eenvoudig en het vinden van een algoritme dat ervoor zorgt dat patiënten veilig en snel uit het ziekenhuis kunnen worden ontslaan heeft daarom een groeiende aandacht gekregen. [3-4-5]

Het doel van deze CAT is om de analytische performantie en de diagnostische accuraatheid van het recent ontwikkelde 0-h/1h algortime, dat gebruik maakt van een hoog sensitief cardiaal troponine (hs-cTNT), te evalueren voor de snelle 'rule-out' en 'rule-in' van een acuut myocard infarct. We richten we ons hierbij op het integreren van de analytische kennis aangaande hs-cTn assays met de analytische problemen die ontstaan wanneer we het 1h protocol zouden implementeren. We focussen ons daarnaast ook op de diagnostische impact van het 1h protocol. De nadruk wordt daarbij voornamelijk gelegd op de mogelijke meerwaarde van dit model ten opzichte van de huidige aanpak. De praktische uitvoering wordt gepland in de nabije toekomst.

QUESTION(S)

- 1) *Wat is de diagnostische impact van het 1h protocol?*
- 2) *Welke analytische problemen brengt het 1h protocol met zich mee?*
- 3) *Wat is de meerwaarde van het 1h protocol?*

SEARCH TERMS

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: “cardiac troponin assays” “diagnostic algorithms NSTEMI”; “troponin”; “1hour protocol troponin”, “3h protocol troponin”, “high-sensitivity troponins”*
- 2) *Pubmed (Medline; from 1966): "troponin" AND "diagnostic algorithms"; "troponin" AND "1h protocol";*
- 3) *SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>), Institute for Clinical Systems Improvement (<http://www.icsi.org>), The National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>), Health Technology Assessment Database (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/htahp.htm>)*

1.Reviews

- [1] Dalal J.J. et. al. 2016. Time to shift from contemporary to high-sensitivity cardiac troponin in diagnosis of acute coronary syndromes. *Indian Heart Journal*, 68, p851-855.
- [4] Marini M.G., et. al. 2013. Increasing specificity of high-sensitivity troponin: New approaches and perspectives in the diagnosis of acute coronary syndromes. *Journal of cardiology*, 62, p205-209
- [5] Kozinski M., et. al. 2016. High-sensitivity cardiac troponin assays: from improves analytical performance to enhanced risk stratification. *Clinical laboratory science*, 54 (3), p143-172.
- [7] Hollander J.E. et. al. 2016. Managing troponin testing. *Annals of Emergency medicine*, 68 (6), p690-694.
- [11] Galli C., et.al. 2016. High-sensitivity cardiac troponin testing in routine practice: economic and organizational advantages. *Annals of Translational Medicine*, 4 (13), p257-267.

2.Original Articles

- [2] Jaeger C.J. et. al. 2015. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *American Heart Journal*, 171 (1) p92-102.
- [3] Mohsen M., et. al. 2015. The diagnostic utility of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome. *The Egyptian Heart Journal*, 68, p1-9
- [6] Apple F.S., et.al. 2012. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clinical Chemistry*, 58 (11), p1574-1581.
- [8] Kitamura M., et. al. 2013. High-sensitivity cardiac troponin T for earlier diagnosis of acute myocardial infarction in patients with initially negative troponin T test – comparison between cardiac markers. *Journal of cardiology*, 62, p336-342
- [10] Nowak R., et.al. 2017. High sensitivity cardiac troponin T in patients not having an acute coronary syndrome: results from the TRAPID-AMI study. *Biomarkers*, 22 (8), p709-714.
- [14] Januzzi. J.L., et.al. 2010. High-sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography. *Circulation*, 16, p1227-1234
- [17] White H.D. 2010. Higher sensitivity troponin levels in the community: what do they mean and how will the diagnosis of myocardial infarction be made? *Am. Heart Journal*, 159, p933-937.
- [18] Wildi K., et.al. 2016. Safety and efficacy of the 0h/3h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J*, 181: p16-25.
- [19] Biener M., et.al. 2012. Comparison of a 3-hour versus a 6-hour sampling-protocol using high-sensitivity cardiac troponin T for rule-out and rule-in of non-STEMI in an unselected emergency department population. *International journal of cardiology*, 167, p1134-1140.
- [20] Ferenick M., et.al. 2017. High-Sensitivity Cardiac Troponin I as a Gatekeeper for Coronary Computed Tomography Angiography and Stress Testing in Patients with Acute Chest Pain, *Clinchem*.
- [21] Pendick C., et. al. 2017. A randomized trial of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes: design of the rapid assessment of possible ACS in the emergency department with high sensitivity troponin T (RAPID-TnT) study. *American Heart Journal*,
- [22] Reichlin T. et. al. 2015. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ*, 187 (8), p243-252.

- [23] Mueller C., et.al. 2015. Multicenter evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T. *Annals of emergency medicine*.
- [24] Reichlin T., et.al. 2011. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*, 12, p1-13.
- [25] Breiman L., 1984. *Classification and regression trees*. Belmont, Calif: Wadsworth International group.
- [26] Cervellin G., et. al. 2016. Diagnostic algorithms for a cute coronary syndrome – is one better than another? *Ann. Transl. Med*, 4 (10), p193-199.
- [27] Mokhtari A., et. al. 2017. A 0-hour/1-hour protocol for safe, early discharge of chest pain patients. *Academic Emergency medicine*, 24 (8), p983-993.
- [29] Reichlin T., et. al. 2015. Baseline plus 1-hour high-sensitivity cardiac troponin T improves early rule-out and rule-in of acute MI. *CMAJ*, 187, p243-253.
- [30] Gimenez M.R., et. al. 2015. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *The American Journal of medicine*, 128 (8), p861-870.
- [33] Yau A.A., et.al. 2017. The HEART pathway and hospital cost savings. *Crit Pathways in Cardiol*, 16, p1226-128.
- [36] Jülicher P., et.al. 2017. The organizational value of diagnostic strategies using high-sensitivity troponin for patients with possible acute coronary syndromes: a trial-based cost-effectiveness analysis. *BMJ Open*, 7, p1-11
- [37] Forberg J.L., et.al. 2006. Direct hospital costs of chest pain patients attending the emergency department: a retrospective study. *BMC Emergency medicine* 6, p6-13.

3.Guidelines and Recommendations

- [28] Roffi M., et. al. 2015. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*

4.Other

- [9] Apple F.S. 2009. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clinical chemistry*, 55 (7), p1303-1306.
- [12] Bossuyt X. 2016. *Wegwijs in laboratoriumdiagnostiek*, Acco, België, p544
- [13] Vermeersch P. 2011. *Beoordelen en rapporteren van de diagnostische performantie van laboratoriumtesten*.
- [15] Diamond G.A., et.al. 2010. How would the reverend Bayes interpret high-sensitivity troponin? *Circulation*, 121,p1172-1175
- [16] Jaffe A.S. High sensitivity cardiac troponin assays. *Chaos in de ED?*
- [31] Parvin C.A., et.al. 2013. Analytical assessment in the clinical laboratory. *Advance for Administrators of the laboratory*, 20 (1), p28-30.
- [32] Richards G., et. al. 2017. Reducing chest pain admissions using a 1 hour high-sensitivity troponin-T pathway. *Heartjnl*.
- [34] Heartflow. www.heartflow.com
- [35] Kumar Sahu D., et. al. 2017. Health-economics of measuring high-sensitive cardiac troponin at different cut-offs in non-ST segment elevation myocardial infarction patients within 6 hours from emergency room presentation. *JACC*, 69 (11), p 245

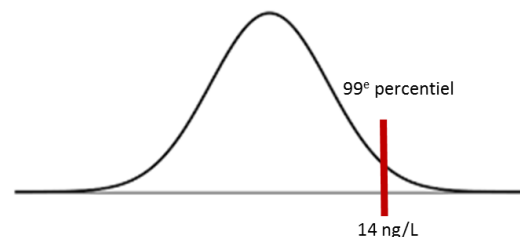
I Troponine T assays en hun analytische performantie

Cardiale troponines vormen de belangrijkste biochemische markers van celnecrose voor de diagnose van een AMI. Een eerste assay voor de bepaling van cTn verscheen in 1991 en sindsdien werden tal van troponine assays (1^e, 2^e, 3^e en 4^e generatie) ontwikkeld. Deze vroegere assays werden echter gekarakteriseerd door onvoldoende precisie in het lage meetbereik met bijgevolg de nood aan herhaalde troponine bepalingen 6 tot 12h na opname om een AMI definitief te kunnen uitsluiten. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van een 5^e generatie troponine assay die de ‘high-sensitive’ troponine assays (hs-cTn assays) worden genoemd. Ook POCT-assays werden uitgetest maar behalen voorlopig nog onvoldoende diagnostische performantie. [1-2-3-4]

Hs-cTnT worden gekarakteriseerd door een hogere sensitiviteit, een hogere precisie en een duidelijk gedefinieerde ‘limit of blank’ (LoB), ‘limit of detection’ (LoD) en ‘limit of quantification’ (LoQ) (tabel 1). Om een goede analytische performantie te bekomen wordt aanbevolen door het IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) dat een imprecisie (variatiëcoëfficiënt, CV) van minder dan 10% voor de concentratie t.h.v. het 99^e percentiel van een gezonde populatie moet behaald worden. De superieure analytische performantie van de hs-cTnT assays ligt in de combinatie van deze verbeterde precisie en de mogelijkheid om meetbare cTnT concentraties te meten in minstens 50% van de gezonde individuen. Detectie van een stijging (of daling) in concentratie van troponine met minstens 1 waarde boven het 99^e percentiel URL (upper reference level) is een essentiële component in de diagnostiek van MI (figuur 1). De hs-cTnT assays hebben eveneens een meetkundig verschil geïnduceerd t.o.v. vorige generaties en m.b.v. een methodevergelijking werd een nieuwe cut-off bepaald die op 53 ng/L kwam te liggen (i.p.v. op 30 ng/L met de 4^e generatie troponine T assays). [1-4-5-6]

Limit of Blank	3 ng/L
Limit of Detection	5 ng/L
Limit of Quantitation	13 ng/L

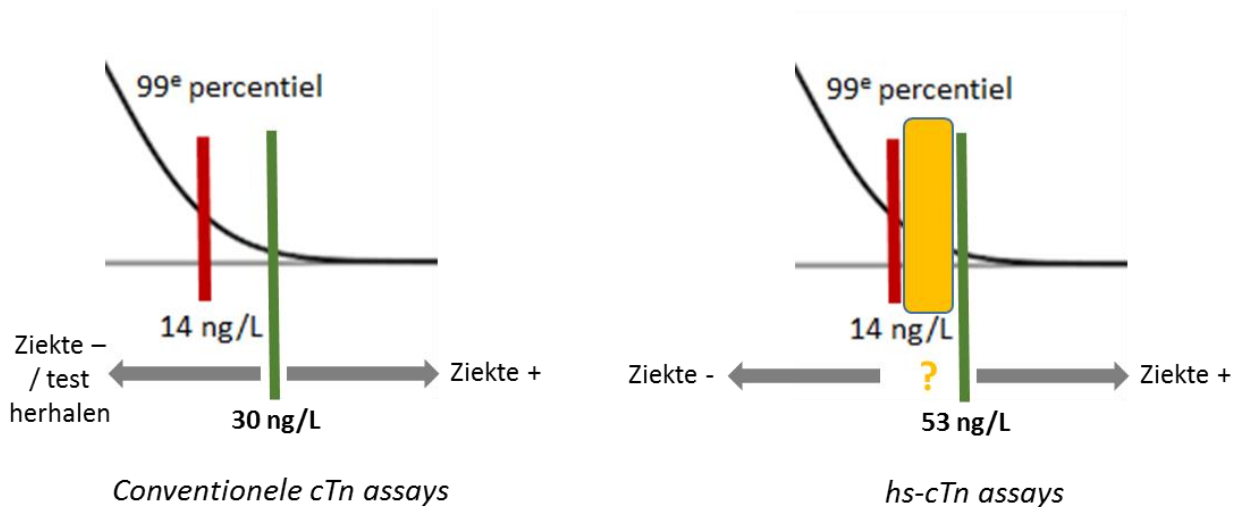
Tabel 1: Roche hs-cTn: LoB, LoD, LoQ



Figuur 1: hs-cTn t.h.v. het 99^e percentiel van een gezonde populatie

De hs-cTnT assays hebben geleid tot een paradigmaverschuiving in de organisatie van het laboratorium. De mogelijkheid om de concentratie van 14 ng/L sensitief te kunnen meten heeft gezorgd voor snellere en meer accurate diagnostiek van een AMI, het reduceren van vals negatieven en het optimaliseren van een goede ‘rule-out’. De verbeterde sensitiviteit brengt echter tegelijkertijd een inperking van de specificiteit met zich mee met het creëren van meer vals positieve resultaten wat een additionele werkbelasting en verminderde efficiëntie in klinische zorg met zich teweeg brengt. Door het meetbaar maken van het lage gebied wordt een grijze zone gecreëerd tussen de concentraties van 14 en 53 ng/L (figuur 2). Deze zone bevat patiënten die een MI kunnen ontwikkelen maar bevat evenzeer een brede waaier aan patiënten met niet-ischemische condities, zoals nierinsufficiëntie, longembolie, pericarditis, myocarditis, ... Het is door die stijging van vals positieve resultaten dat de huidige richtlijnen aanbevelen dat het noodzakelijk is om, naast de troponine concentratie op tijdstip 0h, tevens de relatieve/absolute veranderingen van troponine na een bepaalde tijd in rekening te brengen. Dit heeft

geleid tot de zogenaamde 'delta-approach' met samengaan het ontwikkelen van diverse algoritmes om een optimale 'rule-out' met een beperking van het aantal vals positieve resultaten te zo optimaal mogelijk handhaven. [1-4-7-8-9-10-11]



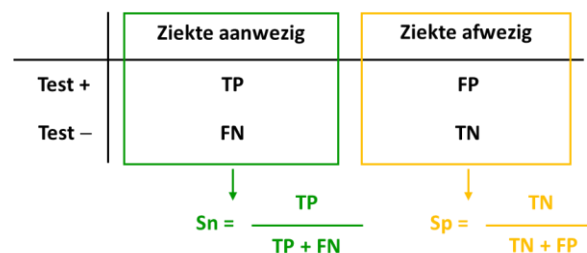
Figuur 2: Conventionele versus hs-cTnT assays met het creëren van een grijze zone

2 Diagnostische performantie van troponine T assays

2.1 Algemeen: diagnostische performantie van een test

2.1.1 Sensitiviteit en specificiteit

Een test heeft 2 vaste karakteristieken: de sensitiviteit en de specificiteit (figuur 3). Onder de sensitiviteit begrijpen we het percentage patiënten met de ziekte die een positief resultaat hebben. Met andere woorden de 'waar positieven' (TP) ten opzichte van de 'waar positieven' en de 'vals negatieven' (FN). Onder de specificiteit begrijpen we het percentage patiënten zonder de ziekte die een negatief resultaat hebben. Met andere woorden de 'waar negatieven' ten opzichte van de 'waar negatieven' en de 'vals positieven' (FP).



Figuur 3: Sensitiviteit & specificiteit

Sensitiviteit en specificiteit zijn onafhankelijk van de prevalentie van de ziekte aangezien ze worden berekend binnen de groep van zieken en niet-zieken. Een nadeel is echter dat de clinicus niet wil weten wat de kans is dat een patiënt met de ziekte positief test. Hij wil weten wat de kans is dat een patiënt met een positieve test de ziekte heeft. Daarom wordt naast sensitiviteit en specificiteit vaak gebruik gemaakt van de negatieve (NPV) en positieve predictieve waarde (PPV). [12-13]

2.1.2 Negatieve predictieve waarde en positieve predictieve waarde

De negatieve predictieve waarde (NPV) is de probabilmiteit dat een patiënt de ziekte niet heeft als hij negatief test. De positieve predictieve waarde (PPV) is de probabilmiteit dat een patiënt de ziekte heeft als hij positief test. De PPV en de NPV zijn afhankelijk van de prevalentie en zijn bijgevolg enkel geldig voor patiënten met een pretestprobabilmiteit die identiek is aan de gemiddelde pretestprobabilmiteit van de studiepopulatie (figuur 4). [12-13]

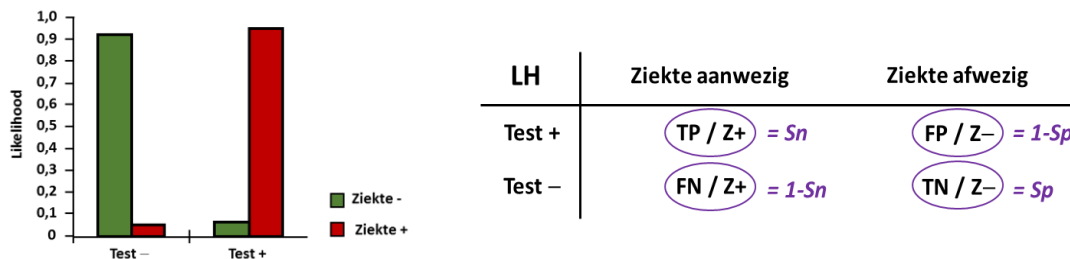
	Ziekte aanwezig	Ziekte afwezig	
Test +	TP	FP	$PV(+)= \frac{TP}{TP + FP}$
Test -	FN	TN	

Figuur 4: NPV & PPV

2.1.3 Likelihoods, likelihood ratio's en posttestprobabiliteiten

Likelihoods (LH)

Om te achterhalen wat nu de impact is van een test kunnen we gebruik maken van likelihoods en likelihood ratio's. Deze parameters helpen om de interpretatie van laboratoriumresultaten te verbeteren. De likelihood (LH) is de proportie van patiënten met of zonder de ziekte die een zeker testresultaat hebben. Zo is de sensitiviteit de likelihood van een positief resultaat bij een individu met de aandoening (figuur 5).



Figuur 5: LH's

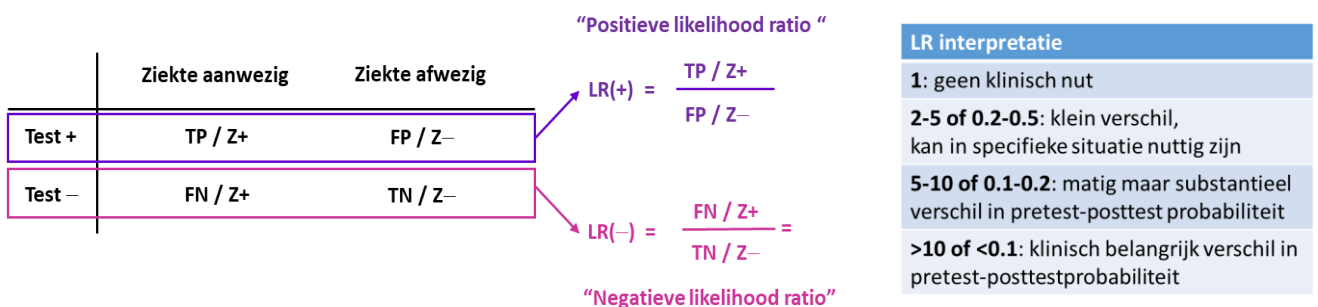
Het berekenen van likelihoods biedt 3 voordelen. Ten eerste zijn ze, in tegenstelling tot de NPV en PPV, onafhankelijk van de prevalentie aangezien ze worden berekend binnen de groep van patiënten met/zonder de ziekte. Ten tweede kan de likelihood voor meer dan 2 categorieën worden berekend (niet enkel negatief/positief). Dit is interessant gezien voor veel testen, en ook voor de bepaling van troponine, de probabilmiteit toeneemt naarmate het resultaat meer abnormaal is. Deze informatie gaat verloren wanneer sensitiviteit en specificiteit worden gebruikt. Likelihood en likelihood ratio's daarentegen laten wel toe deze informatie in rekening te brengen. Ten derde laat de bepaling van likelihoods toe om met behulp van likelihood ratio's voor elke pretestprobabilmiteit de posttestprobabilmiteit te berekenen volgens het theorema van Bayes. Dit wil zeggen dat de likelihood ratio aangeeft hoe sterk een positieve uitkomst van een test de kans op een ziekte vergroot en een negatief testresultaat de kans op een ziekte verkleint. Bij een likelihood ratio van een positieve test groter dan 10 is de ziekte waarschijnlijk aanwezig. Een likelihood ratio van een positieve test kleiner dan 0.1

maakt de kans op ziekte klein. De likelihood ratio vat met andere woorden in één getal de waarde van een test samen. [12-13]

Likelihood ratio's (LR)

De likelihoodratio (LR) is de proportie van patiënten met de ziekte die een zeker testresultaat hebben gedeeld door de proportie van patiënten zonder de ziekte die dezelfde testuitslag hebben. Of anders verwoord: de likelihoodratio is de verhouding van de kans dat een patiënt met de ziekte een bepaald testresultaat heeft t.o.v. de kans dat een patiënt zonder de ziekte hetzelfde testresultaat heeft (figuur 6).

Met de "positieve likelihood ratio" (LR+) kunnen we de kracht van de 'rule-in' aantonen. De likelihood ratio voor een positief resultaat is de proportie patiënten met de ziekte die ingedeeld wordt in de 'rule-in' gedeeld door de proportie van patiënten zonder de ziekte die ingedeeld wordt in de 'rule-in'. Op analoge manier kunnen we de "negatieve likelihood ratio" (LR-) aantonen voor de 'rule-out'. De likelihood ratio voor een negatief resultaat (LR-) is de proportie patiënten met de ziekte die ingedeeld wordt in de 'rule-out' gedeeld door de proportie patiënten zonder de ziekte die ingedeeld wordt in de 'rule-out'. [12-13]



Figuur 6: LR's

Maar wat leveren deze likelihood ratio's ons nu meer op? (figuur 7) We zijn namelijk meer geïnteresseerd in de kans op de aan- of afwezigheid van de aandoening ingeval respectievelijk een positief dan wel negatief testresultaat. Hiervoor moeten we de posttestprobabiteit berekenen.

Posttestprobabiteit

De likelihoodratio geeft een indicatie van de verandering van pretestprobabiteit naar posttestprobabiteit geassocieerd aan een zeker testresultaat. De berekening van de posttestprobabiteit uitgaande van de LR en de pretestprobabiteit gebeurt m.b.v. het 'Bayes Theorema'.

$$P_{\text{POST}} = \frac{LR \cdot P_{\text{PRE}}}{1 + (LR - 1) \cdot P_{\text{PRE}}}$$

2.2 Conventionele cTnT assays versus 'high-sensitive' cTnT assays

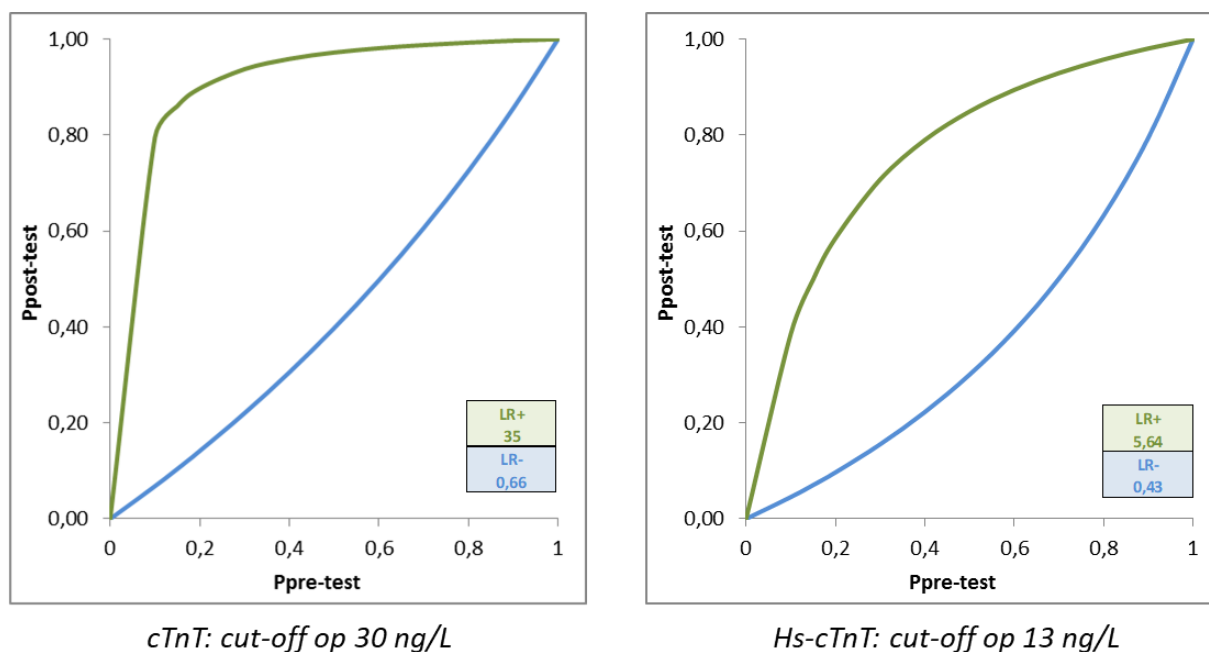
Verschillende studies tonen aan dat hs-cTnT assays een superieure diagnostische performantie leveren in vergelijking met cTnT assays. De grotere accuraatheid is te wijten aan een verbeterde diagnostische sensitiviteit (van 35% naar 62%) maar dit ten koste van een significante reductie in specificiteit (van 99% naar 89%) met het detecteren van meer vals positieve resultaten en een positieve predictieve waarde van slechts 38%. [14]

Table 2. Results of Troponin Testing for Diagnosis of ACS

Analyte, Cut Point	Sensitivity (95% CI), %	Specificity (95% CI), %	PPV (95% CI), %	NPV (95% CI), %
Diagnostic accuracy for ACS in all patients (AUC _{hsTnT} : 0.79)				
hsTnT, 13 pg/mL	62 (47–78)*	89 (85–92)	38 (26–50)	96 (93–98)
cTnT, 0.01 ng/mL	49 (33–65)	97 (96–99)†	67 (49–84)	95 (92–97)
cTnT, 0.03 ng/mL	35 (20–50)	99 (96–99)†	72 (52–93)	93 (90–95)

Tabel 2: diagnostische performantie cTnT versus hs-cTnT (Januzzi Jr. et. al. 2010)

Wanneer we a.d.h.v. de data van Januzzi et.al. (tabel 2) de likelihoodratio's berekenen bekommen we voor de conventionele assays een positieve likelihood ratio van 35. Dit wil zeggen dit resultaat 35 keer meer voorkomt bij een patiënt met de ziekte in vergelijking met een patiënt zonder de ziekte. Voor een pretestprobabiliteit van 16% verkrijgen we een posttestprobabiliteit van 87%. Wanneer we dit vergelijken met de hs-cTnT assays zien we dat we voor een positief resultaat slechts een likelihood ratio verkrijgen van 5,64 met een posttestprobabiliteit van slechts 53% voor dezelfde pretestprobabiliteit. De verschillen in posttestprobabiliteit worden groter naarmate de pretestprobabiliteit kleiner is. De lagere specificiteit van de hs-cTnT assays hebben dus een grotere impact bij patiënten die zich presenteren met een lage pretestprobabiliteit voor een acuut coronair syndroom. Omgekeerd zien we bij een hoge pretestprobabiliteit een posttestprobabiliteit van >85%. Dit illustreert dat de gereduceerde specificiteit minder relevant is bij patiënten met een hoge pretestprobabiliteit. Echter, zeer hoge troponine waarden kunnen een diagnose van AMI niet voor 100% bevestigen als er sprake is van een lage pretestprobabiliteit. [14-15-16]



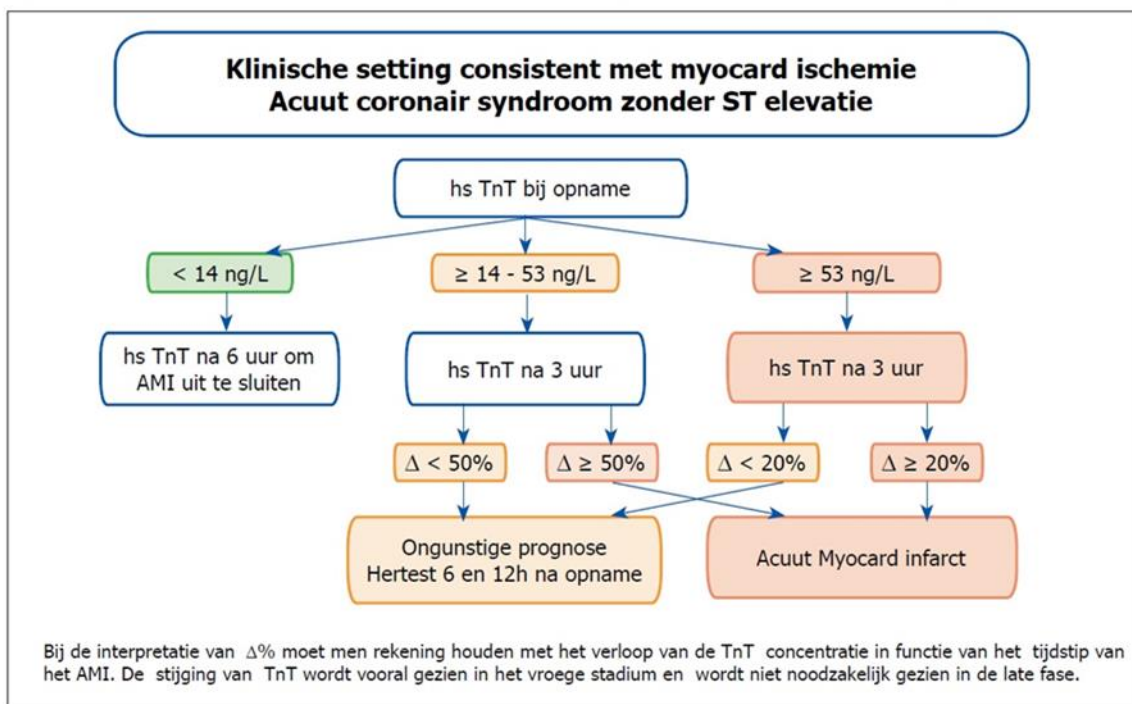
De gevoeligheid van de hs-cTnT assays is dus hoger maar waar de conventionele assays aan goede 'rule-in' konden doen is dit bij de cut-ff van 13ng/L bij de hs-cTnT helemaal niet het geval; de hs-cTnT assays brengen aanzienlijke interpretatieproblemen met zich mee. Van daaruit is de noodzaak aan diagnostische algoritmes gegroeid.

3 Diagnostische algoritmes: een noodzaak

3.1 Het 3H protocol

Het 3h protocol is een 'early rule-out/rule-in'-strategie dat naast het meten van de concentratie cTn op tijdstip 0h ook gebruik maakt van de relatieve verandering van cTn concentratie tussen tijdstip 0h en tijdstip 3h. Het meten van veranderingen (delta Δ) tussen troponine concentraties helpt ons discrimineren tussen acute en chronische myocardiale schade en zijn dus van kritisch belang voor de specificiteit voor de diagnose van AMI. Een grotere Δ zal de specificiteit verbeteren en de diagnose van een AMI meer waarschijnlijk maken. Gebaseerd op analytische en biologische variaties van hs-cTn heeft de 'ESC working group on acute cardiac care' aanbevelingen geformuleerd in kader van die relatieve veranderingen: bij een concentratie op tijdstip 0h tussen de 14 en 53 ng/L zal een Δ van $\geq 50\%$ na 3h bepalend zijn voor de diagnose van een AMI, terwijl een Δ van $< 50\%$ aanleiding zal geven tot een observationele houding. Wanneer op tijdstip 0h reeds een concentratie wordt gemeten van ≥ 53 ng/L zal een Δ van $\geq 20\%$ na 3h bepalend zijn voor de diagnose van een AMI, terwijl een Δ van $< 20\%$ terug een observationele houding met zich zal teweeg brengen (figuur 8). [5-17]

Algoritme voor het gebruik van hs Troponine bepaling in de diagnose van Acuut Myocard infarct (H.D. White. Am Heart J. 2010;159: 933)



Figuur 8: Het 3h protocol

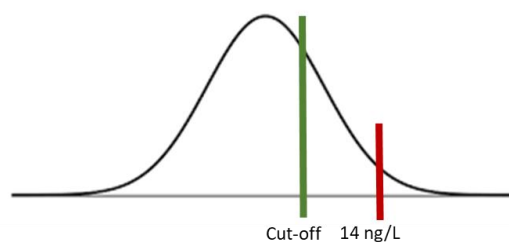
Het 3h protocol toont in verschillende studies een goede diagnostische performantie aan met een sensitiviteit en negatieve predictieve waarde van meer dan 94% die wordt bereikt voor beide parameters. Een beperking van deze benadering is dat een snelle 'rule-out' slechts mogelijk is bij een beperkt deel van de patiënten (tot max.

40%). Voor alle andere patiënten blijft er diagnostische onduidelijkheid bestaan 6 tot 12h na opname. Dit heeft als nadeel dat patiënten langere tijd op de dienst Spoedgevallen moeten verblijven met terug een grotere kost en minder efficiënte klinisch zorg tot gevolg. Ook een grote uitval wordt gezien in de opvolging ten gevolge van de lange wachttijden. [17-18-19-20]

3.2 Het 1H protocol

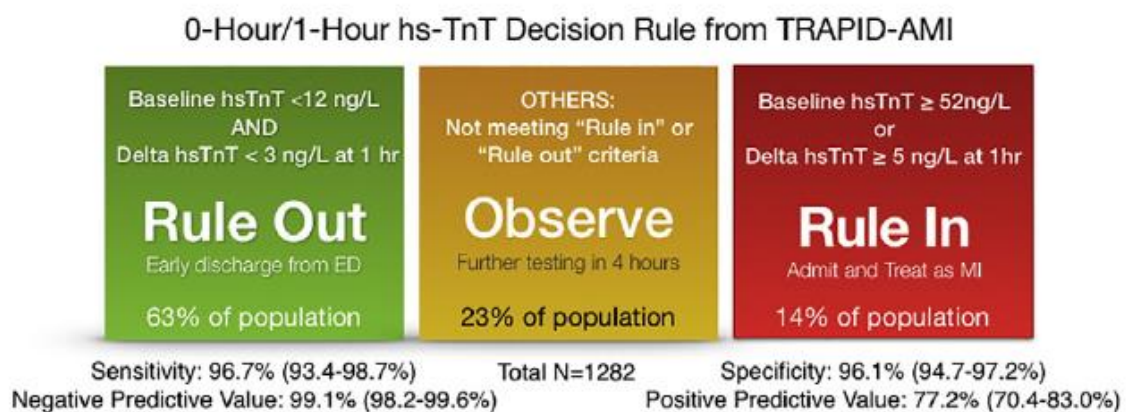
Recentere studies suggereren dat absolute veranderingen van hs-cTn concentraties een hogere diagnostische accuraatheid teweegbrengen voor MI dan relatieve veranderingen. Deze absolute veranderingen worden toegepast in het 1h protocol. De 'ESC guidelines voor NSTEMI-ACS management' introduceerde dit nieuw algoritme als een alternatief voor het 3h protocol. [5-17-21]

Het 1h algoritme maakt gebruik van hs-cTnT serum concentraties bij presentatie en van de absolute verandering in concentratie na 1h. Op die manier kunnen we de patiënten onderverdelen in 3 groepen: de 'rule-out' status waarbij patiënten meteen naar huis mogen, de 'rule-in' status waarbij patiënten meteen worden behandeld voor een AMI, en een observatie status. Bij het 1h protocol wordt voor de 'rule-out' een cut-off waarde gekozen binnen de normale patiëntenpopulatie (op 12 ng/L) om op die manier een AMI snel en met grote zekerheid definitief te kunnen uitsluiten (figuur 9). [21-22-23]



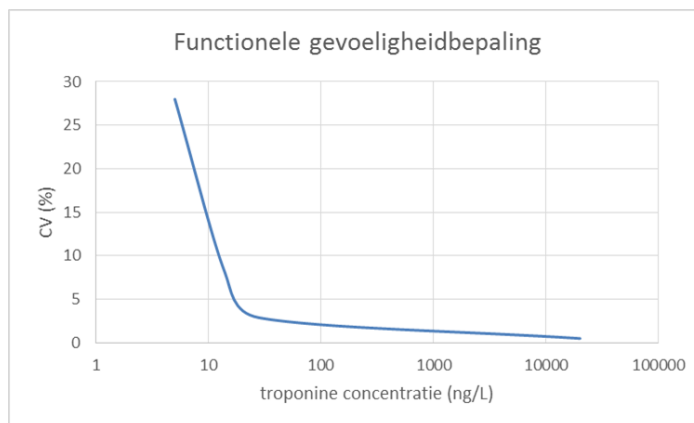
Figuur 9

Voor de 'rule-out' van MI werd het criterium gedefinieerd van een hs-TnT <12 ng/mL EN een absolute verandering binnen het eerste uur van < 3ng/mL. Voor de 'rule-in' van MI werd het criterium gedefinieerd op een hs-TnT waarden van ≥52 ng/mL OF een absolute verandering binnen het eerste uur van ≥5 ng/mL. [24-25] De groep patiënten niet toewijsbaar in één van beide groepen werd de observatie zone genoemd (figuur 10). De potentiële waarde van het 1h protocol ligt in de mogelijkheid om met behulp van kleine veranderingen in troponine concentratie de klinische besluitvorming te sturen. [5-22-23-26-27-28-29-30]



Figuur 10: Het 1h protocol

Het 1h protocol werd reeds routinematig geïmplementeerd in het UZ Brussel. Daar werd een goede analytische performantie aangetoond met het halen van een CV van minder dan 10% in het lage meetgebied en dit zowel op korte als op lange termijn (publicatie in ontwikkeling). Er wordt gebruik gemaakt van controlemateriaal in de lage range (Randox) om een goede kwaliteit te kunnen handhaven. Een bijkomend voordeel is dat in het UZ Brussel de test wordt uitgevoerd op één enkel toestel waardoor er geen analytische problemen zijn te wijten aan een multimodaal systeem.



Figuur 11: functionele gevoeligheidsbepaling: te verwachten trend

3.2.1 Diagnostische impact van het 1h protocol

We vertrekken van het artikel van Mueller et al. [23], een internationale multicenter studie die werd opgezet in 2015 om de diagnostische accuraatheid van het hs-cTnT 0-hour/1-hour algoritme voor snelle 'rule-out' en 'rule-in' van acute myocardiaal infarct te valideren en op die manier de geschiktheid van het algoritme te evalueren voor routinematige klinische zorg. Patiënten die zich presenteerden op de dienst Spoedgevallen met symptomen suggestief voor AMI (zoals acute pijn op de borst en angina pectoris) met een 'onset' binnen de voorbije 6 uur werden meegenomen in de studie (tabel 3).

Het hs-cTnT 0h/1h algoritme maakt gebruik van hs-cTnT bloed concentraties bij presentatie en de absolute verandering van waarde na 1 uur om zo patiënten te triëren naar de 'rule-out' status, de observatie zone, of de 'rule-in' status: patiënten met hs-cTnT onder de 12 ng/L en een absolute verandering na 1 uur van minder dan 3ng/L in de 'rule-out' status, hs-cTnT van minstens 52 ng/L of een absolute verandering na 1 uur van minstens 5 ng/L in de 'rule-in' status, en de overblijvende patiënten in de observatie zone.

Table 2. Two×two tables and calculation of negative and positive predictive value, as well as sensitivity and specificity for the rule-out and rule-in of myocardial infarction.

Algorithm Classification	AMI	Non-AMI	Total
Rule-out status	7	806	813
Observational zone	64	221	285
Rule-in status	142	42	184
Total	213	1,069	1,282

AMI, Acute myocardial infarction.

B. Negative and positive predictive value.

Diagnostic Test Performance Measures	Estimate, %	95% CI	Counts
NPV	99.14	98.23-99.65	806/813
PPV	77.17	70.42-83.03	142/184

NPV, Negative predictive value; PPV, positive predictive value.

C. Sensitivity and specificity.*

Diagnostic Test Performance Measures	Estimate, %	95% CI	Counts
Sensitivity in the rule-out zone	96.71	93.35-98.67	206/213
Specificity in the rule-in zone	96.07	94.73-97.15	1,027/1,069

*Sensitivity: true positive/diseased (AMI). The rule-out zone defines patients with no AMI according to the 0-hour/1-hour hs-cTnT algorithm. Only patients in this zone are ruled out. Accordingly, for the rule-out it is irrelevant whether patients are in the observational zone or the rule-in zone, and both zones are combined. True positive=206; diseased (AMI)=213; sensitivity=96.71%. Specificity: true negative/non-diseased (non-AMI). The rule-in zone defines patients with AMI according to the 0-hour/1-hour hs-cTnT algorithm. Only patients in this zone are ruled in. Accordingly, for the rule-in it is irrelevant whether patients are in the observational zone or the rule-out zone, and both zones are combined. True negative=1,027; non-diseased (non-AMI) 1,069; specificity=96.07%.

Tabel 3: 2016 Multicenter evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T. C. Mueller et al. *Annals of Emergency Medicine*.

Aan de hand het dit 0h/1h-algoritme werden 813 (63,4%) patiënten toegewezen aan de 'rule-out' groep, 184 (14,4%) patiënten aan de 'rule-in' groep, en 285 (22,2%) patiënten aan de te observeren groep. 282 van de 1282 patiënten hadden uiteindelijk een AMI, wat overeenkomt met een prevalentie van 16.6% in deze populatie (tabel 4). Vergelijkbare resultaten werden geobserveerd in andere studies (Jaeger et. al. 2015 en Reichlin et. Al. 2015) [2-10-22-23]

Algoritme classificatie	Ziekte aanwezig	Ziekte afwezig	Totaal
Test+ ('rule-in')	142 (TP)	42 (TP)	184
Observatie zone (tijdelijke 'rule-in')	64	221	285
Test- ('rule-out')	7 FN)	806 (TN)	813
Totaal	213	1069	1282

Tabel 4: Gegevens artikel Mueller et. al.

Sensitiviteit, specificiteit, NPV en PPV

206 van de 213 patiënten met AMI hebben een gestegen troponine (nl. een troponine waarde waarbij de patiënt werd ingedeeld in de 'rule-in' zone hetzij in de observatiezone). Dit resulteert in een sensitiviteit van 96.7% in de 'rule-out' zone. 1027 van de 1069 patiënten die geen AMI hadden vertonen een negatief resultaat (nl. een troponine waarde waarbij de patiënt werd ingedeeld in de 'rule-out' zone hetzij in de observatiezone). Dit resulteert in een specificiteit van 96.1% in de in de 'rule-in' zone.

Onder de 813 patiënten in de 'rule-out' status hadden 806 patiënten een andere diagnose dan AMI en werden dus terecht aan deze groep toegewezen, terwijl 7 patiënten toch de diagnose van AMI hadden en dus onterecht in de 'rule-out' zone terechtkwamen. Dit resulteerde in een negatief predictieve waarde van 99.1% en een overeenkomstige 'miss-rate' van 0,9% in de 'rule-out' zone. Van de 184 patiënten toegewezen aan de 'rule-in' groep, kregen 142 patiënten de diagnose van AMI en 42 patiënten een andere diagnose dan AMI. Dit resulteert in een positieve predictieve waarde van 77.1%. Deze eerder lagere waarde is te wijten aan het feit dat de prevalentie (gemiddelde pretestprobabiliteit) in deze studiepopulatie 'slechts' 16.6% bedraagt.

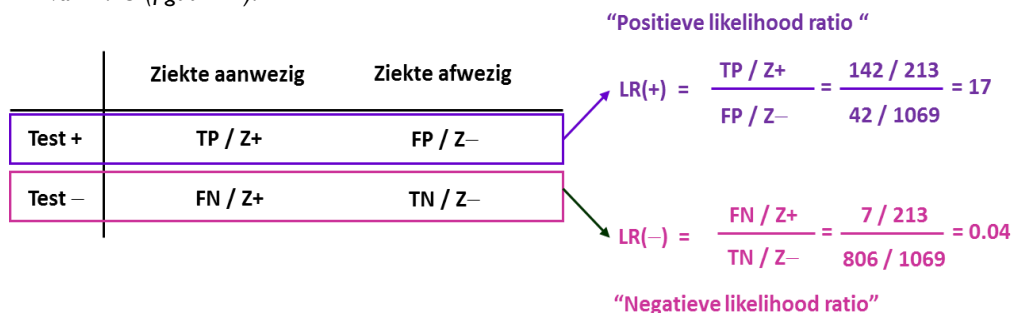
Likelihoods (LH) en likelihood ratio's (LR)

Om te achterhalen wat de impact is van het 1h protocol hebben we de LH's en LR's zelf berekend gezien deze niet werden beschreven in het artikel van Mueller et.al. (figuur 12).

LH	Ziekte aanwezig	Ziekte afwezig
Test +	0.667 (142/213)	0.039 (42/1069)
Test -	0,033 (7/213)	0.754 (806/1069)

Figuur 12: LH's berekend o.b.v. het artikel van Mueller et.al.

Voor LR+ bekomen we een waarde van 17. Dit wil zeggen dat een positief resultaat 17 keer meer voor komt bij mensen met AMI in vergelijking met mensen die geen AMI hebben. Voor de LR- bekomen we een waarde van 0,04. Een LR van <0,1 is heel informatief want betekent dat je al sterk de ziekte kan uitsluiten. Dit resultaat wil zeggen dat een negatief resultaat 22x ($1/0.04 = 22$) meer voorkomt bij mensen die geen AMI hebben in vergelijking met mensen die AMI hebben (figuur 13). Wanneer we kijken naar de LR van de observationele zone zien we een LR van 1.45 (figuur 14).



Figuur 13: LR's berekend o.b.v. het artikel van Mueller et.al.

	AMI	Geen AMI	LR	95%CI
Rule-out	7	806	0,0436	[0,0210 - 0,0904]
Observatie	64	221	1,453	[1,148 - 1841]
Rule-in	142	42	16,968	[12,429 - 23,164]

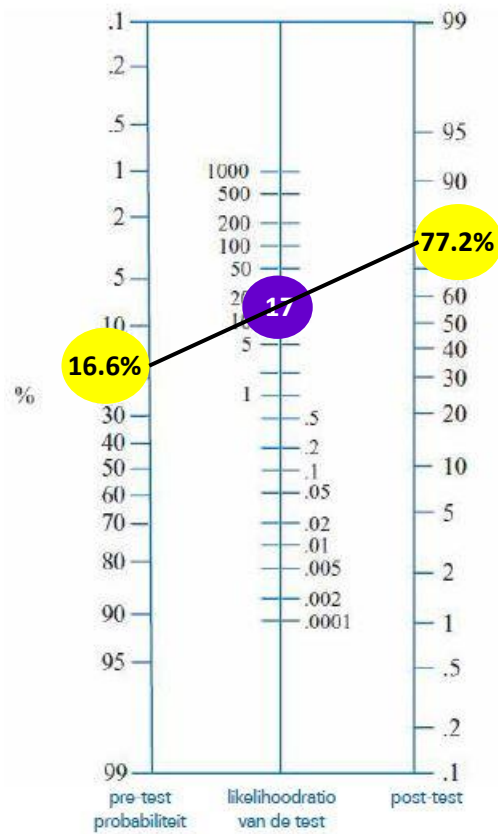
Figuur 14: LR's en hun interpretatie

LR interpretatie
1: geen klinisch nut
2-5 of 0.2-0.5: klein verschil, kan in specifieke situatie nuttig zijn
5-10 of 0.1-0.2: matig maar substantieel verschil in pretest-posttest probabiteit
>10 of <0.1: klinisch belangrijk verschil in pretest-posttestprobabiteit

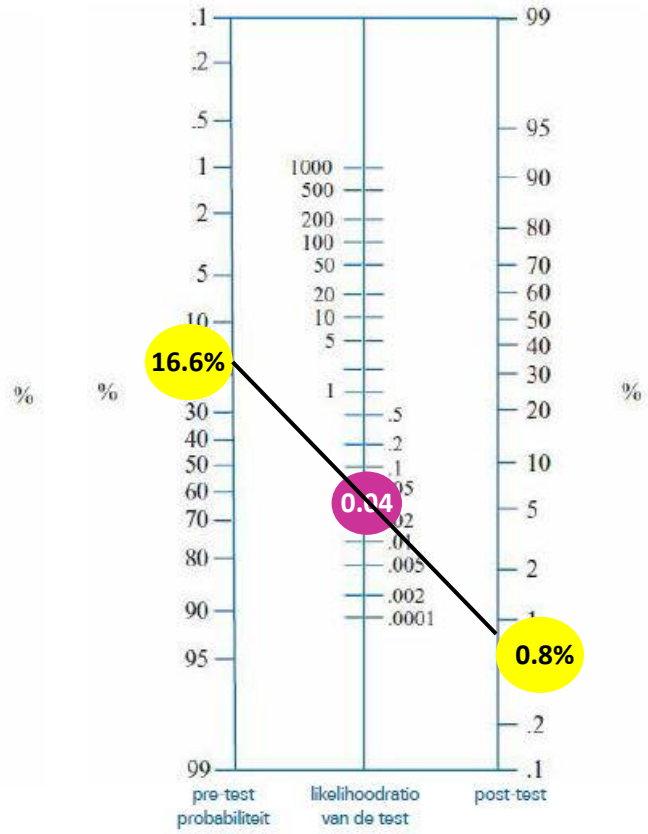
Posttestprobabiliteit

Als pretestprobabiliteit nemen we hier 16.6%, wat de prevalentie is van de ziekte binnen de gekozen populatie. M.b.v. de eerder vermelde formule kunnen we berekenen dat de posttestprobabiliteit voor een positief resultaat 77.2% bedraagt. De kans op een positief resultaat stijgt m.a.w. van 16.6% naar 77.2%, wat dus een sterk verdedigbaar resultaat vormt maar echter wel minder hoog is dan de posttestprobabiliteit die verkregen werd met de conventionele cTnT assays gebruik makende van één enkele cut-off van 30 ng/L. Op dezelfde manier kunnen we de posttestprobabiliteit voor een negatief resultaat berekenen. Deze bedraagt 0.8% (figuur 15). We verkrijgen hier geen 0% omdat we nu eenmaal enkele vals positieve resultaten hadden (namelijk 7 patiënten met AMI die onterecht naar huis werden gestuurd). Dit resultaat is echter sterk verdedigbaar gezien de gereduceerde kans veel groter is in vergelijking met het gebruik van één enkele cut-off voor hetzij cTnT assays, hetzij hs-cTnT assays. Voor de observatie zone hadden we een LR die rond de 1 lag. Wanneer we dit invullen in de formule zien we dat posttestprobabiliteit ongeveer hetzelfde blijft als de pretestprobabiliteit. Bij deze mensen levert de test dus weinig bijkomende informatie op (voor figuur 16).

Bij dit alles is de keuze van de populatie van groot belang. De prevalentie hangt hier immers van af, en voor elke andere pretestprobabiliteit zal er ook een andere posttestprobabiliteit zijn. Hier vertrekken we van een groep patiënten die zich presenteren met symptomen verdacht voor MI. We werken hier dus niet met gezonde controles.

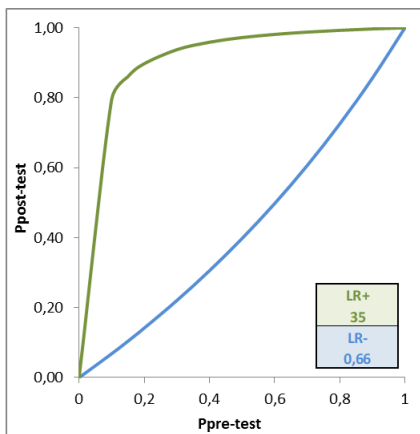


Posttestprobabiliteit voor de LR+.
 Fagan TJ. *Nomogram for Bayes Theorem.*
 N Engl J Med 1975; 293:257.



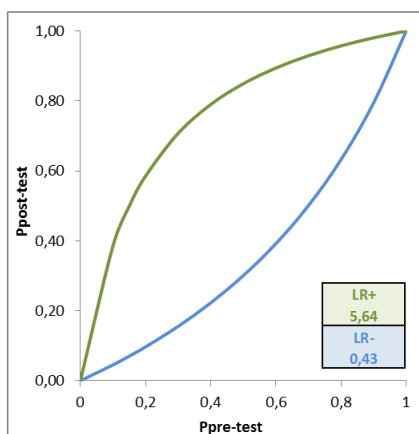
Posttestprobabiliteit voor de LR-.
 Fagan TJ. *Nomogram for Bayes Theorem.*
 N Engl J Med 1975; 293:257.

Figuur 15: posttestprobabiliteiten



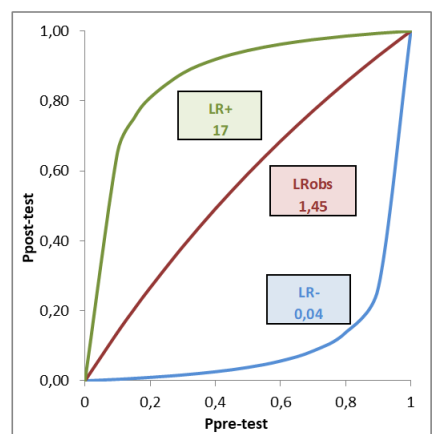
cTnT: cut-off op 30 ng/L

Als Ppre = 16.6%:
 Ppost voor LR+ = 87%
 Ppost voor LR- = 12%



Hs-cTnT: cut-off op 13 ng/L

Als Ppre = 16.6%:
 Ppost voor LR+ = 53%
 Ppost voor LR- = 8%



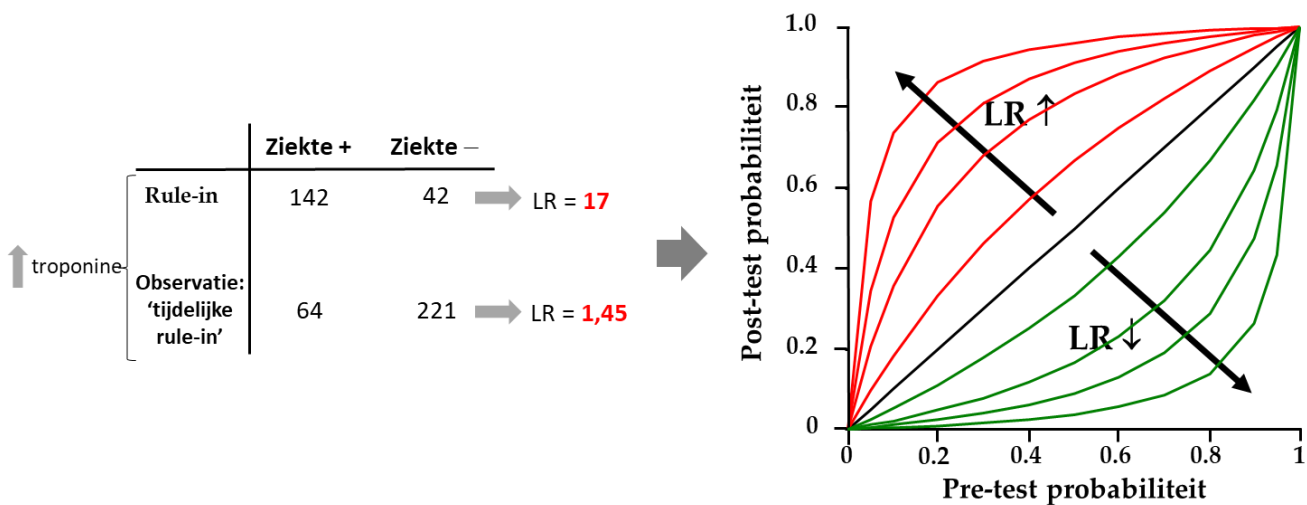
1h protocol

Als Ppre = 16.6%:
 Ppost voor LR+ = 77%
 Ppost voor LR- = 0.8%
 Ppost voor LRobs = 22%

Figuur 16: posttestprobabiliteiten: vergelijking tussen één enkele cut-off versus 1h-protocol

Bij voorgaande berekeningen hebben we met dichotome testresultaten gewerkt. Wanneer we echter te maken hebben met niet-dichotome testresultaten (dit wil zeggen dat een hoger testresultaat ook meer waarschijnlijkheid op ziekte zal betekenen dan een minder hoog testresultaat) kunnen we werken met meerdere

resultaatintervallen. Voor elk resultaatinterval kan een LR worden en m.b.v. de pretestprobabiliteit kan zo voor elk interval de posttestprobabiliteit uitgerekend worden (figuur 17).



Figuur 17: niet-dichotome testresultaten

3.2.2 Analytische problemen van het 1h protocol

Hs-cTnT assays zijn meer vatbaar dan cTnT assays voor analytische problemen doordat kleine verschillen van een groot belang kunnen zijn. UZ Brussel toont reeds aan dat het handhaven van het 1h protocol onder controle kan gehouden worden wanneer troponine bepalingen slechts op één enkel toestel worden uitgevoerd. Wat echter in een multimodaal systeem waar stalen van éénzelfde patiënt op verschillende modules wordt geanalyseerd? De absolute verandering van troponine na 1h mag absoluut niet te wijten zijn aan de bias tussen de verschillende systemen. In welke mate is dit haalbaar? Controlemateriaal zal op de verschillende toestellen een licht verschillende waarde opleveren en waar het analytisch criterium voor elke individuele module apart mogelijks wel gehaald wordt kan het zijn dat wanneer we het totaal analytisch systeem bekijken dit niet meer voldoet aan de criteria.

Wanneer we meerdere modules ter beschikking hebben wordt elke analytische module beschouwd als een analytisch subsysteem dat zich onafhankelijk gedraagt. Al deze verschillende analyzers kunnen geconnecteerd worden en samen een groot systeem vormen. Parallele testsystemen kunnen echter belangrijke analytische problemen opleveren. Omdat elke analytische module eigen imprecisie en bias karakteristieken heeft, zal de onzekerheid van een testresultaat vergroten als het specimen geëvalueerd kan worden op elk van de toestellen van het multimodaal systeem. Daardoor is een goed kwaliteitsmanagement van essentieel belang om te bepalen hoeveel verschil tussen de analytische modules getolereerd kan worden met tegelijk behoud van een acceptabel kwaliteitsniveau. De totale imprecisie van het analytisch systeem zal in functie zijn van de imprecisie van de individuele modules en de bias tussen de modules onderling. Bijgevolg moet de totale imprecisie van het analytisch systeem (CW_{as}) minder dan de helft bedragen dan de imprecisie van de individuele module (CV_w). Met behulp van deze formule (figuur 18) kan de totale CV van het systeem berekend worden. Onze vraag is hier: hoe groot moet de waakzaamheid zijn en valt dit uit te testen? [31]

Een vergelijkend voorbeeld met glucose:

Stel dat een laboratorium 3 analytische modules bezit die glucose kunnen testen. De ('within') biologische variatie voor glucose gerapporteerd door Ricos bedraagt $CV_w = 5,7\%$. Dit wil dus zeggen dat de CV van het totale systeem (CV_{as}) $< 0,5 * 5,7 = 2,85\%$. Elke module test 1/3 van de stalen voor glucose ($f_1 = f_2 = f_3 = 1/3$). De gemiddelde glucose concentraties voor de 3 modules gebaseerd op herhaald testen van kwaliteitscontroles bedraagt 115 mg/dL, 114 mg/dL en 120 mg/dL. De standaarddeviaties bedragen 3.0 mg/dL, 3,1 mg/dL en 3,1 mg/dL. Elke individuele module haalt voor de CV het doel van $< 2,85\%$ ($3,0/115*100= 2,6\%$ / $3,1/114*100=2,7\%$ / $3,1/120*100= 2,6\%$). Echter, wanneer we de formule toepassen op het totale analytisch systeem geeft dit $M_{as} = 116,3$ mg/dL, $SD_{as} = 4.0$ mg/dL en $CV_{as} = 3,5\%$ wat de toegestane CV overschrijdt. Deze overschrijding is te wijten aan de grootte van de bias tussen de verschillende modules.

Stel nu dat de verdeling tussen de toestellen niet gelijk is maar $f_1=0,5$, $f_2=0,4$ en $f_3=0,1$. De gemiddelde glucose concentraties voor de 3 modules bedragen respectievelijk 115 mg/dL, 116 mg/dL en 112 mg/dL. De standaarddeviaties bedragen 3.0 mg/dL, 2.9 mg/dL en 3.1 mg/dL. Individuele CV's bedragen op die manier 2,6%, 2,5% en 2,86%. In dit geval is $M_{as} = 115,1$ mg/dL, $SD_{as} = 3,2$ mg/dL en $CV_{as} = 2,76\%$. Hier wordt het doel dus wel gehaald. Meerdere analyzers gelinkt in een groot systeem zorgen voor een hogere doorstroom en TAT ('turnaround time') maar vragen tegelijk een stijgende waakzaamheid over de kwaliteit die instrumenten individueel leveren. [31]

$$M_{as} = \sum_i f_i m_i$$
$$SD_{as} = \sqrt{\sum_i f_i SD_i^2 + \sum_i f_i (M_i - M_{as})^2}$$
$$CV_{as}(\%) = 100 \left(\frac{SD_{as}}{M_{as}} \right)$$

Figuur 18: Formules om de CV van een systeem met meerdere modules te berekenen

In AZ Delta wordt momenteel slechts 1 toestel gebruikt voor de bepaling van dringend troponine. Echter, bij de geplande verhuis in 2019 zal er sprake zijn van 2 à 3 nieuwe immunochemische modules parallel naast elkaar (met uitbreiding tot 6 à 7). In welke mate zullen we de bepaling van lage concentraties troponine met verschillen van slechts 3ng/L onder controle kunnen houden en er zeker van zijn dat die kleine verschillen niet veroorzaakt worden door analytische fouten? Om dit te testen zullen we voor elk toestel een functionele gevoeligheidsbepaling opstarten met het maken van verdunningsreeksen om zo verschillende lage concentraties elk in tienvoud te bepalen en dit op elke analyzer. Indien de CVas niet zal worden gehaald zal een systeem uitgedokterd moeten worden waarbij stalen van éénzelfde patiënt automatisch altijd op dezelfde module terechtkomen.

Er zijn nog tal van andere bemerkingen die tevens aangepakt zullen moeten worden in de toekomst. Zo dringt er zich een probleem op wanneer we te maken krijgen met dalende concentraties troponine na 1h (negatieve veranderingen). Moeten artsen er dan vanuit gaan dat er wel een infarct is geweest maar dat de troponine al aan het normaliseren is, of zijn er andere verklaringen voor? Nog een moeilijkheid is van praktische aard. Hoe kunnen we dit protocol implementeren in de praktijk en hoe zal dit verwerkt worden in het informaticasysteem; etikettensysteem zal moeten aangepast worden, spoedverpleging zal stipt moeten werken, verschillende tubes moeten gemarkeerd worden,...

We kunnen concluderen dat op analytisch vlak nog veel onzekerheid rest over de haalbaarheid van het 1h protocol. Veel vragen blijven voorlopig nog onbeantwoord.

3.2.3 Meerwaarde van het 1h protocol

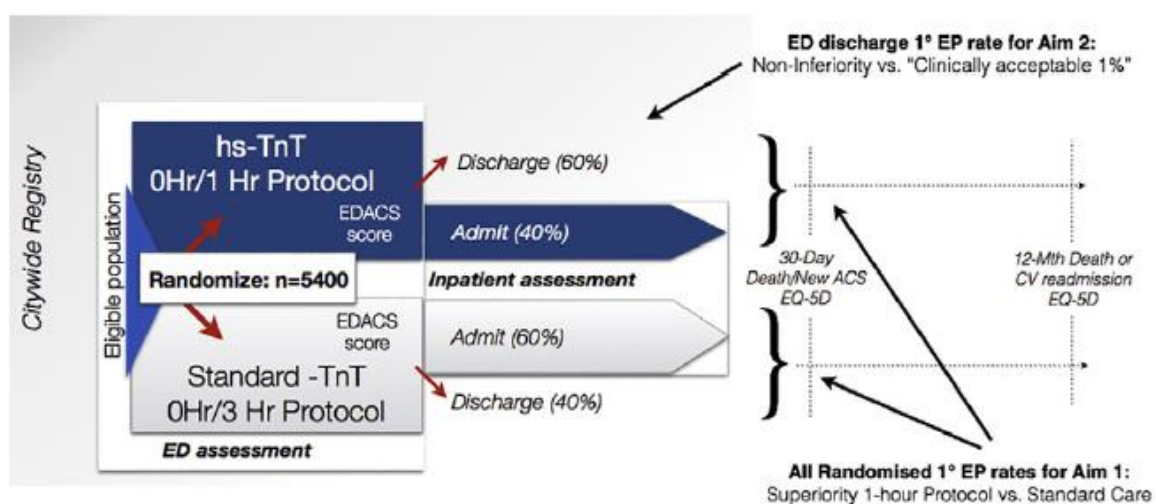
Effectiviteit

Zowel het 3h protocol als het 1h protocol hebben een vergelijkbare sensitiviteit en NPV (98-100%) voor MI (Roffi et.al. 2016). De PPV voor MI bij het 1h protocol wordt geschat tussen de 75-80% terwijl dit bij het 3h protocol niet wordt beschreven en afhankelijk is van de delta waarde.

De 'rule-out' voor het 3h protocol bedraagt 40% terwijl dit voor het 1h protocol tot 65% bedraagt.

Er is een verhoging in percentage patiënten die veilig vroegtijdig uit het ziekenhuis ontslaan kunnen worden bij het 1h protocol in vergelijking met het 3h protocol. (figuur 19). De 'rule-in' van dit 1h protocol is preciezer gedefinieerd dan in het 3h protocol wat een voordeel biedt in de begeleiding van deze moeilijk setting.

De effectiviteit, gekwantificeerd door het percentage van patiënten verdacht met een NSTEMI die correct geclassificeerd worden in de 'rule-out' dan wel in de 'rule-in' wordt geschat op 60% voor het 3h protocol en 75% voor het 1h protocol. De diagnostische accuraatheid van het 1h protocol lijkt dus beter te zijn dan het 3h protocol. [5-18-20-21-22-23-32]



Figuur 19: 3h protocol versus 1h protocol (Pendick et.al. 2017)

Om het 1h protocol zo optimaal mogelijk te maken is het belangrijk om de pretestprobabiliteit van elke individuele patiënt zo goed mogelijk in te schatten. Zo zal een patiënt met veel risicofactoren een hogere posttestprobabiliteit hebben dan een patiënt zonder cardiovasculaire risicofactoren. Daarbij is het belangrijk dat 'outcome' studies worden opgezet om in te schatten vanaf welke posttestprobabiliteit een behandeling te rechtvaardigen is. In plaats van het verbeteren van de test zelf ligt nu duidelijk de nadruk op het verbeteren van de interpretatie ervan.

Duidelijkheid

Een belangrijke meerwaarde van het 1h protocol is het scheppen van duidelijkheid. Er wordt geobjectiveerd: 63% wordt meteen uitgesloten en 14% wordt bevestigd in de diagnose van AMI. Dit creëert duidelijkheid waardoor

de diagnostische mist als het ware optrekt. Deze diagnostische klaarheid is niet altijd correct maar er zorgt wel voor een zekere duidelijkheid. Helaas zit ook 22% van de patiënten in observatiezone. Er wordt dus niet voor alle patiënten een antwoord voorzien. In het 3h protocol werd deze groep eveneens geobserveerd, dus kan dit eigenlijk niet als een nadeel ten opzichte van het huidige model worden beschouwd. De patiënten toegewezen aan de observatie zone blijven nood hebben aan zorgvuldige klinische evaluatie.

Snelheid

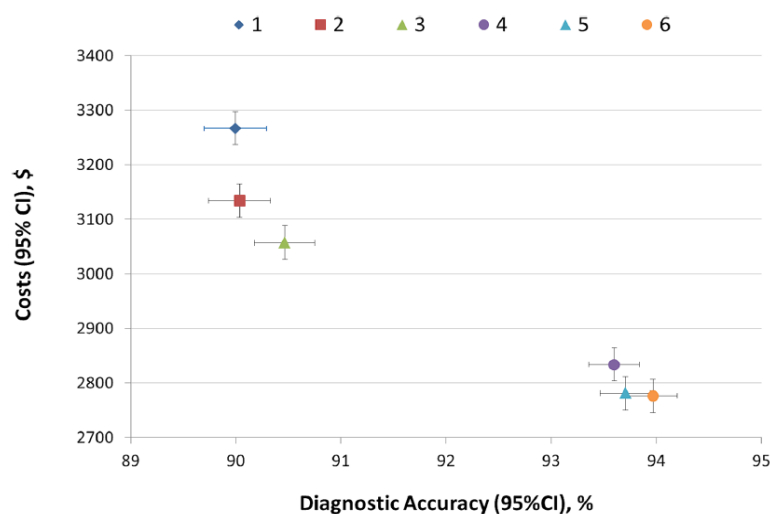
Een snelle en accurate diagnose is cruciaal in patiënten die zich aanmelden op de dienst Spoedgevallen met acute thoracale pijn / verdacht MI. De resultaten van de TRAPID-AMI study tonen aan dat de cardiale troponine T hs test van Roche een veilige en snelle diagnose biedt binnen een 1uur observatie tijd. Dit is sneller dan de conventionele diagnostische approach die gebruik maakt van de 3-6 uur observatietijd. Dit versneld diagnoseproces wordt ondersteund door de richtlijnen van 'the European Society of Cardiology' (ESC). [28]

Niet-invasieve aanpak

Er een nieuwe aanpak gehanteerd kunnen worden inzake de aanpak van een NSTEMI. Deze zou krachtig doch niet-invasief benaderd kunnen worden. De combinatie van het 1h protocol met een CT zou een krachtige aanpak kunnen vormen voor iemand die zich aanmeldt met pijn op de borst. Gebruik makende van data van een standaard CT kan een gepersonaliseerd 3D model gecreëerd worden dat de impact die blokkades hebben op de bloedflow kan analyseren. [14-33-34]

Kostenbatenanalyse

Omwille van de dure therapie en de grote omvang van de patiëntengroep die zich presenteert met symptomen van MI is correcte klinische beslissing van groot economisch belang. Aangezien een groot deel van de kosten gaat naar patiënten die uiteindelijk geen MI hebben is een snelle 'rule-out' van deze patiënten van groot belang om te verhinderen dat deze patiënten langdurig op de spoedgevallen verblijven of onnodige therapie zoals een coronarografie ondergaan. Een kostenbaten analyse werd reeds gemaakt in enkele studies en hs-cTn algoritmes lijken de kost te reduceren tot een gemiddelde kostenreductie die in sommige studies oploopt tot bijna 400 euro per patiënt in vergelijking met de standaard zorg. [21-35-36-37]



Figuur 19: kostenbaten analyse diagnostische algoritmes met 1-2-3: conventionele aanpak en 4-5-6: versnelde diagnostische algoritmes. (Jülicher et.al. 2017)

To do/ACTIONS

- 1) Studie zal opgestart worden:
 - a. Bevestigen meetbaarheid lage concentraties met een CV onder de 10%
 - b. Functionele gevoeligheidsbepaling voor al onze verschillende analyzers tot n=6 om te achterhalen of het 1h protocol haalbaar is in een multimodale setting

- 2) Studies zijn nodig om de 'outcome' te bestuderen om op die manier te kunnen inschatten welke posttestprobabiliteit voldoende hoog is om een behandeling te starten. Want belangrijker dan het verbeteren van de test zelf, is het verbeteren van de interpretatie ervan.