



QUIDEL®

Vorstellung Studie Triage True

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2020 THE AUTHOR(S), PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. THIS IS AN OPEN ACCESS ARTICLE UNDER THE CC BY-NC-ND LICENSE (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

VOL. 75, NO. 16, 2020

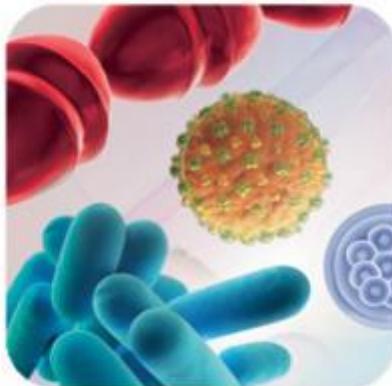
Early Diagnosis of Myocardial Infarction With Point-of-Care High-Sensitivity Cardiac Troponin I

Jasper Boeddinghaus, MD,^{a,b,c} Thomas Nestelberger, MD,^{b,c,e} Luca Koechlin, MD,^{a,b,c} Desiree Wussler, MD,^{a,b,c,d} Pedro Lopez-Ayala, MD,^{a,b} Joan Elias Walter, MD,^{a,b,d} Valentin Troester, MD,^{a,b} Paul David Ratmann, MD,^{a,b} Funda Seidel, MD,^{a,b} Tobias Zimmermann, MD,^{a,b,d} Patrick Badertscher, MD,^{a,b,c} Karin Wildi, MD,^{a,b,d} Maria Rubini Giménez, MD,^{b,c,d} Eška Potukova, MD,^{a,b,d} Ivo Strebel, MSc,^{b,d} Michael Freese, RN,^{b,d} Óscar Miró, MD,^{b,d} F. Javier Martín-Sánchez, MD,^{b,d} Damian Kowceki, MD,^{b,d} Dagmar I. Keller, MD,^b Daniele M. Guandolo, MD,^{a,b} Michael Christ, MD,^{b,c} Raphael Twerenbold, MD,^{a,b} Christian Mueller, MD,^{a,b} for the APACE Investigators

ABSTRACT

BACKGROUND Until now, high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) assays were mainly developed for large central laboratory platforms.

OBJECTIVES This study aimed to assess the clinical performance of a point-of-care (POC) hs-cTnI assay in patients



Methoden: Die APACE Studie

Advantageous **P**redictors of **A**cute **C**oronary Syndromes **E**valuation Study (APACE)

Allgemeine Informationen:

- Laufende internationale multi-zentrische Studie – **5 Länder - 11 Zentren**
- Start mit Rekrutierung von bis zu 9.000 Patienten in 2006
- Principal investigator **Prof. Dr. Christian Müller aus Basel, CH.**
- umfangreiche Probendatenbank - großer Zahl an Patientendaten - Blutproben verschiedener Entnahmezeitpunkte
- Follow-up Daten von Patienten über 2 Jahre



TriageTrue Studie:

- zufällige Auswahl von >1400 Patienten aus den verfügbaren Proben
- **1261** waren für die primäre Analyse nutzbar
- **Analyse aller verfügbaren Daten (EKG, klinisches Bild, hs-cTnT Werte,...) unabhängig von zwei Kardiologen**
- Sollten sie bei der finalen Diagnose uneinig sein, löst ein dritter den Patt auf.



Hintergrund bisher

- **hs-cTn Assays bisher** im Wesentlichen auf Zentrallabor-Plattformen beschränkt - **Großgeräte**
- hs-cTn Assays erlaubten die Entwicklung von beschleunigten Diagnosealgorithmen (accelerated diagnostic algorithms)
- Von der ESC empfohlene **0/3-h und 0/1h-Algorithmen** ausschließlich für **hoch-sensitive Troponin Assays gültig**

Studienziele – Vergleich hs-cTn Laborsystem vs. Triage True POCT

- Vergleich mit Roche Elecsys hs-cTnT und Abbott Architect hs-cTnI Assays:
Wie gut besteht der Triage True Test bei der Vorhersage eines akuten MI bei Präsentation in der Notaufnahme?
- Ist es möglich, für den TriageTrue Test einen Assay-spezifischen 0/1-h Algorithmus abzuleiten und zu validieren?

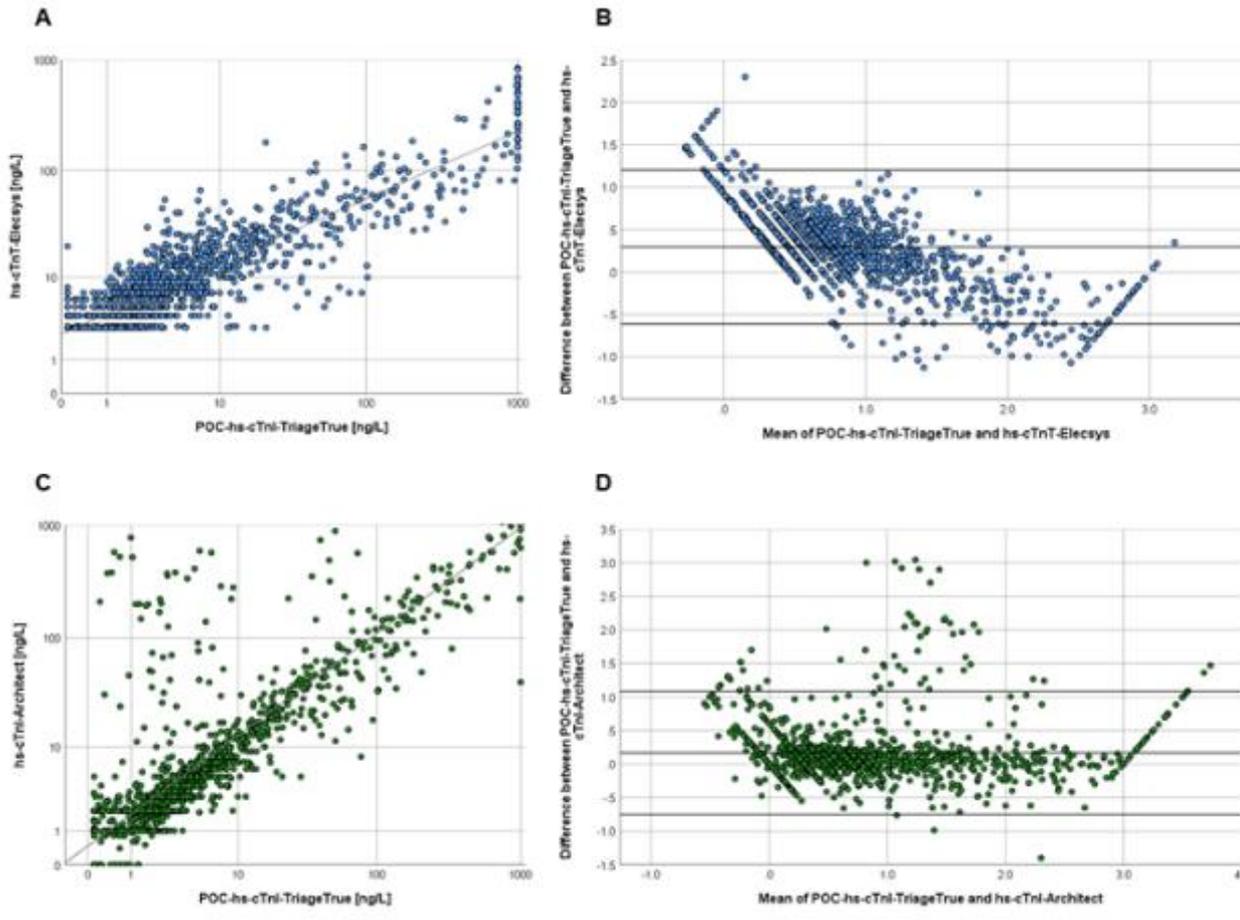
Vorgehen

1. Analyse - beide Kardiologen hatten nur **hs-cTnT-Elecsys (Roche)** Werte zur **Diagnosefindung**
2. Analyse - beide Kardiologen hatten nur **hs-cTnI-Architect (Abbott)** Werte zur **Diagnosefindung**
3. Analyse – Evaluation der **TriageTrue POCT (Quidel)** - Werte:
Wie gut konnten die hs-cTnI Ergebnisse vorhersagen, was die Kardiologen zuvor diagnostiziert hatten?



Ergebnis: Korrelation von Quidel TriageTrue POCT mit Labor-Assays

Analyse der Korrelation von Absolutwerten mit Roche und Abbott



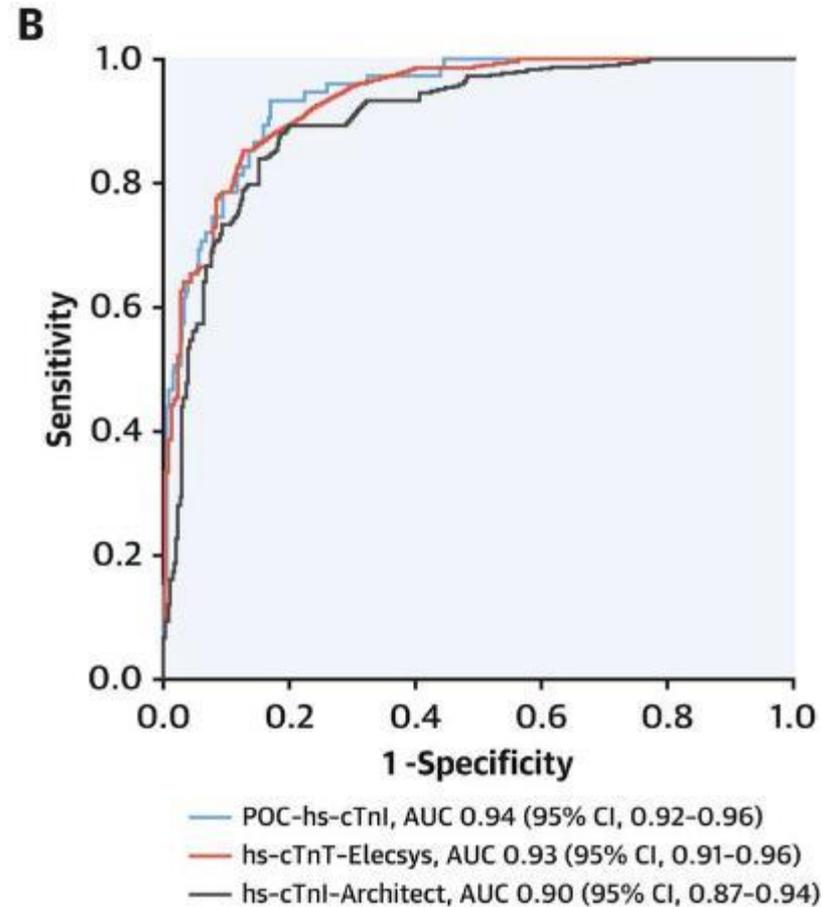
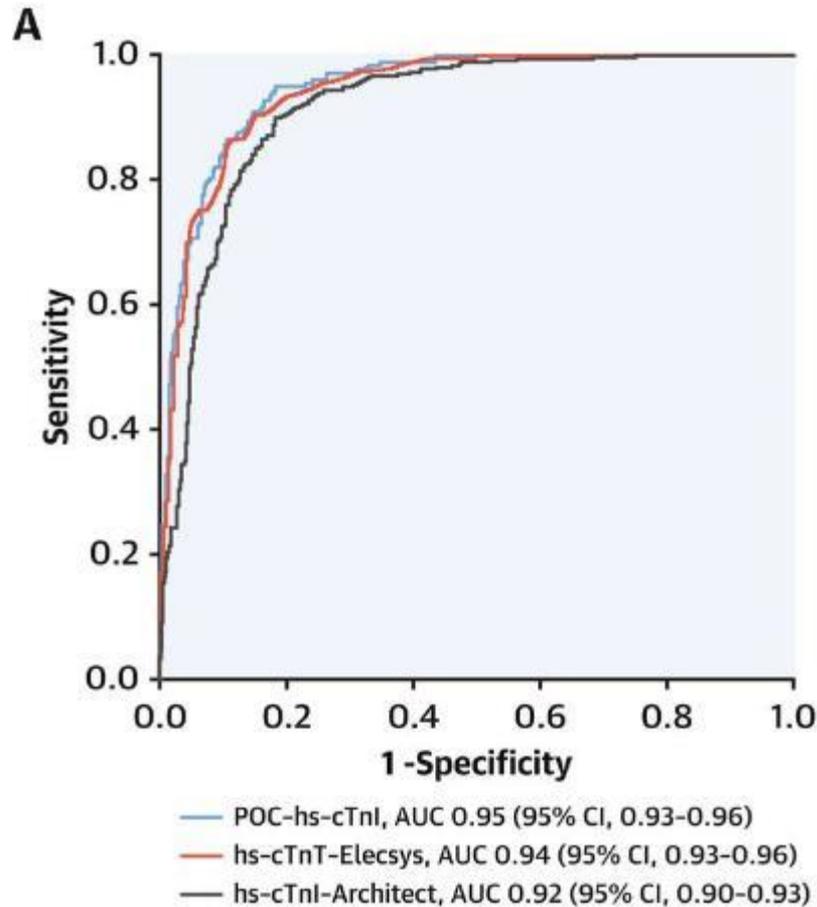
POC-hs-cTnI-TriageTrue Konzentrationen bei Präsentation in der Notaufnahme zeigen eine:

hohe Korrelation mit hs-cTnI-Elecsys
p = 0.829; p < 0.001

hohe Korrelation mit hs-cTnI-Architect
p = 0.844; p < 0.001

Supplemental Figure 12: Correlation and Bland-Altman plots for POC-hs-cTnI-TriageTrue, hs-cTnI-Elecsys, and hs-cTnI-Architect. Both axes show hs-cTnT/I concentrations on a logarithmic scale. (A) Correlation between POC-hs-cTnI-TriageTrue and hs-cTnI-Elecsys and (B) Bland-Altman plot. (C) Correlation between POC-hs-cTnI-TriageTrue and hs-cTnI-Architect and (D) Bland-Altman plot.

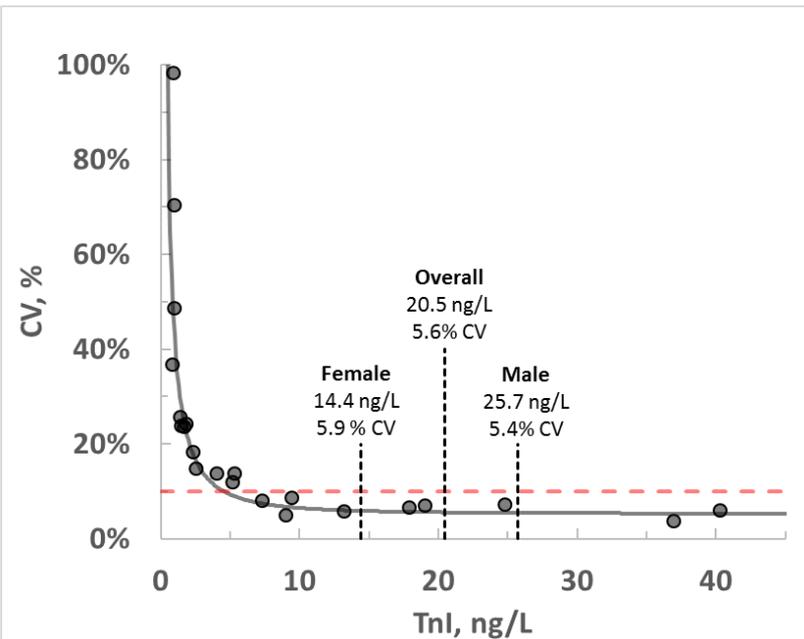
Quidel Triage True hochsensitives Troponin für POCT: Diagnostische Genauigkeit im Vergleich zu den Laborsystemen Roche und Abbott



Diagnostic Accuracy of hs-cTn Assays at Presentation for the Diagnosis of MI
Receiver-operating characteristic curves describing the diagnostic performance of the 3 high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) assays at presentation for the diagnosis of myocardial infarction (MI) in (A) all patients and (B) patients presenting early with chest pain onset within the last 3 h.
AUC = area under the curve; CI = confidence interval; cTnI (T) = cardiac troponin I (T); POC = point of care.

Quidel Triage True hochsensitives Troponin erfüllt IFCC – Vorgaben:

IFCC-Vorgabe an hochsensitive Troponine	Quidel Triage True hochsensitives Troponin für POCT
VK an der 99% Perzentile <10%	✓
geschlechtsspezifische cut offs verfügbar	✓
50% gesunden Bevölkerung werden oberhalb der LOD gemessen	✓



99th percentile URL	20.5 ng/l (overall)	14.4 ng/l (female) 25.7 ng/l (male)
CV @99th percentile URL	5.6 %	5.9 % (female) 5.4 % (male)
Limit of Quantitation 10%CV	6.2 ng/l (whole blood)	4.6 ng/l (plasma)
Limit of Quantitation 20%CV	2.8 ng/l (whole blood)	2.1 ng/l (plasma)
Limit of detection (LOD)	1.7 ng/l (whole blood)	1.5 ng/l (plasma)
Limit of blank (LOB)	0.6 ng/l (whole blood)	0.6 ng/l (plasma)
% normals > LOD	72 %*	

Supplemental Figure 1: Imprecision profile of the POC-hs-cTnI-TriageTrue assay with overall and sex-specific 99th percentile URLs and the respective coefficient of variation (CV). The horizontal dashed red line corresponds to CV of 10%. CV denotes coefficient of variation; TnI denotes Troponin I. (Courtesy of Quidel Corporation.)

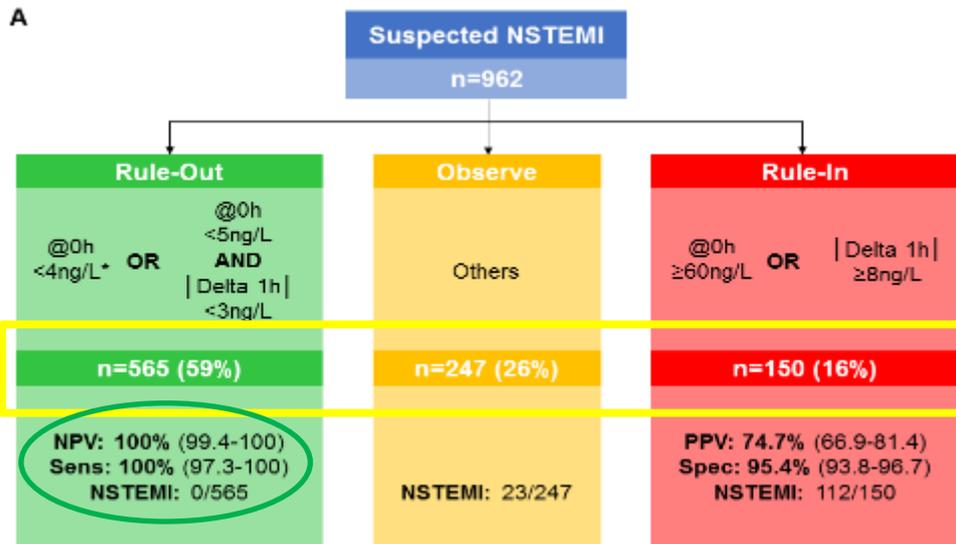
*Normals and analytical sensitivity have been evaluated with the same TriageTrue lot.



Systeme im Direktvergleich im 0/1-h Algorithmus:

bei 962 Patienten standen Werte von Roche, Abbott und Quidel zu Verfügung, die hierfür herangezogen wurden!

Quidel TriageTrue hs-cTnI



Direktes Rule out oder Rule in im 0/1-h Algorithmus

Quidel TriageTrue hs-cTnI Assay: 74%

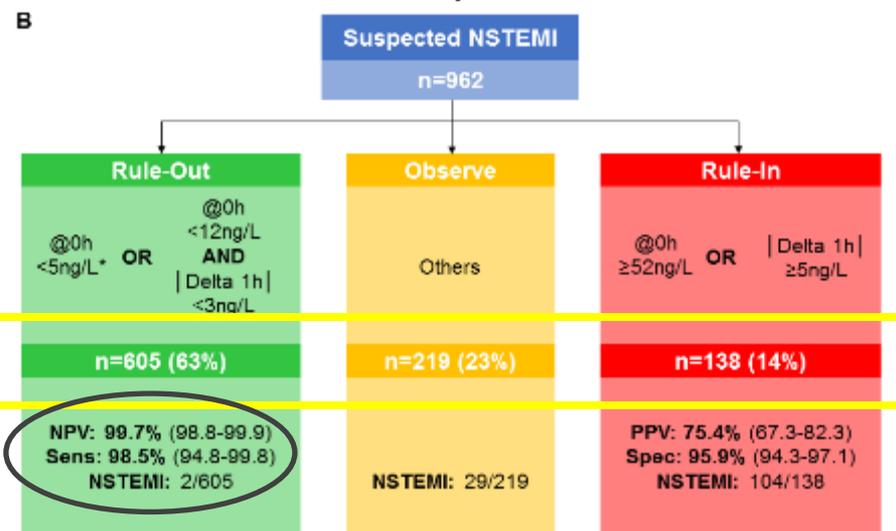
Roche Elecsys hs-cTnT Assay: 77%

Abbott Architect hs-cTnI Assay: 71%

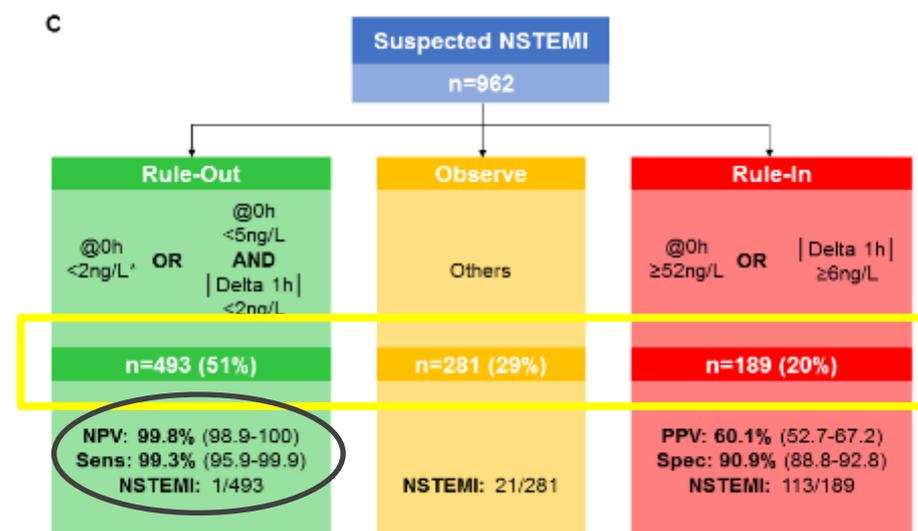
Supplemental Figure 8:

Direct Comparison of the POC-hs-cTnI-TriageTrue 0/1-h Algorithm (A) with the ESC hs-cTnT-Elecsys (B) and hs-cTnI-Architect (C) 0/1-h Algorithms Including hs-cTnT-Elecsys for Primary Final Adjudication

Roche Elecsys hs-cTnT



Abbott Architect hs-cTnI



CENTRAL ILLUSTRATION: Performance of the Point-of-Care High-Sensitivity Cardiac Troponin I TriageTrue Assay in Patients With Suspected Myocardial Infarction

1,261 Patients

With Suspected Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI)

Point-of-Care High-Sensitivity Cardiac Troponin I
Measured at 0 h and at 1 h

Triage by Single Cut-Offs

Direct Rule-Out	Direct Rule-In
At 0 h <3 ng/l	At 0 h >60 ng/l
45%	11%
NPV: 100% (99.4%-100%) Sens: 100% (98.0%-100%)	PPV: 76.8% (68.9%-83.6%) Spec: 97.1% (95.9%-98.0%)

Triage by 0/1-Hour Algorithm

Rule-Out	Observe	Rule-In
At 0 h <4 ng/l* OR At 0 h <5 ng/l AND Delta 1 h <3 ng/l	Others	At 0 h ≥60 ng/l OR Delta 1 h ≥8 ng/l
55%	26%	18%
NPV: 100% (98.8%-100%) Sens: 100% (95.9%-100%)	NSTEMI: 8%	PPV: 76.8% (67.2%-84.47%) Spec: 95.0% (92.5%-96.8%)

All-Cause Death of Patients Ruled-Out by the 0/1 h-Algorithm
0% at 30 Days and 1.6% at 2 Years of Follow-up

Boeddinghaus, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(10):1111-24.

Direktes Rule-out / Rule-in
für 56% aller Patienten
mit dem 0h - Wert möglich!

Rule-out /Rule-in
für 73% aller Patienten
im 0/1h - Algorithmus
mit Hinzunahme des 2. Wert möglich!

7 zentrale Ergebnisse

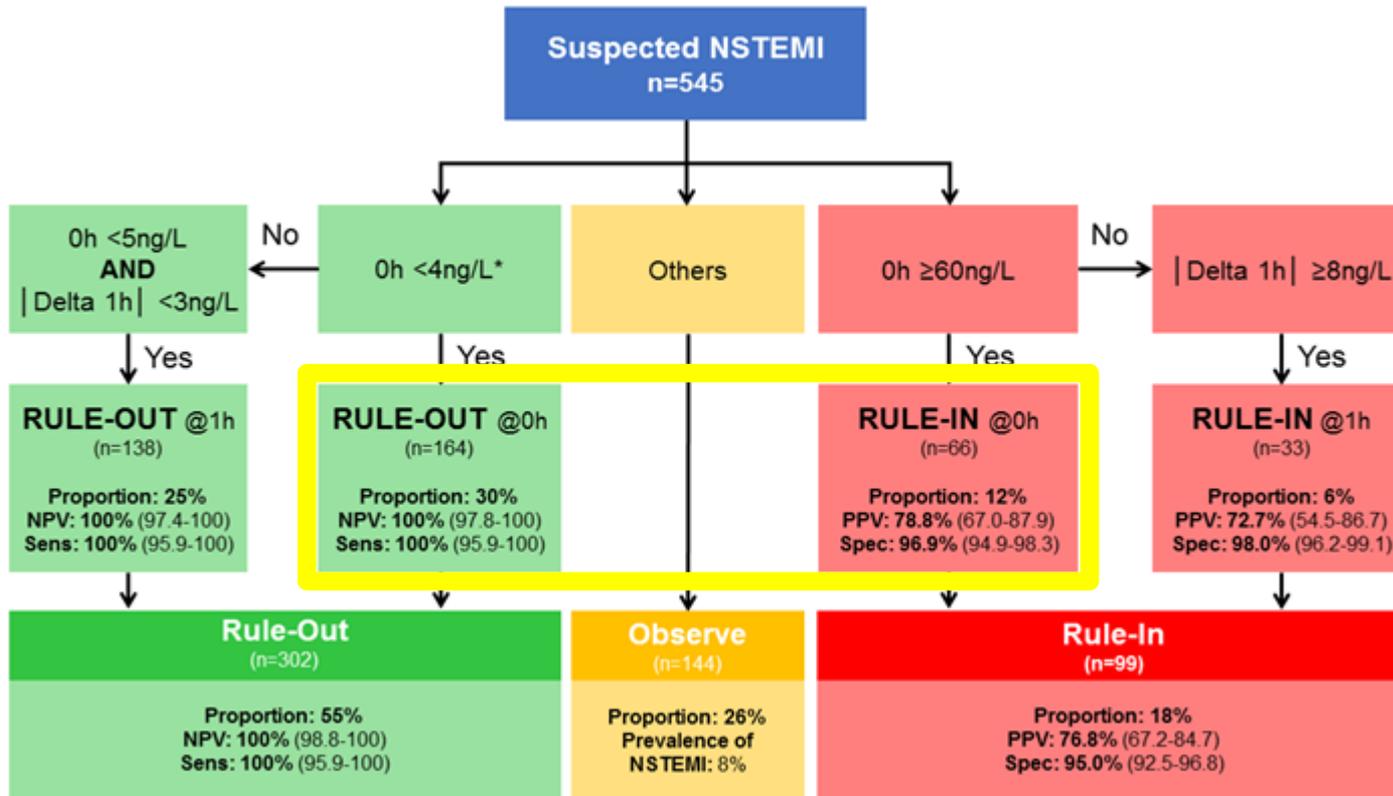
1. Erstens, die **diagnostische Genauigkeit** des POC-hs-cTnI TriageTrue Assays war **sehr hoch und mindestens vergleichbar** zu der von den best-validierten Labor-basierten hs-cTnT-Elecsys und hs-cTnIArchitect Assays.
2. Zweitens, ein niedrige **Single Cutoff** Konzentration von <3 ng/l identifizierte bei **nahezu der Hälfte der Patienten** zur Präsentation **ein niedriges Risiko mit einem NPV von 100%** (95% CI: 99.4% bis 100%). Kein Patient mit einem Index nicht–ST-Segment Hebungs-Myokardinfarkt wurde dabei übersehen.
3. Drittens, die Nutzung des POC-hs-cTnI-TriageTrue Assays erlaubte uns erfolgreich **einen POC-hs-cTnI TriageTrue 0/1-h Algorithmus abzuleiten...**
4. Viertens, die **Performance des POC-hs-cTnI-TriageTrue 0/1-h Algorithmus war vergleichbar** zu dem der etablierten, in Richtlinien empfohlenen 0/1-h Algorithmen und war auch vergleichbar zu deren Performance in früheren Studien (6,14). Allerdings ist die **höhere Effizienz** des POC-hs-cTnI TriageTrue 0/1-h **Algorithmus für die direkte Triage zu Rule-out oder Rule-in** ein Vorteil gegenüber des 0/1-h Algorithmen mit hs-cTnT-Elecsys und hs-cTnI-Architect Assays.
5. Fünftens, die **Gesamt-Effizienz** des neuen POC-hs-cTnI TriageTrue 0/1-h Algorithmus war hoch, da mit ihm **fast drei Viertel aller Patienten innerhalb einer Stunde entweder der Rule-out oder der Rule-in Zone zugeordnet** werden konnten und nur ein Viertel der Patienten in der Überwachungszone verblieben.
6. Sechstens, **diese Ergebnisse konnten bestätigt werden** durch eine Sensitivitätsanalyse unter Nutzung einer sekundären Adjudikation unter Berücksichtigung serieller hs-cTnI Architect Konzentrationen.
7. Siebtens, die kumulative Ereignisrate in Patienten, die mit dem 0/1-h Algorithmus der Rule-out Zone zugeordnet wurden, lag bei 0% für 30 Tage und bei 1,6% für 2 Jahre. **Dies unterstreicht weiter die Sicherheit einer frühen Entlassung aus der ZNA** mit folgender ambulanten Weiterbehandlung für die meisten als Rule-out klassifizierten Patienten, solange dies klinisch geeignet erscheint.

Backup



Quidel Triage True hs Troponin für POCT in der Validierungskohorte

Direktes Rule-out/Rule-in mit dem 0h - Wert

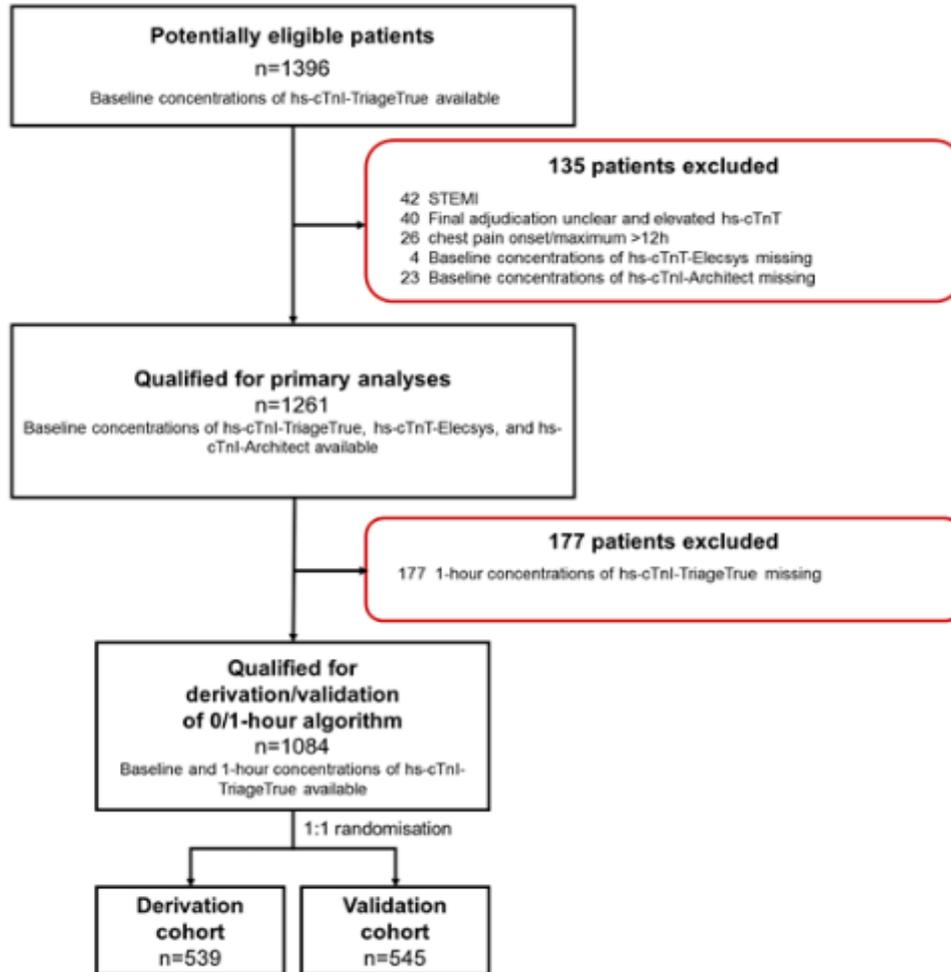


- **Mit einer einzigen hs-cTnI Konzentration** ist direktes Rule-in/Rule-out mit **nur einem 0h - Wert hocheffizient mit 42% der Patienten** in der Validierungs-Kohorte.
- Dieser Anteil ist deutlich höher als beim Roche hs-cTnT-Elecsys (25%) und Abbott hs-cTnI-Architect (22%)

Supplemental Figure 7B:
 Detailed Performance of the POC-hs-cTnI-TriageTrue 0/1-h Algorithm in the Validation Cohort
 According to the Final Adjudicated Diagnoses Including hs-cTnT-Elecsys. *If chest pain onset >3 h before presentation to the emergency department.

Methods: Die APACE Studie

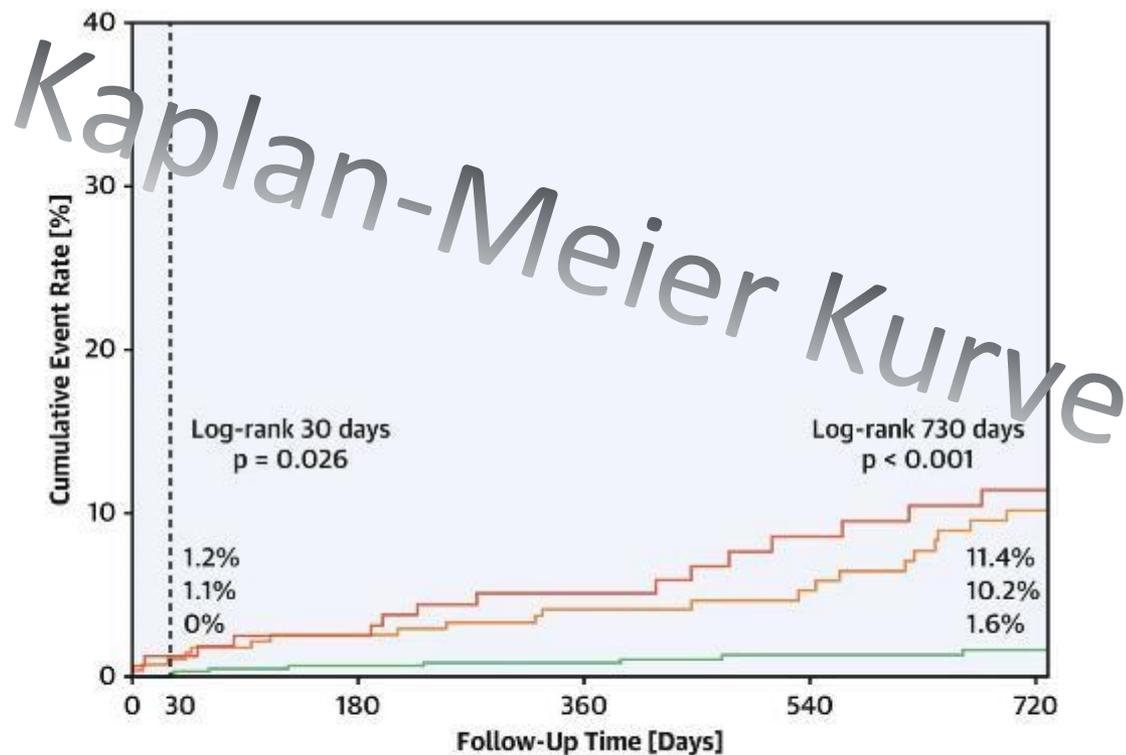
Für die TriageTrue Studie wurden >1400 Patienten zufällig aus den verfügbaren Proben ausgewählt – 1261 waren für die primäre Analyse nutzbar



Wie gut liegt der Triage True Test bei der Vorhersage eines akuten Myokardinfarkts bei Präsentation in der Notaufnahme vs Abbott und Roche?

Ist es möglich für den TriageTrue Test einen Assay-spezifischen 0/1-h Algorithmus abzuleiten und zu validieren?

Patienten - Prognose & Sicherheit



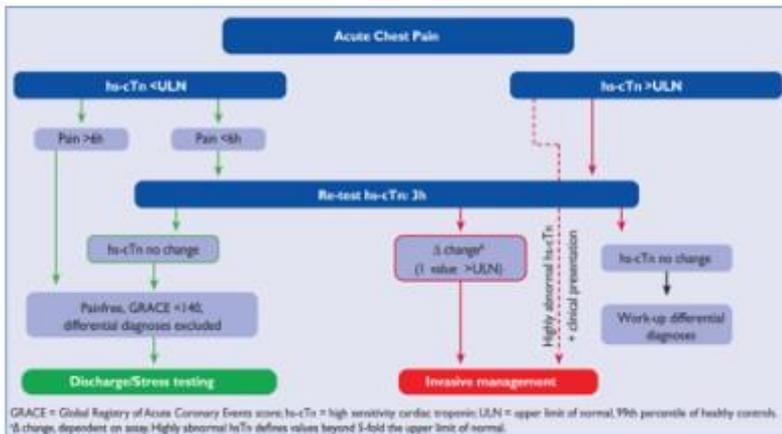
No. at Risk:

	0	30	180	360	540	720
Rule-Out	642	572	452	336	161	
Observe	280	254	203	154	71	
Rule-In	162	146	121	98	46	

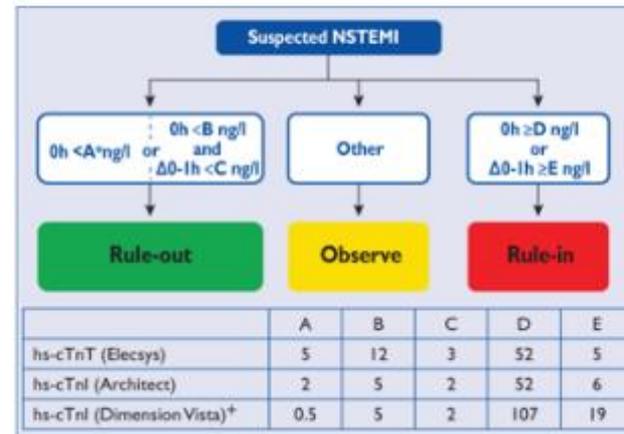
Cumulative Event Rates at 30 Days and 2 Years in Patients Classified According to the POC-hs-cTnI-TriageTrue 0/1-h Algorithm Kaplan-Meier curves depicting cumulative event rates within 30 days and at 2 years according to the triage decision provided by the POC-hs-cTnI 0/1-h algorithm. No. = number; other abbreviations as in Figure

Development and Validation of Accelerated Algorithms using hs-cTn

0 h/3 h rule-out algorithm of non-ST-elevation acute coronary syndromes using hs-cTn assays



0 h/1 h rule-in and rule-out algorithms using hs-cTn



2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC); Eur Heart J. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320

Latest IFCC Guidelines

- Am 99. Perzentilen OGW (Oberer Grenzwert) sollten hs-cTn Assays mit einer analytischen Ungenauigkeit von <10% VK messen.
- hs-cTn Assays sollten cTn Werte für mindestens 50% der gesunden Individuen oberhalb des Detektionslimits (LOD) messen können.
- Geschlechtsspezifische Werte für die 99. Perzentile sollten für Männer und Frauen etabliert werden.

The most important clinical advantage of the new, more-sensitive cTn assays is their ability to substantially reduce the initial “troponin-blind” interval in the first hours after MI onset and to allow novel, rapid strategies for the early rule-out or rule-in of MI.²

¹Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, et al. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. Clin Biochem 2015; 48: 201-203;
²Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction. Twirrenbold et al. Journal of the American College of Cardiology Aug 2017, 70 (8) 996-1012; DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.718

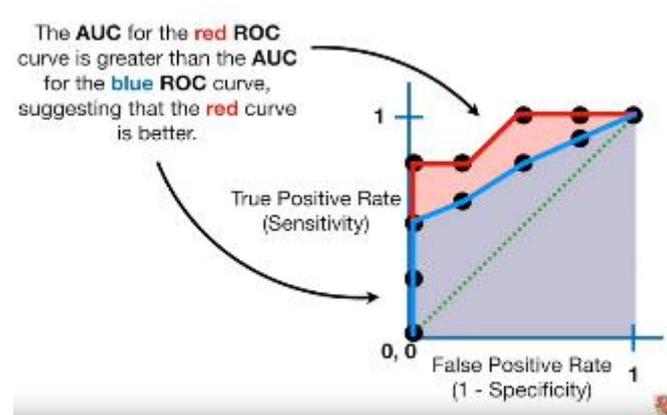
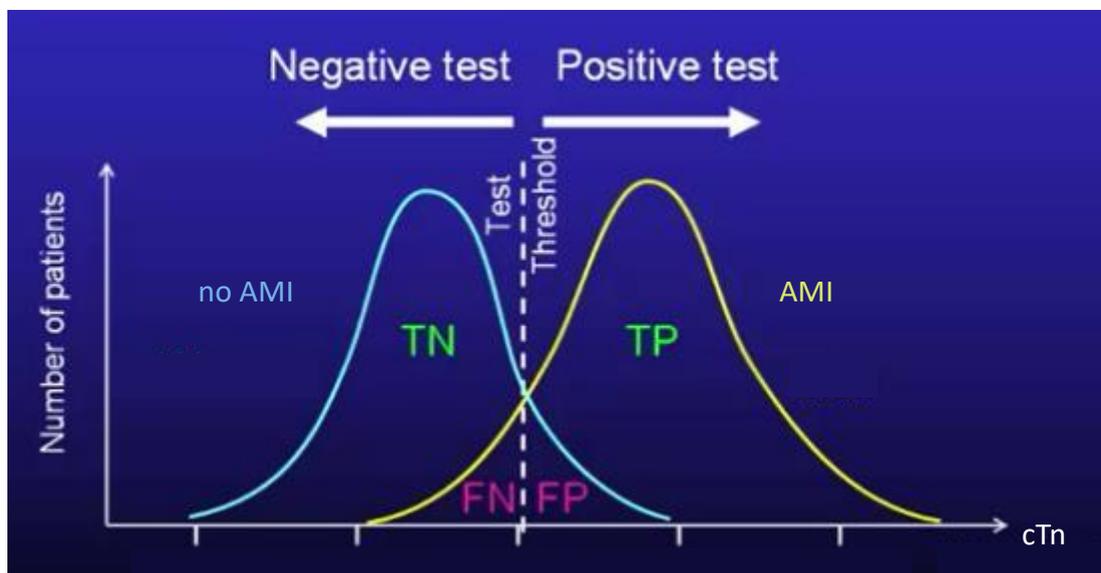
Diskussion der Ergebnisse: Diagnostische Genauigkeit

7 major findings:

1. First, the **diagnostic accuracy** of the POC-hs-cTnI TriageTrue assay was **very high and at least comparable to** that provided by the **best validated central laboratory-based hs-cTnT-Elecsys and hs-cTnI-Architect assays**.

Diagnostic Accuracy = Wie gut sagt ein Test eine spezifische Diagnose voraus (hier: AMI)?

Dies wird häufig durch die "Area under the curve" (AUC) in "Receiver-operating characteristic" (ROC) Kurven gezeigt



<https://www.youtube.com/watch?v=-J-RXMPLoal>
(Diagnostic Accuracy by Prof. R. Lawson, more medical)

Ausblick auf die Überlegenheit von POC hs-cTn Tests

Kommentare von Meinungsbildnern/Journalisten zur Studie in anderen Medien folgen der gleichen Logik:

- Morton Kern, MD (University of California, Irvine, and VA Long Beach Healthcare System), *“said that if these results hold up, he could see no reason to choose a lab-based high-sensitivity troponin assay over the POC alternative.”*
- Paul Collinson, MD (St. George’s University Hospitals NHS Foundation Trust, London, England), writing in an accompanying editorial, says that point-of-care testing *“has the potential to deliver significant impact on length of stay and therefore ED throughput if it is integrated within the clinical decision-making process and analytical sensitivity is comparable with that required for rapid rule-out algorithms.”*
- James Januzzi Jr, MD (Massachusetts General Hospital, Boston): *“These data are robust first and foremost but [also] are from a platform that people have a great deal of experience with. [Triage MeterPro] is a well-recognized device with a substantial amount of market penetration already,”* he said. *“What this means is that once they get regulatory approval this can be a widely available and widely applied test, which is I think good for patients and good for clinicians.”*

alle Kommentare aus:

<https://www.tctmd.com/news/first-point-care-hs-troponin-i-assay-matches-lab-based-tests>

