

REF		SYSTEM
07125933 190	100	MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Lietuvių

Paskirtis

Imunologinis kiekybinis in vitro tyrimas, skirtas augimo diferenciacijos faktoriaus-15 (angl. Growth Differentiation Factor-15, GDF-15) koncentracijos nustatymui žmogaus serume ir plazmoje.

Elecsys GDF-15 tyrimas yra naudojamas kaip pagalbinė priemonė stratifikuojant pacientų su ūminiais koronariniiais sindromais (ŪKS) ar lėtiniu širdies nepakankamumu (LŠN) riziką.

Elektrochemiluminescencinis imunologinis tyrimas (angl. electrochemiluminescence immunoassay-ECLIA) yra skirtas naudoti Elecsys ir **cobas e** imunologiniuose analizatoriuose.

Santrauka

GDF-15 yra transformuojančio augimo faktoriaus β (TGF- β) citokinų superšeimos narys.

GDF-15 koncentracija staigia didėja esant patologiniam ar fiziologiniam stresui, susijusiam su uždegimu, deguonies stoka, audinių pažeidimu ir remodeliacija, kurie stebimi sergant širdies ir kraujagyslių ligomis, taip pat kai kurių auglių ir nėštumo atvejais.^{1,2} Nustatyta, kad GDF-15 atsako iniciacija esant širdies pažeidimui pasižymi kardioprotekcinio poveikiu prieš išemijos/reperfuzijos pažeidimą.² GDF-15 koncentracija didėja atitinkamai didėjant širdies ir kraujagyslių ligų sunkumui: padidėjusi koncentracija serume nustatoma sergant štabilia vainikinių širdies kraujagyslių liga, ŪKS ir širdies nepakankamumu (ŠN).²

Augantys įrodymai rodo, kad GDF-15 koncentracija padeda prognozuoti blogas širdies ir kraujagyslių ligų išėitis, nepriklausomai nuo tradicinių rizikos veiksnių, tokių kaip buvęs miokardo infarktas (MI), amžius, padidėjusi širdies troponino T, N-galo pro B-tipo natriuretinio peptido ar didelio jautrumo C-reaktyvaus baltymo koncentracija. Padidėjusi GDF-15 koncentracija rodo didelę pacientų, sergančių ŪKS su ST pakilimu (STE-ACS),³ ŪKS be ST pakilimu (NSTEMI-ACS)^{4,5,6} ir ŠN mirties riziką.^{7,8} Didėsne GDF-15 koncentracija taip pat padeda identifikuoti NSTEMI-ACS sergančius pacientus su didesne MI^{4,6} ar insulto pasikartojimo rizika.⁶

Tyrimai rodo ryšį tarp padidėjusios GDF-15 koncentracijos ir mirties nuo insulto rizikos prieširdžių virpėjimo atveju.⁹ Buvo nustatyta, kad GDF-15 koncentracija nepriklausomai koreliuoja su sunkaus kraujavimo rizika pacientams su prieširdžių virpėjimu, vartojantiems geriamuosius antikoagulantus.⁹

GDF-15 suteikia papildomos prognostinės informacijos greta naudojamų klinikinių rizikos baltų sistemų. Pridėjus GDF-15 koncentraciją prie troponinų modifikuoto Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) balo, dar labiau pagerinamas 6-mėnesių mirtingumo nuo visų priežasčių ir nefatalaus MI pacientams su NSTEMI-ACS prognozavimas.¹⁰ GDF-15 koncentracija taip pat gali pagelbėti pasirenkant terapinių intervencijų taktiką: Pacientų su NSTEMI-ACS GDF-15 koncentracija atvirkščiai koreliuoja su ligoninėje mirtingumu ir padeda identifikuoti pacientus, kuriems naudingas intensyvus gydymo režimas.⁴ Padidėjusi GDF-15 koncentracija taip pat buvo susieta su didesne ŠN išsivystymo rizika po ŪKS epizodo.² Todėl GDF-15 koncentracija potencialiai leidžia identifikuoti pacientus su ŪKS, kuriems naudingas agresyvesnis gydymas, siekiant sumažinti su ŠN susijusias hospitalizacijas.

Tyrimo principas

Sluoksninės struktūros principas. Bendra tyrimo trukmė: 18 minučių.

- 1-oji inkubacija: Antigenas, esantis (35 μ L) mėginio, biotilintas monokloninis GDF-15-specifinis antikūnas ir monokloninis GDF-15-specifinis antikūnas, žymėtas rutenio kompleksu^{a)}, reaguoja, sudarydami sluoksninės struktūros kompleksą.
- 2-oji inkubacija: Pridėjus streptavidiną dengtų mikrodalelių, sąveikaujant biotinu ir streptavidinu, kompleksas prisijungia prie kietosios fazės.
- Reakcijos mišinys įsiurbiamas į matavimo kamerą, kurioje ant elektrodo paviršiaus magnetiniu būdu surenkamos mikrodalelės. Nesurištos medžiagos pašalinamos naudojant ProCell/ProCell M. Prie elektrodo prijungus elektros srovę skatinama chemiluminescencinė emisija, kurios dydis išmatuojamas fotodaugintuvu.

- Rezultatai nustatomi iš kalibravimo kreivės, kuri kiekvienam analizatoriui generuojama iš 2 taškų kalibravimo ir iš pagrindinės kreivės, pateikiamos su reagentų brūkšninio kodu.

a) Tris(2,2'-bipyridil)rutenio(II)-kompleksas (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagentai - darbiniai tirpalai

Ši reagentų stovo pakuotė yra pažymėta GDF-15.

- M Streptavidiną dengtos mikrodalelės (permatomas dangtelis), 1 buteliukas, 6.5 mL:
streptavidiną dengtos mikrodalelės 0.72 mg/mL; konservantas.
- R1 Anti-GDF-15-Ak~biotinas (pilkas dangtelis), 1 buteliukas, 8 mL:
biotilinti monokloniniai anti-GDF-15 antikūnai (pelės) 1.5 μ g/mL; fosfato buferis 95 mmol/L, pH 6.0; konservantas.
- R2 GDF-15-Ak~Ru(bpy)₃²⁺ (juodas dangtelis), 1 buteliukas, 8 mL:
monokloniniai anti-GDF-15 antikūnai (pelės), žymėti rutenio kompleksu 2.0 μ g/mL; fosfato buferis 95 mmol/L, pH 6.0; konservantas.

Atsargumo priemonės ir įspėjimai

Skirta naudoti in vitro diagnostikai.

Laikykites įprastų atsargumo priemonių, būtinų dirbant su visais laboratorijos reagentais.

Visos atliekos turi būti tvarkomos laikantis vietos reikalavimų.

Saugos duomenų lapas pateikiamas profesionaliems naudotojams paprašius.

Dirbdami su visų rūšių reagentais ir mėginiais (mėginiais, kalibratoriais ir kontrolinėmis medžiagomis) venkite putų susidarymo.

Reagentų paruošimas

Visi rinkinio reagentai paruošti naudojimui, jų negalima naudoti atskirai nuo rinkinio.

Visa informacija, reikalinga tinkamam tyrimo atlikimui, gali būti nuskaitoma nuo atitinkamo reagento brūkšninio kodo.

Laikymo sąlygos ir stabilumas

Laikyti 2-8 °C temperatūroje.

Neužšaldykite.

Laikykite Elecsys reagentų rinkinį **statmenai**, kad mikrodalelės būtų visiškai prieinamos prieš procedūrą atliekamo automatinio maišymo metu.

Stabilumas:	
neatidarius, 2-8 °C temperatūroje	iki nurodytos galiojimo datos
atidarius, 2-8 °C temperatūroje	12 savaičių
analizatoriuose	8 savaitės

Mėginių surinkimas ir paruošimas

Buvo patikrinti ir yra priimtini tik toliau išvardyti mėginiai.

Serumas surenkamas į standartinius mėgintuvėlius arba mėgintuvėlius su skiriančiuoju geliu.

Li-heparino, K₂-EDTA ir K₃-EDTA plazma.

Gali būti naudojami plazmos mėgintuvėliai su skiriančiuoju geliu.

Kriterijus: nuokrypis 0.9-1.1 + sankirtos taškas $\leq \pm 160$ pg/mL, koreliacijos koeficientas ≥ 0.95 .

Stabilus 6 dienas 15-25 °C temperatūroje, 8 dienas 2-8 °C temperatūroje, 12 mėnesių -20 °C (± 5 °C) temperatūroje. Užšaldyti tik vieną kartą.

Išvardintų rūšių mėginiai buvo tiriami, pasirinkus tyrimo metu rinkoje buvusius mėgintuvėlius, t.y. nebuvo patikrinti visų gamintojų mėgintuvėliai. Įvairių gamintojų mėginių surinkimo sistemose gali būti skirtingų medžiagų, kurios kai kuriais atvejais gali paveikti tyrimo rezultatus. Jei mėginius

Elecsys GDF-15



apdorojate pirminiuose mėgintuvėliuose (mėginių surinkimo sistemose), laikykitės mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Prieš atlikdami tyrimą, mėginius su nuosėdomis centrifuguokite.

Nenaudokite mėginių ir kontrolių, kurių stabilizavimui buvo naudotas azidas.

Užtikrinkite, kad mėginiai, kalibratoriai ir kontrolinės medžiagos prieš matavimą būtų 20-25 °C temperatūros.

Dėl galimo garavimo poveikio, mėginių, kalibratorių ir kontrolių matavimai analizatoriuose turėtų būti atlikti per 2 valandas.

Pateiktos medžiagos

Apie reagentus skaitykite skyriuje „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

Reikalingos (bet nepateikiamos) medžiagos

- REF 07125941190, CalSet GDF-15, skirtas 4 x 1.0 mL
- REF 04917049190, PreciControl Cardiac II, skirtas 2 x 2.0 mL
- REF 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL mėginių skiediklis
- Bendra laboratorijos įranga
- MODULAR ANALYTICS E170 arba **cobas e** analizatorius

Priedai, skirti **cobas e** 411 analizatoriui:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL sistemos buferis
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL matavimo kameros valymo tirpalas
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL plovimui skirtas vandens priedas
- REF 11933159001, Adapter for SysClean, adapteris
- REF 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 reakcijų indeliai
- REF 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pipetų antgaliai

MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 ir **cobas e** 602 analizatorių priedai:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L sistemos buferis
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L matavimo kameros valymo tirpalas
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 puodelių ProCell M ir CleanCell M paruošiamajam sušildymui prieš naudojimą
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL valymo tirpalas finalizavimo etapui ir praplovimui reagentų keitimo metu
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL matavimo sistemos valymo tirpalas
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 dėtuvių x 84 reakcijos indeliai ar pipetų antgaliai, atliekų maišeliai
- REF 03023150001, WasteLiner, atliekų maišeliai
- REF 03027651001, SysClean Adapter M, adapteris

Visų analizatorių priedai:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL sistemos valymo tirpalas

Tyrimas

Kad tyrimas būtų atliktas tinkamai, laikykitės šiame dokumente pateiktų analizatoriaus naudojimo instrukcijų. Specifines analizatoriui tyrimo instrukcijas skaitykite atitinkamame naudotojo vadove.

Mikrodalelės pakartotinai suspenduojamos automatiškai, prieš panaudojimą. Specifinius tyrimo parametrus nuskaitykite iš reagento brūkšninio kodo. Išimtiniais atvejais, kai neįmanoma nuskaityti brūkšninio kodo, įveskite 15-os ženklų skaitmenų seką.

MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 ir **cobas e** 602 analizatoriai: Reikia turėti PreClean M tirpalą.

Atvėsintus reagentus sušildykite iki maždaug 20 °C temperatūros ir įstatykite į analizatoriaus reagentų diską (20 °C). Venkite putų susidarymo. Sistema automatiškai reguliuoja reagentų temperatūrą ir buteliukų atidarymą/uždarymą.

Kalibravimas

Atsekamumas: Šis metodas buvo standartizuotas pagal svertą rekombinantinį GDF-15 arklio serume.

Kiekviename Elecsys reagentų rinkinyje yra etiketė su brūkšninio kodo, joje – konkreti tam tikros reagentų partijos kalibravimui reikalinga informacija. Numatytoji pagrindinė kreivė yra pritaikoma analizatoriui, naudojant atitinkamą CalSet.

Kalibravimo dažnis. kalibravimas turi būti atliekamas po vieną kartą su kiekviena reagentų partija, naudojant šviežią reagentą (t. y. praėjus ne daugiau nei 24 valandoms nuo reagentų rinkinio registravimo analizatoriuje). Kalibravimo atnaujinimas rekomenduojamas:

- po 12 savaičių, naudojant tos pačios partijos reagentus
- po 7 dienų (analizatoriuje naudojant tą patį reagentų rinkinį)
- pagal poreikį: pvz.: jei kokybės kontrolės rezultatai nepatenka į nurodytas ribas

Kokybės kontrolė

Kokybės kontrolei naudokite PreciControl Cardiac II.

Papildomai galima naudoti kitą tinkamą kontrolinę medžiagą.

Skirtingiems koncentracijų intervalams skirtos kontrolės turėtų būti atliekamos atskirai (kiekviena) bent kartą per 24 valandas, kai tyrimas yra naudojamas; vieną kartą - vienam reagentų rinkiniui, taip pat po kiekvieno kalibravimo.

Kontrolės intervalai ir apribojimai turėtų atitikti kiekvienos laboratorijos individualius reikalavimus. Gautos reikšmės turėtų patekti į nustatytas ribas. Kiekviena laboratorija turi numatyti korekcines priemones, kurių reiktų imtis, reikšmėms nepatekus į nustatytas ribas.

Vadovaukitės nustatytais valstybiniais ir vietiniais reikalavimais kokybės kontrolei užtikrinti.

Skaiciavimas

Analizatorius automatiškai apskaičiuoja kiekvieno mėginio analitės koncentraciją pg/mL.

Rezultatų interpretacija

Amžiaus didėjimas, aterosklerozė ir senėjimo procesai širdyje (pvz.: fibrozė) lemia širdies disfunkciją. Širdies disfunkcijos vystymasis ankstyvų stadijų metu yra individualus ir kliniškai besimptomis.^{11,12,13} Padidėjusi GDF-15 koncentracija dažniausiai nustatoma vyresnio amžiaus kliniškai sveikiems individams ir atspindi didėjančią širdies streso ir širdies ir kraujagyslių disfunkcijos dažnį.

GDF-15 reikšmės turi būti interpretuojamos kartu su medicinine anamneze, klinikiniais radiniais ir kita informacija (pvz.: instrumentiniais tyrimais, laboratoriniais radiniais, lydinčiais sutrikimais, gydymo efektais).

Apribojimai - poveikiai

Endogeninės medžiagos

Medžiaga	Tirta koncentracija
Bilirubinas	≤ 1129 μmol/L arba ≤ 66 mg/dL
Hemoglobinas	≤ 0.621 mmol/L arba ≤ 1000 mg/dL
Intralipidai	≤ 2000 mg/dL
Biotinas	≤ 287 nmol/L arba ≤ 70 ng/mL
Reumatoidinis faktorius	≤ 1200 IU/mL
IgG	≤ 65 g/L
IgM	≤ 10 g/L
IgA	≤ 16 g/L
Albuminas	≤ 70 g/L

Kriterijus: Vertės suradimas ± 80 pg/mL, kai GDF-15 koncentracija ≤ 800 pg/mL arba ± 10 %, kai koncentracija > 800 pg/mL iki 2000 pg/mL, arba ± 14 %, kai koncentracija > 2000 pg/mL.

Pacientams, gydomiems didelėmis biotino dozėmis (t.y. > 5 mg/parai), kraujo mėginių galima imti praėjus ne mažiau kaip 8 valandoms po paskutinės biotino dozės suvartojimo.

Didelės dozės „kablo“ efektas nepasireiškia, kai GDF-15 koncentracija yra iki 150000 pg/mL.

Vaistai

Buvo atlikti in vitro tyrimai su 16 dažniausiai naudojamų medikamentų. Poveikis tyrimui nebuvo nustatytas.

Elecsys GDF-15



Papildomai buvo ištirti šie širdį veikiantys vaistai. Poveikis tyrimui nebuvo nustatytas.

Specialūs širdį veikiantys vaistai

Vaistas	Tirta koncentracija mg/L
Karvedilolis	37.5
Klopidogrelis	75.0
Digoxin	0.25
Epinefrinas (adrenalinas)	0.37
Insulinas	0.84
Lidokainas	80.0
Lizinoprilis	10.0
Metilprednizolonas	7.50
Metoprololis	15.0
Nifedipinas	30.0
Fenprokumonas (Marcumar)	3.00
Propafenonas	300
Reteplazė	1.12
Simvastatinas	30.0
Spironolaktonas	75.0
Tolbutamidas	1500
Torazemidas	15.0
Verapamilis	120

Retais atvejais gali pasitaikyti trukdžių dėl ypač didelių specifinių tyrimo antikūnų, rutenio ar streptavidino antikūnų titrų. Šių trukdžių įtaką sumažina tam pritaikyta tyrimo procedūra.

Diagnozuojant, rezultatai visada turėtų būti vertinami kartu su paciento anamneze, fizinio ištyrimo duomenimis ir kitais radiniais.

Apribojimai ir reikšmių ribos

Matavimų ribos

400-20000 pg/mL (apibrėžiamos pagal nustatymo ribą ir pagrindinės kreivės maksimumą). Reikšmės, esančios žemiau nustatymo ribos, yra pateikiamos, kaip < 400 pg/mL. Reikšmės, esančios virš matavimų ribos, yra pateikiamos, kaip > 20000 pg/mL (arba iki 100000 pg/mL 5 kartus atskiestuose mėginiuose).

Matavimo reikšmių apatinės ribos

Tuščioji riba, nustatymo riba ir kiekybinio nustatymo riba

Tuščioji riba = 350 pg/mL

Nustatymo riba = 400 pg/mL

Kiekybinio nustatymo riba = 400 pg/mL

Tuščioji riba, aptikimo riba ir kiekybinio nustatymo riba buvo nustatyta pagal CLSI (Klinikinių ir laboratorinių standartų institutas, angl. Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 reikalavimus.

Tuščioji riba yra 95-osios procentilės vertė, gauta iš mėginių, kuriuose nebuvo analizuojamosios medžiagos $n \geq 60$ matavimų keliose nepriklausomose serijose. Tuščioji riba atitinka mažiausią koncentraciją, žemiau kurios tikimybė aptikti mėginius be analizuojamosios medžiagos yra 95 %.

Aptikimo riba yra nustatoma pagal tuščiąją ribą ir mažos koncentracijos mėginių standartinį nuokrypį. Nustatymo riba atitinka žemiausią analitės koncentraciją, kurią galima nustatyti (reikšmė virš tuščiojo matavimo ribos su 95 % tikimybe).

Kiekybinio nustatymo riba yra mažiausia analitės koncentracija, kurią galima atkurti išmatuoti, kai tarpinis variacijos koeficientas CV yra ≤ 20 %.

Skiedimas

Mėginiai, kurių GDF-15 koncentracija viršija matavimų ribą, gali būti skiedžiami su Diluent MultiAssay. Rekomenduojamas atskiedimo santykis yra 1:5 (nustatomas automatiškai MODULAR ANALYTICS E170 arba

cobas e analizatoriuose arba rankiniu būdu). Atskiesto mėginio koncentracija turi būti ≥ 3500 pg/mL.

Po rankiniu būdu atliekamo skiedimo rezultatą padauginkite iš skiedimo koeficiento.

Jei atskiedimas atliekamas analizatoriuje, programa automatiškai įvertina atskiedimą tada, kai apskaičiuojama mėginių koncentracija.

Tikėtinos reikšmės

Cirkuliuojanti GDF-15 koncentracija buvo nustatyta tiriant 739 kliniškai sveikų savanorių mėginius. Šie subjektai buvo nuo 20 iki 79 metų amžiaus ir gerai kliniškai apibūdinti. Visi subjektai neturėjo žinomų širdies rizikos veiksnių, simptomų ar anamnezės. Vyrai ir moterys buvo pasiskirstę tolygiai ir tarp jų nenustatyta jokių skirtumų.

Kiekviena laboratorija turėtų įvertinti tikėtinų reikšmių tinkamumą savų pacientų populiacijai ir, jei būtina, nustatyti savo rekomenduojamas reikšmes.

Normalių reikšmių grupės GDF-15 koncentracijų aprašomoji statistika yra pateikiama toliau esančioje lentelėje:

Amžius metai	N	Vidurkis pg/mL	SN pg/mL	Mediana pg/mL	95-oji procentilė pg/mL
20-< 30	127	514	273	429	831
30-< 40	120	564	223	500	852
40-< 50	125	660	266	614	1229
50-< 60	119	807	285	757	1466
60-< 70	122	937	306	866	1476
≥ 70	126	1187	547	1060	2199

GDF-15 reikšmės, sergant širdies ir kraujagyslių ligomis

Pacientų su LŠN rizikos stratifikacija pagal GDF-15

Buvo pradėtas klinikinių charakteristikų tyrimas, atliktas tiriant HF ACTION subtyrimo mėginius^{14,15}, kurio metu siekta įvertinti GDF-15 kaip prognostinį rizikos veiksnį ir palyginti jo charakteristikas su kitais prognostiniais veiksniais. Pirminė vertinamoji baigtis buvo mirtis nuo visų priežasčių. Antrinės vertinamosios baigtys buvo mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) ir hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo (SN). Buvo sukurti hierarchiniai Cox proporciniai rizikos modeliai, kuriuose kiekvienai vertinamai baigčiai buvo pridėtos kovariantės. Buvo naudotos šios kovariantės: Demografiniai (Dem): amžius, lytis, rasė, KMI (kūno masės indeksas) rūkymas; Klinikiniai parametrai (Clin): etiologija, NYHA klasė ≥ 3 , išmetimo frakcija, aldosterono antagonistai, AKFI/ARB (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai/angiotenzino II receptorių blokatoriai), kilpiniai diuretikai, beta blokatorių dozė, hipertenzija, diabetas, širdies susitraukimų dažnis, natriis ir glomerulų filtracijos greitis (GFG); Biožymenys: NT-proBNP, hsTnT. Iš viso į analizę buvo įtraukta 910 pacientų, kurie buvo sekti 4 metus.

GDF-15 koncentracijos koreliacija su pacientų, sergančių LŠN, NYHA klasifikacija

Didesnė GDF-15 koncentracija (pg/mL) koreliuoja su didesne NYHA klasifikacija:

	NYHA funkcinė klasė		
	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
N* (%)	569 (62.5)	329 (36.2)	12 (1.3)
Vidurkis (pg/mL)	1958	2712	5619
SN (pg/mL)	2000	2503	5559
Mediana (pg/mL)	1425	1985	3231
5-oji procentilė (pg/mL)	527	615	648
95-oji procentilė (pg/mL)	5151	6956	≥ 20000

*Bendras (N) subtyrimo imties dydis $n = 910$. Nebuvo nei vieno NYHA I paciento.

log2-transformuotos GDF-15 koncentracijos ryšys su mirtingumu nuo visų priežasčių individualiai ir pridėjus kovariantes

Elecsys GDF-15

Atlikus Cox proporcinės rizikos santykio (angl. hazard ratio, HR) analizę adaptuotą Dem, Clin ir biožymenims, nustatyta, kad GDF-15 nepriklausomai prisideda prie mirtingumo nuo visų priežasčių rizikos prognozavimo:

Modelis	log2-transformuotos GDF-15 koncentracijos HR (95 % CI)*	p-reikšmė	C-statistika 95 % CI
Tik GDF-15	1.96 (1.70, 2.26)	< 0.0001	0.718 (0.672, 0.763)
GDF-15 + Dem	1.87 (1.58, 2.21)	< 0.0001	0.725 (0.679, 0.771)
GDF-15 + Dem + Clin	1.69 (1.39, 2.07)	< 0.0001	0.743 (0.700, 0.787)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP	1.38 (1.11, 1.72)	0.0042	0.769 (0.728, 0.810)
GDF-15 + Dem + Clin + hsTnT	1.55 (1.25, 1.92)	< 0.0001	0.752 (0.709, 0.795)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.34 (1.07, 1.69)	0.0120	0.771 (0.729, 0.812)

*CI = pasikliautinis intervalas

log2-transformuotos GDF-15 koncentracijos ryšys su mirtingumu nuo ŠKL individualiai ir pridėjus kovariantes

Atlikus Cox proporcinės rizikos santykio (angl. hazard ratio, HR) analizę adaptuotą Dem, Clin ir biožymenims, nustatyta, kad GDF-15 nepriklausomai prisideda prie mirtingumo nuo ŠKL rizikos prognozavimo:

Modelis	log2-transformuotos GDF-15 koncentracijos HR (95 % CI)	p-reikšmė	C-statistika 95 % CI
Tik GDF-15	2.10 (1.77, 2.48)	< 0.0001	0.731 (0.677, 0.785)
GDF-15 + Dem	2.01 (1.64, 2.46)	< 0.0001	0.747 (0.693, 0.801)
GDF-15 + Dem + Clin	1.84 (1.44, 2.34)	< 0.0001	0.787 (0.741, 0.834)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP	1.48 (1.14, 1.94)	0.0038	0.810 (0.766, 0.854)
GDF-15 + Dem + Clin + hsTnT	1.71 (1.32, 2.21)	< 0.0001	0.793 (0.747, 0.838)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.47 (1.12, 1.95)	0.0063	0.810 (0.766, 0.854)

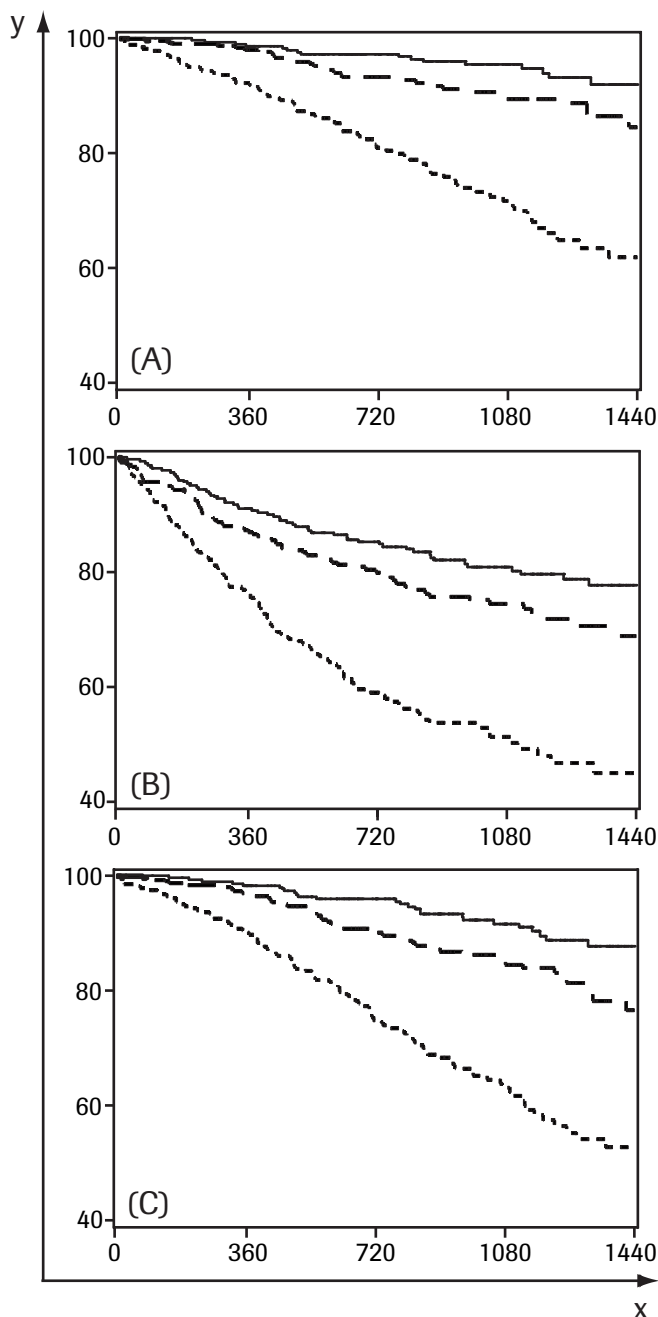
log2-transformuotos GDF-15 koncentracijos ryšys su hospitalizacija dėl LSN individualiai ir pridėjus kovariantes

Atlikus Cox proporcinės rizikos santykio (angl. hazard ratio, HR) analizę adaptuotą Dem, Clin ir biožymenims, nustatyta, kad GDF-15 nepriklausomai prisideda prie hospitalizacijos dėl LSN rizikos prognozavimo:

Modelis	log2-transformuotos GDF-15 koncentracijos HR (95 % CI)	p-reikšmė	C-statistika 95 % CI
Tik GDF-15	1.59 (1.41, 1.80)	< 0.0001	0.639 (0.599, 0.680)
GDF-15 + Dem	1.69 (1.47, 1.94)	< 0.0001	0.688 (0.653, 0.723)
GDF-15 + Dem + Clin	1.50 (1.26, 1.79)	< 0.0001	0.725 (0.690, 0.759)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP	1.23 (1.02, 1.48)	0.0341	0.756 (0.725, 0.787)
GDF-15 + Dem + Clin + hsTnT	1.40 (1.17, 1.68)	0.0003	0.734 (0.700, 0.768)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.20 (0.99, 1.46)	0.0591	0.758 (0.727, 0.789)

Šie rezultatai rodo, kad GDF-15 suteikia svarbios nepriklausomos prognostinės informacijos apie pacientus, sergančius ŠN, 4 metų periodui. Buvo sukurti panašūs modeliai naudojant kategorizuotas GDF-15 koncentracijas, siekiant nustatyti ribines reikšmes, atskiriančias pacientus su didele, vidutine ir maža mirtingumo nuo visų priežasčių ir ŠKL bei hospitalizacijos dėl LSN rizika. Sukūrus du binarinius GDF-15 faktorius naudojant suapvalintas teriles 1200 pg/mL ir 2300 pg/mL kaip ribines reikšmes, t.y. palyginus mažas koncentracijas su vidutinėmis/didelėmis GDF-15 koncentracijomis ir mažas/vidutines koncentracijas su didelėmis GDF-15 koncentracijomis, dviejuose atskiruose modeliuose, nustatyti tokie HR: 3.10 (≥ 1200 pg/mL) ir 3.40 (≥ 2300 pg/mL) **mirtingumui nuo visų priežasčių**, **mirtingumui nuo ŠKL** HR buvo 3.55 (≥ 1200 pg/mL) ir 3.81 (≥ 2300 pg/mL), o **hospitalizacijai dėl LSN** HR buvo 2.06 (≥ 1200 pg/mL) ir 2.50 (≥ 2300 pg/mL).

Panašaus modelio su trimis GDF-15 kategorijomis (maža, vidutinė ir didelė) metu nustatyti tokie HR: **mirtingumui nuo visų priežasčių** (žr. A kreivę) HR buvo 1.81 (vidutinė vs. maža) ir 4.72 (didelė vs. maža), **mirtingumui nuo ŠKL** (žr. B kreivę) HR buvo 1.95 (vidutinė vs. maža) ir 5.55 (didelė vs. maža), o **hospitalizacijai dėl LSN** (žr. C kreivę) HR buvo 1.38 (vidutinė vs. maža) ir 2.94 (didelė vs. maža).



x = dienos
y = (A) % be mirties nuo visų priežasčių
(B) % be mirties nuo ŠKL
(C) % be hospitalizacijos dėl LSN

—: < 1200 pg/mL
- - : 1200-2299 pg/mL
... : ≥ 2300 pg/mL

Pacientų su ūKS be ST pakilimo (NSTEMI) rizikos stratifikacija pagal GDF-15

Buvo pradėtas klinikinių charakteristikų tyrimas, naudojant mėginius iš biožymenų subtyrimo MERLIN TIMI 36¹⁶, su NSTEMI pacientais, siekiant įvertinti GDF-15 kaip prognostinį rizikos veiksnį ir palyginti jo charakteristikas su kitais rizikos veiksniais. Pirminė vertinamoji baigtis buvo mirtingumas nuo visų priežasčių, o antrinės vertinamosios baigtys buvo mirtingumas nuo ŠKL ir mirties nuo ŠKL/miokardo infarkto (MI) kompozitas.

Buvo sukurti hierarchiniai Cox proporciniai rizikos modeliai, kuriuose kiekvienai vertinamajai baigčiai buvo pridėtos kovariantės. Buvo naudotos šios kovariantės: Demografiniai (Dem): amžius, lytis, KMI (kūno masės indeksas) ir rūkymas; Klinikiniai parametrai (Clin): eGFG, ŠN anamnezė ir TIMI rizikos balas; Biožymenys: NT-proBNP, hsTnT. Iš viso į analizę buvo įtraukta 4330 pacientų, kurie buvo sekti vidutiniškai 1 metus.

log2-transformuotos GDF-15 koncentracijos ryšys su mirtingumu nuo visų priežasčių individualiai ir pridėjus kovariantes
Atlikus Cox proporcinės rizikos santykio (angl. hazard ratio, HR) analizę adaptuotą Dem, Clin ir biožymenims, nustatyta, kad GDF-15 nepriklausomai prisideda prie mirtingumo nuo visų priežasčių rizikos prognozavimo:

Modelis	log2-transformuotos GDF-15 koncentracijos HR (95 % CI)	p-reikšmė	C-statistika 95 % CI
Tik GDF-15	2.503 (2.209, 2.836)	< 0.0001	0.7397 (0.7061, 0.7732)
GDF-15 + Dem	2.109 (1.824, 2.439)	< 0.0001	0.7589 (0.7265, 0.7913)
GDF-15 + Dem + Clin	1.899 (1.614, 2.235)	< 0.0001	0.7823 (0.7513, 0.8132)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP	1.462 (1.223, 1.749)	< 0.0001	0.8190 (0.7913, 0.8468)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.475 (1.233, 1.764)	< 0.0001	0.8195 (0.7914, 0.8476)

log2-transformuotos GDF-15 koncentracijos ryšys su mirtingumu nuo ŠKL individualiai ir pridėjus kovariantes

Atlikus Cox proporcinės rizikos santykio (angl. hazard ratio, HR) analizę adaptuotą Dem, Clin ir biožymenims, nustatyta, kad GDF-15 nepriklausomai prisideda prie mirtingumo nuo ŠKL rizikos prognozavimo:

Modelis	log2-transformuotos GDF-15 koncentracijos HR (95 % CI)	p-reikšmė	C-statistika 95 % CI
Tik GDF-15	2.457 (2.151, 2.806)	< 0.0001	0.7333 (0.6974, 0.7693)
GDF-15 + Dem	2.071 (1.774, 2.418)	< 0.0001	0.7576 (0.7228, 0.7923)
GDF-15 + Dem + Clin	1.784 (1.498, 2.125)	< 0.0001	0.7898 (0.7574, 0.8223)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP	1.373 (1.133, 1.665)	0.0012	0.8231 (0.7940, 0.8523)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.386 (1.143, 1.681)	0.0009	0.8247 (0.7953, 0.8542)

log2-transformuotos GDF-15 koncentracijos ryšys su mirtingumo nuo ŠKL/MI kompozitu individualiai ir pridėjus kovariantes

Atlikus Cox proporcinės rizikos santykio (angl. hazard ratio, HR) analizę adaptuotą Dem, Clin ir biožymenims, nustatyta, kad GDF-15 nepriklausomai prisideda prie mirtingumo nuo ŠKL/MI kompozito rizikos prognozavimo:

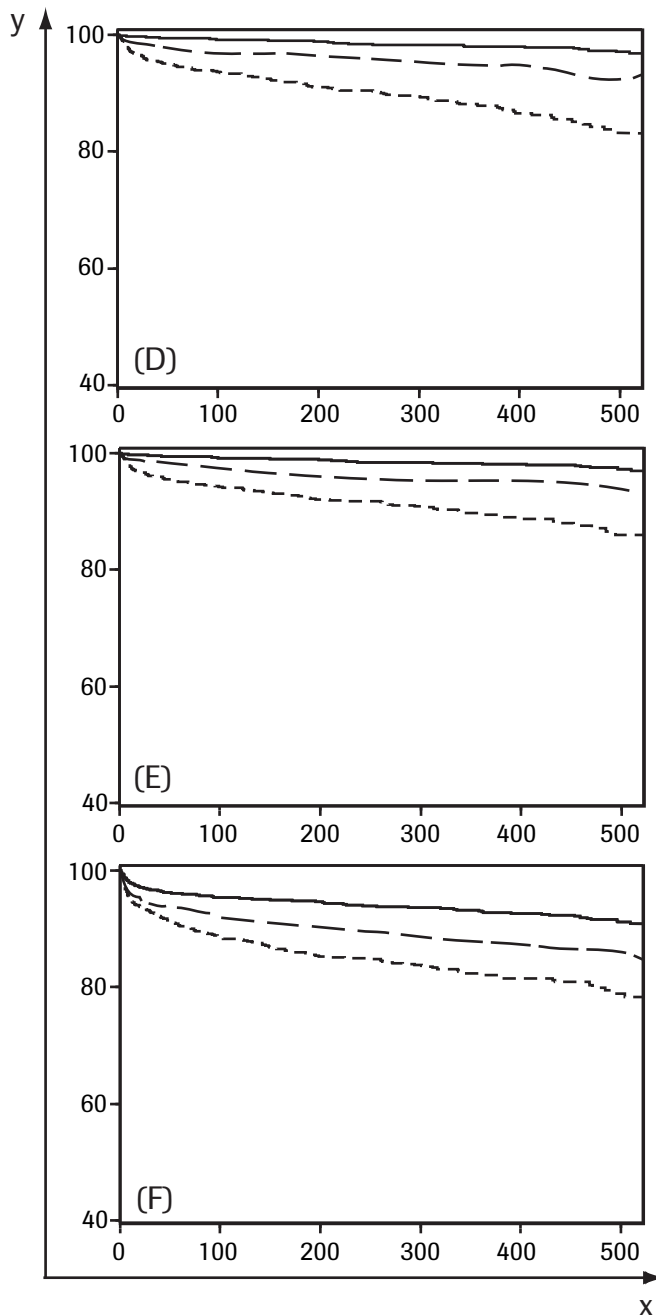
Modelis	log2-transformuotos GDF-15 koncentracijos HR (95 % CI)	p-reikšmė	C-statistika 95 % CI
Tik GDF-15	1.766 (1.600, 1.950)	< 0.0001	0.6328 (0.6062, 0.6595)
GDF-15 + Dem	1.584 (1.413, 1.777)	< 0.0001	0.6513 (0.6251, 0.6776)
GDF-15 + Dem + Clin	1.394 (1.232, 1.578)	< 0.0001	0.6831 (0.6569, 0.7093)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP	1.183 (1.036, 1.351)	0.0132	0.7087 (0.6838, 0.7336)
GDF-15 + Dem + Clin + NT-proBNP + hsTnT	1.190 (1.042, 1.359)	0.0103	0.7110 (0.6864, 0.7356)

Šie rezultatai rodo, kad GDF-15 suteikia svarbios nepriklausomos prognostinės informacijos apie pacientus, sergančius NSTEMI-ACS, 1 metų periodui.

Buvo sukurti panašūs modeliai naudojant kategorizuotas GDF-15 koncentracijas, siekiant nustatyti ribines reikšmes, atskiriančias pacientus su didele, vidutine ir maža mirtingumo nuo visų priežasčių ir ŠKL bei mirtingumo nuo ŠKL/MI kompozito rizika. Sukūrus du binariusius GDF-15 faktorius naudojant suapvalintas tertiles 1200 pg/mL ir 1800 pg/mL kaip ribines reikšmes, t.y. palyginus mažas koncentracijas su vidutinėmis/didelėmis GDF-15 koncentracijomis ir mažas/vidutines koncentracijas su didelėmis GDF-15 koncentracijomis, dviejuose atskiruose modeliuose, nustatyti tokie HR: 4.34 (≥ 1200 pg/mL) ir 4.17 (≥ 1800 pg/mL)

mirtingumui nuo visų priežasčių, mirtingumui nuo ŠKL HR buvo 4.03 (≥ 1200 pg/mL) ir 3.80 (≥ 1800 pg/mL), o **mirtingumo nuo ŠKL/MI kompozitui** HR buvo 2.16 (≥ 1200 pg/mL) ir 2.13 (≥ 1800 pg/mL).

Panašaus modelio su trimis GDF-15 kategorijomis (maža, vidutinė ir didelė) metu nustatyti tokie HR: **mirtingumui nuo visų priežasčių** (žr. A kreivę) HR buvo 2.63 (vidutinė vs. maža) ir 6.32 (didelė vs. maža), **mirtingumui nuo ŠKL** (žr. B kreivę) HR buvo 2.57 (vidutinė vs. maža) ir 5.79 (didelė vs. maža), o **mirtingumo nuo ŠKL/MI kompozitui** (žr. C kreivę) HR buvo 1.78 (vidutinė vs. maža) ir 2.72 (didelė vs. maža).



x = dienos
y = (D) % be mirties nuo visų priežasčių
(E) % be mirties nuo ŠKL
(F) % be mirties nuo ŠKL/MI

—: < 1200 pg/mL
- - : 1200-1799 pg/mL
- · - : ≥ 1800 pg/mL

Specifiniai tyrimo atlikimo duomenys

Toliau pateikiami atitinkamų analizatorių tyrimo charakteristikų duomenys. Atskirose laboratorijose gauti rezultatai gali skirtis.

Elecsys GDF-15

cobas®

Glaudumas

Glaudumas buvo nustatytas, naudojant Elecsys reagentus, mėginius ir kontrolines medžiagas, pagal CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) protokolą (EP5-A3): 2 tyrimų serijos per dieną po du kartus, kiekviena atliekama 21 dieną (n = 84). Buvo gauti šie rezultatai:

cobas e 411 analizatorius					
		Atkartojamumas		Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis pg/mL	SN pg/mL	CV %	SN pg/mL	CV %
Žmogaus serumas 1	460	6.75	1.5	14.0	3.1
Žmogaus serumas 2	1148	8.61	0.7	29.0	2.5
Žmogaus serumas 3	1673	20.6	1.2	45.6	2.7
Žmogaus serumas 4	4952	64.4	1.3	129	2.6
Žmogaus serumas 5	9720	77.5	0.8	234	2.4
Žmogaus serumas 6	18690	239	1.3	538	2.9
PC ^{b)} CARDII1	1329	13.9	1.0	31.7	2.4
PC CARDII2	7211	71.5	1.0	176	2.4

b) PC = PreciControl

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 ir cobas e 602 analizatoriai					
		Atkartojamumas		Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis pg/mL	SN pg/mL	CV %	SN pg/mL	CV %
Žmogaus serumas 1	445	6.70	1.5	21.9	4.9
Žmogaus serumas 2	1153	11.0	1.0	47.0	4.1
Žmogaus serumas 3	1664	16.5	1.0	62.7	3.8
Žmogaus serumas 4	4880	48.3	1.0	162	3.3
Žmogaus serumas 5	9520	102	1.1	335	3.5
Žmogaus serumas 6	18290	238	1.3	617	3.4
PC CARDII1	1280	20.4	1.6	58.5	4.6
PC CARDII2	7070	81.0	1.1	283	4.0

Analitinis specifiškumas

Nebuvo nustatyta reikšmingų kryžminių reakcijų su auglio nekrozės faktoriu-β (< 0.2 %; tirta su 100 ng/mL koncentracija) ir C-reaktyviu baltymu (< 0.001 %; tirta su 200 mg/L koncentracija).

Nuorodos

- Corre J, Hébraud B, Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? Stem Cells Transl Med 2013;2:946-952.
- Wollert KC, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. Curr Heart Fail Rep 2012;9:337-345.
- Kempf T, Björklund E, Olofsson S, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28:2858-2865.
- Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, et al. Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome. Circulation 2007;116:1540-1548.
- Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. Circulation 2007;115:962-971.
- Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, et al. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Circulation 2014;129:293-303.

- Anand IS, Kempf T, Rector TS, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. Circulation 2010;122:1387-1395.
- Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007;50:1054-1060.
- Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. Circulation 2014;130:1847-1858.
- Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. Clin Chem 2013;59:1497-1505.
- Thomas J, Wang KC, Wollert MG, et al. Prognostic Utility of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress The Framingham Heart Study. Circulation 2012;126:1596-1604.
- Xanthakis V, Enserro DM, Murabito JM, et al. Ideal Cardiovascular Health Associations With Biomarkers and Subclinical Disease and Impact on Incidence of Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study. Circulation 2014;130:1676-1683.
- Gopal DM, Larson MG, Januzzi JL, et al. Biomarkers of Cardiovascular Stress and Subclinical Atherosclerosis in the Community. Clinical Chemistry 2014;60:1402-1408.
- O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. JAMA 2009;301(14):1439-1450.
- Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, et al. Soluble ST2 in Ambulatory Patients With Heart Failure Association With Functional Capacity and Long-Term Outcomes. Circ Heart Fail 2013;6:1172-1179.
- Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. For the MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators, Effects of Ranolazine on Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes The MERLIN-TIMI 36 Randomized Trial. JAMA 2007;297(16):1775-1783.

Išsamesnės informacijos ieškokite jus dominančio analizatoriaus naudotojo vadove, atitinkamuose pritaikymo aprašuose, produkto informacijoje ir visų reikiamų komponentų pakuočių informaciniuose lapeliuose (jeigu jie prieinami jūsų šalyje).

Šiuose informaciniuose lapeliuose kaip dešimtainės trupmenos skyriklis visada naudojamas taškas, skiriantis sveikąjį skaičių nuo dešimtainės trupmenos skaitmenų. Tūkstančių skyrikliai nenaudojami.

Simboliai

Roche Diagnostics papildomai naudoja šiuos simbolius ir ženklus, be išvardytų standarte ISO 15223-1.

CONTENT	Rinkinio turinys
SYSTEM	Analizatoriai/instrumentai, su kuriais gali būti naudojami reagentai
REAGENT	Reagentas
CALIBRATOR	Kalibratorius
→	Tūris po atskiedimo arba maišymo
GTIN	Visuotinis prekybos identifikacijos numeris (angl. Global Trade Item Number)

Papildymai, naikinimai ar pakeitimai yra pažymėti pakeitimų juosta parašėje.

© 2016, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

