

# Doporučení AACC a IFCC pro používání metod stanovení vysoce citlivých (hs) kardiálních troponinů u akutních koronárních syndromů (2018)

B. Friedecký, J. Kratochvíla

Toto současné doporučení (publikováno v prvním pololetí roku 2018) zpracovali experti AACC (American Association for Clinical Chemistry) a pracovní skupina IFCC-Task force on clinical applications of cardiac bio-markers [1]. Shrnuje deset základních doporučení, určených pracovníkům klinických laboratoří pro práci s vysoce citlivými (hs) metodami stanovení kardiálních troponinů (cTn). V podstatě přímo navazuje na naše současně uveřejněné sdělení o soudobých analytických a interpretačních aspektech těchto metod v tomto čísle Fonsu [2]. V našem textu uvádíme jednotlivé body tohoto doporučení a jejich stručné komentáře (kurzivou). Komentáře vycházejí v podstatě z dat, uvedených v práci [2] a zkratky tam uvedené jsou použity i v tomto textu již bez vysvětlení. Zároveň jsme vnechali ty stati doporučení, které se týkají „contemporary“ metod stanovení cTn, protože jsou neperspektivní.

## Doporučení 1.

Ke kontrole analytické kvality stanovení cTn musí laboratoře používat tři různých koncentrací materiálu interní kontroly kvality a provádět ji minimálně jedenkrát denně. Nejnižší koncentrace cTn by měla být mezi hodnotou LoD a nižším 99. percentilem (uvedeným v závislosti na pohlaví). Druhá těsně nad hodnotou (asi 20 %) vyšší hodnoty 99. percentilu, třetí s nejvyšší hodnotou v „intervalu pracovního rozsahu měření“.

*Naši diskusi k LoD viz v předcházejícím článku. Třetí koncentrace, operující pojmem intervalu analytického měření by mohla být specifická pro charakter populace pacientů, využívajících dané konkrétní klinické laboratoře. V komentáři doporučení je uveden jako příklad vhodnosti asi 10násobek vyšší hodnoty 99. percentilu u pacientů s proběhlou operací bypassu. Základní požadavek na preciznost měření zůstává ( $CV \leq 10\%$  pro koncentrace o hodnotě 99. per-*

*centilu a vyšší). Pro koncentrace  $c \leq 10$  ng/l cTn by neměla celková chyba měření přesáhnout 35 %. Je vhodné poznamenat, že starší, tzv. „contemporary“ metody měly tolerovanou preciznost pro hodnoty 99. percentilu  $CV \leq 20\%$  a hodnoty pod 99. percentil nebylo možné spolehlivě kvantifikovat v asi 95 až 99 % měření cTn. Pojmy nižších a vyšších hodnot 99. percentilů reflektují rozdíly mezi pohlavími. Hodnota preciznosti v laboratoři má dosahovat minimálně údaje uvedené v dokumentaci výrobce jimi používané platformy, nebo lepší.*

## Doporučení 2.

Laboratoř má validovat hodnoty LoB a LoD před zavedením metody do rutinního provozu a pak vždy minimálně jedenkrát do roka.

*Pro klinické laboratoře v USA platí v důsledku kritérií FDA podmínka, že by laboratoře měly validovat namísto hodnot LoD hodnoty LoQ (pro  $CV = 20\%$ ). Zde lze očekávat s dalším vývojem analytiky změny hodnot směrem k nižším číslům. V případě potřeby je vhodné zvýšit počet validací na více než 1x ročně. Obvyklou příčinou validace hodnot LoD a LoQ je variabilita mezi jednotlivými šaržemi reagensů / kalibrátorů. K problematice LoB, LoD a LoQ viz náš předcházející článek [2].*

## Doporučení 3.

Výsledky měření cTn u pacientů se mají uvádět v jednotkách ng/l jako celá čísla. Pro výsledky měření kontrolních materiálů se však doporučuje číselné vyjádření na jedno desetinné místo.

## Doporučení 4.

Hodnoty 99. percentilů mají být určeny pomocí referenční populace. Doporučuje se respektování závislosti jejich hodnot na pohlaví.

*V praxi jsou laboratoře odkázány na data výrobců, nicméně tato data by měla být jednak respektována, a dále pak by měl být znám i jejich původ. Je to nezbytné pro spolupráci s kliniky. Jednotky nekompatibilní s SI systémem jednotek (pg/ml; ng/dl apod.) by neměly být používány ani když poskytují stejné číselné hodnoty nebo jsou uvedeny v dokumentaci výrobce.*

## Doporučení 5.

Jako vysoce citlivé (hs) metody jsou definovány ty, které dovolují kvantitativní stanovení hodnot cTn u minimálně 50 % pacientů s koncentracemi nad LoD a bez onemocnění akutním koronárním syndromem.

*Samotný pojem hs cTn je považován v současnosti mnoha autory za obsoletní a sporný. Značení testovacích souprav v Evropě a Americe je rozdílné. Certifikát FDA 2017 například uvádí pro v Evropě*

používanou metodu hs cTnT Roche označení cTnT Roche 5. generace. Situaci při stanovení míry možnosti kvantifikace komplikuje i závislost měřených hodnot cTn na pohlaví.

### Doporučení 6.

Laboratoře musí pravidelně komunikovat s kliniky o problémech neanalytických a analytických procesů, které ovlivňují klinickou interpretaci výsledků měření.

*Součástí komunikace v zařízeních, používajících více měřicích systémů nebo kombinaci stanovení cTn systémy POCT a laboratorními metodami, je i vysvětlení možných rozdílů mezi nimi v důsledku různé analytické citlivosti.*

*Zde jsou potenciální problémy zejména tam, kde se používá měření cTn pomocí POCT systémů (jednotky intenzivní péče, akutní příjem aj.) v návaznosti na stanovení cTn rutinními metodami klinické laboratoře [3]. V těchto případech není většinou možné použít ke klinické interpretaci i stejných delta hodnot měření v čase.*

### Doporučení 7.

Studie používající data metod stanovení hs cTn mají dokumentovat všechny neanalytické a analytické faktory, které ovlivňují výsledky měření.

*Podmínky a v důsledku nich i výsledky měření různých metod hs cTn jsou velmi heterogenní a málo srovnatelné. Je třeba pečlivě dokumentovat podmínky měření tak, aby byly omezeny možnosti falešných závěrů, plynoucích z výsledků stanovení cTn. Heterogenita klinických interpretací, plynoucí z malého ohledu k tomuto doporučení je zřejmá například z mezinárodních studií o stavu postanalytické fáze měření, a zejména pak hodnot diagnostických rozhodovacích limitů [4].*

### Doporučení 8.

Je nutný vývoj a použití výhradně komutabilních referenčních materiálů jako nástrojů harmonizace a standardizace měření.

*Harmonizace a standardizace měření hs cTn je velmi nedokonalá, ale vitálně potřebná. K posouzení jejího stupně chybí komutabilní referenční materiály, které by dovolily stanovení bias měření jako odchylky od referenčních hodnot. Právě to je základním kritériem stavu harmonizace výsledků měření. Stejně důležitá je i realizace žádoucí úrovně programů EHK. Certifikovaný referenční materiál SRM 2921, před lety vyvinutý v NIST (National Institute of Standards*

*and Technology) se pro tyto účely ukázal nevhodným. Nedávno testovaný nový referenční materiál SRM NIST 2922 se jeví zatím nadějně.*

### Doporučení 9.

Požaduje se doba odezvy (TAT, Turnaround Time)  $TAT \leq 60$  minut.

*Použití POCT systémů měření k snadnějšímu zajištění potřebné hodnoty TAT musí být podmíněno potřebnou úrovní komunikace s kliniky a komplexním objasněním rozdílů mezi měřením POCT systémy a laboratorními metodami [3].*

### Doporučení 10.

Laboratoř zavádí použití časových změn cTn (delta hodnot) a podílí se na jejich klinické interpretaci i komunikaci s kliniky.

*Použití delta hodnot k diagnostickému rozhodování je možné a doporučeno pouze tam, kde se měří pomocí hs cTn metod. Delta hodnoty by měly být odvozeny na bázi možné analytické kvality měření, biologických variabilit a RCV hodnot (RCV – reference change value), a to pro každou metodu měření zvlášť. Absolutní delta hodnoty by měly být preferovány u nízkých koncentrací cTn a relativní delta hodnoty se jeví být užitečné pro případ vyšších cTn hodnot.*

### Literatura

1. Wu AHB, Christenson RM, Greene DN, Jaffe AS, Kavsak PA, Ordonez-Llanos J, Apple FS.: Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome. Expert opinion from Academy of AACC and the Task Force on clinical applications of cardiac bio-markers of the IFCC. Clin Chem 2018 doi:10.1373/clinchem.2017.277186.
2. Friedecký B, Kratochvíla J.: Vysoce citlivé (hs) metody stanovení kardiální troponinů v roce 2017. Soubor informací o analytice a diagnostice akutních koronárních syndromů. FONS 2018, 1:19-23.
3. Greiser A, Winter T, Mahfoud H, Kallner A, Ittermann T, Masuch A, a spol.: The 99th percentile and imprecision of point-of-care cardiac troponin I in comparison to central laboratory tests in a large reference population. Clin Biochem 2017,50:1998-2002.
4. Friedecký B, Kratochvíla J.: Postanalytická fáze stanovení kardiálních markerů a markerů srdečního selhávání ve světě i u nás. Fons 2017, 2:16-19.