

Diagnostické rozhodovací limity kardiálních troponinů 2012

B. Friedecký, J. Kratochvíla

Jak jsou definovány

Diagnostické rozhodovací limity (cut off) akutního koronárního syndromu jsou definovány jako hodnoty 99 percentilů referenční populace, přičemž referenční populace je představována jedinci bez přítomnosti akutního koronárního syndromu. Mezinárodní doporučení požadují, aby hodnoty rozhodovacích limitů troponinů byly stanovitelné s precizností CV % $\leq 10,0$. Tento požadavek předpokládá dosažení vysoké úrovně analytické senzitivity a ve skutečnosti není dosud vždy splněn. Pak se doporučuje definovat cut off jako minimální koncentraci troponinu, kterou lze s požadovanou precizností stanovit.

Dobře známá nízká úroveň standardizace měření troponinů má za následek rozdílné hodnoty cut off, závislé na použité instrumentaci, kitu a generaci reagensů. To vyžaduje pečlivé používání relevantních hodnot cut off k dosažení správné diagnostické klasifikace výsledků měření. Také nově se prosazující přístup využití výsledků troponinů sledováním kli-

nicky významných změn dvou následných měření v různých časech u stejných pacientů (Apple 2012, Engliš a spol. 2012) vyžaduje znalost a respektování relevantních hodnot cut off.

Skutečnost, že se analytická senzitivita měření troponinů stále mění (zvyšuje) a s ní se také mění hodnoty cut off (klesají), vyžaduje od laboratorí neustálé sledování těchto údajů v dokumentaci výrobců, literatuře, na příslušných webových stránkách.

Hodnoty cut off v dokumentaci výrobců (Apple, Collinson 2012)

Hodnoty cut off, poskytované v dokumentaci výrobců jsou uvedeny v tabulce 1. Vzhledem k současným a i v budoucnosti předpokládaným hodnotám cut off je výhodné začít používat namísto $\mu\text{g/l}$ nadále jako jednotek měření ng/l . Z dat tabulky je dobře vidět jak rozdílnost hodnot cut off u jednotlivých systémů, tak i různost poměrů hodnot 99 percentilů a mezi stanovitelnosti pro CV % =10. Obecně by měly mít tyto poměry hodnoty vyšší, než 1,0, což zaručí, že hodnoty cut off jsou stanovitelné s požadovanou precizností pod 10%. V řadě případů (Advia Centaur, Roche 5 generace, Vitros ECI, Siemens Vista, Mitsubishi Pathfast, Siemens Stratus, Abbott Architect) je tomu skutečně tak, ale není tomu tak u všech systémů. Snižování meze stanovitelnosti pro CV % =10 na hodnoty nižší, než 99 percentil je jedním ze základních trendů vývoje měření troponinů v budoucnu.

Tabulka 1. Hodnoty rozhodovacích diagnostických limitů cTnI a cTnT 2012 v dokumentaci výrobců a na stránkách www.ifcc.org

Metoda	99 percentil (ng/l)	CV < 10 % (ng/l)	99 percentil / CV < 10 %
AxSYM	40	160	0,25
Architect	28	32	0,88
Beckman Access	40	60	0,67
Vitros ECI	34	34	1,0
Roche 4 gen	10	30	0,33
Roche 5 gen	14	13	1,08
Siemens Advia Centaur	40	30	1,33
Siemens Dimension RxL	70	140	0,5
Siemens Vista	45	40	1,12
Siemens Stratus	70	60	1,17
Mitsubishi Pathfast	29	14	2,07
Radiometer AQT	23	39	0,59
Siemens Immulite (2000,2500,Turbo)	200	420	0,48

Hodnoty 99 percentilů a mezi stanovitelnosti CV=10% u „ultrasenzitivních“ stanovení

Jsou uvedeny v tabulce 2. U těchto stanovení je dosaženo analytické senzitivity, dovolující posuv meze stanovitelnosti pro CV=10% výrazně pod hodnoty 99 percentilů. Problém požadované úrovně preciznosti měření je zde vyřešen, systémy jsou připraveny k používání, avšak dosud nedisponují certifikáty FDA, patrně z důvodů obav nad možnými problémy jejich klinické aplikace. Ostatně tyto rozpaky jsou jak známo velké už u současných metod stanovení. Proto se zatím tyto metody, označované obvykle jako „ultrasenzitivní“ neuplatňují na trhu a v klinické praxi. Jejich uplatnění lze však očekávat v nedaleké budoucnosti.

Tabulka 2. Hodnoty rozhodovacích diagnostických limitů u vyvíjených „ultrasenzitivních“ metod cTnI a cTnT

Metoda	99 percentil (ng/l)	CV < 10 % ng/l
Architect	16	3
Beckman Access	8,6	8,6
Nanosphere MTP	2,8	0,5
Singulex Erenna	10,1	0,9
Siemens Vista	9	3

Četnost výskytu irelevantních cut off (%) v programu EHK SEKK a v evropské studii CARMAGUE.

Irelevantními rozumíme takové hodnoty cut off, používané v některých laboratořích, které se neshodují ani s hodnotami 99 percentilu, ani s hodnotami mezi stanovitelnosti pro CV % = 10. Jejich četnost, získaná z dat kontrolního programu SEKK (v letech 2008 a 2012), je uvedena v tabulce 3. Počet pracovišť, uvádějících používání jiných, než oficiálně udávaných hodnot cut off je dost vysoký a velmi podobný četnosti u evropských laboratořích účastníků mezinárodní studie o aplikaci kardiálních markerů CARMAGUE. Situace se v průběhu sledování za posledních pět let poněkud zlepšila, přesto používání vysoce kontroverzních, nepodložených hodnot cut off v některých laboratořích vytrvale přetrvává.

U cTnT jde o vytrvalé používání hodnoty 0,1 ug/l (100 ng/l). V cyklu KM1/12 takto postupovalo 10 pracovišť z 67 hodnocených (15 %). Tato hodnota byla kdysi stanovena jako obraz stavu analytické senzitivity pro druhou a třetí generaci stanovení a je beznadějně obsoletní pro současný stav metod

stanovení cTnT. U cTnI došlo od roku 2008 k významnému zvýšení analytické senzitivity, logicky doprovázenému snížením hodnot cut off u velké většiny systémů. Přesto někteří účastníci zůstávají u používání starých hodnot cut off, platných pro dnes již nepoužívané systémy měření. Tak tomu je například u systému Advia Centaur a Abbott Architect, kde 24 % účastníků udává v cyklu KM1/12 použití hodnot o řád vyšších než odpovídá skutečnosti, ačkoliv od zavedení nových hodnot cut off již uplynulo několik let.

Tabulka 3. Četnost použití jiných, než oficiálně udávaných hodnot hodnot cut off (%)

Rok	2008	2012
SEKK cTnT	26	21
cTnI	34	16
Carmague (Pulkki 2009)		
cTnT	30	
cTnI	21	

Publikované hodnoty cut off u cTnI a cTnT (Cardinaels a spol. 2012)

V současné době jsou k dispozici výsledky desítek studií, zabývajících se stanovením rozhodovacích limitů u kardiálních troponinů. V tabulce 4 jsou uvedeny velmi široké intervaly hodnot, v těchto studiích zjištěné. Je možné uvažovat celou řadu příčin výskytu takových diferencí, které nejsou doposud dostatečně brány do úvahy ani výrobci, ani laboratořemi a kliniky.

V průměru jsou u mužů 20-70 % vyšší výsledky 99 percentilů. Zejména při použití systémů Roche cTnT, Advia Siemens ultra cTnI. Access cTnI a Architect měli muži opakovaně stanovené signifikantně vyšší hodnoty než ženy.

Vyšší věk přináší od asi 60 let významné zvyšování hodnot 99 percentilů jak u mužů, tak i u žen. Naproti tomu nelze v zatím publikovaných datech vypočítat rozdíly v hodnotách 99 percentilů při použití séra nebo plasmy.

Velkým zdrojem diferencí je výběr referenční populace. Ten byl zatím jen velmi málo standardizovaný. Různé studie pracovaly se subjekty různého věku, různého poměru mužů a žen, ale také s velmi různými počty subjektů v souboru od desítek až po tisíce. Také obecná kritéria zařazení do referenční populace jsou nesjednocená a pohybují se od dárců krve bez subjektivních známek srdeční choroby až po subjekty poměrně důkladně kardiologicky vyšetřené.

Tabulka 4. Souhrn hodnot intervalů rozhodovacích diagnostických limitů, stanovených v různých studiích

	99 percentil ng/l	CV<10% ng/l
Roche hs cTnT 5 gen	12-17	9-18,5
ultra cTnI Advia Centaur	13-87	30-67
Siemens Stratus CS Acute Care cTnI	30-80	30-70
Siemens Dimension Vista cTnI	22-45	36-40
Vitros ECI cTnI	13-39	34-93
Beckman AccuTnI	13-83	14-104
Abbott Architect cTnI	12-38	30-76

Závěry

Současné hodnoty cut off dosáhly ve srovnání s dřívějšími v důsledku vyšší analytické senzitivity podstatně nižších hodnot. Řada laboratoří však tuto skutečnost dostatečně nerespektuje a nepoužívá relevantních hodnot, odpovídajících aktuálnímu stavu metodologie. Lze očekávat, že se by se v rutinním použití mohly objevit již přichystané ultrasenzitivní metody. To by vedlo k dalšímu snižování hodnot 99 percentilů, zatímco hodnoty mezi stanovitelností pro CV % =10 by poklesly hluboko pod 10 % a ocitly by se výrazně pod hodnotami 99 percentilů. Pak by taky mohly téměř vymizet hodnoty, které jsou dnes pod mezí detekce a nemohou být kvantifikovány. Standardizace výběru referenční populace patrně umožní získat specifické hodnoty pro věk, pohlaví a etnicitu.

Není dobré, aby laboratoře zvyšovaly prozatímní nedostatečnost hodnot cut off ještě ničím nepodloženým nerespektováním publikovaných údajů. Povinnost sledovat a periodicky revidovat rozhodovací limity patří do procesů posuzování způsobilosti a akreditace a měla by být v auditech prověřována.

Cut off hodnoty kardiálních markerů na internetu

www.ifcc.org >>> ikona Scientific activities, odstavce SD Documents

Literatura

Apple FA, Collinson PO. Clin Chem 2012;:54-68

Cardinaels EPM a spol. CCLM 2012, 50:971-805

Engliš a spol. Labor Aktuell 2/12