

Kardiální troponiny (hs cTnI/T)

VYSOCE SENZITIVNÍ KARDIÁLNÍ TROPONINY (HS CTNI/T), DIAGNÓZA A MANAGEMENT AKUTNÍHO KORONÁRNÍHO SYNDROMU. NĚKTERÉ POTŘEBNÉ INFORMACE O SOUČASNÉM STAVU.

B. Friedecký, J. Kratochvíla

99 percentily hs kardiálních troponinů, vliv pohlaví a věku, diskrepance mezi metodami různých výrobců.

Tři dominantní systémy měření hs cTnI (Abbott Architect, Beckman Coulter) a hs cTnT (Cobas Roche) byly použity k verifikaci hodnot 99 percentilů, k vyhodnocení vlivu věku a pohlaví na jejich hodnoty (1). Výsledky hodnot 99 percentilů více, než 2000 jedinců byly rozděleny do čtyř skupin: (1) mužů do 50 let, (2) mužů nad 50 let, (3) žen do 50 let a (4) žen nad 50 let. Dosažené hodnoty jsou uvedeny v tabulce 1.

Hodnoty 99 percentilů, zjištěné v uvedených studiích jsou u hs cTnI vcelku podobné hodnotám, uváděným v dokumentaci výrobců. U dat hs cTnT dosud nebývají v dokumentaci hodnoty, specifikované podle pohlaví a věku uváděny. Enormní jsou rozdíly diferencí vlivu pohlaví a věku zejména u mužů a navíc jejich závislost na použité metodě. Tyto rozdíly mohou výrazně ovlivnit efektivitu a kvalitu diagnostiky akutních srdečních chorob.

V souboru probandů se vyskytovalo 20 jedinců s výsledky nad hodnotu 99 percentilu (± 90 CI). U všech byly k dispozici výsledky všech tří testovaných metod. Pouze u 20 % (čtyři z nich) byly výsledky nad hodnoty 99 percentilů, indikující výskyt akutního koronárního syndromu nalezeny u všech tří metod.

Autoři této studie vyslovují velmi zajímavou a logickou domněnku, že při standardizované velikosti preciznosti měření v oblasti cut off (CV % < 10,0) a při definovaném požadavku, aby minimálně 60 % výsledků referenční populace bylo s touto precizností kvantifikovatelných, je nutné předpokládat, že pozorované diference nelze vysvětlit jen faktory preciznosti, ale faktory systematických diferencí mezi metodami, neboli nedostatečnou standardizací měřících postupů.

Rule-out a rule-in přístup

Vysoká citlivost metod hs cTnI/T umožňuje vytvoření novějšího diagnostického, podstatně sofistikovanějšího algoritmu, než je pouhé hodnocení podle 99 percentilu, trpící výše uvedenými (tabulka 1) problémy. Principem je vytvoření klasifikačního systému, schopného vyloučit u pacienta akutní koronární syndrom (rule-out) nebo potvrdit naopak jeho přítomnost (rule-in) a zařadit ostatní pacienty do mezilehlé, observační zóny. Podmínkou tohoto postupu je hodnocení změn dvou následných hodnot troponinů v určeném časovém intervalu. Guidelines Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2011 (2) a shodně i doporučení České společnosti klinické biochemie a České kardiologické společnosti z roku 2015 (3) doporučují časový interval mezi prvním a následným odběrem 3 hodiny a málo specifikují delta hodnoty po 3 hodinách. U ESC 2011 je při nepřítomnosti akutního poškození udána nulová hodnota delty mezi časy 0 a 3 hodiny, při jeho přítomnosti je delta mezi nultou a třetí hodinou udávána vyšší, než 99 percentil. Recentně se někteří autoři zabývají možnostmi hs-cTn I/T metod vytvořit dvouhodinové a dokonce jednohodinové algoritmy přístupů rule out a rule in a navrhuji příslušné diagnostické mechanismy, které by vedly k významným profitům při léčbě, terapii a prognóze pacientů. Zejména jsou propracované postupy pro hs cTnT Roche a hs cTnI Abbott Architect. Důkladně je pojednáno o aktuální situaci jedno a dvouhodinových algoritmů použití hs cTnT/I v práci Jabora a Franekové (4). Přístup rule-out a rule-in byl velmi rychle akceptován Evropskou kardiologickou společností již v textu Guidelines ESC 2015 (5).

Tabulka 1. Hodnoty 99 percentilů (ng/l) u souborů 2005 osob u systémů hs cTnI Abbott Architect, hs cTnI Beckman Coulter a hs cTnT Cobas Roche v závislosti na pohlaví a věku.

Systém	Muži		Ženy		Muži		Ženy	
	≤50 let	>50 let	≤50 let	>50 let	≥50 / <50	≥50 / <50	≥50 / <50	≥50 / <50
Architect	25,7	64,5	21,5	51,4	2,35	0		
Beckman Coulter	28,0	41,9	27,5	29,7	1,5	1,08		
Cobas Roche	15,8	19,3	9,6	10,0	1,22	1,04		

Tabulka 2. Kritéria jednohodinového algoritmu rule out a rule in podle Guidelines ESC 2015

Kritéria rule-out (vyloučení akutních koronárních syndromů) ng/l			
	O hodina (A)	1 hodina (B)	Delta hodnota 0-1 hodina (C)
hs cTnT	5	12	3
hs cTnI Architect	2	5	2
Kritéria rule-in (potvrzení akutních koronárních syndromů) ng/l			
	0 hodina (D)		Delta hodnota 0-1 hodina (E)
hs cTnT	52		5
hs cTnI Architect	52		6

Pro rule-out platí kritérium A společně buď s B nebo C. Pro rule-in platí kritéria D a E. Hodnoty, nepatřící do skupin rule-out a rule-in tvoří observační oblast.

V tabulce 2, převzaté z tohoto guidelines je objasněna podstata jednohodinového algoritmu při použití metod hs cTnT Roche a hs cTnI Architect. Řadu dalších dat, včetně dosažení výrazného zlepšení prediktivních hodnot (zejména NPV) tímto postupem a zásady managementu pacientů uvádějí ve zmíněné práci Jabor a Franeková.

HS kardiální troponiny a nutnost týmové práce?

Dramatický nárůst citlivosti měření cTn, způsobený zavedením metod hs cTn do rutinních laboratoří, přinesl z pohledu jedné možnosti významného pokroku v diagnostice a managementu akutních srdečních chorob, ale u jiných zase interpretační pochybnosti a jistý zmatek v klinickém hodnocení výsledků (s řadou jejich projevů jsme se všichni více, či méně setkali a setkáváme). Elektronické periodikum eJIFCC právě v této době uveřejnilo článek, reagující na uvedenou možnost kontroverze kolem hs cTn metod (6). Článek popisuje velmi sofistikovaně, jak dosáhnout užitku ze zvýšené analytické a klinické citlivosti metod hs. Podle autorů je zapotřebí vytvořit multidisciplinární tým, zabývající se tvorbou vnitřní pracovní dokumentace, kvalitou a organizací práce a také edukací pracovníků. (Je to nazváno pre-implemenční fází). Další multidisciplinární činnost, zde nazvaná implementační fáze se pak systematicky zabývá sledováním souběžného vývoje poznání, kontrolou kvality, průběžnou edukací, způsoby podpory laboratoře klinickému rozhodování. Do post-implemenční fáze pak patří průběžná verifikace a sledování úrovně klinické péče.

Autoři doporučují, které konkrétní problémy se mají řešit multidisciplinárně:

- volba hodnot 99 percentilů
- volba delta hodnot pro rule-out a rule-in algoritmy

- zásady managementu péče o diagnostikované a léčené pacienty
- kontrola kvality
- forma komentáře laboratorních výsledků pro kliniky
- způsob edukace kliniků

Na tomto místě si odpustíme diskusi, do jaké míry se tyto zásady uplatňují v každodenní praxi (její výsledky jsou předvídatelně různé na různých pracovištích a často s vysokým podílem málo pozitivních skutečností) a raději věnujeme trochu pozornosti informacím ze současně vyhodnoceného dotazníku, poskytnuvšího některá zajímavá data o způsobech, jakými se v rutinních laboratořích skutečně pracuje, respektive pracovalo v roce 2013 (7).

Guidelines, doporučení, praxe

Tyto informace dovolují usoudit, do jaké míry se shoduje nebo liší rutinní činnost laboratoří od odborných, mezinárodních doporučení a stanovisek. Byly získané v roce 2013 formou webového dotazníku v 442 evropských a 91 amerických laboratořích ve studii Carmague III.

99,5% pracovišť Evropy a 98,7% pracovišť USA respektuje použití kardiálních troponinů jako principiálních markerů diagnostiky akutních srdečních onemocnění. Navzdory všeobecnému uznávání kardiálních troponinů jako principiálních markerů srdečního poškození, ještě stále 23% laboratoří nabízelo po dobu 24 hodin vyšetření CK MB mass a 5% laboratoří myoglobin. České laboratoře nabízejí podle dat kontrolních cyklů SEKK v 23% případů CK MB mass a bez zjevných příčin neuvěřitelných 61% z nich i myoglobin. V tomto ohledu si jich mohou výrobci vážit jako prominentních zákazníkům.

Zmíněný dotazník ukazuje, že 70% laboratoří provádělo v roce 2013 vyšetření cTn v malých sériích s dalším náběrem vzorku po 3 nebo 6 hodinách po

Tabulka 3. Dostupné hodnoty kontrolních limitů a/nebo celkových chyb měření cTnI/T

Rilibäk Německo	20 % (vypočteno)	33% (skutečně používáno)
RPCA Austrálie	20 % (používáno)	
SEKK	27 % (používáno)	20% (naplánováno jako cíl)
Westgard biologické variace	28 % cTnI	49% cTnT

prvním náběru. Jedno a dvouhodinové algoritmy následných odběrů vzorků se v roce 2013 objevily jen u dvou účastníků. Delta hodnoty aplikovalo jen 36 % evropských a 19 % amerických laboratoří.

62 % evropských laboratoří a jen 40 % laboratoří amerických se řídí při aplikaci rozhodovacích diagnostických limitů přesně texty mezinárodních doporučení. Lokálních hodnot rozhodovacích limitů naopak používalo 21 % evropských laboratoří na rozdíl od celých 45 % amerických pracovišť. Není jasno, podle jakých kritérií jsou tyto „lokální“ přístupy realizovány – podle ROC analýz, jak plyne z dat studie, to rozhodně není.

Je možné uzavřít, že mezi představami expertů a autorů mezinárodních doporučení a mezi skutečným charakterem činnosti laboratoří jsou zatím podstatné rozdíly.

Co říkají výsledky EHK SEKK o situaci u hs cTnT/I?

Velku podle očekávání chybí některým českým klinickým laboratořím dostatek informací o současném stavu metod hs cTn. V programu KM/16 použilo metody hs cTnT 92 % účastníků (všichni mimo POCT metod), což je ve shodě se skutečností, že vysoce senzitivní metody (hs) kardiálních troponinů byly uvedeny na trh v ČR s velkým časovým náskokem. Přesto v programu KM 1/16 stále ještě 5 % uživatelů metody hs cTnT si tuto skutečnost neuvědomovalo nebo ji ignorovalo. Metody hs cTnI se v českých klinických laboratořích objevují postupně, za nejasných podmínek spíše jako důsledek tržní firemní politiky, než pod tlakem klinické potřeby. Často jsou na trhu přítomny paralelně s konvenčními metodami stejných výrobců. Tato skutečnost některým uživatelům programů SEKK uniká a nejméně občas konvenční a hs metodu téhož výrobce rozlišit nebo spíše s tím nedají práci (viz závěrečná zpráva o cyklu KM 2/15). Je tedy skutečností, že někteří účastníci EHK nesledují řádně ani dokumentaci výrobců, jakožto výchozí a nejdůležitější zdroj informací, k čemuž je zavazuje nejen odborná profesionalita, ale i akreditace podle norem kvality (zejména podle ISO 15189). Z dat prací (1, 4, 5) plyne, že momentálním těžištěm metod hs cTnI jsou

systemy Abbott Architect, Beckman Coulter a Siemens Advia). Je vhodné si uvědomit, že kity uvedených výrobců mohou v současnosti stále být přítomny na trhu paralelně jako hs nebo konvenční metody. Je možné předpokládat postupné sjednocování těchto kitů na bázi hs metod. Je tedy potřebné v laboratořích situaci sledovat, vyhodnocovat a s nezbytnou dávkou optimismu konzultovat s výrobcí.

Bylo by také velmi vhodné současné doporučení ČSKB o kardiálních markerech doplnit se zřetelem k metodám hs cTnI/T.

O kritériích analytické kvality měření hs cTnT

Jen málo dat o kritériích analytické kvality měření kardiálních troponinů je dostupných a patrně nejsou vůbec k nalezení kritéria, která by se vztahovala přímo k metodám hs cTnI/T. Běžně zveřejněná data jsou vzácná a pokusili jsme se je shrnout v tabulce 3.

Dva důsledky, zejména při úvaze nad postupy rule-out a -in vyplývají pro analytickou kontrolu kvality hs cTn. První je naléhavá potřeba kontrolních materiálů s hodnotami někde v oblasti observačního pásma, druhou podmínkou je volit velikost kontrolních limitů tak, aby umožnily spolehlivé rozlišení mezi velmi nízkými delta hodnotami v jednohodinovém algoritmu. Podle velmi hrubého odhadu by měl být sdostačující kontrolní limit 20 %. Velký analytický a klinický pokrok by však znamenala standardizace měření kardiálních troponinů.

Literatura

1. Ungerer JPJ, Tate JR, Pretorius CJ. Discordance with 3 cardiac troponin I and T assays: implication for the 99 percentil cutoff. Clin Chem 2016 doi:10.1373/clinchem.2016.255281
2. Hamm CV, Bassoud JP, Argawal J a spol. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011. 32/23:2999-3054
3. Friedecký B, Jabor A, Kratochvíla J a spol. Doporučení ČSKB: Používání kardiálních troponinů při podezření na akutní koronární syndrom. Klin Biochem Metab 2015, 23:71-77

4. Jabor A, Franeková J. Jedn hodinový a dvouhodinový algoritmus pro rule-out a rule-in diagnostiku akutního infarktu myokardu. Labor Aktuell 2016, 8-12
5. Riffi M, Patrono C, Collet JP a spol. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016, 37:269-315
6. Korley FK, Jaffe AS. High sensitivity cardiac troponin assays-how to implement them successfully. eJIFCC 2016, 127:217-223
7. Collinson P, Hammerer-Lerch A, Suvisaari J, Apple FS, Christenson RA a spol. How well do laboratories adhere to recommended clinical guidelines for myocardial infarction. Clin Chem 2016: doi:10.1373/clinchem.1016.259515.