

# Propojení analytické kvality a klinické interpretace u (hs) kardiálních troponinů

B. Friedecký, J. Kratochvíla

Soudobé metody stanovení kardiálních troponinů (hs) dosahují již velmi nízkých hodnot mezi blanku, mezi detekce a mezi stanovitelnosti (LoB, LoD, LoQ; více o těchto vězích v citaci 1). Momentální stav dat analytické citlivosti stanovení hs cTnI/T v dokumentaci výrobců, vyjádřený hodnotami LoD je uveden v tabulce 1.

Údaje v tabulce 1 potvrzují, že mezinárodními doporučeními požadovaná preciznost  $CV \leq 10\%$  není u velmi nízkých koncentrací cTn dosažitelná a současně nastolují otázku, do jaké koncentrace lze v současnosti stanovovat kardiální troponiny spolehlivě a konečně stanovit i míru této spolehlivosti. Ta má rozhodující vliv na efektivitu klinického vyhodnocení jak pomocí 99 percentilu, tak i pomocí delta hodnot jako podkladu pro hodnocení „rule out/in“ akutních koronárních syndromů.

Klíčový význam má krátký dopis redakci časopisu *Clinical Chemistry*, publikovaný skupinou významných autorů expertů na kardiální troponiny (2). Autoři došli na podkladě experimentů s použitím metody hs cTnI Architect Abbott k závěru, že kritickou hodnotou je koncentrace cTnI  $c = 10 \text{ ng/l}$ . Tuto hodnotu nebylo možné dřívějšími metodami kvantifikovat (byla pod LoD). Nyní je sice měřitelná, nicméně s chybou  $\pm 3 \text{ ng/l}$ , takže při hodnocení výsledků je třeba brát tuto skutečnost v úvahu.

Právě publikovaná práce australských autorů (3) ověřovala podrobněji preciznost měření velmi nízkých koncentrací (pod hodnoty 99 percentilů a jen o něco vyšších, než hodnota LoD) pomocí metody hs cTnI Architect (na třech typově identických platformách). Bylo použito tří sérových poolů pacientů

s hodnotami 4 až 5 ng/l. Byla konstatována dlouhodobá stabilita úrovně měření po dobu 30 měsíců, odhadnuta mez stanovitelnosti  $LoQ \leq 10 \text{ ng/l}$  (viz shoda s prací 1) a zjištěna preciznost měření těchto nízkých koncentrací pod 20 % ( $CV = 11$  až 14 %). Použití směsí patientských sér a nutnost jejich úpravy před použitím významně komplikují praktické použití v rutinních klinických laboratořích. Pro stanovení hs cTnT Roche není sice podobný soubor dat k dispozici, nicméně údaje tabulky 1 naznačují, že hodnota LoQ se i zde bude blížit 10 ng/l hs-cTnT.

Praktické řešení našli autoři této práce v použití kontrolních vzorků o nízké koncentraci cTn MAS OCRD (OmniCardio). Preciznost měření, zjištěná těmito vzorky pro metodu hs cTnI Architect je uvedena v tabulce 2.

**Tabulka 2. Preciznost měření dvou šarží MAS OmniCardio (tři identické platformy Architect)**

Průměr (ng/l)	CV (%)
3,6	11 až 14
6,9	10 až 19

V rozporu s uvedenými fakty jsou v doporučení ESC (European Society of Cardiology) uváděny hodnoty delta nižší než 10 ng/l (4).

Úroveň preciznosti a hodnota LoQ ukazují zejména na:

- Problematičnost spolehlivé klinické interpretace hodnot cTn s koncentrací pod 10 ng/l
- rozhodující význam použití vzorků o koncentracích cTn kolem hodnot 99 percentilů a LoQ (tedy hodnot kolem 10 ng/l) k sledování analytické kvality stanovení hs cTnI/T.

Jaká je situace při hodnocení analytické kvality kardiálních markerů v programech EHK SEKK (cykly KM 1/17 a KM1/18) u dvou již obecně používaných a dobře validovaných metod hs cTnI Architect Abbott a hs cTnT Roche ukazuje tabulka 3.

**Tabulka 1. Hodnoty LoD v červnu 2018 podle údajů dokumentací některých výrobců (ng/l)**

Výrobce / Souprava	Mez detekce (ng/l)	Další údaje o LoD (ng/l)
hs cTnI Architect Abbott	1,7	-
hs Siemens Advia	2,2	2,5 (pro $CV \leq 20\%$ )
hs Siemens Dimension Vista	2,0	3,0 (pro $CV \leq 20\%$ )
hs cTnT Roche	5,0	13 (pro $CV \leq 10\%$ )

**Tabulka 3. Preciznost nízkých koncentrací cTn v programech KM2/17 a KM 1/18.**

Vzorek	hs cTnI Abbott		hs cTnT Roche	
	ng/l	CV %	ng/l	CV%
KM 2/17	41	6,9	21	9,4
KM 1/18	43	6,7	21	8,2

Preciznost stanovení cTnI se zvýšila vlivem nových hs metod o řád a dosahuje pro hodnoty hs cTnT 20 ng/l (Roche) a hs cTnI 90 ng/l (Architect) bez problémů hodnot preciznosti CV < 10 %. Rozdíl mezi výsledky Architect Abbott a Roche zhruba odpovídá diferenci mezi hodnotami 99 percentilů. Lze říci, že teprve s metodami hs nastala situace, kdy je možné hodnotit výsledky troponinů v EHK na spolehlivé a reálné informace poskytující úrovní a kdy je možné hovořit již o jisté harmonizaci výsledků měření. Další zajímavé poznatky jsou uvedeny v poněkud starší práci, analyzující dřívější problémy s kalibrátory v letech 2009 až 2012 u metody hs cTnT Roche. Podle autorů způsobily tyto problémy tehdy virtuální posuv hodnoty 99 percentilu ze 14 ng/l na 8 ng/l (5). I tento případ demonstruje kritický význam kontroly kvality v oblasti velmi nízkých koncentrací z hlediska možného rizika signifikantních změn hodnot rozhodovacích limitů a delta hodnot při následné klinické interpretaci.

Je možné předpokládat, že velmi podobná situace jak z pohledu interpretací výsledků, tak ze způsobu provádění kontroly kvality je i u ostatních metod hs cTnI, nyní intenzivně přicházejících do rutinních laboratoří (Siemens Advia, Siemens Dimension Vista, Beckman).

### **Shrnutí**

Použití metod hs cTnI/T jsou podmínkou dosažení stavu harmonizace měření (viz data tabulky 3). Standardizace je zatím nedostupná. K dosažení klinické efektivity je zapotřebí respektovat:

- souvislosti mezi hodnotami 99 percentilů, delta hodnotami a hodnotami LoD a LoQ

- sledování preciznosti měření ve velmi nízkých hodnotách koncentrací blízkých LoD, LoQ a 99 percentilům
- používání kontrolních materiálů o vhodně nízkých koncentracích analytu při vnitřní kontrole a externím hodnocení kvality
- opatrně interpretovat výsledky měření cTn, blízké mezi stanovitelnosti (pod 10 ng/l), zejména při používání delta hodnot.

### **Literatura**

1. **Plzák Z., Kratochvíla J. a spol.:** Metrologická terminologie ve zdravotnické a analytické laboratoři 3. 2018. Dostupné trvale na: <http://www.sekk.cz/terminologie/index.php>
2. **Kavsak P. A., Jaffe A. S., Greene D. N., Christensen R. H., Apple F. S., Wu A. H. B.:** Total analytic error for low cardiac troponin concentrations ( $\leq 10$  ng/l) by use of a high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2017,63:1043-1045.
3. **Hickman P. E., Koerbin G., Badrick T., Oakman C., Potter J. M.:** The importance of low level QC for high sensitivity troponin assay. *Clin Biochem* 2018, doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.05.007.
4. **Roffi M., Patrono C., Collet J.-P., Mueller Ch., Valgimigli M. a spol.:** 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016,37:267-315.
5. **Hammersten O., Jacobsson C. E., Widegren M., Danylchenko T., Jaffe A. S.:** Long-time quality assessment of the Elecsys troponin T hs assay. *Clin Biochem* 2013,46/12:1055-1057.