

Současné hodnoty (2012) 99 percentilů kardiálních troponinů

B. Friedecký, J. Kratochvíla

Hodnoty 99 percentilů jsou obecně považovány za diagnostické rozhodovací limity akutního koronárního syndromu. Jejich hodnoty a souvislost s precizností měření, s generací metod a s vývojem analytické citlivosti metod, byly uvedeny ve třetím čísle ročníku 2012 bulletinu FONS (B. Friedecký, J. Kratochvíla FONS 3/2012). Nynější článek lze považovat za pokračování a doplnění předchozího s větším důrazem na experimentální část problému a je založen na práci F. S. Apple a spol. (Clin Chem 2012, 58/11,1574 -1581), která bude v písemné formě publikována až v listopadovém čísle časopisu. V práci byly stanoveny hodnoty 99 percentilů u 19 analytických měřících systémů pro stanovení kardiálních troponinů.

Pět systémů (Singulex Erenna **hs cTnI**, Abbott Architect STAT **hs cTnI**, Beckman Access 2 **hs cTnI**, Siemens Dimension Vista **hs cTnI** a Roche **hs cTnT**) patřilo do kategorie vysoce citlivých (**hs-high sensitive**). U těchto systémů se teprve očekává jejich blízké schválení organizací FDA (U. S. Food and Drug Administration) a následné uvolnění do rutinního použití, v němž zatím nejsou. Ovšem zejména v Evropě s významnou výjimkou stanovení

hs cTnT Roche, které se už zcela běžně v rutinních klinických laboratořích delší dobu používá. V dalším textu jsou označeny jako **hs cTnI/T**.

Devět dalších analytických měřících systémů patřilo k těm, které se již běžně v současnosti používají (Architect STAT cTnI, Abbott AxSYM cTnI, Beckman Access 2 cTnI, OCD Vitros cTnI ES, Roche Cobas e601 cTnI, Siemens Centaur cTnI ultra, Siemens Dimension EXL 200 cTnI, Siemens Dimension Vista cTnI, Siemens Immulite 2000 XPI cTnI). Ovšem opět s výjimkou systému Roche Cobas e601 cTnI, který se v Evropě a u nás nepoužívá a je určen zejména pro USA právě z důvodu zatím v USA chybějícího certifikátu FDA pro systémy/soupravy hs cTnT Roche. V dalším textu jde o skupinu, značenou **cTnI**. Nezahrnovala všechny systémy této skupiny.

Dále byly hodnoty 99 percentilů stanoveny u pěti systémů POCT (Abbott i-STAT cTnI, Alere Triage Cardio 3 cTnI, Bio-Mérieux Vidas cTnI Ultra, IL-GEM Immuno cTnI, Siemens Stratus CS cTnI). V dalším textu jde o skupinu, označovanou POCT. Ke stanovení byly použity vzorky Li-heparinové plasmy jedinců ve věku 18 až 64 let, skladované za přísně definovaných podmínek v biobance. 273 vzorků pocházelo od mužů a 252 od žen. Vzorky byly v zamrazeném stavu poslány (s příslušnými instrukcemi o zacházení) do klinických laboratoří příslušných výrobců a výsledky odeslány zpět k vyhodnocení na universitu v Minnesotě (F. S. Apple a spol.). Výsledky testovaného souboru byly doprovázeny kontrolními vzorky dvou pacientů s prokázaným ACS.

Shrnutí výsledků v tabulkách

Tabulka 1. Intervaly hodnot 99 percentilů, kvantifikovatelných výsledků měření, poměrů p99 mužů a žen a poměrů p99/LoD (LoD = Limit of detection).

Analyt / skupina	99-percentil [ng/l]	Kvantifikovatelnost [%]	p99 muži/ženy	p99/LoD
hs-cTnI/T	26 – 58	10 – 100	1,2 – 1,4	13 – 344
cTnI -skupina	12 – 392	< 6% (35 %)	1,3 – 5,0	0,5 – 22,4
POCT-skupina	10 - 40	< 6% (28 %)	NS	1,0 – 10,8

Vysvětlivky: p99 - 99 percentil, Kvantifikovatelnost – výsledky měření s hodnotami vyššími než LoD, LoD - mez detekce.

Tabulka 2. Hodnoty korelací mezi výsledky měření a výsledků dvou vzorků pacientů s ACS

Analyt/měření	Korelace (r)	ng/l pacienta 1	ng/l pacienta 2
hs-cTnI/T	0,28	45 – 111	35 – 112
cTnI -skupina	0,63	71 – 118	55 – 90
POCT-skupina	0,16	27 - 110	19 - 50

Diskuse výsledků

Ve skupině vysoce senzitivních stanovení (**hs cTnI/T**) se hodnoty 99 percentilů pohybovaly v relativně úzkém rozmezí 26 až 58 ng/l. Hodnoty u mužů zde byly 1,2 až 1,4krát vyšší, než žen. U čtyř měřících systémů pro měření cTnI bylo možno kvantifikovat 80 % až 100 % výsledků měření, což znamená, že jejich hodnoty byly vyšší, než meze detekce. Významnou výjimkou v této skupině byly výsledky hs cTnT, kde bylo kvantifikovatelných jen 25 % výsledků měření (možná šlo o technické problémy aktuální šarže).

Ve skupině soudobě používaných systémů (**cTnI**) se hodnoty 99 percentilů pohybovaly v mnohem širším rozmezí 12 až 392 ng/l, u mužů byly pozorované 1,3 až 5krát vyšší hodnoty, než u žen a kvantifikovatelných bylo pouze méně, než 6 % výsledků měření (s významnou výjimkou systému Beckman Access 2 cTnT, kde to bylo 35 %).

U systémů POCT byly hodnoty 99 percentilů 10 až 40 ng/l, počet kvantifikovatelných výsledků měření však byl opět pouze pod 6 % (s výjimkou systému IL-GEM, kde to bylo 28 %). Zajímavé je, že v této skupině se nenalezly významné difference hodnot 99 percentilů u mužů a u žen.

Intervaly hodnot poměrů 99 percentilů k mezím detekce (p99/LoD) jsou až o dva řády rozdílné. Velikost tohoto poměru pod 1,0 znamená, že hodnota 99 percentilu se nedá stanovit s precizností pod 10 %, jak je mezinárodními doporučeními požadováno. U skupiny vysoce senzitivních hs cTnI to bylo 13 až 344 (u hs cTnT je to pouze 3,0). U skupiny současně používaných stanovení cTnI se tyto hodnoty pohybují dokonce v intervalu 0,5 až 22,4 a ani u POCT tomu není jinak, 1 až 10,8. Korelace mezi výsledky měření jsou nízké. Hodnoty $r < 0,28$ pro hs cTnI/T skupinu, hodnoty $r < 0,63$ pro soudobě používanou skupinu cTnI a pouze $r < 0,16$ pro skupinu systémů POCT.

Současně s uváděnou skupinou zdravých jedinců byly rozeslány dva speciální kontrolní vzorky pacientů s ACS. U skupiny hs cTnI byl podle použité metody zjištěn interval 45-111 ng/l u prvního, a 35-112 ng/l u druhého vzorku. Výsledky, získané pomocí hs cTnT byly dokonce pouze 17 ng/l a 15 ng/l. U skupi-

ny soudobě používaných metod cTnI byla u prvního vzorku zjištěna různými metodami a analytickými měřícími systémy koncentrace v intervalu 71 až 118 ng/l a u druhého 55 až 90 ng/l. U POCT systémů to bylo u prvního vzorku 27 až 110 ng/l a u druhého 19 až 50 ng/l. To ukazuje na běžně se vyskytující dvoj až čtyřnásobné difference mezi výsledky měřících systémů u pacientů s ACS.

Význam těchto výsledků pro rutinní praxi

Na výsledcích stanovení a na šíři intervalů sledovaných hodnot je dobře vidět, že nejsou žádným způsobem standardizované a následkem toho jsou pozorovány enormní, **řádově rozdílné difference mezi číselnými hodnotami výsledků měření a hodnotami rozhodovacích limitů**. Dá se říct, že dost dobře neznáme definici měřeného analytu a neznáme přesně definici předmětu měření, kterým se zabýváme. Nízký stupeň kvantifikovatelnosti výsledků měření u osob s nepřítomností srdeční choroby (většinou pod 6%) velmi ztěžuje a i zkrsluje stanovení hodnot rozhodovacích limitů (viz také náš článek ve FONS 3/2012).

Jsou však jasně patrné rozdíly mezi hodnotami p99 mužů a žen a měly by být nadále brány v úvahu při informacích, poskytovaných klinikům. Vysoce citlivá stanovení cTnI a cTnT nemají doposud certifikáty FDA, což značně komplikuje jejich použití při detekci ACS a vysvětlení případných kardiálně nespecifických elevací. Zvláštní výjimkou je stanovení cTnT Roche, zařazené v Evropě do rutinního použití i bez tohoto certifikátu FDA. To ukazuje mimo jiné na rozdílné role a autoritu Směrnice IVD 98/79 EU a FDA (USA).

Generace vysoce citlivých stanovení cTnI/T-hs umožní (po zařazení do rutinního provozu klinické laboratoře) při dodržení vynikající preciznosti (srovnaj její hodnoty p99/LoD) spolehlivou kvantifikaci výsledků velké většiny a někdy dokonce všech pacientů. Toto by mělo vést k upřesnění a sjednocení hodnot rozhodovacích limitů (p99). Je nezbytné, aby výrobci/dodavatelé analytických měřících systémů pro stanovení kardiálních troponinů a jejich uživatelé (klinické laboratoře) sledovali důsledně rychlý a někdy i dosti nepřehledný vývoj situace.