

# Čtvrtá definice akutního infarktu myokardu: Analytické aspekty a programy externího hodnocení kvality

K. Kotaška, B. Friedecký

## Základní informace o 4. univerzální definici infarktu myokardu

Pracovní skupina (Task Force), reprezentující ESC-European Society of Cardiology, ACC-American College of Cardiology), AHA-American Heart Association), WHF-World Heart Federation publikovala tuto definici paralelně v několika časopisech (1,2,3). Dosud platná byla třetí univerzální definice, publikovaná v roce 2012 (4), v České republice pak v roce 2013 v časopise Cor et Vasa (5).

Při srovnání třetí a čtvrté definice se objevuje několik zásadních změn. V první řadě jde o definování nové kategorie choroby, zvané kardiální poškození (myocardial injury), v druhé řadě pak o silné zdůraznění role metod hs cTnI/T. Kardiální poškození je definováno jako každé zvýšení koncentrací kardiálního troponinu nad hodnotu 99. percentilu. Akutní infarkt myokardu je definován jako akutní kardiální poškození s přítomností minimálně jednoho klinicky významného ukazatele (změny na EKG, výskyt patologické Q-vlny, postižení stěny myokardu na podkladě ischemie, přítomnost koronárního trombu). Shrnujeme tato fakta do tabulky 1.

**Tabulka 1. Kardiální poškození, akutní infarkt myokardu a hodnoty 99 percentilů cTnI/T**

Pacienti	hodnoty cTn
bez kardiálního poškození	≤ 99. percentil
s kardiálním poškozením	> 99. percentil
s akutním kardiálním poškozením	> 99. percentil + změna následné hodnoty cTn
s akutním infarktem myokardu	>99. percentil + významný klinický symptom

## Základní analytické aspekty 4. univerzální definice

Platí striktní závislost výsledků na použité metodě, protože standardizace měření neexistuje. Jednoznačně je doporučováno používání vysoce senzitivních metod měření (hs cTnI/T). Jejich hodnoty mezi detekce a stanovitelnosti (LoD a LoQ) jsou o řád nižší, než u dřívějších metod a pohybují se cca v intervalu 1 - 5 ng/l. Metody hs cTn musí vykazovat analytickou senzitivitu, která umožní kvantifikovat více, než 50 % měření u pacientů „zdravé“ populace s hodnotami ≥ LoD. Hodnota požadované preciznosti pro koncentrace, blízké hodnotám LoD je CV ≤ 10 %. Hodnota CV = 10 - 20 % může být ještě klinicky použitelná, hodnoty CV > 20 % jsou klinicky nepoužitelné. Hodnoty RCV se započtením kombinace analytické a biologické variability se obvykle pohybují v intervalu 50 - 60 %.

V rutinních laboratořích běžně používané metody hs cTnI/T dosahují požadované preciznosti CV ≤ 10 % v současnosti již bez problémů od koncentrací vyšších, než 10 ng/l. V intervalu hodnot ≤ 10 ng/l v oblasti mezi LoD a 99. percentilem je preciznost nižší, ale většinou stále pod hodnotu CV ≤ 20 %.

V tabulce 2 je ilustrována situace u metody hs cTnI Architect. Situace u metod hs cTnI Siemens a Beckman a u hs cTnT Roche je podobná. Tabulka 2 ilustruje závislost preciznosti měření na koncentraci cTnI (6).

**Tabulka 2. Závislost preciznosti měření hs cTnI na koncentraci**

ng/l cTn I	CV%
3-4	11-14
11-12	7-8
349	3-4

Další podrobné informace o preciznosti měření hs cTnI/T jsou souhrnně uvedené v bulletinu FONS (7).

## 99. percentil

Je doporučeno používat hodnot 99. percentilů z dokumentace výrobců

Hodnoty 99. percentilu vykazují u metod hs cTn závislost na pohlaví a věku. Hodnoty u mužů jsou vyšší, než u žen a zejména u mužů roste jejich velikost i s věkem. Tato závislost nebyla u starších metod pozorována a u metod hs cTn jsou navíc zmíněné difference rovněž závislé na výrobcích. Doporučení 4. univerzální definice uzavírá, že široké a obecné použití klinické aplikace závislosti na věku je nevhodné a závislosti na pohlaví kontroverzní.

Z pohledu rutinní laboratoře lze toto stanovisko chápat patrně tak, že klinická interpretace se zohledněním vlivu pohlaví je dosud předčasná. Je doporučováno vyjadřování hodnot 99 percentilu celými čísly, aby bylo odstraněno možné riziko transkripčních chyb.

### Algoritmus sledování

Pro diagnostiku akutního infarktu myokardu je za standard považován tříhodinový algoritmus (tedy odběr po přijetí a tři hodiny po začátku obtíží). Za diagnosticky významný rozdíl je považována změna hodnot (relativní delta hodnota) 20 %.

Vhodnější k použití je absolutní delta hodnot cTn, ta je však extrémně závislá na použité metodě stanovení. U kratších časových algoritmů (jednohodinový a dvouhodinový) je limitujícím faktorem vyšší analytická variabilita, která nemusí v některých případech dovolit rozlišení malých klinicky významných diferencí. I přes vysokou klinickou specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu je validní využití jednohodinových a dvouhodinových algoritmů omezeno zejména na vyloučení akutního infarktu (rule out) u komorbidních pacientů (kriticky nemocní, pacienti s renálním selháním, případně pacienti s hypertrofií levé komory).

20% zvýšení koncentrací hs cTn za 3-6 hodin potvrzuje přítomnost reinfarktu, snížení koncentrací o 20 % naopak reinfarkt vylučuje.

### Shrnutí z hlediska externího hodnocení kvality

Vzhledem k přetrvávajícímu širokému spektru analytických metod s různou citlivostí je z hlediska externího hodnocení kvality velmi vhodné redukovat metodické spektrum účastníků na metody hs cTnI/T. Absence standardizace podmiňuje naprostou nezbytnost zařazení stávajících metod do správné skupiny pro kvalifikované validní vyhodnocení výsledků. Recentní analytické poznatky tedy jednoznačně směřují k postupnému omezení příliš širokého spektra metod a k úplnému přechodu k analyticky přesnějším hypersenzitivním metodám. Velkou otázkou je interpretace POCT metod.

Výsledky dotazníku u cyklu KM2/18 týkající se rozšíření algoritmů v diagnostice AIM na pracovištích účastnících se externího hodnocení kvality ukazují,

že doporučovaný tříhodinový algoritmus, využívá jen něco přes 20 % pracovišť a jen 7 % pracovišť využívá v souladu s doporučením hodnotu relativní delty = 20 %. To však vcelku koresponduje s textem 4. univerzální definice, který ponechává laboratorům a lékařům velký prostor pro individuální přístup k provedení a interpretaci.

Z textu čtvrté definice déle pro programy EHK plynou dva závěry:

- hodnota D max by neměla překročit hodnotu 20 %
- pro analytickou kontrolu kvality jsou rozhodující kontrolní vzorky s koncentrací cTn, blízkou hodnotám 99. percentilů. Takové vzorky jsou již k dispozici (6).

### Literatura

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* Aug 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018 doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Kardiol Pol* 2018, 75:1383-1415.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction (2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct 20, 33: 2551-2567
5. Vojáček J, Janský P, Janota D. Third universal definition of myocardial infarction. *Cor et Vasa* 2013, 55;3: e228-e235.
6. Hickman PE, Koerbin G, Badrick T, Oakman C, Potter JM. The importance of low level QC for high sensitivity troponin assays. *Clin Biochem* 2018,58:60-63.
7. Friedecký B., Kratochvíla J. Propojení analytické kvality a klinické interpretace u (hs) kardiálních troponinů. *Bulletin FONS* 2018, 3:10 - 11.