

Myeloperoxidáza

Ve dnech 29.–30. září 2008 proběhlo v Římě setkání kardiologů a pracovníků klinických laboratoří, kteří se podíleli na úvodním testování nové soupravy Abbott pro stanovení koncentrace myeloperoxidázy (MPO). Na jiném místě je v tomto čísle časopisu podrobný přehledný článek prof. Racka o MPO a její roli v různých situacích. Cílem našeho sdělení je upozornit na praktické aspekty využití tohoto nového markeru, jak jsme měli možnost se s nimi seznámit nejen při stanovení u našich pacientů, ale i v rámci římského setkání. Postupně uvedeme komentáře k jednotlivým sdělením, která na setkání zazněla.

MPO Overview and Experience with MPO

Dr. L. Biasucci

Institute of Cardiology, Catholic University, Rome, Italy

Přehledný referát, v jehož úvodu se autor pokusil mezi sebou porovnat tři markery (MPO, hsCRP, PAPP-A) z hlediska určení prognózy, použití v diagnostice a z hlediska analytických znaků. MPO hodnotil jako více prognostický, mírně méně diagnostický marker. V porovnání s MPO klasifikoval hsCRP jako ukazatel s menší diagnostickou efektivitou, dobrou prognostickou efektivitou a překvapivě s dobrými analytickými specifitacemi. PAPP-A považuje za nestandardizovaný test s uspokojivým prognostickým a malým diagnostickým významem. Dále na vlastních datech demonstroval vyšší koncentrace MPO, BNP a TnI při přijetí u akutního koronárního syndromu (ACS; n = 9), s logicky nižšími hodnotami všech ukazatelů u stabilní

anginy (SA, n = 15). Zatímco BNP a TnI byly u ACS jasně nad běžnými cut-off, průměrné hodnoty MPO u ACS byly v předpokládaném referenčním intervalu a průměrné hodnoty u SA odpovídaly mediánu referenčního intervalu. Nešťastně použité parametrické vyhodnocení (s obrovskými směrodatnými odchylkami) a malý počet jedinců ale znemožňují zevšeobecnění prezentovaných údajů.

Pozn.: Pokud se bude v tomto textu používat pojem „referenční“ (populace nebo interval), jedná se o populaci charakterizovanou 95. percentilem 285,5 pmol/l (příbalový leták soupravy). Nelze vyloučit, že udávané očekávané hodnoty zahrnují i jedince s latentním kardiiovaskulárním rizikem.

ACS-II Cohort: MPO, BNP, TnI

PD. M. Weber

Kerckhoff Heart Center, Bad Nauheim, Germany

Na poměrně rozsáhlém souboru referoval autor o datech u pacientů s ACS, přijatých do 48 hodin od stenokardie. Jednalo se o pacienty, kteří podstoupili intervenční kardiologický výkon. Nejvyšší koncentrace MPO byly u pacientů s nejkratším intervalem mezi stenokardií a přijetím, průměrné koncentrace MPO po intervenci byly přibližně na dvojnásobku mediánu referenční populace.

Při sledování vztahu MPO a mortality byl podíl zemřelých nejvyšší v 5. kvantilu, ohraničeným koncentrací 670 pmol/l (demonstrováno pomocí Kaplan-Meierovy analýzy). Pro běžné hodnocení zvýšeného rizika mortality autor doporučil cut-off 300 pmol/l. Jednalo se o jedno z nejkvalitnějších sdělení sympozia včetně hodnotných diskusních příspěvků autora.

ACS and Healthy Populations

Prof. T. Demant

Institute for Clinical Chemistry and Lab Medicine, Dresden, Germany

Sdělení autor zahájil daty o mezilehlé přesnosti zjištěné na firemních kontrolních materiálech s koncentracemi 400, 1200 a 3600 pmol/l. Variační koeficienty byly 6,9 %, 3,3 % a 4,5 %. Pro ověření referenčního rozmezí použil vzorky zaměstnanců nemocnice vyšetřených v rámci preventivních prohlídek (nemuselo se tedy jednat o „zdravou populaci“). Medián byl 109,5 pmol/l, 95. percentil 328,3 pmol/l a 97,5. percentil byl 442,5 pmol/l. U části referenčních jedinců se zvýšenou

MPO byly i zvýšené koncentrace CRP, autor bude tyto vztahy ještě analyzovat. Rovněž u pacientů v pásmu zvýšených CRP byla naznačena pozitivní korelace mezi koncentrací CRP a MPO. Další data prezentovaná autorem byla sice vztažena k diagnóze (kardiologické), ta ale byla převzata z informačního systému laboratoře bez hlubšího ověření. Postoj autorů k významu MPO jako časného markeru ischemie byl nicméně spíše skeptický.

Heart Failure Patients with 3 Month Follow-up

Dr. N. Aspromonte

Heart Failure Unit, San Spirito Hospital, Rome, Italy

Autorka se zaměřila na teoretický přehled souvislostí mezi MPO a srdečním selháním. Zvýšené koncentrace MPO uváděla v souvislosti se systolicou a diastolicou dysfunkcí, vyššími třídami NYHA, pokročilým srdečním selháním a srdečním selháním s horším průběhem. Tento teoretický přehled doplnila vlastními daty, která literární údaje potvrdila jen částečně. Vlastní data prezentovala u staré populace (nad 70

let) se srdečním selháním. Ve třídách NYHA II a III se logicky zvyšovala koncentrace BNP (62 %, respektive 94 % hodnot nad 100 ng/l), průměrné hodnoty MPO se naproti tomu u NYHA II a III příliš nelišily (122, respektive 127 pmol/l, tj. 2,2 %, respektive 15,4 % hodnot nad firemní cut-off). Na několika kazuistikách poukázala na rozdílné průběhy hodnot MPO a BNP v čase bez další hlubší analýzy.

High Risk Diabetes Patients

Dr. A. Vernocchi

Medical Laboratory, Treviglio Hospital, Italy

Ve velmi stručném sdělení prezentoval autor pozitivní vztah mezi MPO a CRP, ale na velmi omezeném souboru (10 osob) a bez jakéhokoli dalšího zpracování. Velký důraz kladl na standardizaci koncentrace

MPO k početní koncentraci polymorfonukleárů (poměr MPO/PMN). O této možnosti se dále diskutovalo bez jasných závěrů.

First Results

Prof. Dello Russo

Institute of Biochemistry and Biotechnology, University Naples, Italy

Podobně jako Demant uvedl autor mezilehlou přesnost na stejných firemních kontrolních materiálech. Dosáhl hodnot variačního koeficientu 6,4 %, 2,8 % a 2,8 %. Průměrná koncentrace MPO u kontrolních

osob byla 210 pmol/l, příslušné percentily ale neuvedl. Podobně i údaje zjištěné u pacientů byly prezentovány nedostatečným způsobem.

APACE Study with MPO, TnI, PIGF – Basel V Study with Dyspnea Patients

Prof. C. Müller

University Hospital Basel, Switzerland

Na vlastních datech se autor pokusil demonstrovat aditivní efekt MPO ke „klasickým“ markerům v různých situacích. U akutního koronárního syndromu s prokázaným infarktem myokardu (při přijetí) byl hlavním diskriminačním markerem samostatný TnT, pokud se použila kombinace TnT a MPO, došlo k nevýznamnému zvýšení hodnoty AUC v ROC analýze. Z literárních údajů autor upozornil na efektivitu řady markerů (TnT, NT-proBNP, CRP, MPO, MMP-9, PAPP-A, PIGF – placenta growth factor) u ACS. MPO bylo z hlediska diagnostické efektivity uprostřed „startovního pole“, nejnižší význam pak mělo PAPP-A. V další části sdělení se zabýval vztahem MPO

a prognózou pacientů – zde se MPO uplatnila velmi dobře jako prediktor mortality, a to lépe než TnI nebo PIGF. Významná role MPO by mohla být u akutního dekompenzovaného srdečního selhání. Zde je MPO nezávislá na NYHA (II–IV), a tedy i nezávislá na BNP. Zvýšené hodnoty MPO jsou u nepřeživších pacientů. Hranice mezi tercily jsou ale v pásmu referenčních hodnot (!), hraničně významný byl vztah mezi CRP a MPO. Nicméně vyšetření MPO při přijetí pacientů s akutním dekompenzovaným srdečním selháním zlepšilo jejich stratifikaci z hlediska prognózy. Toto sdělení bylo velmi kvalitně připraveno s množstvím dat teoretických i vlastních praktických.

Transplant Patients, Heart Failure and Preanalytical Phase

Prof. A. Jabor, Dr. J. Franeková

Institute of Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

Autoři prezentaci rozdělili do tří částí. V první se věnovali MPO u pacientů na imunosupresivní terapii s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Toxické koncentrace tacrolimu a obecně aplikace sirolimu byly spojeny se zvýšenými koncentracemi MPO (interkvartilové rozpětí pacientů léčených sirolimem bylo 194 až 404 pmol/l, toxické koncentrace tacrolimu nad 13 µg/l byly spojeny s interkvartilovým rozpětím 181–367 pmol/l; v obou případech je medián hodnot nad firemním cut-off 285,5 pmol/l). U pacientů léčených cyklosporinem A jsou překvapivě koncentrace MPO vyšší než u pacientů na terapii tacrolimem pouze v netoxických

koncentracích cyklosporinu A. Jednalo se o analýzu 70 pacientů léčených cyklosporinem A, 84 na tacrolimu a 31 na sirolimu. Ve druhé části autoři demonstrovali, že MPO nekoreluje ani s BNP, ani s TnI. Jednalo se o pilotní analýzu malého souboru, ale přesto byla data v souladu s ostatními prezentovanými pracemi. Ve třetí části se autoři zabývali preanalytickými podmínkami stanovení MPO (výsledky jsou dostupné v bulletinu FONS, číslo 3, 2008) a zmínili rovněž aspekty biologické variability – je poměrně výrazná. Autoři při této příležitosti děkují Mgr. Komínkové a Ing. Strnadové za technickou spolupráci s přípravou sdělení.

ACS Patients

PD. S. Baldus

University Hospital Hamburg – Department of Cardiology, Hamburg, Germany

Na vlastním souboru vysoce selektovaných pacientů splňujících přísná výběrová kritéria popisoval autor patofyziologii dynamiky koncentračních změn MPO. Upozornil na vztah chemické struktury MPO (převažující kladný náboj díky vysokému obsahu argininu) a terapie heparinem (vazba MPO na negativně

nabitě molekuly heparinu). Diskutoval o otázce vztahu mezi uvolněním MPO z leukocytů v rámci nestabilního plátu a aktivací leukocytů v nekrotickém ložisku infarktu myokardu. Naznačil, že peak zvýšení MPO při akutní lézi myokardu je časnější (3 hodiny) než u myoglobinu (4 hodiny) nebo TnT/CKMB (12 hodin).

Shrnutí

Nikdo z referujících neměl významnější připomínky k technickému provedení stanovení, preanalytické požadavky jsou rovněž jasné – jediným vhodným materiálem je EDTA plazma, nevhodné je sérum a heparinová plazma. Není úplně vyjasněna role aplikace heparinu na koncentrace MPO *in vivo*, ale pravděpodobně patofyziologické mechanismy „přehluší“ efekt aplikovaného heparinu. Otázka referenčních hodnot nebyla uzavřena; populace použité pro stanovení horních percentilů nebyly v žádném sdělení jednoznačně charakterizovány ani z hlediska zánětu (CRP a další markery), ani z hlediska oxidativního stresu. Je pravděpodobné, že některé klinicky významné cut-off hodnoty mohou být v pásmech koncentrací, které se mohou vyskytnout v běžné, dosud bezpříznakové „referenční“ populaci. Dynamika nárůstu v patologii je tedy u MPO zřejmě jiná, než jsme navyklí u TnT/TnI nebo BNP/NT-proBNP. Otázka využití MPO u ACS je sporná, nemůže nahradit troponiny ani v časném stadiu a aditivní efekt k troponinům není významný. Naopak může mít MPO významný prognostický efekt u srdečního selhání nebo u pacientů po prodělaném ischemickém postižení myokardu. Postižení cév v rámci oxidativního stresu a/nebo přímých toxických účinků na cévu (imunosuprese) je pravděpodobné a zasluhuje další studium. Nikdo z přítomných se detailně nezabýval vztahem mezi koncentracemi MPO a hrozcím rizikem akutní koronární léze v rámci nestabilního plátu, kde je podle našeho názoru jeden z významných potenciálů tohoto stanovení. Celkově je tedy MPO zcela novým markerem, jehož diagnostická role bude zpřesňována a který má již nyní potenciál určený k prognóze pacientů a stratifikaci rizika kardiovaskulárních onemocnění. Po technické stránce včetně preanalytiky se jedná o zvládnutý postup, takže se můžeme těšit na nárůst klinických dat a další zpřesnění role tohoto markeru v praktickém rutinním využití.

*Antonín Jabor a Janka Franeková
IKEM Praha*