

# První zkušenosti se stanovením kardiálního troponinu T high-senzitivní metodou

Vašatová M.<sup>1</sup>, Tichý M.<sup>1</sup>, Pudil R.<sup>2</sup>, Horáková L.<sup>2</sup>, Tomko T.<sup>2</sup>, Řeháček V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

<sup>2</sup> I. interní klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

<sup>3</sup> Transfuzní oddělení, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

## SOUHRN

*Cíl sdělení:* Monitorovat analytickou a klinickou vhodnost použití nové high-senzitivní metody pro stanovení troponinu T (hs-cTnT).

*Metoda:* Sérová koncentrace troponinu T byla testována high-senzitivní metodou pro analyzátor Elecsys 2010 (Roche). Kardiální troponin T (cTnT) byl měřen v skupinách: 73 krevních dárců (BD), 41 akutních infarktů myokardu (AIM), 34 nestabilních angin pectoris (UAP), 38 stabilních angin pectoris (SAP), 22 hypertrofických kardiomyopatií (HKM) a 27 různých typů arytmií (AR).

*Výsledky:* Koncentrace hs-cTnT byla zvýšená nad 99. percentil kontrolní populace (BD) u 100 % AIM, 63,6 % UAP, 15,8 % SAP, 18,5 % AR a 13,6 % HKM.

*Závěry:* High-senzitivní metoda má adekvátní analytické vlastnosti. Naše data ukazují, že zvýšení hs-cTnT může monitorovat malé poškození myokardu u pacientů s AKS nebo s jinou chronickou srdeční chorobou. Byly nalezeny signifikantní rozdíly ve výsledcích mezi BD, SAP a UAP skupinami, což může být využito pro stratifikaci rizika. Výsledky nízkých koncentrací cTnT (< 0,03 µg/l) mohou být užitečné pro klinickou interpretaci, ale je třeba přesně stanovit referenční limity.

*Klíčová slova:* troponin T, high-senzitivní metoda, Elecsys, akutní koronární syndrom.

## SUMMARY

**Vašatová M., Tichý M., Pudil R., Horáková L., Tomko T., Řeháček V.: First experience with high-sensitivity cardiac troponin T determination**

*Background:* The aim of our study was to monitor analytical and clinical performance of new high-sensitivity troponin T method (hs-cTnT).

*Methods:* Elecsys 2010 system (Roche) was used to assess the serum levels of hs-cTnT. Cardiac troponin T (cTnT) was measured in populations: 73 healthy blood donors (BD), 41 acute myocardial infarction (AIM), 34 unstable angina pectoris (UAP), 38 stable angina pectoris (SAP), 22 hypertrophic cardiomyopathy (HKM) and 27 different types of arrhythmia (AR).

*Results:* Concentration hs-cTnT was elevated above 99<sup>th</sup> percentile of reference population (BD) in 100 % AIM, 63.6 % UAP, 15.8 % SAP, 18.5 % AR and 13.6 % HKM.

*Conclusions:* High-sensitivity method has adequate analytical performance. Our data indicate increase of hs-cTnT that can be monitoring of minor myocardial injury in AKS patients or chronic cardiac diseases. It is significant differences between BD, SAP and UAP results. This fact can be used for risk stratification. Results of low cTnT concentration (< 0.03 µg/l) can be useful for clinical classification but it is necessary to establish reference limits.

*Key words:* troponin T, high-sensitivity, Elecsys, acute coronary syndrome.

## Úvod

V diagnostice poškození myokardu je v dnešní době preferováno stanovení srdečních troponinů pro průkaz nekrózy myokardu [1, 2, 3]. Na konci roku 2007 byla publikována nová univerzální definice infarktu myokardu [1], která jednoznačně vymezuje využití biochemických markerů kardiálního poškození a podle které by se měla řídit diagnostika akutních koronárních příhod. Stanovení kardiálních troponinů je pro svou orgánovou specifitu doporučeno na prvním místě, i když je jeho stanovení limitováno v časných hodinách po nástupu obtíží pomalou kinetikou vzestupu.

Odborné společnosti v definici akutního infarktu myokardu (AIM) doporučují jako rozhodovací hodnotu pro diagnózu AIM koncentraci troponinu odpovídající 99. percentilu hodnot zdravé populace, přičemž tato

koncentrace musí být naměřená s celkovou analytickou nepřesností CV ≤ 10 % [1]. V současné době však pouze několik výrobců poskytuje pro stanovení troponinu metodu dostatečně citlivou, aby tento požadavek splnila [4–6].

Cílem naší práce bylo získat první vlastní zkušenosti se stanovením troponinu T high-senzitivní metodou v praxi a dále zhodnotit přínos zvýšení citlivosti metody na význam stanovení kardiálního troponinu T.

## Materiál a metoda

Firma Roche (Roche Diagnostics, Mannheim, Německo) nově vyvinula high-senzitivní metodu pro stanovení kardiálního troponinu T (hs-cTnT) určenou pro imunochemické systémy. Pro měření jsme využili ana-

**Table 1.** Concentration of hs-cTnT in blood donors (BD) and in patients with acute myocardial infarction (AIM), stable angina pectoris (SAP), unstable angina pectoris (UAP), hypertrophic cardiomyopathy (HKM), arrhythmias (AR)

	<b>BD</b>	<b>AR</b>	<b>HKM</b>	<b>SAP</b>	<b>UAP</b>	<b>AIM</b>
n	73	27	22	38	34	41
Average	0.005	0.009	0.016	0.011	0.045	0.723
SD	0.003	0.009	0.013	0.008	0.064	1.095
Median	0.004	0.005	0.013	0.008	0.022	0.170
Maximum	0.021	0.038	0.058	0.031	0.876	4.130
Minimum	0.003	0.003	0.005	0.004	0.004	0.026

lyzátor Elecsys 2010. Obdobně jako u předchozích diagnostických souprav je kalibrace poskytnuta kalibračními laboratorními výrobci. Šestibodová kalibrační funkce je součástí čárového kódu každé soupravy a uživatel provádí jen adjustaci této křivky na laboratorní podmínky pomocí dvou kalibrátorů. Pro vnitřní kontrolu kvality byly použity kontrolní materiály dodávané výrobcem jako součást měřicího systému.

Pro získání zkušeností s tímto novým testem jsme sledovali hladinu hs-cTnT u několika souborů pacientů s odlišnými kardiologickými diagnózami a u skupiny dárců krve. Akutní infarkt myokardu s elevací ST-segmentů (AIM) byl diagnostikován u 41 pacientů (31 mužů, 10 žen), nestabilní angina pectoris (UAP) u 34 pacientů (24 mužů, 10 žen) a stabilní angina pectoris (SAP) u 38 pacientů (36 mužů, 2 ženy). Průměrný věk pacientů s akutními koronárními syndromy byl 63 let (rozsah 37–90 let). Dále bylo hodnoceno 22 pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií ( $58 \pm 14$  let, 15 mužů, 7 žen) a 27 pacientů ( $55 \pm 13$  let, 14 mužů, 13 žen) léčených pro různé typy arytmií (AVNRT, AFL a AF). Diagnóza onemocnění poruch byla stanovena v souladu s doporučeními odborných kardiologických společností [7–10]. Jako kontrolní skupina bylo sledováno 73 dárců krve ( $56 \pm 13$  let, 48 mužů a 25 žen) bez zjištěné kardiovaskulární poruchy.

Vzorky srážlivé krve byly odebírány ze žilního katétru a ihned po odběru transportovány do laboratoře, sérum bylo do hodiny odděleno (centrifugace: 2500g, 10 min) a vzorky byly do analýzy uchovány při  $-70$  °C. Ke statistickému zpracování výsledků byl použit program MedCalc (Belgie).

## Výsledky

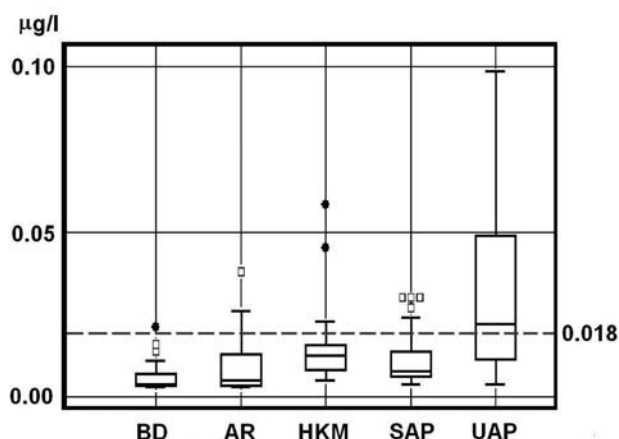
Podle požadavku definice AIM jsme hodnotili koncentraci odpovídající 99. percentilu zdravé populace (73 dárců krve). Námi stanovená hodnota 99. percentilu byla  $0,018$   $\mu\text{g/l}$ , zatímco výrobce udává jako cut-off koncentraci  $0,014$   $\mu\text{g/l}$ .

Pro ověření analytických parametrů soupravy jsme měřili kontrolní vzorky. Mezilehlá přesnost ( $n = 10$ ) byla hodnocena na dvou koncentračních hladinách ( $2,36$  a  $0,028$   $\mu\text{g/l}$ ). Výsledky vnitřní kontroly kvality byly CV =  $2,0$  a  $3,8$  %, BIAS  $-1,0$  a  $1,8$  %. Kromě analýzy kontrolních materiálů jsme hodnotili také opakovatelnost na vzorku séra o koncentraci cTnT nižší než hodnota cut-

off ( $0,010$   $\mu\text{g/l}$ ). Variační koeficient na této koncentrační hladině vyšel  $9,0$  %. Podle našich výsledků tedy metoda splňuje požadavky na citlivost kladené definicí AIM [1].

Koncentrace hs-cTnT u pacientů s akutním infarktem myokardu (AIM), stabilní (SAP) a nestabilní anginou pectoris (UAP), hypertrofickou kardiomyopatií (HKM) a různými typy arytmií (AR) uvádí tabulka 1. Výsledky jsou zpracovány rovněž graficky formou krabicového grafu 1. Pro přehlednost do grafu nebyla zařazena skupina pacientů s AIM, ve které jsou naměřené koncentrace hs-cTnT výrazně vyšší než v ostatních skupinách.

**Fig. 1.** Box and whisker graphs – concentration of hs-cTnT in



blood donors (BD) and in patients with stable angina pectoris (SAP), unstable angina pectoris (UAP), hypertrophic cardiomyopathy (HKM), arrhythmias (AR)

Všichni pacienti s diagnózou AIM byli hs-cTnT pozitivní. Dále byla koncentrace hs-cTnT zvýšená nad 99. percentil hodnot zdravé populace (kontrolní skupina  $0,018$   $\mu\text{g/l}$ ) u  $63,6$  % případů UAP a u  $15,8$  % pacientů se SAP, u  $18,5$  % AR a u  $13,6$  % HKM. V případě použití cut-off výrobce ( $0,014$   $\mu\text{g/l}$ ) se procentuální zastoupení pozitivních vzorků ještě zvýší ( $69,7$  % UAP,  $21,1$  % SAP,  $22,2$  % AR a  $40,9$  % HKM).

## Diskuse

Zvýšení koncentrace troponinu vzniká v důsledku nekrózy nebo ischemie kardiomyocytů. Vzhledem k vyšší analytické citlivosti jsou metody hs-cTnT schopné zachytit i změny malého rozsahu.

Dosud však není vyřešena problematika týkající se interpretace naměřených výsledků hs-cTnT. Pokud by se v současné době kardiologové začali striktně řídit novými guidelines [1], výrazně by se zvýšil počet pacientů s diagnostikovaným patologickým nálezem, přestože ne u všech by byla příčina nárůstu troponinu spojena s diagnózou AIM. Z klinického pohledu je třeba začít řešit nové vymezení cut-off hodnoty pro diagnostiku AIM a zvolit určitou šedou zónu nejistých výsledků. Do šedé zóny by spadaly slabě pozitivní hodnoty pacientů, u kterých by se dále sledovala kinetika vzestupu troponinu, aby se vyloučila pozitivita výsledků hs-cTnT způsobená vlivem kardiálních onemocnění odlišné etiologie.

Sledování nízkých hladin troponinu (pod 0,030 µg/l – cut-off metody 4. generace pro cTnT, Elecsys 2010, Roche) má nepochybně diagnostický potenciál u akutních koronárních syndromů nebo chronických srdečních poruch. Koncentrace troponinu naměřené vysoce senzitivními metodami se dají využít pro stanovení prognózy onemocnění. Podle našich výsledků mají pacienti se stabilní anginou pectoris sérové hladiny cTnT statisticky významně nižší než pacienti s nestabilní anginou pectoris, ale vyšší než dárce krve (v obou případech: Wilcoxonův test,  $p < 0,0001$ ).

Dále jsme zaznamenali signifikantní zvýšení hs-cTnT u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií v porovnání s kontrolní skupinou dárců krve (Wilcoxonův test,  $p < 0,0001$ ). U pacientů s arytmií zvýšení hodnot hs-cTnT statisticky významné nebylo (Wilcoxonův test,  $p = 0,0645$ ).

## Závěr

Použití high-senzitivních metod na stanovení troponinu T je nesporně přínosem a všechny laboratoře by měli postupně přejít na stanovení troponinů vysoce citlivými metodami. Jako cut-off byla stanovena hodnota 99. percentilu zdravé populace a zvýšené hodnoty hs-cTnT nad cut-off mají vždy svůj původ v poruše struktury kardiomyocytů. V současné době je proto třeba soustředit se na sledování nových informací, které může zvýšení citlivosti metod na stanovení troponinů přinést se zaměřením na klinickou interpretaci mírně zvýšených výsledků lékařem a na definování rozhodovacích limitů pro jednotlivá kardiovaskulární poškození.

## Literatura

1. **Thygesen, K., Albert, J. S., White, H. D.** Universal Definition of Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, p. 2173–2195.
2. **Friedecký, B., Engliš, M., Franeková, J. et al.** Doporučení České společnosti klinické biochemie ke stanovení biochemických markerů poškození myokardu. *Klin. Biochem. Metab.*, 2008, 16, p. 50–55.
3. **Tichý, M., Gregor, J.** Přehled biochemických markerů poškození myokardu. *Klin. Biochem. Metab.*, 2002, 10, p. 176–179.
4. **Wu, A. H. B., Allan, S., Jaffe, M. D.** The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *Am. Heart J.*, 2008, 155, 208–214.
5. **Panteghini, M.** Assay-related issues in the measurement of cardiac troponins. *Clin. Chim. Acta*, 2009, 402, p. 88–93.
6. **Tate, J. R., Ferguson, W., Bais, R., Koster, K., Marwick, T., Carter, A. J.** The determination of the 99<sup>th</sup> centile level for troponin assays in an Australian reference population. *Ann. Clin. Biochem.*, 2008, 45, p. 275–288.
7. **Bělohávek, M., Aschermann, M.** Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseků na EKG. *Vnitř. Lék.*, 2008, 54 (Suppl 1), p. 1S7–1S23.
8. **Widimský, P., Janoušek, S., Vojáček, J.** Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního infarktu myokardu (Q-typ// s elevací ST // s raménkovým blokem). *Cor. Vasa*, 2002, 44, 7–8, p. K123–K143.
9. **Maron, B. J., McKenna, W. J., Danielson, G. K., Kappenberger, L. J., Kuhn, H. J., Seidman, C. E. et al.** American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, p. 1965–1991.
10. **Fiala, M.** Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu supraventrikulárních tachyarytmií. *Supplementum Cor. Vasa*, 2005, 47, 9, p. 18–39.

Práce byla podpořena výzkumnými záměry MZO 00179906 a MSM 0021620817.

Do redakce došlo 10. 12. 2009.

Adresa pro korespondenci:  
RNDr. Martina Vašatová  
ÚKBD LF UK a FN  
Fakultní nemocnice  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: ulrycmar@fnhk.cz