

# Nové generace hs kardiálních troponinů a diagnóza akutního koronárního syndromu - minireview

Friedecký B.<sup>1,2</sup>, Kratochvíla J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SEKK spol. s r. o., Pardubice

<sup>2</sup>ÚKBD FN Hradec Králové

## SOURHN

Uvádíme data, získaná z recentní literatury, zachycující současnou situaci kardiálních troponinů poté, kdy se postupně a rychle dostávají na trh vysoce senzitivní-hs metody, které dosahují 10-100násobného zvýšení analytické senzitivity vůči metodám současným (contemporary methods). Tyto analytické změny vedou k dramatickému nárůstu počtu kvantitativních výsledků (nad limit detekce LoD) v souborech pacientů referenčních populací. Otvírají nové pohledy na problém validity a srovnatelnosti diagnostických rozhodovacích limitů, na roli pohlaví a věku při diagnostice akutního koronárního syndromu, na jednotky měření, na časování odběrů vzorků a na možnost redukce počtu rutinně používaných kardiálních markerů.

*Klíčová slova:* Kardiální troponiny, hs metody, univerzální definice akutního infarktu myokardu, pohlaví, referenční populace.

## SUMMARY

**Friedecký B., Kratochvíla J.: New generation of hs cardiac troponins and diagnosis of acute coronar syndrome - minireview**

Our publication deals with data obtained from recently published literature in situation releasing the high sensitivity (hs) cTn methods on the market after their FDA clearance. These methods are 10 - 100x more analytically sensitive and lead to a large increase of quantitative results in reference population. Due to increased analytical sensitivity emerged problems with interpretation of sex and age influences on diagnostic limits, using new units, timing of sample collection, necessity of reduction used cardiac markers in routine diagnostic process.

*Keywords:* Cardiac troponins, hs methods, universal definition of acute myocardial infarction, role of sex, reference population.

## Úvod

V laboratorní diagnostice akutního infarktu myokardu dochází v současné době k velmi podstatné změně používáním metod o vysoké citlivosti typu hs (high sensitivity) cTnI a cTnT, které byly až donedávna vyhrazeny zejména pro výzkumné účely a které se nyní po získání certifikace FDA (Food and Drugs Administration) stávají součástí světového trhu s IVD prostředky. Do nedávné doby byl jediným představitelem metod tohoto typu v Evropě systém cTnT-hs Roche, který však nebyl schválen v USA organizací FDA. Metody hs cTn přinášejí do laboratorní diagnostiky akutních koronárních syndromů řadu nových skutečností, o kterých je nezbytné neprodleně informovat.

## Třetí univerzální definice akutního infarktu myokardu a hs metody cTn

Rozhodujícími zásadami této definice, týkajícími se kardiálních troponinů jsou [1, 2]:

- Kardiální troponiny I a T představující za současného stavu metod stanovení rozhodující markery akutního koronárního syndromu.
- Není důvod používat k tomuto účelu ostatní dříve používané kardiální markery, jmenovitě CK, CK MB, myoglobin, LD, HBD
- Rozhodovací diagnostické limity cTnI/T jsou závislé na pohlaví, věku a etnicitě pacienta

- Hodnoty rozhodovacích diagnostických limitů se doporučuje uvádět v závislosti na pohlaví
- Třetí univerzální definice akutního infarktu myokardu bere na vědomí existenci a použití nové, vysoce citlivé generace analytických metod pro stanovení troponinů, označovaných jako metody hs
- Rozhodovací diagnostické limity jsou definované jako hodnoty 99. percentilů referenčních populací a mají být diskriminované podle pohlaví (hodnoty mužů a hodnoty žen)
- Požadovaná preciznost měření hodnot rozhodovacích limitů je určena hodnotou variačního koeficientu CV < 10 %
- Bez rizika závažných diagnostických chyb lze ještě tolerovat preciznost 20 %
- Doporučuje se výhradně používání jednotek měření ng/l.

## Charakterizace hs metod měření troponinů

U současných generací souprav pro stanovení cTn (označovaných jako metody s "contemporary sensitivity") bývá požadovaná hodnota preciznosti v oblasti 99. percentilů obtížně dosažitelná (někdy rovnou nedosažitelná), jako rozhodovací limit bývá v těchto případech nutné použít minimální hodnoty koncentrace, kterou lze stanovit s precizností CV < 10 %. Poměr této koncentrace a hodnoty 99. percentilu bývají často

vyšší než 1,0 ( $p > 1,0$ ), a čím je jeho číselná hodnota vyšší, tím méně je metoda z hlediska preciznosti stanovení vyhovující požadavkům mezinárodních guidelines a diagnostickým účelům. Pro hs metody stanovení troponinů je hodnota poměru ( $p$ ) naopak vždy nižší než 1,0 ( $p < 1,0$ ). To znamená, že potřebné preciznosti CV < 10 % je dosahováno bez problémů i v oblasti 99. percentilů.

Další typickou vlastností metod typu hs je vysoký počet kvantifikovatelných hodnot v souboru referenční populace, čili výsledků těchto měření nad hodnotu meze detekce (LoD). Podle současného konsenzu by měly být hs metody cTn schopné kvantifikovat více než 50 % výsledků měření referenční populace. Kvantifikovatelnost skutečně dosahuje až hodnot mezi 80 % až 100 % probandů referenční populace (Tabulka 1 a 2). Je tedy mnohonásobně vyšší, než míra kvantifikovatelnosti soudobých metod stanovení troponinů, které (s jednou výjimkou) dosahují hodnot kvantifikovatelnosti přibližně 1 % až 6 % [3, 4].

Metody stanovení cTn typu hs mají na rozdíl od dosavadních metod (vykazujících "contemporary sensitivity") a metod POCT podstatně vyšší potenciál postihnout i rozdíly rozhodovacích limitů podmíněné pohlavím i věkem.

Aktuální hodnoty cut off, poskytované v dokumentaci výrobců jsou uvedeny v Tabulce 1 [3]. Z dat tabulky je dobře vidět rozdílnost hodnot cut off jednotlivých analytických systémů, rozdíly mezi soudobými a hs metodami i významná různost poměrů 99. percentilů a minimálních hodnot pro preciznost CV < 10 %. Velmi

nápadná je o řád vyšší schopnost hs metod kvantifikovat výsledky pacientů ze souboru referenčních populací, tedy s předpokládanou absencí srdečních chorob.

Hodnoty 99. percentilů a procent výsledků nad LoD u referenčních populací, uvedené v Tabulce 2 nejsou převzaté z dokumentace výrobců, ale byly získány v experimentu v kalibračních laboratořích uvedených výrobců [4]. Zdá se, že hodnoty v Tabulce 1, uváděné výrobců pro hs cTn metody jsou podhodnocené vůči experimentálním hodnotám. U hs cTnT se navíc projeví, že experiment byl prováděn v době před rekalibrací systému v květnu 2012 (je to dobře patrné na nízké hodnotě procent kvantifikovatelných výsledků a na jejím prudkém zvýšení po této rekalibraci).

Hlavním efektem zavedení hs metod je dramatické zvýšení počtu kvantifikovatelných výsledků v referenční populaci. To otevírá pro budoucnost šanci použít k interpretaci výsledků měření standardně určených hodnot referenčních intervalů.

## Referenční populace a důsledky jejího výběru

Velkým problémem stanovení relevantních hodnot 99. percentilů a hlavním zdrojem diferencí v datech publikovaných klinických studií je způsob výběru referenční populace. Ten je zatím jen nedostatečně standardizován. Referenční populace by měla zahrnovat minimálně 300 jedinců, diskriminovaných podle pohlaví

**Table 1.** Diagnostic decision limits (cut off) for cTnT and cTnI in working documentation of producers (Apple, Collinson 2012, www.ifcc.org)

Method*	99 <sup>th</sup> percentile (ng/l)	CV < 10 % (ng/l)	CV < 10% / 99 <sup>th</sup> percentile	% quantified results in reference population
<b>Contemporary methods</b>				
Abbott AxSYM	40	160	4.0	3
Abbott Architect	28	32	1.14	2
Beckman Access	40	60	1.5	35
Vitros ECI	34	34	1.0	2
Siemens Advia Centaur	40	30	0.75	6
Siemens Dimension RxL	70	140	0.5	2
Siemens Vista	45	40	2.0	1
Siemens Stratus CS	70	60	0.86	2
Mitsubishi Pathfast	29	14	0.48	
Radiometer AQT	23	39	1.7	
Siemens Immulite (2000.2500, Turbo)	200	420	2.1	5
<b>hs methods</b>				
Architect	19	3	0.19	96
Beckman Access	8.6	8.6	1.0	80
Nanosphere MTP	2.8	0.5	0.18	
Singulex Erenna	10.1	0.9	0.09	100
Siemens Dimension Vista	9	3	0.33	86
Roche cTnT	14	13	0.93	25 (66)*

\*After recalibration in May 2012

**Table 2.** 99<sup>th</sup> percentils and quantification of reference population (Apple, Ler, Murakami 2012) of cTnI and cTnT

Mehods*	99 <sup>th</sup> percentile (ng/l)	% > LoD
<b>hs methods</b>		
Abbott Architect	23	96
Beckman Access 2	32	80
Roche cTnT	15	25
Siemens Dimension Vista	58	86
Singulex Erenna	40	100
<b>Contemporary methods</b>		
Abbott Architect	13	2
Beckman Access 2	56	35
OCD Vitros ES	19	2
Siemens Advia Centaur	12	6
Siemens Dimension EXL	34	2
Siemens Dimension Vista	21	1
Siemens Immulite	392	5
<b>POCT</b>		
Abbott i-STAT	39	6
bioMérieux Vidas	10	1
Siemens Stratus CS	40	2

**Table 3.** Intervals of values of 99<sup>th</sup> percentile in metaanalytic studies 2012 (ng/l)

Methods	Cardinaels (5)	Thygesen (6)
hs Roche cTnT	12 – 17	13 – 16
Siemens Advia Centaur cTnI	13 – 87	13 – 87
Siemens Stratus CS (Acute Care) cTnI	30 – 80	30 – 70
Siemens Dimension Vista cTnI	22 – 45	22
Vitros Eci cTnI	13 – 39	13 – 34
Beckman Accu cTnI	13 – 83	
Abbott Architect cTnI	12 - 38	
hs Abbott Architect cTnI		24 – 30
Mitsubishi Pathfast cTnI		13
Tosoh AIA cTnI		40

a věku a měla by být tvořena pouze jedinci důkladně vyšetřenými diagnostickými zobrazovacími metodami k vyloučení přítomnosti srdeční choroby.

V současnosti jsou k dispozici výsledky desítek studií, zabývajících se stanovením diagnostických rozhodovacích limitů kardiálních troponinů. Jsou shrnuté zejména ve studiích Cardinaelsová [5] a Thygesena [6] a ukazují veliké rozdíly v udaných výsledcích. V Tabulce 3 jsou uvedeny velmi široké intervaly hodnot, v uvedených studiích zjištěné. Je možné uvažovat celou řadu příčin výskytu takových rozdílu, ale zdá se, že hlavní příčinou je výběr, složení a počet jedinců v studiích použitých. Cardinaelsová a spol. uvádějí, že 40 % hodnocených studií pracovalo s počtem pod 300 probandů, 50 % studií mělo nejasně popsán způsob zařazení a vyloučení jedinců do souboru. Podle jejich názoru žádná studie nesplňovala standardní požadavky na kritéria pro stanovení referenčních hodnot.

Různé klinické studie pracovaly se subjekty různého věku, různého poměru počtu mužů a žen, ale také s velmi různými počty subjektů v souborech od desítek až po tisíce. Obecná kritéria zařazení do referenční populace byla nesjednocená a pohybovala se od dárců krve bez subjektivních známek srdeční choroby až po subjekty důkladně kardiologicky vyšetřené.

Tyto skutečnosti samozřejmě zpochybňují i stupeň validity údajů rozhodovacích limitů, uváděných v dokumentacích výrobců a nutí k opatrnosti při interpretaci výsledků.

Metody hs stanovení troponinů na druhé straně mnohem lépe rozlišují rozdíly mezi pohlavím, než metody o soudobé citlivosti. Metaanalytický přehled hodnot, pořízený Cardinaelsovou a spol., stejně jako data Appleho a spol. demonstrují jasně, že nedokonalý výběr referenční populace způsobuje často i při hodnocení cTn podle pohlaví nesrovnatelné a často zmatené výsledky, zejména u metod se soudobou citlivostí (Tabulka 4).

**Table 4.** Ratios of 99<sup>th</sup> percentile values in men and women

Methods	Apple et al [4]	Cardinaels et al [5]
<b>hs methods</b>		
Abbott Architect	2.4	
Beckman Access 2	2.3	
Roche cTnT	1.5	
Siemens Dimension Vista	1.9	
Singulex Erenna	1.2	
<b>Contemporary methods</b>		
Abbott Architect	2.2	0.7 – 2.4
Beckman Access 2	0.56	0.6 – 2.5
Vitros Eci	1.4	0.6 – 2.9
Siemens Centaur	1.3	0.7 – 1.5
Siemens Dimension EXL	1.8	
Siemens Dimension Vista	2.0	
Siemens Immulite	0.87	
<b>POCT</b>		
Abbott i-STAT	0.9	
bioMérieux Vidas	1.0	
IL GEM	0.9	
Siemens Stratus CS	1.3	

## Měření cTn v čase a významnost změn

Důležitým ukazatelem jsou změny hodnot cTn v čase. Použití hs metod zrychluje významně diagnostický proces u infarktu díky rychlejšímu nárůstu jejich hodnot u pacientů. První odběr se obecně doporučuje provádět ihned po přijetí pacienta, další za 3 a 6 hodin. Někteří autoři připouštějí možnost provádět při použití hs metod druhý odběr již ve 2. hodině po přijetí. V indikovaných případech je vhodný odběr ještě v 9. hodině po příjmu.

Pro diagnostický proces je zásadní vyhodnocení změn u opakovaných odběrů ve stanovených časech. Názory na hodnoty změn, na časy, v nichž se má měřit a na charakter jejich vyjádření (absolutní nebo relativní) nejsou doposud sjednocené.

Podle názoru některých expertů [6, 7] by hodnoty změn měly být vyšší než 20 %, jestliže počáteční hodnota cTn je vyšší, než 99. percentil a nad 50 % při počáteční hodnotě cTn pod 99. percentil. Někteří autoři dávají přednost vyjadřování změn cTn v absolutních jednotkách (ng/l). U cTnT-hs se například uvádí, že signifikantní změnou je již 7 ng/l cTnT po 2 hodinách [8].

## Jaké hodnoty cut off používat?

Doporučuje se používat cut off hodnoty [9] uvedené v pracovních návodech výrobců a pravidelně průběžně kontrolovat případné změny v těchto návodech. Údaje některých výrobců jsou uvedeny a aktualizovány na webových stránkách pracovní skupiny IFCC ([www.ifcc.org](http://www.ifcc.org); odstavec Scientific Activities, pododdíl SD Docu-

ments). Jsou však tyto hodnoty vždy a dostatečně validní? Problém spolehlivosti limitů je vidět v podezřele veliké šíři zjištěných a publikovaných dat. Příčinu je nutné hledat v již uvedených nedostacích při ustanovení referenčních populací.

## Stanoviska Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Americké společnosti kardiologů (ACC).

Jaké stanovisko zaujímá Evropská kardiologická společnost k diagnóze akutního infarktu myokardu a k hs metodám stanovení troponinů [7, 10]? Přínos hs metod je hodnocen pozitivně, zvláště pak skutečnost, že umožní kvantifikovat nadpoloviční počet probandů referenční populace. Z dalších stanovisek stojí za pozornost velmi rezervovaný přístup k POCT metodám a zdůraznění názoru, že cTn nelze považovat za zcela specifický marker akutního infarktu, zdůrazňuje se nutnost zabývat se i neischemickými příčinami zvýšení cTn. Základní zásady jsou téměř totožné s již uvedenými podle universální definice akutního infarktu myokardu:

- Diagnostický limit je 99. percentil referenční populace.
- Preciznost měření jeho koncentrace je  $CV < 10\%$ .
- Je nutné brát v úvahu i neischemické příčiny zvýšení cTn.
- Další používání myoglobinu a CK MB je neopodstatněné.
- Význam POCT je silně omezený
- Jednotkou měření cTn je ng/l.

Panel Americké společnosti kardiologů (ACC) obsáhle diskutoval o problému hs troponinů a infarktu myokardu v září 2012. Závěry byly publikovány v časopise J. Am. Coll. Cardiol. [11] a jsou stručně

shrnuty v článku Rollinsové [12], volně přístupném na [www.aacc.org](http://www.aacc.org) (bulletin Clin. Lab. News). Nosnými tématy diskuze amerických kardiologů byly:

- Třetí univerzální definice akutního infarktu myokardu.
- Efektivita nově zaváděných hs metod stanovení troponinů.
- Problém vysokého počtu “troponin pozitivních” pacientů a jeho řešení integrací činnosti kardiologie a laboratorní medicíny.

## Některé zajímavé recentní názory

Aktualizovaný návrh použití troponinů k diagnóze akutního koronárního syndromu, který počítá s aplikací hs metod publikovala Italská společnost laboratorní medicíny SiBioC na adrese [www.sibioc.it](http://www.sibioc.it). Text návrhu opakuje již výše uvedené závěry [13].

Přehled analytických aspektů metod hs cTn je volně přístupný na webové stránce [www.aacc.org](http://www.aacc.org). Základní údaje, umožňující základní orientaci jsou uvedeny v Tabulce 5. Za zmínku stojí i pokusy o klasifikaci metod stanovení cTn podle citlivosti [2, 11, 15], uvedené v Tabulce 6.

Lippi a Cervelin [15] vyjadřují pochyby o nutnosti současné potřeby hs metod cTn. Upozorňují na možnost zvýšení komunikačního šumu mezi laboratořemi, kliniky i orgány kvality, zejména pak, nebude-li výrobci důsledně uplatněno sjednocené názvosloví produktů.

Tyto pochyby sdílí i autoři z Innsbrucku [16] a dokumentují je tím, že diagnostická efektivita stanovení hs cTnT se údajně ve srovnání s předchozí 4. generací cTnT Roche významně nezměnila.

Zde patří podle našeho názoru i nebezpečí informačních zkreslení, způsobené dlouhodobou paralelní distribucí soudobých a hs metod u řady výrobců.

Naopak Lackner [17], spolu s řadou jiných autorů zdůrazňuje nesporné přednosti hs metod stanovení cTn. Bezpečné dosažení CV < 10 % u hodnot 99. percentilů, výrazné (o řád) zvýšení kvantifikovatelnosti výsledků referenční populace, jsou ty hlavní. Autor predikuje zvýšení hodnot AUC ROC a zvýšení počtu výsledků nad 99. percentil u infarktů v čase pod 3 hodiny až u 95 % případů. To vše podle něj jednoznačně podporuje používání metod hs cTn, ovšem za předpokladu provedení dalších studií a zejména s nutností zvýšení interpretačních dovedností.

**Table 5.** Basic analytical data of troponin determination

Data	hs methods	Contemporary methods
99 <sup>th</sup> percentile (ng/l)	3 to 16	10 to 200
Precision at 99 <sup>th</sup> percentile (%)	5 to 10	5 to 20
% quantified results of reference population	60 to 100	1 to 6

**Table 6.** Proposal for nomenclature of methods for measurement of cTn

% results of reference population over LoD	Proposal of name
< 50	Contemporary
50 to 75	hs 1 generation
75 to 95	hs 2 generation
up to 95 %	hs 3 generation

**Table 7.** Requirements for determination cTn according to international recommendations

	Precision at 99 <sup>th</sup> percentile (CV)
International recommendation	<10 % [CV<10 % / 99 <sup>th</sup> percentile] <1
Clinically usable	10% to < 20%
Unacceptable	>20%

**Table 8.** 99<sup>th</sup> percentile values (ng/l) in working documents and population studies of hs cTnI/T

Anal. systems	Roche cTnT	Architect Abbott cTnI	Beckman Access cTnI	Singulex cTnI	Siemens Vista cTnI
Number of studies	7	3	3	2	2
Men	14 – 23	14 – 36	8 – 52	16 – 36	55 – 81
Women	8 – 13	11 – 18	8 – 23	9 – 30	33 – 42
Working document	14	16	8.6	10.1	9



## Perspektivy

Sledujeme-li témata článků, publikovaných za posledních deset let v *Clinical Chemistry*, zjistíme, že kardiální troponiny jsou jedním ze dvou nejméně publikovaných témat publikací. To podle našeho názoru svědčí pro dvě věci. Za prvé pro neobvykle vysoký klinický význam vyšetření a za druhé pro spoustu problémů, které toto vyšetření zatěžují. Kam půjde vývoj tohoto vyšetření? Co nás čeká? Jako příklad pokusu o odpověď na tuto otázku uvádíme práci [18], rovněž uveřejněnou v *Clinical Chemistry*:

- Propracování a vyřešení preanalytických problémů stanovení hs cTn (zejména hemolýzy).
- Pokrok při standardizaci vývojem aplikovatelného certifikovaného referenčního materiálu.
- Formulování a respektování požadavků na složení referenční populace, nezbytné k vyřešení problémů stanovení validních hodnot 99. percentilů (respektive referenčních intervalů).
- Další studie vlivu pohlaví, věku, etnicity.
- Pokračování metodického vývoje měření tak, aby bylo dosaženo 100% kvantifikace výsledků referenčních souborů a následné dosažení možnosti stanovit referenční intervaly pro cTn standardním způsobem jako u běžných analytů.

## Stav standardizace

Nekomutabilita prvního certifikovaného referenčního materiálu cTnI NIST SRM 2921 (purifikované směsi troponinů I, C, T) byla příčinou jeho neúspěchu jako základu standardizace. Příprava nového referenčního materiálu NIST SRM 2922, který vzniká pod vedením pracovní skupiny IFCC a je určen k standardizaci rutinních metod měření cTnI, byla popsána na konferenci CIRME, konané u příležitosti kongresu Euromedlab v květnu 2013 v Miláně [19].

Znalost invariantních částí molekuly cTnI a existence reagenčních protilátek, umožňujících dosažení stejné imunoreakivity u různých metod v podstatě dostatečně definují cTnI jako standardizovatelný analyt.

Základem nového certifikovaného referenčního materiálu SRM 2922 bude sérový pool s otestovanou komutabilitou pro všechny důležité rutinní metody a systémy. Autoři tohoto materiálu se domnívají, že po mnoha letech je konečně v procesu standardizace vidět „světlo na konci tunelu“.

## 99. percentily v dokumentaci výrobců a ve studiích referenčních populací

Data Tabulky 8 se týkají metod hs cTn (cTnT Roche, cTnI Architect Abbott, cTnI Beckman, cTnI Singulex a cTnI Siemens (Vista)). Porovnávají hodnoty 99. percentilů, udávané v pracovních návodech výrobců s výsledky několika studií, vykonanými hs metodami v letech 2009-2013. Převážná většina výsledků pochází z doby, kdy hs metody nebyly dosud uvolně-

ny pro rutinní použití orgánem FDA [20]. Hodnoty 99. percentilů, získané ve studiích jsou významně vyšší, než hodnoty, udávané v pracovních dokumentacích výrobců (a uvedených i v materiálech pracovní skupiny IFCC pro cTnI na [www.ifcc.org](http://www.ifcc.org)). Naopak, výrobci neuvádějí obvykle rozdílné hodnoty 99. percentilů pro muže a ženy, zatímco z výsledků studií je rozdíl těchto hodnot jasně vidět. Příčinou těchto rozdílů jsou velmi pravděpodobně různá složení referenčních populací, použitých různými autory. Sandoval a Apple [20] navrhli obrysy postupu, jak by bylo možné dosáhnout standardizace referenčních populací pro stanovení hodnot 99. percentilů. Považují za nutné vytvořit k tomuto účelu skupinu expertů, která by navrhla a v pilotních studiích ověřila text příslušného doporučení. Skupina expertů by měla být složena z pracovníků laboratoří, kardiologů, výrobců a představitelů národních normativních institucí. Součástí definice vhodných jedinců by mělo být podrobné kardiologické vyšetření, vyšetření základních biochemických a hematologických parametrů (elektrolyty, lipidy, organické substráty). Biochemické vyšetření by mělo být rozšířeno u HbA1c, NTpro BNP, eGFR. Minimální počet probandů by měl být 300 (zvláště pro muže a pro ženy). Hodnoty by měly být zjištěny pro věkové dekády v intervalu věku 18-70 let.

Australští autoři [21] porovnali počty odlehlých výsledků pacientů u soudobé metody Abbott Architect a hs Abbott Architect ve skupinách o řádově tisících pacientů. Za odlehlé byly považovány výsledky duplikátů, které se navzájem odlišovaly o více, než hodnotu RCV (kritické diference). Zatímco při použití soudobé metody byla frekvence odlehlých výsledků 0,44 %, u metody hs byla tato frekvence nulová. To dosvědčuje významně vyšší preciznost měření hs metod ve srovnání se soudobými.

## Literatura

1. Thygesen, K., Alpert, J., Jaffe, A. S., Simons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D. et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*, 2012, 126, p. 2020-2035. (Již zmiňuje hs metody)
2. Jaffe, A. S., Apple, F. S. The Third Universal Definition of Myocardial Infarction -Moving Forward. *Clin. Chem.*, 2012, 58, p. 1727-1728.
3. Apple, F. S., Collinson, P. O. Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clin. Chem.*, 2012, 58, p. 54-61.
4. Apple, F. S., Ler, R., Murakami, M. A. Determination of 19 Cardiac Troponin I and T Assay. 99<sup>th</sup> Percentile Values from a Common Presumably Healthy Population. *Clin. Chem.*, 2012, 58, p. 1574-1581.
5. Cardinaels, E. P. M., Mingels, A. M. A., Jacobs, L. H. J., Meex, S. R. J., Bekers, D. et al. A comprehensive review of upper reference limits reported for (high) sensitivity cardiac troponin assays: the challenges that lies ahead. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2012, 50, p. 791-806.
6. Thygesen, K., Mair, J., Gianitis, E., Mueller, Ch., Lindahl, B. et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac case. *Eur. Heart. J.*, 2012, 33, p. 2252-2257.
7. Mueller, M., Biever, M., Vafaic, D., Dorr, S., Keller, T. et al. Absolute and relative kinetic changes of high-

- sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin. Chem.*, 2012, 58, p. 209-218
8. **Reichlin, T., Irfan, A., Twerenbold, R., Reiter, M., Hochholzer, W. et al.** Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*, 2011, 127, p. 136-145
  9. **Collinson, P. O., Van Diejnen Visser, M. P., Pulkki, K., Hammerer-Lercher, A., Suivissari, J. et al.** Evidence based laboratory medicine: how well do laboratories follow recommendations and guidelines? The cardiac marker guideline uptake in Europe (CARMAGUE). *Clin. Chem.*, 2012, 58, p. 305-316
  10. **Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P. et al.** Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac case. *Eur. Heart. J.*, 2010, 31, p. 2197-2206.
  11. **Newby, L. K., Jesse, R. L., Babb, J. D., Christenson, R. H., De Fer, T. M. et al.** ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevation: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, 60/23, p. 2427-2463.
  12. **Rollins, G.** New practical guidance for cardiac troponin. How can laboratorians help physicians? *Clin. Lab. News*, 2013, 39/2 (ke dni 4. 9. 2013 dostupné na [www.aacc.org](http://www.aacc.org)).
  13. **Casagranda, I., Cavazza, M., Clerico, A., Galvani, M., Ottani, F. et al.** Proposal for the use in emergency departments of cardiac troponins measured with the latest generation methods in patients with suspected acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation. *Clin. Chem. Lab. Med.* (v tisku DOI 10.15/cclm-2013-0423).
  14. **Thomas, S., Kavsak, P., Deveraux, P. J.** Cardiac Troponin-Clinical Considerations per High-Sensitivity Assays. *Clin. Lab. News*, 2013, 39/4 (ke dni 4. 9. 2013 dostupné na [www.aacc.org](http://www.aacc.org)).
  15. **Lippi, G., Cervellin, G.** Do we really need high-sensitivity troponin immunoassays in the emergency department? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2013 (v tisku DOI 1515/cclm-2013-0524).
  16. **Hammerer-Lercher, A., Ploner, T., Naururer, S., Schvartzberger, P., Griesemacher, A. et al.** High-sensitivity cardiac troponin T compared with standard troponin T testing on emergency department admission: How much does it add in every day practices? *J. Am. Heart. Assoc.*, 2013, 2/3, p. 1-11.
  17. **Lackner, K. J.** Do we really need high-sensitivity troponin immunoassays in the emergency department? Definitely, yes. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2013 (v tisku DOI 10.1515/cclm-2013-0604).
  18. **Apple, F. S., Saenger, A. K.** The state of cardiac troponin assays: looking bright and moving in the right direction. *Clin. Chem.*, 2013, 59/7, p. 1014-1016.
  19. **Tate, J.** Standardization of cTnI. Is there a light at the end of the tunnel? *CIRME*, Euromedlab Milano, May 24, 2013.
  20. **Sandoval, Y., Apple, F. S.** The global need to define normality: the 99<sup>th</sup> percentile value of cardiac troponin. *Clin. Chem.*, 2013, <http://hwmain.clinchem.org/cgi/doi/10.1373/clinchem.2013.211706>
  21. **Savay, N., Blennerhasset, N., Lambert, R., Sheehan, P., Vasikaran, S. D.** Outliers affecting cardiac troponin I measurement-comparison of a new high sensitivity assay with a contemporary assay on the Abbott Architect analyzer. *Ann. Clin. Biochem.*, 2013, <http://acbsagepub.com/content/early/2013/09/20/0004563213499737>

Do redakce došlo 23.10. 2013

Adresa pro korespondenci  
 RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.  
 ÚKBD FN Hradec Králové  
 Sokolská 581  
 500 05 Hradec Králové  
 e-mail: [friedecky@sekk.cz](mailto:friedecky@sekk.cz)