

Vysoce citlivé (hs) kardiální troponiny. Pomníček velkému úsilí, které tak hned neustane.

Bedřich Friedecký

Podle nedávné publikace Lippiho, jedné z četných [1], patří ke čtyřem revolučním a nepostradatelným biochemickým laboratorním vyšetřením údajně vysoce senzitivní hs troponin, HbA_{1c}, natriuretické peptidy BNP/NT-proBNP a prokalcitonin. U cTnI/T se (nejen podle Lippiho) za výrazné klinické důsledky používání vysoce senzitivních (hs) metod považují omezení počtů nedobře definované diagnózy nestabilní anginy pectoris, zlepšení diagnostiky NSTEMI, opět (čtvrté v pořadí) předefinování diagnostiky akutního infarktu myokardu a zavedení diagnostické klasifikace kardiálního poškození bez manifestace infarktu, tedy formulace závažného preventivního ukazatele stavu pacienta ve smyslu precizní, digitalizace využívající, medicíny. Tento významně pozitivní posuv klinické diagnostiky k jejímu prediktivnímu charakteru je podmíněn v posledních několika málo letech mohutným nástupem vysoce citlivých (hs) kardiálních troponinů, a to jak cTnT, tak dnes už také řady metod cTnI.

Hlavním nástrojem takového vývoje byl rychlý a razantní vzestup analytické citlivosti měření, který dovoluje v současnosti pokles hodnot LoD na < 1 až 3 ng/L při současném poklesu hodnot diagnostických limitů na hodnoty o 1-2 řády nižší, než byly ty starší (na cca 10-35 ng/L). To si vynutilo mimo jiné i změnu jednotek měření na ng/L. Tuto skutečnost předjímala v tehdejší katalogu existujících metod už v roce 2008 loni předčasně zesnulá Jill Tate [2].

V současnosti pořídili a publikovali autoři pracovní skupiny IFCC C-CB (IFCC committee on Clinical Applications of Cardiac Bio Markers) aktuální seznam metod a jejich základních parametrů [3]. V seznamu nalezneme základní parametry všech současně na trhu dostupných metod a platforem pro stanovení hs cTnI/T: hodnoty LoD, 99. percentilů, procenta kvantitativně vyjádřitelných výsledků u hodnot vyšších nebo rovných hodnotě LoD, ale i použitelných typů vzorků pro měření a dalších údajů. Z tabulky je zřejmý bleskový přesun řady firem, produkujících cTnI k vysoce citlivým (hs) metodám, takže výrobců je již podstatně více, než bylo známo do roku 2017-2018. Kromě již etablovaného produktu Abbott Architect a nedávno uvedených produktů Siemens (jak pro platformy Advia, tak i pro Attelico) a Beckman, přibýly produkty řady dalších - od Singulexu, přes Bio Mérieux až po LSI (dříve Mitsubishi), Fujirebio a další, u nás neobvyklé. Výrobci zřejmě do značné míry sdílejí Lippiho výše zmíněný názor na věc, která je zjevně v souladu s jejich ekonomickými zájmy.

Aplikace metod vysoké citlivosti definitivně prokázala signifikantní závislost 99. percentilů metod na pohlaví. Hodnoty mužů jsou vyšší, než hodnoty žen s tím, že difference mohou být i klinicky významné. Podle uvedené tabulky práce [3] jsou tyto difference zřetelně pozorované u všech metod a platforem, a to i tam, kde byla

jejich existence donedávna bagatelizována (Roche, hs cTnT). Autoři v souladu s přístupem výrobců zatím řeší tuto skutečnost poněkud šalamounsky a udávají v dokumentaci tři hodnoty 99. percentilů: pro všechny, pro muže a pro ženy.

Ne zcela jasné zůstávají také přesné formulace časových algoritmů druhých odběrů vzorků, vlivu věku na hodnoty 99. percentilů. Ani delta hodnoty k určení „rule out/in“ akutního infarktu nelze bez zohlednění specifiky použité metody definovat obecně. Obtížná případná klinická interpretace věkových rozdílů je zřejmě již z popisu věkových složení referenčních skupin, použitých jednotlivými výrobci ke stanovení hodnot 99. percentilů. Bez zvláštních pochybností však platí zásady: preference vysoce citlivých metod před staršími (contemporary) metodami, spojené s možností významného zkrácení časového algoritmu následného odběru na hodnoty ≤ 3 hodiny a s možností zohlednění sexuální závislosti hodnot 99. percentilů.

Je vcelku jasné, že navzdory vynikajícím pokrokům analytických procesů poslední doby nadále citelně chybí harmonizace stanovení cTnI, jejíž nedostatek je principiální vadou na kráse klinické interpretace výsledků [4]. Harmonizace stanovení cTnI, založená standardně na existenci doposud neexistujícího referenčního systému, by umožnila tvorbu obecných referenčních intervalů, definovaných intervalem 2,5 a 97,5 percentilu referenční populace, měla by nahradit „umělý konstrukt“ [5] 99. percentilu, definovat diagnostické rozhodovací limity pro muže, ženy, případně věkové dekády tak, jak je tomu u obvyklých standardizovaných metod, precizovat a harmonizovat delta hodnoty. Harmonizace měření cTnI by také umožnila realizovat zatím nezvládnutý a při zásadním významu tohoto biomarkeru nepřijatelně zanedbaný systém jeho externího hodnocení kvality; dosud nastavená kritéria kvality zatím dostatečně neodpovídají klinickým požadavkům na výsledky měření. V případě programů EHK je vhodné zdůraznit, že za nynějšího stavu věci by se měl jako dominantní a v daném okamžiku jedině smysluplný způsob vyhodnocování výsledků analýz kontrolních vzorků volit přístup s použitím vzorků s nízkými koncentracemi, blízkými hodnotám 99. percentilů nebo delta hodnot. Příslušné kontrolní materiály jsou již k dispozici [6]. Analýza zvýšených koncentrací cTn má jen velmi omezený význam.

Recentní práce autorů, kterou je tento editorial inspirovaný [5], je v kontextu české literatury o daném problému velmi neobvyklá přinejmenším ze dvou důvodů. Jednak svou relativní ojedinělostí, jednak neobyčejně důkladným statistickým zpracováním. K problému ojedinělosti této práce sluší se poznamenat, že téma troponinů I/T je jedním z nejfrekventovanějších v laboratorní medicíně vůbec a před pár lety zaujímal dokonce v tomto směru první místo. Jde o cca 1400 publikací,

počítáno od prvních prací Katuse a spol. v 80. letech, zabývajících se možnostmi diagnostického využití troponinu T u srdečního infarktu. U řady z nich právě statistika nepatří mezi jejich silné a jasné stránky. Z toho hlediska je práce [5] velmi potřebná. Její závěry jsou obecně podobné ostatním dobovým recentním pracím, potvrzujícím velikost a pohlavní závislost hodnot 99. percentilů, a to včetně ne dosud obvykle uváděných hodnot násobků pro diagnostiku všech šesti druhů infarktů a s potřebným soustředěním na metody, reálně aplikovatelné v českých rutinních klinických laboratořích. Jistý vliv zvolených statistických metod na výsledky hodnot 99. percentilů se nezdá být ani tak překvapivý, jako spíše na rozdíl od velké většiny dosavadních prací, i velmi autoritativních, neopomenutý.

Velmi aktuální jsou statisticky vyhodnocené závěry o omezených možnostech vzájemné zastupitelnosti a zaměnitelnosti různých metod. Navzdory dostatečné četnosti prací o kardiálních troponinech se takové údaje vyskytují v literatuře velmi zřídka a obvykle vyjadřované ne tak pregnantně, ale spíše s opatností hodnou diplomacie.

Závěr o nesnadné zaměnitelnosti metod cTn v rutinních laboratořích je ostatně v naprosté shodě s praktickými ekonomickými možnostmi celého zdravotnictví a navíc i v naprostém souladu se stavem dosud málo pokročilé harmonizace výsledků. Bez harmonizace metod a z ní odvozených exaktně definovaných hodnot diagnostických limitů je vzájemné vyhodnocení správnosti různých metod chimérické a nepodložené. Lze jen doufat, že střizlivý přístup autorů [5] k problematice možné zaměnitelnosti, pomůže uvést předčasné snahy o centralizované, ne-li mocensky pojaté zásahy do této oblasti na pravou míru. Rád bych zdůraznil, že plně přijímám tvrzení o prozatímní nezaměnitelnosti metod různých výrobců a že tento zásadní postulát vytváří podle mého názoru další, ještě závažnější problém nebezpečí souběžného používání vysoce senzitivních (hs) metod například s metodami POCT v oblastech se stejnými pacienty.

Ani doposud málo akcentovaná oblast potenciálních preanalytických problémů měření cTn by neměla nadále ujít naší pozornosti, zejména, když je nově k dispozici příslušný materiál pracovní skupiny IFCC C- CB, podrobně popisující vliv hemoglobinu a biotinu, interferujícího faktoru, na který se obrací velká pozornost až v poslední době [7].

Principiálním problémem analytického stanovení kardiálních troponinů je existence a používání dvou různých proteinových entit (TnI a TnT) k témuž účelu za současné neschopnosti prokázat zatím signifikantní diference výsledků jejich klinické interpretace, které by teoreticky měly existovat, ale které jsou občas bez důkazů vytaženy na světlo z čistě propagačních důvodů. Soudobá úroveň analytické senzitivity u vysoce senzitivních (hs) metod dovoluje dostatečně efektivní použití v klinické diagnostice a vykazuje podle 4. univerzální definice akutního infarktu myokardu i potenciál k použití v preventivní medicíně. Problémem se nyní zdá být jednak nedostatečná harmonizace metod měření hs cTnI, vedoucí namísto standardně používaných referenčních intervalů k obecnému používání statisticky méně robustních hodnot 99. percentilů a patrně k neméně závažnému problému paralelní existence příliš početné řady méně senzitivních (contemporary) a POCT metod, jejichž použití v klinické praxi je momentálně již problematické a zejména u POCT i málo validované.

Literatura

1. **Lippi, G.** The irreplaceable value of laboratory diagnostics: four recent tests that have revolutionized clinical practice. *EJIFCC* 2019, 30:7-13.
2. **Tate, J. R.** Troponin revisited assay performance. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2008, 46, 1489-1500.
3. **Collinson, P. O., Saenger, A. K., Apple, F. S.** High sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: education aids developed by the IFCC C- CB. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2019, 57, 623-631.
4. **Lackner, K. J.** Cardiac biomarkers-2019 *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2019, 57, 565-566
5. **Jabor, A., Kubíček, Z., Komrsková, J., Labanczová, M., Vacková, T., Vaingartová, S. et al.** Porovnání výsledků vysoce senzitivních stanovení troponinů I (Abbott, Beckman Coulter, Siemens) a troponinu T (Roche). *Klin. Biochem. Metab.*, 27 (48), 2019, No. 2, p. 53-60.
6. **Hickmann, P. E., Koerbin, G., Badrick, T. et al.** The importance of low level QC for high sensitivity troponin assay. *Clin. Biochem.*, 2018, 58, 60-63
7. **Saenger, A. K., Jaffe, A. S., Body, R., Collinson, P. O., Kavsak, P. A., Lam, C. S. P. et al.** Cardiac troponin and natriuretic peptide analytical interferences from hemolysis and biotin. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2019, 57:633-640.