

# **Kvalita rutinních vyšetření kardiálních biomarkerů**

**B.Friedecký**

***ÚKBD LF UK Hradec Králové***

***SEKK Pardubice***

# Mezinárodní doporučení pro kardiální biomarkery

- n Doporučení biochemiků NACB/IFCC 2007
- n Doporučení kardiologů (ESC, ACCF, AHA, WHF) 2007
- n Doporučení ČSKB 2007
- n Doporučení kardiologů ČR 2009
- n Pro diagnosu akutního koronárního syndromu mají všechny shodný přístup

# Základní pravidla

- n Diagnostickými markery akutního koronárního syndromu (ACS) jsou kardiální troponiny cTnI nebo cTnT
- n Rozhodovacím limitem (cut off) zvýšení koncentrací troponinů jsou hodnoty 99 percentilu „zdravé“ populace
- n Základním analytickým požadavkem je dosažení (mezilehlé) přesnosti  $CV\% \leq 10,0$

# Stanovisko doporučení a expertů k starým kardiálním biomarkerům

- n AST, LD, HBD, CK, CK.MB (aktivita), CK-MB(mass) nemají při diagnose ACS žádný význam
- n Patrně to platí i pro myoglobin
- n V případě sledování prognózy a stupně rizika je na místě sledování BNP nebo NT proBNP a hs-CRP

# Naše laboratoře a ACS

n Troponiny	84( 24 hs-cTn)
n Myoglobin	57
n NTpro BNP/BNP	37
n CK	24
n CK-MB mass	23
n CK-MB	21
n AST	19
n LD	13
n HBD	1

# Metrologie kardiálních markerů

- n Nerozvinutá standardizace, nemožnost ustanovení návaznosti na referenční materiály/metody působí vzájemnou **nesrovnatelnost výsledků analýz** při použití různých systémů
- n Hodnoty **99 percentilů** jsou různé u různých analytických systémů různých výrobců

# Zdroje nesrovnatelnosti hodnot cTn

- n Různé reagenční protilátky
- n Různé záchytné protilátky
- n Různá technika separace Ag-Ab
- n Různost substrátu detekční reakce
- n Různost metod detekce
- n *Těžko lze najít dvě metody, které by měly shodné uvedené parametry*

# Rozsahy rozhodovacích limitů (cut off)

- n U cTnI (momentální stav) v intervalu 0,03-0,3  $\mu\text{g/l}$
- n U cTnT „jen“ v intervalu 0,014-0,03  $\mu\text{g/l}$  ( 14-30 ng/l)



# „Ultrasensitivní“ cTnI

cut-off CV%=10

n Beckman Access	0,04	0,10
n Architect 2 gen	0,03	0,055
n Siemens Advia	0,03	0.045
n Roche hs	0,014	0,013
<b><i>n Zcela běžně nelze při koncentracích rozhodovacích limitů dosáhnout požadované přesnosti CV % £ 10,0</i></b>		

# cTnT-dva kity jednoho výrobce

- n 4 generace                      cut off **0,03**  $\mu\text{g/l}$  (30 ng/l)
- n hs-cTnT                      cut-off **0,014**  $\mu\text{g/l}$ ( 14 ng/l)
- n při koncentracích  $\leq 30$  ng/l poskytuje hs-cTnT o 75% (často o 100-200%) vyšší výsledky, než 4 generace
- n s hs cTnT o 125% více pacientů s non STEMI v testovaném souboru

# Kolik je vlastně v krvi cTn?

- n Současný rekord kit cTnI Erenna Singulex
- n Cut off 7 ng/l(0,0007 µg/l)
- n Mez detekce 0,2 ng/l

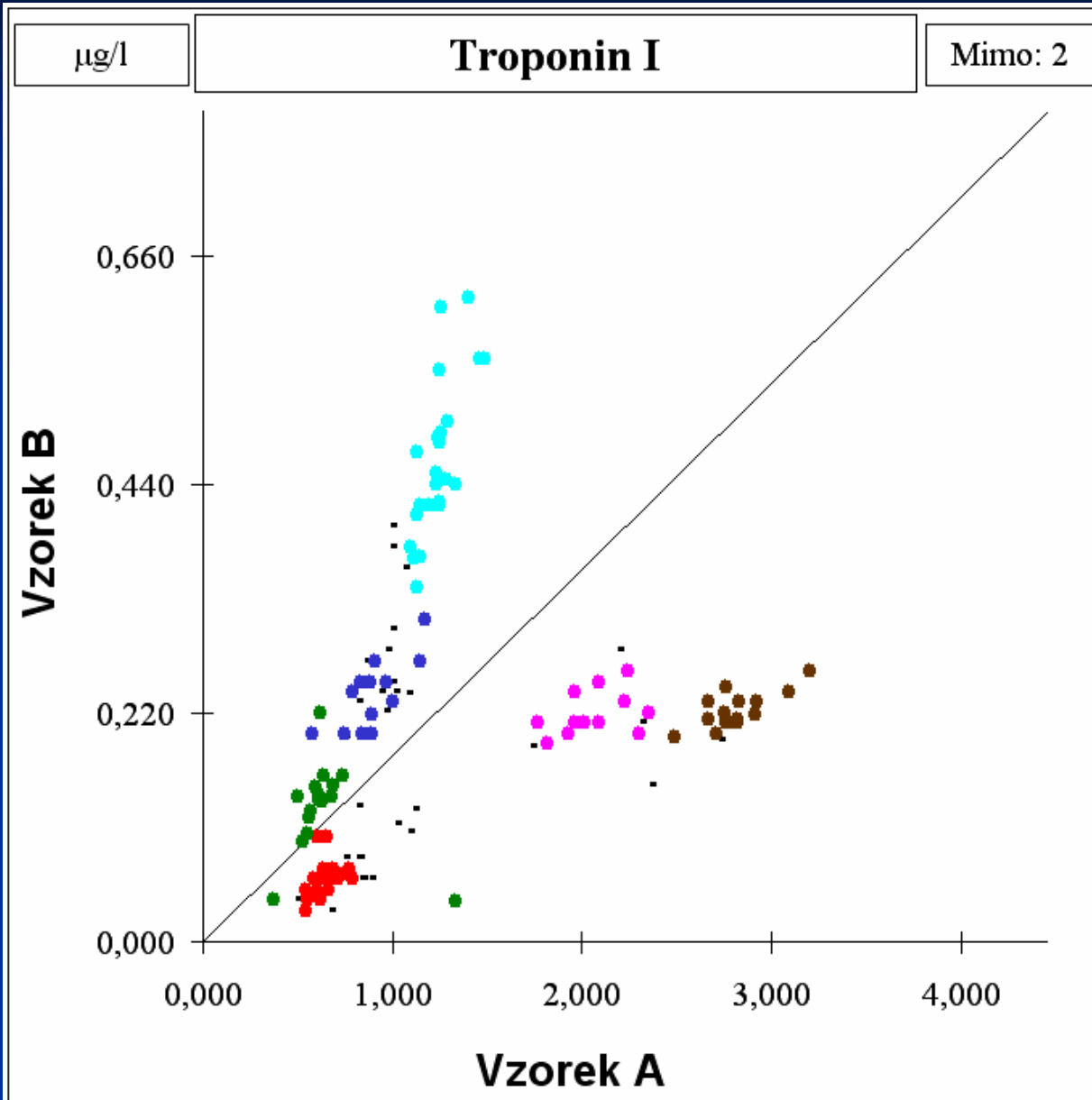
# Preanalytické faktory I

- n U cTnT nejsou rozdíly mezi výsledky v séru a heparinové plasmě
- n U cTnI bývají rozdíly až 30% (plasma poskytuje nižší výsledky)
- n EDTA působí interferenci uvolněním cTnC z komplexu cTnI-cTnC
- n **Laboratoř nemá měnit typ vzorků**

# Preanalytické faktory II

- n Nutnost řádného vysrážení séra**
- n Interference**  
erytrocytů, trombocytů, fibrinu, bublinek
- n Čím nižší koncentrace se budou měřit, tím budou tyto interference nebezpečnější**
- n V současnosti se doba srážení pohybuje u různých typů i u zkumavek jednoho výrobce v intervalu cca 5-30 minut.**

# Troponin I-grafika výsledků EHK



- Abbott AxSYM
- Beckman Coulter Access
- DPC Immulite 1
- Tosoh AIA
- Abbott Architect
- DPC Immulite 2500

# Výsledky EHK cTnI

- n Hodnocení uvnitř skupin, definovaných kombinací kitu a přístroje a kontrolní limit 10%
- n 32 skupin SEKK 2009  $CV\% < 10$  (62%)
- n 20 skupin SEKK 2009  $CV\% > 10$
- n Odhad úspěšnosti laboratoří SEKK 2009 70%
- n V programu DGKL 2009 u často používaných (nad 20) kitů mělo  $CV\% \leq 10$  64% skupin
- n V programu CBR Itálie 2008 bylo 67-80% úspěšných (s  $CV\%$  pod 10,0)

# Výsledky EHK cTnI

**n** *V České a Slovenské republice  
srovnatelné se zahraničními*



# Výsledky EHK cTnT

- n Zahraniční programy EHK 2008-2009 vykazovaly pouze 33-67% výsledků s CV% pod 10,0
- n Reprodukovatelnost cTnT v SEKK 2009 se rovněž pohybuje výrazně nad 10%
- n 4 generace 15-22%
- n hs-Elecsys 13-18%
- n hs-Modular 12-18%

# Výsledky EHK cTnT

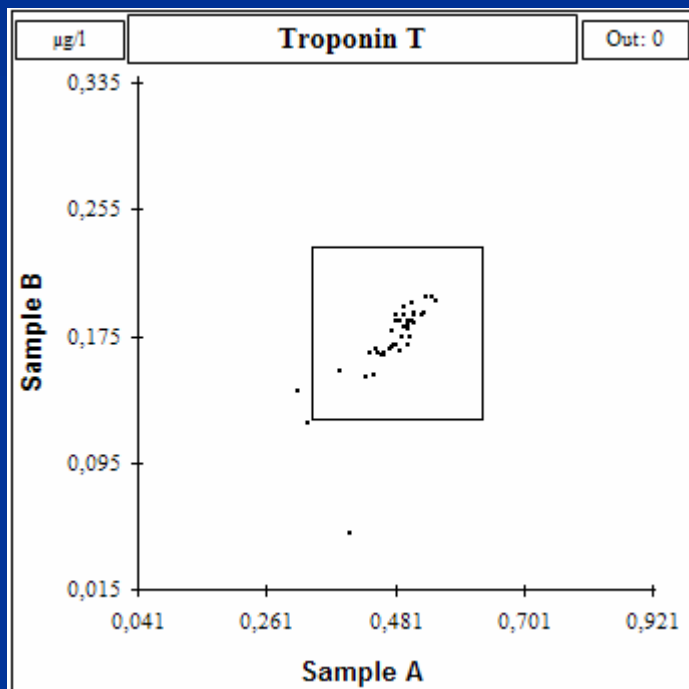
- n DGKL 2009 CV% = 9-16
- n DGKL 2010( 4 generace+hs) 24-29%
- n SEKK 2004 CV%= 6-7
- n *Hledání citlivějších metod a rozšiřování počtu platforem zhoršilo reprodukovatelnost měření cTnT*

# Vliv kalibrace

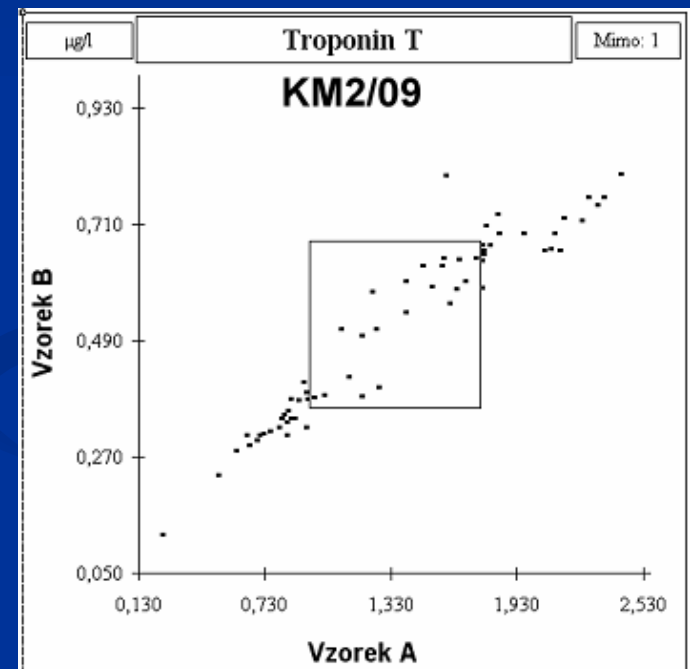
- n Při měření nízkých koncentrací analytů (blízko rozhodovacích limitů) může být chyba pouhého proložení kalibrační křivky 15% !!!!-údaj z dokumentace cTnT 4 generace**

# Troponin T-grafika výsledků EHK

2005



2009



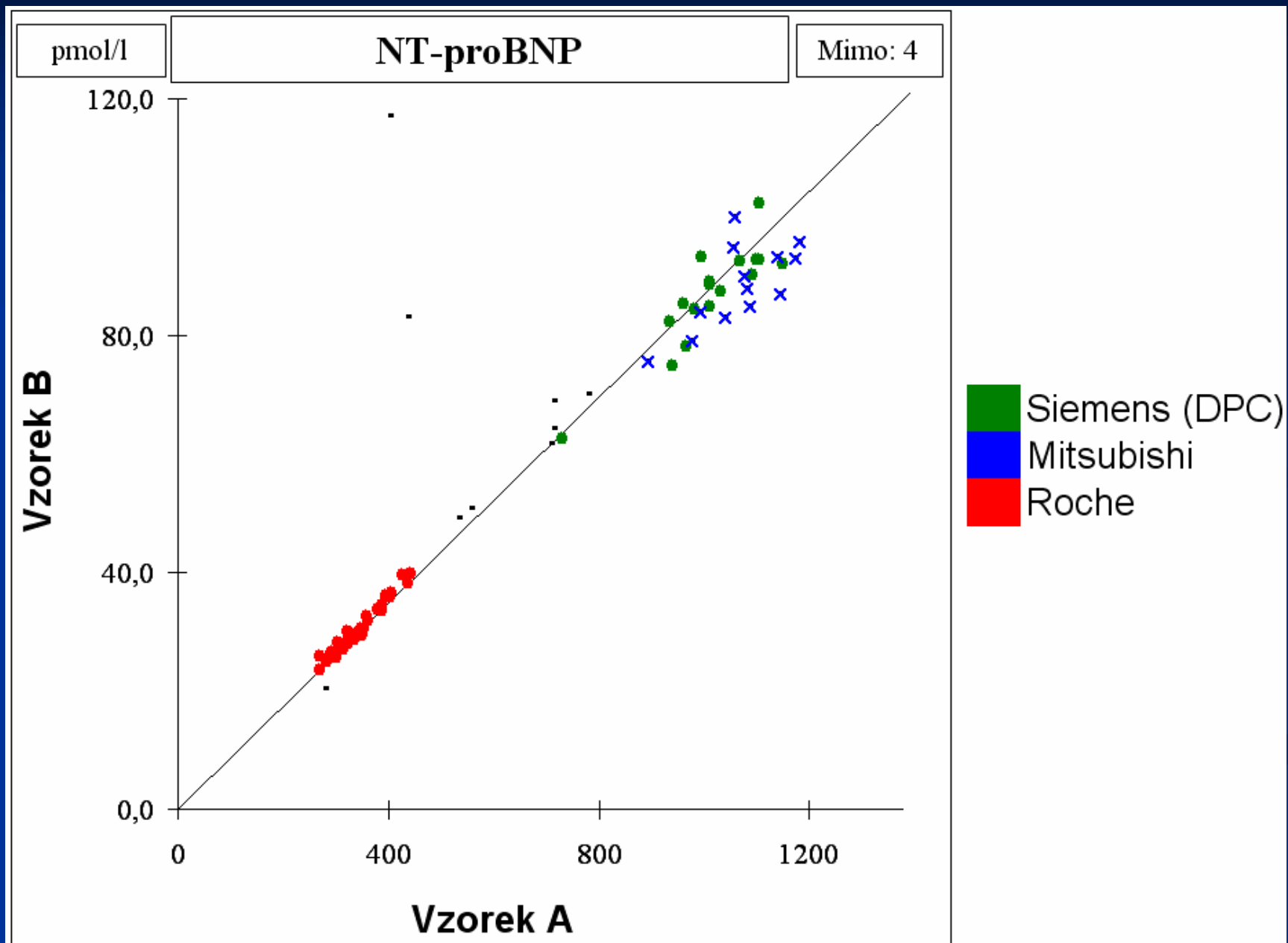
# Četnost ultrasensitivních metod

**n** V roce 2009 v ČR vzrostla u  
cTnI z 22% na 27% a u cTnT  
dokonce ze 14% na 49%

# BNP nebo NT proBNP? Program CardioOrmcheck Itálie

- n Reprodukovanost BNP (mezi kity)  
CV% 46,4
- n Reprodukovanost mezi kity NT pro BNP
- n CV% = 7,3
- n Systematické difference mezi kity BNP 170%
- n Systematické difference mezi kity NT pro BNP  
20%

# NT-proBNP – grafika výsledků EHK



# Výsledky NT proBNP v EHK

n SEKK 2009

n Ve dvou cyklech 8 skupin výsledků a z toho  
7(88%)s  $CV% < 10,0$

n Lepší výsledky, než v DGKL 2009

Roche < 14%

DPC < 25%

Dimension < 17%



# Postanalytická fáze cut-off

- n Četnost zvýšených hodnot cTn u 8 nejpoužívanějších systémů 2008 54-78%
- n hs cTnT diagnostikovala o 125% více non STEMI infarktů, než 4 generace cTnT
- n Rozsah hodnot cut off cTnI podle výrobců 0,03-0,27  $\mu\text{g/l}$
- n Podle laboratoří v SEKK 2009 0,02-1,0  $\mu\text{g/l}$

# Postanalytická fáze-TAT

- n** Požadovaná hodnota **60 minut**
- n** Laboratorní TAT(Finsko) **69 minut(medián)**
- n** Diagnostická TAT(Finsko) **122 minut  
(medián)**

# Postanalytická fáze. Chyby a omyly lidského faktoru

n cTnI 2009	15-24%
n cTnT	12-34%
n NT proBNP	9-11%

## n Příčiny

přepisy, jednotky, chybné hodnoty cut off, špatné zařazení/nebo nezařazení do skupiny

# Shrnutí

- n redukce počtu vyšetření
- n důsledné provádění a hodnocení VKK
- n snížení TAT
- n udávání správných rozhodovacích limitů
- n společný algoritmus analytiků a kardiologů pro diagnostiku ACS
- n znalost výsledků pracoviště v EHK