

Laboratorní markery akutního infarktu myokardu - aktualizace a literatura k počátku roku 2023

Friedecký B., Kratochvíla J.

Klíčový diagnostický marker akutního koronárního infarktu hs cTn

Implicitně je to zřejmé ze čtvrté univerzální definice AMI (Thygesen K a spol. Eur Heart J 2019). Tato definice považuje cTnI a cTnT pro diagnózu poškození myokardu a infarktu myokardu za ekvivalentní. Zmiňuje jen minimum analytických specifikací, pouze preciznost $CV\% \leq 10$ a rozhodovací limit (99. percentil). Důležitým aspektem je právě rozlišení mezi poškozením myokardu (myocardial injury) a akutním infarktem [1]. [odkaz]

Doporučení AACC a IFCC (Wu, A. H. B. a spol., 2018 [2]) určuje již jako marker akutního infarktu explicitně hs cTnI/T - [odkaz]

Také doporučení SiBioC (Clerico, A., 2023, [3]) explicitně aplikuje hs cTnT/I k diagnostice AMI. Obsahem doporučení jsou podrobné analytické aspekty a jejich vliv na klinickou relevanci. [odkaz]

Souhrn dat analytické specifikace stanovení hs cTnI/T

Je uveden na stránkách IFCC jako referenční tabulky kardiálních markerů - tabulka „analytical specification of hs cTnI/T“ <https://ifcc.org>

Přístup k tabulce je rychlý přes stránky EMD Committee k její části C-CB (Committee on Clinical Application of Cardiac Biomarkers).

Jde o výchozí data harmonizace výsledků rutinních laboratoří. Data tabulky jsou založena na údajích a hodnotách, poskytnutých výrobcí. Jsou uvedeny hodnoty:

- LoB, LoD
- CV% pro 99. percentil (<10)
- ng/L pro CV% = 10 (LoQ)
- popis referenční populace (počty, pohlaví),
- 99. percentil muži ženy, průměr
- % kvantifikovatelných (> LoD) výsledků referenční populace muži, ženy (definiční parametr hs metod)
- statistika výpočtu 99. percentilu (robustní nebo non-parametrická),
- RCV%, epitopy reagenčních protilátek (zatím neuvedené)

Interference

Interference hemolýzy a biotinu jsou uvedené rovněž na stránce <https://ifcc.org> v oddílu EMD Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers (C-CB) v referenční tabulce kardiálních markerů Current Interferences: High Sensitivity Cardiac Troponin Assay.

[odkaz]

Jsou uvedena data řady výrobců, zejména informativní jsou hraniční hodnoty interferentů. Data jsou v dané chvíli ještě dost neúplná. Silná závislost druhu a intenzity interference biotinu na metodě měření je známa už několik let.

Interferencím protilátek je podrobně věnována recenzentní práce Hammersteinové a spol., 2023 [4] [odkaz]

Ta obsahuje:

- Seznam možných příčin zvýšené hodnoty cTn
- Klinické stavy ovlivnění srdeční funkce (podle čtvrté univerzální definice akutního infarktu)
- Indikaci interferencí způsobujících zvýšení cTn
- Metody řešení těchto interferencí (ředění vzorků, použití jiné metody, PEG precipitace, eliminace heterofilních protilátek odběrem do speciálních zkumavek)

Jsou stručně zmíněny i náročné izolační metody (gelová filtrace a další) v rutíně nepoužitelné.

Rozhodovací limity: definice, hodnoty, pohlaví, specifickánost.

Hodnota 99. percentilu zdravé populace je rozhodovacím limitem pro srdeční poškození (myocardial injury). Přítomnost klinických symptomů navíc znamená akutní infarkt myokardu. Optimálním řešením pro laboratoře je převzetí z hodnot 99. percentilu z dokumentace výrobců nebo výše popsané tabulky IFCC (měly by být totožné). K určení je zapotřebí minimálně 300 vzorků mužů a 300 vzorků žen.

Inovace postupů stanovení 99. percentilů podle EFLM 2022

- Zpřísněný výběr referenční populace (zejména vyloučení pacientů s hodnotami natriuretických peptidů a HbA_{1c} nad horní hranici referenčních intervalů)
- dramatické změny hodnot 99. percentilů v závislosti na složení referenční populace
- vliv lot to lot variabilit
- počet referenčních jedinců (zvýšen na 800 u obou souborů podle pohlaví)
- naprostá závislost 99. percentilů a delta hodnot na pohlaví

Zpřísněná kritéria při výběru referenční populace se může dramaticky projevit na hodnotách 99. percentilů (snížením jejich hodnot).

Příslušná literatura k problému:

Friedecký, B., Kratochvíla, J., FONS 3/2000. obsahuje validní literaturu

Aakre, K. M. a spol., 2022 ([5] [\[odkaz\]](#))

Liu, L. a spol., 2022 ([6] [\[odkaz\]](#))

IQC

Funkční program vnitřní kontroly kvality nezbytně předpokládá použití kontrolního vzorku s koncentracemi kolem hodnoty 99. percentilů. Optimálně pak s koncentrací mezi hodnotou LoD a 99. percentilu.

POCT

Aktuální souhrn informací o analytických parametrech je k nalezení v práci (Collinson, P. a spol., 2023 [7]) stránka [\[odkaz\]](#)

Zásadním pravidlem je, že i u systémů POCT je již nutné aplikovat metody typu hs cTn

V elektronické formě jsou data o POCT systémech uvedena na webových stránkách IFCC v oddílu EMD Committee C-CB v tabulce POC cTnI/T. V této tabulce jsou uvedeny hodnoty LoB, LoD, 99. percentily mužů a žen, % výsledků referenční („zdravé“) populace nad LoD jako kritéria pro hs metodu (nutno $\geq 50\%$) a použitelné matrice vzorků (heparinizovaná plná krev, plasma). Jen čtyři systémy POCT v této tabulce mají analytické parametry, blízké požadovaným.

Shrnutí požadavků na validní POC analýzy:

- řádné provádění POC podle stejných zásad jako u laboratorních metod
- pravidelná kontrola technického stavu přístroje
- exaktně stanovené hodnoty LoD, cut-off, delta hodnot
- cut-off hodnoty určené 99. percentilem a specifikované podle pohlaví

Podrobná srovnávací studie POC Atellica VTLi se vzorky plné krve a laboratorní metody Atellica IM ze vzorků plasmy provedeny na velkém počtu více, než 1900 vzorků. Apple F a spol. Clinical Biochemistry 2023). Cut off hodnota je u metody POCT poněkud nižší, než u laboratorní metody Atellica IM. Číselné diference obou metod: 27 – 40 %. U POC metody posouzeny stejné analytické parametry jako u metody laboratorní. Jde o snad první metodu hs cTnI POCT, validovanou stejným postupem jako jsou validované laboratorní metody [8].

POCT metody typu hs cTnI byly představeny podobně na iFCC webinaru 2. března 2023.

Shrnutí požadavků na soudobé metody POC podle závěrů tohoto webinaru je zde:

- princip měření na bázi hs cTn
- hodnoty cut-off se závislostí na pohlaví
- kompletní data analytických parametrů
- hodnota NPV blízká 100 %
- validační proces
- zajištění klinické kompatibility s klinickými laboratořemi

Poškození myokardu vs akutní infarkt myokardu

- Pro oba stavy je podle čtvrté univerzální definice infarktu rozhodovacím limitem 99. percentil specifikovaný pro pohlaví.
- Akutní infarkt myokardu musí vykazovat navíc klinické symptomy.
- Pravděpodobnost akutního infarktu myokardu roste s rostoucí hodnotou cTnT nad 99. percentil. U cTnT se uvádí, že 100% detekce akutního infarktu se dosáhne pro hodnoty ≥ 100 ng/L.

Sériová měření

Představují náročnější a efektivnější určení diagnózy akutního infarktu a jsou možností, podmíněnou právě existencí metod hs cTnI/T. Několik prací se základními údaji uvádíme zde:

Sandoval, Y. a spol., 2022 (guidelines AHA/ACC US) ([9] [\[odkaz\]](#))

Liu, L., 2022 (hs cTnT) ([6] [\[odkaz\]](#))

Lehmacher, J. a spol., 2023 (hs cTnI Beckman Acces) ([10] [\[odkaz\]](#))

Velmi informativní a aktuální údaje lze zjistit na videu webinaru IFCC 6. 4. 2022.

Shrnutí webinaru:

Vysoké hodnoty NPV blízké 100%, zajišťující robustní hodnoty rule out a tím bezpečnost pacientů

Závislost delta hodnot na:

- pohlaví
- metodě stanovení
- algoritmu odběru

Potřeba validovat rule out, rule in, delta hodnoty pro každý systém (včetně zohlednění lot-to-lot variabilit (!?).

Delta hodnoty dovolí diferencovat účinně poškození myokardu od akutního myokardu.

Delta hodnoty diferencují odlišení chronické choroby srdeční (stabilní hodnoty delta < 20 %.

Relativní hodnoty delta mají nižší hodnoty ROC-AUC, než absolutní hodnoty delta.

Delta hodnoty jsou při validaci vyjádřeny hodnotami AUC-ROC.

Jsou definovány aplikace časových algoritmů 0 - 1, 0 - 2 a 0 - 3 hodiny (viz výše Sandoval a spol.).

Jsou hs cTnI vs hs cTnT zaměnitelné?

Daltombe, M., Gruson, D., 2022 ([11] [\[odkaz\]](#))

Řada rozdílů mezi cTnI a cTnT byla již identifikována a situaci je třeba sledovat Eggers, K. M., 2023 ([12] [\[odkaz\]](#)).

cTnT je senzitivnější k indikaci, cTnI k predikci rizika srdečních chorob. Předpoklad ekvivalence obou ve 4. univerzální definici akutního infarktu není zatím nutno změnit.

Denessen, E. J., 2022 ([13] [\[odkaz\]](#))

Pooperační cTnI (při CABG) jsou cca 3x vyšší než pooperační cTnT. Závislost na strategii operace CABG a důsledky pro detekci infarktu typu 5 po CABG.

CAMARGUE 2021 - úroveň klinických laboratoří Evropy

Collinson, P., 2021 ([14] [\[odkaz\]](#))

Výsledky jsou shrnuty do tabulky.

Tabulka. Požadavky na analytickou specifikaci hs cTnI/T a jejich akceptování v rutinních laboratořích.

Počet účastníků	374	
Počet zemí	39	
Cut-off jako 99. percentil	72 %	
Z toho údaj z dokumentace výrobce	57 %	
Neuveдено	18 %	
Dle pohlaví specifické hodnoty	23 %	
Jednotky	ng/L	70 %
	pg/mL	15 %
hs cTn	82 %	
Roche hs cTnT	48 %	
Abbott hs cTnI	14 %	
Siemens hs cTnI	9 %	
Beckman hs cTnI	6 %	
IQC existuje	81 %	
IQC nepotvrzeno	19 %	
IQC vhodné koncentrace	67 %	
EHK účast	75 %	
EHK neúčast	7 %	
EHK ignorovaná odpověď	18 %	
Sériové testování	49 %	
Z toho algoritmus 0-3 hod.	59 %	
Z toho algoritmus 0-1 hod.	11 %	

Z dat této tabulky, pořízených před dvěma lety lze vyčíst několik velmi podstatných závěrů:

- napětí mezi podrobným propracováním analytických dat a často jejich nedokonalou aplikací v rutinní činnosti klinických laboratoří
 - silný trend k používání hs metod, který se zdá být již dovršován
 - nedostatečnou preferencí závislosti cut-off hodnot na pohlaví
 - nízkou četnost a nedostatečnost hodnocení rule out/in
 - nečekaně nízký respekt k pravidlům řízení kvality
- Snahy o standardizaci měření kardiálních troponinů trvají bez významné efektivity v praxi přes 20 let. Jejich viditelným důsledkem bylo vytvoření referenčního materiálu SRM NIST 2921. Zatím však pokračuje už léta

situace, kdy nelze uvažovat o číselné srovnatelnosti a tím i o exaktním algoritmu interpretace výsledků měření. Jedinou možností zůstává harmonizace měření, dosažená důsledným respektováním řady pravidel pro měření a interpretaci výsledků.

Literatura

1. **Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S. et al.** Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018, 72(18). s. 2231-2264. [\[odkaz\]](#)
2. **Wu, A. H. B., Christenson, R. H., Greene, D. N., Jaffe, A. S., Kavsak, P. A., Ordonez-Llanos, J., Apple, F. S.**, Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin. Chem.*, 2018, 64(4), 645-655. [\[odkaz\]](#)
3. **Clerico, A., Zaninotto, M., Aimo, A. et al.**, Variability of cardiac troponin levels in normal subjects and in patients with cardiovascular diseases: analytical considerations and clinical relevance. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61(7), s. 1209-1229. [\[odkaz\]](#)
4. **Hammarsten, O., Warner, J. V., Lam, L. et al.**, Antibody-mediated interferences affecting cardiac troponin assays: recommendations from the IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023. [\[odkaz\]](#)
5. **Akre, K. M., Saenger, A. K., Body, R. et al.**, Analytical Considerations in Deriving 99th Percentile Upper Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: Educational Recommendations from the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clin. Chem.*, 2022, 68(8), s. 1022-1030. [\[odkaz\]](#)
6. **Liu, L., Consagra, W., Cai, X. et al.**, Sex-Specific Absolute Delta Thresholds for High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Clin. Chem.*, 2022, 68(3), s. 441-449. [\[odkaz\]](#)
7. **Collinson, P., Akre, K. M., Saenger, A. et al.**, Cardiac troponin measurement at the point of care: educational recommendations on analytical and clinical aspects by the IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers (IFCC C-CB). *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61(6), s. 989-998. [\[odkaz\]](#)
8. **Xiong-Hang, K., Schulz, K., Sandoval, Y., Smith, S. W., Saenger, A. K., Apple, F. S.** Analytical performance comparing siemens whole blood point of care Atellica VTLi to the central laboratory plasma Atellica IM high-sensitivity cardiac troponin I assays. *Clin. Biochem.*, 2023, 114, s. 79-85. [\[odkaz\]](#)
9. **Sandoval, Y., Apple, F. S., Mahler, S. A. et al.**, High-Sensitivity Cardiac Troponin and the 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guidelines for the Evaluation and Diagnosis of Acute Chest Pain. *Circulation*, 2022, 146(7), s. 569-581. [\[odkaz\]](#)
10. **Lehmacher, J., Toprak, B., Soerensen, N. A. et al.**, Validation of a 0/1 h Algorithm for Rapid Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I Assay. *Clin. Chem.*, 2023, 69(5), s. 482-491. [\[odkaz\]](#)
11. **Daltombe, M., Gruson, D.**, High-sensitive cardiac troponin T: are turbulences coming? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2022, [\[odkaz\]](#)
12. **Eggers, K. M., Hammarsten, O., Lindahl, B.**, Differences between high-sensitivity cardiac troponin T and I in stable populations: underlying causes and clinical implications. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61(3), s. 380-387. [\[odkaz\]](#)

13. **Denessen, E. J., Heuts, S., Daemen, J. H. et al.,** High-Sensitivity Cardiac Troponin I and T Kinetics Differ following Coronary Bypass Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Chem.*, 2022, 68(12), s. 1564–1575. [\[odkaz\]](#)
14. **Collinson, P., Suvisaari, J., Aakre, K. M. et al.,** How Well Do Laboratories Adhere to Recommended Guidelines for Cardiac Biomarkers Management in Europe? The CArdiac MARker Guideline Uptake in Europe (CAMARGUE) Study of the European Federation of Laboratory Medicine Task Group on Cardiac Markers. *Clin. Chem.*, 2021, 67(8), s. 1144–1152. [\[odkaz\]](#)