

Jak snadný je přechod mezi dvěma různými stanoveními troponinů?

Jabor A.^{1,2}, Vacková T.^{1,4}, Kettner J.³, Zárubová A.¹, Viczénová D.^{1,2}, Čásenská J.^{1,4}, Franeková J.^{1,2}

¹ Oddělení klinické biochemie, Pracoviště laboratorních metod, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

² Ústav imunologie a klinické biochemie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

³ Klinika kardiologie, Kardiocentrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

⁴ 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

Cíl studie: Určit limitující faktory pro případný přechod mezi dvěma typy troponinů (cTn) stanovených „high-sensitivity“ metodami (hs-cTnT a hs-cTnI) v reálné klinické situaci.

Typ studie: Observační studie.

Název a sídlo pracoviště: Akutní příjem Kardiocentra Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM), Praha.

Materiál a metody: Paralelní testování hs-cTnT (Cobas, Roche) a hs-cTnI (Architect, Abbott) v souboru 567 pacientů urgentního kardiologického příjmu. Určení shody mezi metodami (Passing-Bablok), výpočet časového intervalu mezi měřeními, hodnocení delta koncentrace hs-cTn mezi dvěma po sobě jdoucími odběry, porovnání klasifikace. Časy mezi odběry byly rozděleny do tercilů, delta stanovena pouze pro interval mezi odběry do 6 hodin. Klasifikace shody pro rule-in a rule-out diagnostiku hodnocena podle ESC Guidelines 2020 s využitím kappa statistiky.

Výsledky: Získáno bylo 821 párů vyšetření hs-cTnT a hs-cTnI. Porovnání metod (Passing-Bablok): směrnice 3,07 (95% CI 2,77 až 3,40), intercept -30,1 (95% CI -3,9 až -25,0), rovnice přímky hs-cTnI = -30,4 + 3,07 * hs-cTnT, r = 0,934, p < 0,001. V 1. (42-65 minut), ve 2. (66-112 minut) a ve 3. (115-359 minut) tercilu byly delty koncentrace (median a IQR) 3,3 (1,5-5,7); 2,6 (1,3-4,5); 48,5 (3,7-172,7) ng/L pro hs-cTnT a 1,4 (0,4-2,9); 1,6 (0,6-9,5); 57,8 (5,5-755,9) ng/L pro hs-cTnI. Shoda klasifikace pomocí hs-cTnT a hs-cTnI pro jednohodinový algoritmus ESC byla 63 % (kappa 0,425), pro dvouhodinový algoritmus 77 % (kappa 0,716). Porovnání klasifikace typu rule-in a rule-out ukázalo pro jedno- i dvouhodinový algoritmus možné přesuny do vyšší nebo nižší kategorie podle použitého hs-cTn.

Závěr: Vztah mezi výsledky stanovení hs-cTnT a hs-cTnI existuje, ale neumožňuje přepočítání mezi metodami. Sledování ukázalo nedostatečnou adhezenci k doporučeným diagnostickým algoritmům, intervaly mezi odběry se značně lišily. Delta koncentrace pro krátký interval mezi odběry je vyšší pro hs-cTnT, pro delší interval je vyšší hodnota delta hs-cTnI. Shoda klasifikace podle jedno- a dvouhodinového algoritmu ESC je střední až dobrá. Přechod od jednoho typu hs-cTn k jinému není triviální a vyžaduje analýzu vlastních laboratorních dat, klinické rozborů a komunikaci s kliniky.

Klíčová slova: troponin T, troponin I, diagnostický algoritmus, akutní infarkt myokardu, adherence ke guidelines.

SUMMARY

Jabor A., Vacková T., Kettner J., Zárubová A., Viczénová D., Čásenská J., Franeková J.: How easy is it to switch between two different troponin assays?

Objective: To assess the limitations of intended change from one type of high sensitivity (hs) cardiac troponin (cTn) to another (hs-cTnT and hs-cTnI) in a real clinical setting.

Design: An observation study

Settings: Acute emergency unit, Cardiology department, Institute for clinical and experimental medicine (IKEM), Praha.

Material and Methods: Parallel testing of hs-cTnT (Cobas, Roche) and hs-cTnI (Architect, Abbott) in 567 consecutive patients of cardiology emergency. Method comparison (Passing-Bablok), calculation of time interval between sampling, assessment of delta concentration between two consecutive concentrations of hs-cTn, and comparison of classification. The time intervals between two consecutive samples were sorted into tertiles, and delta concentration was evaluated for the time interval up to 6 hours. A classification of the agreement for rule-in and rule-out diagnostics was evaluated according to the ESC Guidelines 2020 (kappa statistics).

Results: There were 821 pairs of hs-cTnT and hs-cTnI results. Passing-Bablok test revealed a slope of 3.07 (95% CI 2.77-3.40), an intercept of -30.1 (95% CI -3.9 to -25.0), the equation was hs-cTnI = -30.4 + 3.07 * hs-cTnT, r = 0.934, p < 0.001. The delta concentrations in the 1st tertile (42-65 min), 2nd tertile (66-112 min), and 3rd tertile (115-359 min) were (median and IQR) 3.3 (1.5-5.7); 2.6 (1.3-4.5); 48.5 (3.7-172.7) ng/L for hs-cTnT and 1.4 (0.4-2.9); 1.6 (0.6-9.5); 57.8 (5.5-755.9) ng/L for hs-cTnI. The classification agreement between hs-cTnT and hs-cTnI (ESC 1hour algorithm) was 63 % (kappa 0.425) and 77 % (kappa 0.716) for ESC 2-hour algorithm. The comparison of rule-in and rule-out classification revealed up- and down classification both for hs-cTnT and hs-cTnI.

Conclusion: A relationship between hs-cTnT and hs-cTnI exists, however, recalculation is impossible. A study revealed

a low adherence to the recommended diagnostic algorithms with very high variability in the time intervals between sampling. The delta concentration of hs-cTnT is lower than the delta concentration of hs-cTnI for a shorter interval between samples, and vice versa, the delta concentration of hs-cTnI is higher with the longer time interval between samples. The classification agreement between hs-cTnT and hs-cTnI was moderate for the ESC 1-hour algorithm and suitable for the ESC 2-hour algorithm. Switching from one type of high-sensitivity cardiac troponin to another is not trivial, and real data analysis, clinical assessment, and communication with clinicians is required.

Keywords: troponin T, troponin I, diagnostic algorithm, acute myocardial infarction, guideline adherence.

Úvod

Srdeční troponiny jsou v současné době běžnou součástí vyšetřovacích palet rutinních laboratoří. Protože v laboratořích může dojít z různých důvodů k potřebě změnit typ vyšetřovaného troponinu, zajímala nás otázka, jaká je praxe použití troponinů na urgentním kardiologickém příjmu, jaká je adherence lékařů k lokálně vytvořenému algoritmu a jak velký zásah do interpretace by představovala změna z doposud používaného troponinu T (měřeného pomocí „high-sensitivity“ metody, hs-cTnT, Roche) na hs-cTnI (Abbott). Tyto dva analytické systémy (podle výsledků mezilaboratorního porovnávání firmou SEKK na českém trhu dominují).

Materiál a metody

Byla zvolena metoda paralelního měření hs-cTnT a hs-cTnI u konsektivních vzorků z Akutního příjmu kardiocentra IKEM. Výsledky měření hs-cTnI byly zaslepené, provádění odběrů nebylo nijak ovlivňováno, lékaři o použití obou metod nebyli předem informováni. Doporučeným postupem v IKEM je kombinovaný jedno- a tříhodinový algoritmus [1].

Pro stanovení hs-cTnT byla použita souprava Elecsys Troponin T hs (REF: 08469873190) na Analyzátoru Cobas e801 a souprava Elecsys Troponin T hs STAT (REF: 08469814190) na analyzátoru Cobas e601.

Mezilehlá preciznost byla určena v období 17. 5. 2021 – 4. 8. 2021, použitý kontrolní materiál byl Cardiac Markers LT, lot 67630 od firmy BioRad. Měřené hodnoty v kontrolních materiálech (průměr) a příslušný variační koeficient (CV, v %) uvádí Tabulka 1.

Table 1. Intermediate precision of hs-cTnT as measured on the Cobas e801 and Cobas e601 systems. L1 and L2 denote concentrations (levels) of hs-cTnT in the control material. Above 80 points of the measurements (total of 341 measurements). For details see text.

Analyzer and measured level	Mean (ng/L)	CV (%)
Cobas e801 L1	165.69	3.45
Cobas e801 L2	513.56	4.17
Cobas e601 L1	149.49	3.74
Cobas e601 L2	476.85	4.03

Pro stanovení hs-cTnI byla použita souprava STAT High Sensitive Troponin-I (kat. číslo: 3P2537) na analyzátoru Architect ci16200, sériové číslo 63530.

Jako kontrolní materiál byl použit materiál STAT High Sensitive Troponin-I Controls (kat. číslo: 3P2511) firmy Abbott, LOT: 25488UD00, exp. 25. 8. 2021. Výsledky měření mezilehlé preciznosti uvádí Tabulka 2 (jde o data získaná v průběhu experimentu – 35 hodnot v rámci IKK na každé koncentraci kontrolního materiálu, celkem 105 měření).

Table 2. Intermediate precision of hs-cTnI as measured on the Architect ci16200 system during the experiment. L1- L3 denote three concentrations (levels) of hs-cTnI in the control material. For details, see the text.

Analyzer and measured level	Mean (ng/L)	CV (%)
Architect ci 16200 L1	20.52	5.3
Architect ci16200 L2	198.1	4.7
Architect ci16200 L3	14499.3	2.9

Používaný systém ordinace vyšetření (plně elektronický systém) umožňuje přesnou evidenci doby odběru biologického materiálu, doby přijetí vzorku laboratoří a dobu vydání výsledku. Pro výpočet intervalu mezi odběry byla použita hodnota času odběru, jak byla zadána na klinickém pracovišti. Validita těchto údajů byla ověřena porovnáním časů přijetí do laboratoře. Pro porovnání výsledků obou typů stanovení hs-cTn jsme použili všechna data. Pro výpočet delta koncentrace mezi prvním a druhým odběrem jsme interval mezi odběry omezili na 6 hodin. Aby bylo možné použít jednohodinový a dvouhodinový algoritmus ESC s příslušnými limity delta koncentrace, omezili jsme délku intervalu mezi odběry na maximálně tři hodiny. Pro tento účel jsme vypočetli standardizovanou deltu koncentrace mezi prvním a druhým odběrem s přepočtem na jednu hodinu pro interval mezi odběry do 90 minut (do 1,5 hodiny) a s přepočtem na dvě hodiny (pro interval mezi odběry 90-180 minut, tedy 1,5-3 hodiny).

Pro statistické zpracování jsme použili regresi podle Passinga a Babloka, Blandův a Altmanův graf, výpočet mediánu a interkvartilového rozpětí (IQR), Wilcoxonův párový test, Kruskalův-Wallisův test a kappa statistiku pro hodnocení klasifikační shody.

Výsledky

Celkem bylo provedeno 821 párů vyšetření hs-cTnT a hs-cTnI u 567 pacientů (Tabulka 3).

Dalších 43 hodnot hs-cTnI bylo nad horním měřicím rozsahem metody (50 000 ng/L). U těchto vzorků měly

hodnoty hs-cTnT medián 5123 ng/L (IQR 4397-9488, min 1596, max po ředění 72115 ng/L).

Pomocí Passingovy a Bablokovy regrese byla mezi metodami prokázána směrnice 3,07 (95% CI 2,77 až 3,40) a intercept -30,1 (95% CI -3,9 až -25,0), rovnice přímky $hs-cTnI = -30,4 + 3,07 * hs-cTnT$, $r = 0,934$, $p < 0,001$, $N=821$. Graf Blanda a Altmana ukázal jasnou závislost rozdílů mezi metodami na koncentraci, se zvyšující se koncentrací se zvyšoval rozdíl mezi hs-cTnI a hs-cTnT. Tyto závislosti jsou patrné také z obr. 1.

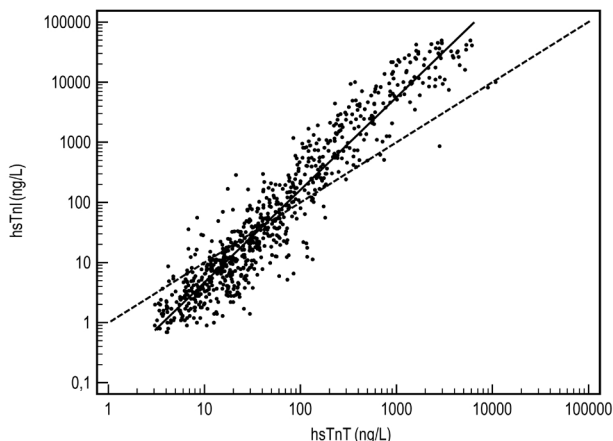


Fig. 1: Linear regression between hs-cTnT (x-axis) and hs-cTnI (y-axis). Logarithmic scale on both axes, the dashed line denotes the line of identity. Values lower than LoD are not displayed.

Plná čára označuje regresní vztah, čárkovaná čára linií identity.

V pásmu do 20 ng/L hs-cTnT jsou signifikantně nižší hodnoty hs-cTnI ($p < 0,0001$), v pásmu 20-100 ng/L není rozdíl v koncentraci mezi hs-cTnT a hs-cTnI, v pásmu nad 100 ng/L hs-cTnT jsou signifikantně vyšší hodnoty hs-cTnI ($p < 0,0001$) (Wilcoxonův párový test).

U celkem 216 pacientů byly k dispozici nejméně dva po sobě jdoucí odběry na stanovení troponinů. Časový interval mezi odběry jsme rozdělili do terciliů, hodnoty ukazuje Tabulka 4.

Obr. 2 ukazuje kumulativní distribuci časového intervalu mezi dvěma po sobě jdoucími odběry. Pokud by byly dodržovány doporučené intervaly pro odběr, měla by křivka nespojitý charakter s distribucí kolem jedné, dvou, nebo tří hodin. Zjištěný tvar křivky tento předpoklad nepodporuje.

Obr. 3 ukazuje rozdíly v delta koncentracích pro hs-cTnT a hs-cTnI v jednotlivých tercilech časových intervalů mezi odběry. Je-li interval mezi odběry krátký (první tercil), je nevýznamně vyšší hodnota delta koncentrace pro hs-cTnT. Naopak, je-li interval mezi odběry přibližně 2 – 6 hodin (3. tercil), je signifikantně vyšší delta koncentrace mezi prvním a druhým odběrem pro hs-cTnI (suplementární Tabulka 1).

Rozdíly mezi delta hs-cTnT a hs-cTnI v tercilech intervalů času jsme hodnotili pomocí Wilcoxonova párového testu. Za zdánlivě malým rozdílem ve třetím

Table 3. Descriptive statistics of 821 pairs of hs-cTnT and hs-cTnI measurements

	hs-cTnT	hs-cTnI
Minimum	3.0	0.2
Maximum	10 738.0	49 704.9
Medián	32.5	24.9
IQR	12.6-146.0	5.5-424.8

Table 4. Tertiles of the time interval (in minutes, except for column Median in hours) between the first and the second sample for hs-cTnI measurements.

Tertile	n	Minimum	25. percentile	Median (min)	Median (hours)	75. percentile	Maximum
1	35	42.0	54.0	59.0	1.0	61.8	65.0
2	35	66.0	70.7	78.0	1.3	101.3	112.0
3	35	115.0	143.0	184.0	3.1	241.8	359.0

Table 5. Classification according to the ESC Guidelines 2020. Data for the time interval of ~1 hour) and ~2 hours. Grey cells = total agreement between the two respective classifications.

		Abbott (1h / 2h algorithm)			
		Rule-out	Observe	Rule-in	Total
Roche (1h / 2h algorithm)	Rule-out	12 / 4	2 / 2	0 / 0	14 / 6
	Observe	11 / 3	20 / 8	4 / 0	34 / 11
	Rule-in	1 / 0	3 / 2	3 / 11	7 / 13
	Total	24 / 7	25 / 12	7 / 11	56 / 30

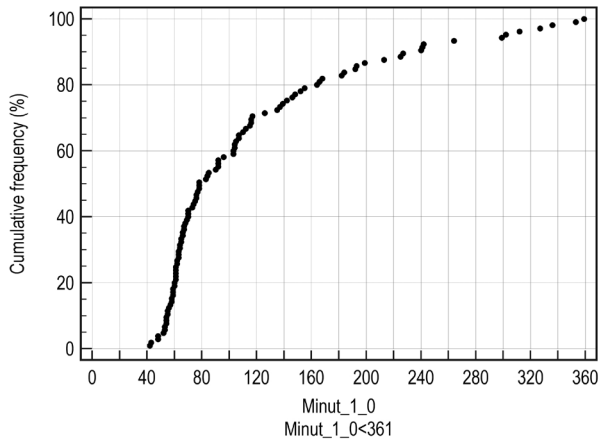


Fig. 2: Cumulative frequency distribution of the time interval between two consecutive samples (see also Table 2).

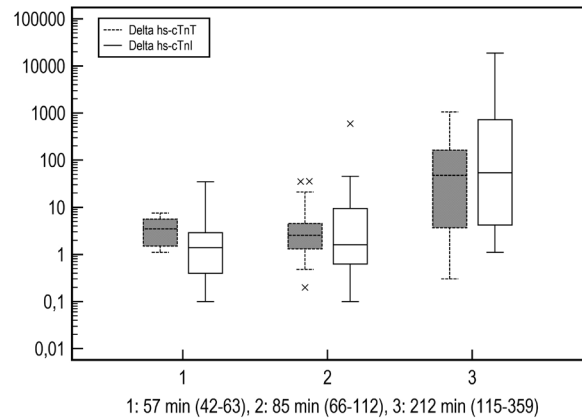


Fig. 3: Comparison of delta hs-cTnT a hs-cTnI in paired samples. Logarithmic scale on y axis. Data are also given in Supplementary Table 1.

Table 6. Up- and down-classification of patients by means of hs-cTnI in comparison with classification based on hs-cTnT. Some diagnoses were found in more than one patient.

Tertile	Existing reason for increased hs-cTn	No clear reason for increased hs-cTn
Up-classification by means of hs-cTnI in comparison with hs-cTnT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NSTEMI ▪ Hypertension crisis ▪ Bronchopneumonia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faintness and collapse ▪ Vertebrogenous chest pain
Down-classification by means of hs-cTnI in comparison with hs-cTnT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Microcytic anemia ▪ NSTEMI ▪ Hypertension crisis ▪ Arytmia ▪ Hypertrophic cardiomyopathy ▪ Lung embolisation ▪ Heart failure 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vertebrogenous chest pain

tercilu (obr. 3) je skutečně významný rozdíl ($p < 0,01$). Klasifikace s přihlédnutím k cut-off limitům ESC Guidelines 2020 pro hs-cTnT (Roche) a hs-cTnI (Abbott) je v Tabulce 5. Pro klasifikaci byly použity cut-off limity uvedené v ESC Guidelines 2020 (Tabulka 7) a hodnotili jsme zvlášť souhlas klasifikace pro časový interval mezi odběry do 1,49 hodiny (s přepočtem na 60 minut) a pro interval mezi odběry 1,5-3,0 hodiny (s přepočtem na 120 minut).

Podle tabulky 5 je úplná klasifikační shoda pro jednohodinový algoritmus v 63 %, hodnocení pomocí vážené kappa statistiky na úrovni „střední“ („moderate“, kappa 0,425, 95% CI 0,23-0,62). Pro dvouhodinový algoritmus je úplná shoda podstatně vyšší (77 %), na úrovni „dobrá“ („good“, kappa 0,716, 95% CI 0,53-0,90). Je dále patrné, že použití hs-cTnI by vedlo k reklasifikaci do nižší kategorie u 15 pacientů a do vyšší kategorie u šesti pacientů pro jednohodinový algoritmus. Při použití kritérií pro dvouhodinový algoritmus by bylo při použití hs-cTnI zařazeno pět pacientů do nižší kategorie a dva pacienti do vyšší kategorie. Zvýšením klasifikace se míní přesun z kategorie „rule-in“ do kategorie „observe“ nebo „rule-out“ a snížením klasifikace analogicky přesun o jednu nebo dvě kategorie níže.

Diskuse

Troponiny (Tn) srdečního původu (cardiac Tn, cTn) se vyskytují v cirkulaci u jinak zdravých osob a řadu let jsou k dispozici diagnostické soupravy pro určení „fyziologických“ koncentrací, jsou známé mechanismy zvýšení koncentrací troponinů v plazmě a existuje řada doporučení pro jejich použití [2-6]. Těmto diagnostickým soupravám se dává předpona „hs“, což je zkratkou pro metody s vysokou citlivostí, „high sensitivity“. Citlivost „hs“ metod je natolik vysoká, že umožňuje rozpoznat nejen nekrózy kardiomyocytů, ale i jejich poškození jinými mechanismy. Příkladem může být pozitivita troponinů zjištěná po elektivní diagnostické koronární angiografii [7].

Podmínkou stanovení hs-cTnT (troponin T) a hs-cTnI (troponin I) je číselné určení koncentrace nad mezí detekce metody u minimálně 50 % osob referenční, „zdravé“, populace. Soupravy pro stanovení cTn tzv. „velké čtyřky“ producentů diagnostických souprav (Abbott, Beckman Coulter, Roche a Siemens) podmínky pro „hs“ metody splňují [8]. Podrobné údaje o těchto a dalších diagnostických soupravách pro stanovení hs-cTn uvádí komise pro klinickou aplikaci srdečních biomarkerů (Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers, C-CB) IFCC

Table 7. Assay specific cut-off levels in ng/L within the 0 h/1 h and 0 h/2 h algorithms of the 2020 ESC Guidelines 2020. Data are listed only for hs-cTnT (Elecsys; Roche) and hs-cTnI (Architect; Abbott). Source: 2020 ESC Guidelines [5].

	Rule-out Very low or (Low and no Delta per 1 or 2 hours)			Rule-in High or delta per 1 or 2 hours	
	Very low (ng/L)	Low (ng/L)	Delta (ng/L)	High (ng/L)	Delta (ng/L)
0 h/1 h Roche	<5	<12	<3 per 1 h	≥52	≥5 per 1 h
0 h/1 h Abbott	<4	<5	<2 per 1 h	≥64	≥6 per 1 h
0 h/2 h Roche	<5	<14	<4 per 2 h	≥52	≥10 per 2 h
0 h/2 h (Abbott)	<4	<6	<2 per 2 h	≥64	≥15 per 2 h

(International Federation of Clinical chemistry and Laboratory Medicine). V dokumentu z názvem „High Sensitivity Cardiac Troponin I and T Assay Analytical Characteristics Designated By Manufacturer v092021“ jsou uvedeny jednotlivé analytické systémy stanovení koncentrací hs-cTn, základní analytické charakteristiky, hodnoty 99. percentilu pro muže, ženy a obě pohlaví společně, typ potřebného biologického materiálu, procento zdravých pod mezí detekce, způsob určení 99. percentilu, hodnotu reference change value (kritická diference), rozpoznávané epitopy a verze analytické metody podle příbalového materiálu (<https://www.ifcc.org/media/479205/high-sensitivity-cardiac-troponin-i-and-t-assay-analytical-characteristics-designated-by-manufacturer-v092021-3.pdf>). Dalším parametrem, který popisuje kvalitu diagnostických souprav, je požadavek na maximálně 10% variační koeficient na úrovni 99. percentilu „zdravé“ populace a také tato podmínka je u diagnostických souprav naplněna. Pojem 99. percentilu figuruje i v poslední univerzální definici infarktu myokardu [9]. Podle této definice je nový pojem „poškození myokardu, myocardial injury“ vyhrazen pro situace, kdy nejméně jedna hodnota koncentrace cTn přesahuje 99. percentil (horního referenčního limitu). Infarkt myokardu je pak definován jako poškození myokardu s klinickými známkami ischemie, změnami na EKG nebo patologie prokázané zobrazovacími metodami. Je nutné zdůraznit, že 99. percentil hs-cTn se výrazně liší mezi výrobci diagnostických souprav (podrobnosti lze vyčíst z výše zmíněného přehledného materiálu C-CB IFCC).

V roce 2011 byl zveřejněn první algoritmus ESC (European Society of Cardiology) pracující s „deltou“ koncentrace hs-cTn a tříhodinovým intervalem mezi odběry [5] pro rychlé vyloučení akutního koronárního syndromu s využitím hs-cTn a překročením 99. percentilu u jedné z měřených hodnot. Existují i domácí doporučení pro použití kardiálních biomarkerů [10]. Řada současných algoritmů včetně postupů doporučených v guidelines ESC z roku 2020 pracují s algoritmy, kde změna koncentrace pod 99. percentilem může být klinicky významná [6].

Velmi přísné požadavky na změny koncentrace hs-cTn v jedno-, dvou- a tříhodinových algoritmech kladou nároky na dodržování intervalů mezi odběry, znalost číselných hodnot pro měřené koncentrace a jejich změny pro specifického výrobce, jak je podrobně uváděno v guidelines ESC [6]. Zdá se

tedy, že 99. percentil dobře charakterizuje příslušnou diagnostickou soupravu, ale pro vlastní lékařské rozhodování nemá valný význam. To ostatně ukázala studie s hs-cTnI (Abbott) a hs-cTnT (Roche) ve všeobecné populaci [11]. Hodnoty pod 99. percentilem (ženy hs-cTnI 2,1 ng/L a hs-cTnT 6,0 ng/L; muži hs-cTnI 2,5 ng/L a hs-cTnT 9,0 ng/L) byly v této studii spojeny s dvojnásobným pětiletým kardiovaskulárním rizikem (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda).

Ačkoli se současná doporučení jasně shodují na nutnosti prioritního používání stanovení hs-cTn, studie CAMARGUE bohužel ukázala kontinuitu používání stanovení CK, CK-MB a myoglobinu [12]. Stejná studie prokázala nízký podíl laboratoří používajících rozdílné 99. percentily pro muže a ženy, ačkoli existují recentní doklady o vyšší diagnostické efektivitě absolutních (nikoli procentuálních) sex-specifických hodnot delta hs-cTnT pro diagnostiku infarktu myokardu v tříhodinovém algoritmu [13].

V současné době jsou analytické systémy i používané diagnostické soupravy dostatečně spolehlivé, nicméně kontrola mezi laboratořemi v nízkých koncentracích ukazuje, že situaci je nutné jednak kontrolovat, jednak využívat co nejspolehlivější metody. Čím kratší je interval mezi odběry, tím „dokonalejší“ analytická metoda se musí použít. Současné postupy pomocí metod POCT (point-of-care testing) požadavky na možnost použití algoritmů nesplňují, jak ostatně dokumentují poslední ESC Guidelines [6]. Dalším problémem mohou být analytické interference, které se nevyhýbají ani stanovení hs-cTnT, ani hs-cTnI [14].

Z Tabulky 3 je patrné, že hodnoty mediánů (nižší pro hs-cTnI) se neshodují s interkvartilovým rozpětím (vyšší hranice 75. percentilu pro hs-cTnI). To naznačuje odlišnou distribuci hodnot u obou troponinů. Podrobněji ukazuje obr. 1, že v nižších hodnotách koncentrací troponinů jsou koncentrace hs-cTnT vyšší, naopak ve vyšších koncentracích jsou vyšší hodnoty hs-cTnI. Rozptyl hodnot navíc ukazuje, že vzájemný přepočítání mezi koncentracemi hs-cTnT a hs-cTnI není možný.

Tabulka 4 a obr. 2 ukazují velkou variabilitu intervalu mezi odběry pro stanovení troponinu. Je vidět, že aplikace algoritmů v praxi s dodržováním doporučených intervalů (1, 2, 3 nebo případně až 6 hodin) je obtížná. IKEM od roku 2012 využívá vlastní algoritmus podle Kettnera s intervalem mezi odběry 1 až 3 hodiny. Před nasazením algoritmu bylo v poměrně dlouhém období

validováno jeho použití a určeny hodnoty časového intervalu mezi odběry a hodnoty delta koncentrace (podrobnosti uvádí [15]). Tento algoritmus byl pro použití u akutních koronárních syndromů v IKEM novelizován s ohledem na guidelines ESC z roku 2020 [1, 6]. Obr. 2 ukazuje spíše spojitě rozložené intervaly mezi odběry bez toho, že by dominovaly intervaly kolem celé jedné, dvou nebo tří hodin. Lze odhadovat, že například kmenoví lékaři urgentních kardiologických příjmů mají lepší adhezenci k diagnostickým algoritmům než ostatní lékaři v pohotovostní službě.

Pravděpodobně nejzajímavější informaci ukazuje obr. 3. Delta koncentrace se logicky mění s rostoucím intervalem mezi odběry, za povšimnutí stojí hodnota 75. percentilu ve druhém a třetím tercilu intervalu mezi odběry (podrobněji v suplementární Tabulce 1). To potvrzuje známý fakt vyššího dynamického nárůstu koncentrací hs-cTnI v patologii. Proto jsou také použity odlišné limity pro rule-in a rule-out diagnostiku, jak je uvedeno v ESC Guidelines 2020 [6]. Z ESC Guidelines 2020 jsme vybrali příslušné cut-off limity pro námi testované soupravy jak pro jedno-, tak pro dvouhodinový algoritmus (Tabulka 7).

Klasifikace podle těchto limitů ale nevede ke shodným výsledkům. Pokud je druhý odběr proveden přibližně hodinu po úvodním odběru, poskytují oba troponiny odlišnou klasifikaci s vyšším podílem reklasifikace do příznivější kategorie („rule-out“ nebo „observe“) při použití hs-cTnI, naopak hs-cTnT poskytuje „opatrnější“ zařazení do vyšších kategorií. S rostoucí délkou intervalu mezi odběry se zvyšuje shoda mezi klasifikací pomocí obou hs-cTn a je možná klasifikační výhoda u hs-cTnI vzhledem k větší dynamice nárůstu koncentrací (obr. 1 a 3). Vždy je nutné vzít v úvahu analytickou spolehlivost stanovení v nízkých koncentracích troponinů. Například v systému externího hodnocení kvality (EHK SEKK s.r.o., www.sekk.cz) se prokazatelně zvyšuje mezilaboratorní variační koeficient (CV) s klesající koncentrací hs-cTnT v kontrolních vzorcích. V koncentracích kolem 10 ng/L je mezilaboratorní CV kolem 20 % při počtu kolem 100 účastníků (laboratoří, suplementární obrázek 1). Pokud byly koncentrace v kontrolních vzorcích nad 80 ng/L, byl mezilaboratorní CV vždy pod 7 %.

Mezi výhody hs-cTnT lze počítat velkou datovou základnu v kardiologické literatuře, nižší počet popisovaných interferencí a dřívější zvyšování hodnot u poškození kardiomyocytů. Nevýhodou je naopak zvyšující se variační koeficient ve velmi nízkých koncentracích (může přinášet diagnostické rozpaky například u žen), nižší počet měřených hodnot nad LoD v některých studiích (limit of detection, používaný jako kritérium „high-sensitivity“ metod), vyšší ovlivnění koncentrací hs-cTnT při klesající glomerulární filtraci, nižší dynamika nárůstu koncentrací při rozsáhlejších poškozeních myokardu, delší přetrvávání zvýšených koncentrací, uvádí se také možná interference svalového troponinu [16, 17].

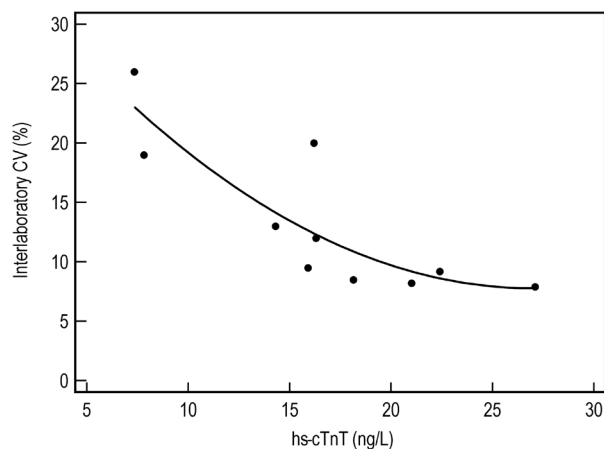
Mezi výhody hs-cTnI patří lepší analytická spolehlivost (charakterizovaná jak nízkým variačním

koeficientem v koncentracích blízkých 99. percentilu, tak vyšším počtem měřených koncentrací nad LoD u zdravých osob), vyšší dynamika nárůstu koncentrací v patologii a nezanedbatelná je také literárně dokládaná možnost použití hs-cTnI jako kardiovaskulárního rizikového biomarkeru. Mezi nevýhody lze počítat vyšší pravděpodobnost interferencí a pravděpodobně nižší efektivitu jednohodinových algoritmů.

Silnou stránkou naší studie je použití vysoce senzitivních metod se zajištěnou a ověřenou analytickou kvalitou, konsekutivní princip výběru pacientů, zcela přesná evidence časového intervalu mezi odběry biologického materiálu a popis reálné situace použití troponinů na urgentním kardiologickém příjmu. Slabou stránkou se naopak ukázala potřeba přepočtu hodnot delta koncentrací na hodnoty doporučené v algoritmech ESC. Tento problém byl do určité míry nicméně eliminován tím, že oba troponiny byly stanoveny z jednoho odběru krve.

Závěr

Ověřili jsme známý fakt, že vztah mezi hs-cTnT a hs-cTnI je komplikovaný a neumožňuje přepočet mezi metodami. Zjistili jsme, že se intervaly mezi odběry značně lišily bez toho, že by dominovaly hodnoty intervalu jedna, dvě nebo tři hodiny. V nižších koncentracích troponinů při krátkém časovém odstupu od vzniku stenokardie jsou vyšší hodnoty hs-cTnT, při delším odstupu a při vyšším rozsahu poškození naopak převažují hodnoty hs-cTnI. Podobně se mění delta koncentrace, v krátkém intervalu mezi odběry dominuje delta hs-cTnT, v delším intervalu dominuje delta hs-cTnI. Shoda klasifikace podle jednohodinového algoritmu s přihlédnutím k cut-off limitům hs-cTnT a hs-cTnI podle ESC Guidelines 2020 je hraniční, vyšší shoda je ve dvouhodinovém algoritmu. Je nepochybné, že pro získání zkušenosti s použitím troponinů je potřebné dodržovat vhodný algoritmus, validovaný pro použití v daném klinickém prostředí,



Supplementary Figure 1: Coefficient of variation (%) of interlaboratory reproducibility (precision). Data are taken from the Czech proficiency testing scheme (SEKK Ltd.) for hs-cTnT. Selected data for hs-cTnT concentration in the control material below 30 ng/L (years 2018-2022).

Supplementary Table 1. The comparison of delta concentrations of hs-cTnT and hs-cTnI in the 1st-3rd tertiles of the time interval between the 1st and the 2nd sample. Data are also displayed in Figure 3. Statistical difference between delta hs-cTnT and delta hs-cTnI in respective tertile of time interval was tested by Wilcoxon paired test, statistical difference between delta concentrations in three tertiles was tested by Kruskal-Wallis test for delta hs-cTnT and delta hs-cTnI, respectively.

Time interval	Delta hs-cTnT median (IQR)	Delta hs-cTnI median (IQR)	p (Wilcoxon test)
1 (42-63 min)	3.5 ng/L (1.5-5.7)	1.4 ng/L (0.4-2.9)	0.931 (N.S.)
2 (66-112 min)	2.6 ng/L (1.3-4.5)	1.6 ng/L (0.6-9.5)	0.561 (N.S.)
3 (115-212 min)	48.5 ng/L (3.7-172.7)	57.8 ng/L (5.5-755.9)	0.0042
p (Kruskal-Wallis test)	0.0052	0.0004	-

a pracovat dlouhodobě s jedním typem hs-cTn. U obou hodnocených troponinů lze nalézt jak výhody, tak i nevýhody. V obou případech jde o kvalitní stanovení vysoce citlivými metodami. Přechod od jednoho typu používaného troponinu ke druhému je tedy možný, ale není triviální především z hlediska možných chyb v interpretaci. Případnému přechodu mezi troponiny musí předcházet analýza vlastních laboratorních dat, klinické rozbory a samozřejmě spolupráce mezi laboratoři a kliniky. Může jít o situaci, která je příležitostí ke zlepšení diagnostiky; je však třeba počítat s tím, že jednoduchá řešení neexistují.

Literatura

- Kettner J.** Akutní koronární syndrom bez přetrvávajících elevací úseku ST; In: *Akutní kardiologie*, 3. vydání, Grada Publishing, 2021, s. 117.
- Engliš, M., Šochman, J., Pudil, R., Franeková, J., Jabor, A.:** High-sensitivity metody stanovení srdečních troponinů 2009: klinický potenciál, současná praxe a přínos, perspektiva. *Vnitř. Léč.*, 55, 2009, 11, s. 1079 – 1084.
- Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J;** IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem.*, 2017, 63(1), s. 73-81. doi: 10.1373/clinchem.2016.255109. Epub 2016 Oct 10. PMID: 28062612.
- Hammarsten O, Mair J, Möckel M, Lindahl B, Jaffe AS.** Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. *Biomarkers*, 2018, 23(8), s. 725-734. doi: 10.1080/1354750X.2018.1490969. Epub 2018 Aug 23. PMID: 29976112.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D;** ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.*, 2011, 32(23), s. 2999-3054.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM;** ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.*, 2021, 42(14), s. 1289-1367.
- Abu Sharar H, Wohlleben D, Vafaie M, Kristen AV, Volz HC, Bekerredjian R, Katus HA, Giannitsis E.** Coronary angiography-related myocardial injury as detected by high-sensitivity cardiac troponin T assay. *EuroIntervention*, 2016, 12(3), s. 337-44.
- Jabor A., Kubíček Z., Komrsková J., Labanczová M., Vacková T., Vaingátová S., Viczénová D., Vymětalík J., Franeková J.** Porovnání výsledků vysoce senzitivních stanovení troponinů I (Abbott, Beckman Coulter, Siemens) a troponinu T (Roche). *Klin. Biochem. Metab.*, 2019, 27(48), 2, s. 53 – 60.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD;** Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/ American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am. Coll. Cardiol.*, 2018, 72(18), s. 2231-2264.
- Friedecký, B., Jabor, A., Kratochvíla, J., Rajdl, D., Kettner, J., Franeková, J., Janota, T., Pudil, R., Hnátek, T., Rokyta, R.:** Doporučení ČSKB: Používání kardiálních troponinů při podezření na akutní koronární syndrom. *Klin. Biochem. Metab.*, 2015, 23(44), 2, s. 71-77.
- Kimenai DM, Shah ASV, McAllister DA, Lee KK, Tsanas A, Meex SJR, Porteous DJ, Hayward C, Campbell A, Sattar N, Mills NL, Welsh P.** Sex Differences in Cardiac Troponin I and T and the Prediction of Cardiovascular Events in the General Population. *Clin. Chem.*, 2021, 67(10), s. 1351-1360.
- Collinson P, Suvisaari J, Aakre KM, Baum H, Duff CJ, Gruson D, Hammerer-Lercher A, Pulkki K, Stankovic S, Langlois MR, Apple FS, Laitinen P;** EFLM Task Group on Cardiac Markers. 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.
- Liu L, Consagra W, Cai X, Mathias A, Worster A, Ma J, Rock P, Kwong T, Kavsak PA.** Sex-Specific Absolute Delta Thresholds for High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Clin Chem.*, 2022, 68(3), s. 441-449.
- Franeková, J., Bláha, M., Bělohoubek, J., Kotrbatá, M., Sečník, P. Jr., Kubíček, Z., Kettner, J., Jabor, A.:** A clinical and laboratory approach used to elucidate discordant results of high-sensitivity troponin T and troponin I. *Clin Chim Acta*, 446, 2015, s. 128-131.
- Jabor, A., Franeková, J., Kubíček Z.** Principy interpretace laboratorních testů. 2. přepracované a doplněné vydání. *GRADA Publishing a.s., Praha*, 2020. 456 s. ISBN 978-80-271-1272-2.

16. **Giannitsis E, Mueller C, Katus HA.** Skeletal myopathies as a non-cardiac cause of elevations of cardiac troponin concentrations. *Diagnosis (Berl)*. 2019, 6(3), s. 189-201. doi: 10.1515/dx-2019-0045. PMID: 31271552.
17. **Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, Asslaber M, Radl R, Beer M, Polacin M, Mair J, Szolar D, Berghold A, Quasthoff S, Binder JS, Rainer PP.** Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. *J Am. Coll. Cardiol.*, 2018, 71(14), s. 1540-1549. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.070. PMID: 29622161.

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 25. 8. 2022

Adresa pro korespondenci
doc. MUDr. Janka Franeková, Ph.D.
Oddělení klinické biochemie
Pracoviště laboratorních metod
Institut klinické a experimentální medicíny
Videňská 1958/9
140 21 Praha 4
jafa@ikem.cz