

A kardiális troponin tesztek új korszaka: itt az idő a pontosított értékelésre

Fred S. Apple, Clin Chemistry (2009) 55:7, 1303-6.

A kardiális troponin (cTn) tesztek technológiai fejlődése nem kis fejtörést okoz azoknak a klinikai és laboratóriumi szakembereknek, akiknek arról kell dönteniük, hogy melyik troponin teszt a legmegfelelőbb az optimális betegellátáshoz. Sajnos 2009-ben még kevés erre vonatkozó orvosi tapasztalat, szakmai útmutató volt elérhető.

A nemzetközi útmutatók (1-3) a 99 percentil feletti cTn értéket tekintették kórosnak (abnormal), arra viszont nem tértek ki, hogy melyek ezek a határok a különféle cTn tesztekénél.

Bár irodalmi adatok azt bizonyítják, hogy a cTn emelkedik 60 éves korra (4), a 99 percentiles értéket olyan tág korcsoportban határozzák meg, amelyben még 70 éves személyek is vannak.

További komoly probléma a megfelelő referens egyének kiválasztása, akiknél nem ismert kardiovaszkuláris betegség, azaz klinikailag normál egyének tekinthetők, viszont az emelkedett cTnT a nagyobb rizikóra utal a kardiovaszkuláris eredetű elhalálozás vonatkozásában (4,5).

Az, hogy ilyen egyének is előfordulnak a referencia populációban, arra utalhat, hogy nem megfelelően mérték fel és szűrték ki a gyakran szívbetegséghez vezető társult betegségeket a referens csoport kiválasztásakor. Ezekkel a problémákkal szembesülve a laboratóriumok legtöbbször elfogadják a gyártó által javasolt 99 percentiles értéket, amely a reagenshez mellékelt módszerleírásban szerepel (ezt az USA-ban az FDA -nak kell jóváhagynia). Más esetben a laboratórium kisebb esetszámmal meghatároz/ellenőriz egy saját „referens” tartományt, esetleg átvesz egy megfelelőnek ítélt irodalmi cutoff értéket. A legjobb betegellátás érdekében korrekt módon értékelni kell a ma elérhető Tn tesztekét.

A cTnI és cTnT ma a szívizomkárosodás meghatározásának standard biomarkerei, és prognosztikus értékűek akut

szívkoszorúér betegségben (ACS) és az ettől mentes egyéneknél (1-3).

A konszenzuson alapuló nemzetközi útmutatók (Global Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction (1, National Academy of Clinical Biochemistry (2, American College of Cardiology/American Heart Association 3) guideline) szerint, ha a betegnek ischémás tünetei vannak és 24 órán belül egy cTn a 99 percentiles értéknél magasabb, ez myocardial necrosist jelez, amely megfelel a myocardialis infarktusnak (MI).

Az időben emelkedő és/vagy csökkenő cTnT görbét meg kell különböztetni a stabilan magas cTn-től, amely krónikus nem ischémás állapotban kimutatható és nem a MI következménye.

További ajánlásuk, hogy csak a megfelelő minőségi kontroll mellett (QC) végzett és a 99 percentiles értéknél legalább 10 %-os analitikai pontosságú (total CV) cTn teszt elfogadható **(1. Táblázat)**. Az alacsony troponin tartományra jellemző analitikai pontossággal (CV) arányos a cTn teszt értéke akár diagnosztikus, akár rizikó markerként alkalmazzuk (2,4).

Megjegyzendő azonban, hogy a 99 percentilnél közepes reprodukálhatóságot mutató cTn tesztek (CV 10-20%) sem okoznak téves osztályba sorolást, ha sorozatmérést végeznek (6). Minderre alapozva score alapú értékeléssel megállapítható a teszt „klinikai használhatósága” **(1. Táblázat)**.

Az FDA szerint 2009-ben a nagy érzékenységgű (hs-cTn) tesztek laboratóriumi alkalmazhatósága érdekében igazi kihívás, hogy az új tesztek összehasonlítsák a már forgalomban lévőkkel. Az akut myocardialis infarktus diagnosztizálására végzett korábbi cTn tesztek 15-35 %-os érzékenysége a mai korszerű tesztekkel 50-75 %-ra nőtt (7-9). Az elmúlt évtizedben a cTn meghatározás technológiai fejlődésének köszönhetően sokat javult az egyes tesztekre jellemző analitikai pontosság, így a kimutatási határ közelében is

mérhető (10-11).

Sok zavart okoz, hogy a különböző nem standardizált Tn tesztekben többféle antitestet alkalmaznak a keringésben lévő cTn elfogására és jelzésére (12). A hs-Tn teszttel 4 óra elteltével már egy 2 ng/L változást is ki tudunk mutatni a 3-8 ng/L tartományban (amely az FDA által jóváhagyott tesztek mérési tartományánál kevesebb), ez megfelel egy stresszt követő kisebb myocardialis ischemiának, ami perfúziós leképező vizsgálattal igazolható. A tesztek érzékenyebbé válásával már olyan kis cTn értékeket és változásokat is követni tudunk, amelyek a normál tartományra jellemzőek. Ezzel lehetővé vált elkülöníteni az akut myocardialis infarktust a gyakran észlelt krónikus szívizomkárosodástól (statikus cTn) (9,12).

Table 1. Scorecard designations of cTn assays.

Acceptance designation	Total imprecision at the 99th percentile, CV%
Guideline acceptable	≤10
Clinically usable	>10 to ≤20
Not acceptable	>20
Assay designation	Measurable normal values below the 99th percentile, %
Level 4 (third generation, hs)	≥95
Level 3 (second generation, hs)	75 to <95
Level 2 (first generation, hs)	50 to <75
Level 1 (contemporary)	<50

1996 óta számos új antitestet és reagenst alkalmaztak a tesztek fejlesztése során. A gyártók törekvése 2009-ben arra összpontosult, hogy a mérés pontos legyen alacsony tartományban és akár 1 ng/L alatt is mérni tudjuk a cTn-t, amely az FDA által addig engedélyezett tesztek mérési tartománya alatt van. 2009-ben az FDA konzultált a laboratóriumi medicina, kardiológia, sürgősségi ellátás és a diagnosztikai ipar képviselőivel és kiemelték, hogy az új hs-cTn tesztek össze kell hasonlítani a már forgalomban lévőkkel, standardokat kell rögzíteni, meghatározni a minőségi kritériumokat az új generációs tesztekre. A tesztek minősítésének az a célja, hogy elősegítsék a MI diagnózist és lehetővé

tegyék a szívizomkárosodás pontosabb becslését. Az FDA szeretné elérni, hogy

1: az assay-függő ROC alapján megállapított cutoff- helyett a 99 percentiles értéket használjuk

2. bizonyossá tenni, hogy a tesztek klinikai célra elég pontosak a 99 percentiles tartományban

3. meghatározni, milyen a 99 percentiles cutoff hatása (minimális fals negatív/pozitív legyen)

Tisztázandó a normál cTn fogalma, ennek beépülése a napi klinikai gyakorlatba nagy előrelépést hozhat. A korábbi Tn tesztek eredményei közötti ellentmondás rejtélye feloldható a már bevezetett tesztek és az új hs-cTn paramétereinek szisztematikus összevetésével.

Ennek során kézenfekvő volna meghatározni a 99 percentiles értéket fiatalokat is tartalmazó egészséges csoportban. Az újabb érzékeny tesztek azonban azt mutatják, hogy a 99 percentiles érték erősen függ a normál csoport kor szerinti összetételétől (13,14). Egy tanulmányban megvizsgálták négy korszerű troponin teszt 99 percentiles értékét és azt találták, hogy az ennél alacsonyabb, még mérhető normál esetek aránya 15- 67% között változott a négy tesztnél (14).

Ugyanakkor azon vizsgálatok, amelyben hs-cTn tesztet alkalmaztak a minták közel 100%-ban tudtak troponint detektálni, az eloszlás közelített a Gaussi típushoz (4,10).

A cTn helyes klinikai értelmezése előtt álló akadályok leküzdésére a szerző két paraméter ellenőrzését javasolja: fiatal egészséges, rasszokra és etnikumokra kiterjesztett populációban adják meg a teszt 99 percentiles értékét és az itt mért analitikai pontosságot. Ezzel megalapozható egy pontozásos értékelés, megfogható annak lényege, hogy egy teszt klinikai célra alkalmas-e, és ugyanakkor ezen elfogadási kritériumokkal segíti az FDA-t az új tesztek engedélyezése során. A tervezett pontozásos értékelést az **1. Táblázat** mutatja, amely a tartalmazza minden tesztre a 99 percentilnél jellemző teljes analitikai varianciát (CV, %) és azt, hogy a normál egyénektől vett mintákból hány volt mérhető a 99 percentiles érték alatt.

Table 2. cTn assay scorecard designations by individual assays.

Company/platform/assay ^a	99th percentile, $\mu\text{g/L}$	10% CV, $\mu\text{g/L}$	Acceptance designation	Assay designation
Abbott AxSYM ADV	0.04	0.16	Not acceptable	Level 1
Abbott Architect	0.028	0.032	Clinically usable	Level 1
Abbott i-STAT	0.08	0.1	Clinically usable	Level 1
Beckman Access Accu	0.04	0.06	Clinically usable	Level 2
bioMerieux Vidas Ultra	0.01	0.11	Not acceptable	Level 1
Innotrac Aio!	0.025	0.06	Clinically usable	Level 1
Inverness Biosite Triage	<0.05	NA ^b	NA	Level 1
Inverness Biosite Triage (r)	0.056	NA	Clinically usable	Level 1
Mitsubishi PATHFAST	0.029	0.014	Guideline acceptable	Level 1
Ortho-Clinical Diagnostics Vitros Eci ES	0.034	0.034	Guideline acceptable	Level 1
Radiometer AQT90	0.023	0.039	Clinically usable	Level 1
Response Biomedical RAMP	<0.1	0.21	Clinically usable	Level 1
Roche Elecsys 2010	<0.01	0.03	Clinically usable	Level 1
Siemens Centaur Ultra	0.04	0.03	Guideline acceptable	Level 1
Siemens Dimension RxL	0.07	0.14	Clinically usable	Level 1
Siemens Immulite 2500 STAT	0.2	0.42	Not acceptable	Level 1
Siemens Stratus CS	0.07	0.06	Guideline acceptable	Level 1
Siemens VISTA	0.045	0.04	Guideline acceptable	Level 1
Tosoh AIA II	<0.06	0.09	Clinically usable	Level 1
Research hs assays ^c				
Beckman Access hs-cTnI	0.0086	0.0086	Guideline acceptable	Level 4
Roche Elecsys hs-cTnI	0.013	0.012	Guideline acceptable	Level 4
Nanosphere hs-cTnI	0.0028	0.0005	Guideline acceptable	Level 3
Singulex hs-cTnI	0.0101	0.00088	Guideline acceptable	Level 4

^a Per manufacturer's package insert.
^b NA, Insufficient information to designate.
^c Per published literature.

A fő cél az lenne, ha minden „harmadik generációs (level-4) teszt guideline által elfogadott lenne. Collison és mtsai (15) a Siemens cTnI Ultra teszt 99 percentiles értéket 0,039 $\mu\text{g/L}$ -nek adták meg 309 alaposan kivizsgált egészséges személyre, akinél 46 %-ban volt mérhető a cTnI. Azt is megadták, hogy a teszt a 10 %-os analitikai CV-t csak 0.045 $\mu\text{g/L}$ cTn koncentrációnál éri el.

A fenti pontozásos értékeléssel ez a teszt csak „level-1 (korszerű) klinikai célra használható” és nem nagy érzékenyséű (hs), ahogy eredetileg elnevezték.

A 2. Táblázat mutatja a ma elérhető Tn tesztek pontozásos értékelését, amely a gyártó módszerleírásában szereplő ill. ezzel

kapcsolatos közlemény adatain alapul. (ld. IFCC honlap:

http://www.ifcc.org/PDF/IFCC_Troponin_Web_Page_Table_ofAssays_Oct_2008.pdf)

A gyártók adatait vizsgáló és kritikai értékelésen átesett publikációk jelentőségét jól példázza a Collins tanulmány (15) és a forghalmazó állítása közötti ellentmondás, akik a Siemens Ultra tesztet előnyösebb színben, az útmutató által elfogadottnak tüntették fel (guideline acceptable).

A javasolt pontozásos értékelés lehetővé teszi a felhasználónak, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az adott teszt reprodukálhatósága megfelel-e az útmutatóknak (guideline acceptable) vagy csak klinikai célra használható (clinically usable), ill. az alsó régióban mért érzékenysége alapján korszerű

(contemporary) vagy már nagy érzékenységgű (high sensitivity).

A laboratórium számára is fontos a tesztek adott populációra vonatkozó pontozásos értékelése, mert segít megérteni a várható érték (normál Tn) fogalmát, akkor is ha egyetlen cutoff értéket vagy ha nemtől, rassztól, etnikumtól függő több határértéket alkalmaznak. A pontozásos értékelés eredménye, azaz hogy egy teszt guideline által elfogadott vagy csak klinikai célra alkalmazható, több területen is hasznos lehet a klinikusoknak:

1. amikor sürgősségi osztályon szívinfarktus gyanúja miatt a beteg felvételéről döntenek (nagyobb érzékenység) vagy haza szeretnék engedni (jobb specificitású teszttel ez könnyebb),
2. fontos a teszt minőségének ismerete a belgyógyászok, kardiológusok számára a fekvő beteg rövid távú, majd hazaengedése után a

hosszú távú kardiovaszkuláris kockázatának becslésekor,

3. A teszt korrekt minősítése más területen dolgozó orvosnak is megkönnyíti azon betegek felismerését, akiknek nagyobb a kardiovaszkuláris kockázatuk, jóllehet még tünetmentesek

4. A klinikai tanulmányok tervezésekor a cTn tesztek pontos minősítése segít eldönteni azt, hogy besoroljanak-e egy vizsgálatba valakit, és hogyan értékeljék a végén az eredményeket.

Eljött az idő arra, hogy bizonyítékon alapuló vizsgálatokkal mutassuk meg a klinikusoknak és laboratóriumoknak valamennyi troponin teszt gyengeségét és erősségét, amelyeket a napi gyakorlatban és egyéb klinikai tanulmányokban alkalmaznak.

Irodalom

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al., on behalf of the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525–38.
2. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007;53:552–74.
3. Gibler WB, Canon CP, Blomkains AL, Char DM, Drew BJ, Hollander JE, et al. Practical implementation of the guidelines for unstable angina non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2005;46:185–97.
4. Eggers KM, Jaffe AS, Lind L, Venge P, Lindahl B. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. *Clin Chem* 2009;55:85–92.
5. Zethelius B, Johrston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70 year old men: a community-based cohort study. *Circulation* 2006;113:1071–8.
6. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, Christenson RH, Wu AHB, Jaffe AS. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (%CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem* 2005;51:2198–200.
7. Lin JC, Apple FS, Murakami MM, Luepker RV. Rates of positive cardiac troponin I and creatine kinase MB mass among patients hospitalized for suspected acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2004;50:333–8.
8. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Ler R, Allex E, Murakami MM. Use of the Centaur TnI-Ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2008;54:723–8.
9. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Use of VITROS Troponin I ES assay for early diagnosis of myocardial infarction and predicting of adverse events: role of following deltas. *Clin Chem* 2009;55:930–7.
10. Wu AHB, Jaffe AS. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *Am Heart J* 2008;155:208–14.
11. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009;30:162–9.
12. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine practice guidelines: analytical issues for biomarkers of acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007;53:547–51.
13. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 2003;49:1331–6.
14. Apple FS, Murakami MM. Serum and plasma cardiac troponin I 99th percentile reference values for 3 2nd-generation assays. *Clin Chem* 2007;53:1558–60.
15. Collinson PO, Clifford-Mobley O, Gaze D, Boa F, Senior R. Assay imprecision and 99th-percentile reference value of a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Chem* 2009;55:1433–4.