

Kas laborimediitsiin suudab rahuldada tänapäevaseid troponiini määramisega seotud vajadusi?

2018. aastal avaldasid suurimad kardioloogia-seltsid uued juhised. Troponiine peetakse ägeda müokardiinfarkti diagnoosimisel üheks olulisemaks markeriks. See kätkeb endas märkimisväärseid nõudmisi kõigile, kes töötavad kliinilise keemia alal nii laborites kui ka diagnostikatööstuses.

Per Simonsson

Siemens Healthineers

Ameerika Kliinilise Keemia Assotsiatsioon (*American Association for Clinical Chemistry; AACC*) ning Rahvusvaheline Kliinilise Keemia ja Laborimediitsiini Föderatsioon (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; IFCC*) on välja andnud soovitusel, millega laborid peavad troponiini uute kõrgtundlike testide kasutusele võtmisel arvestama (1). Kõnealuste soovitusel koostajad on valdkonna eksperdid ja arvamusiidrid – Wu, Apple, Christenson, Jaffe jt.

Kvaliteedikontroll

Suurema tundlikkusega meetodite kasutusele võtmise korral on vajalikud ka uued kvaliteedikontrolli mater-

jalid. Seda tingib vajadus leida paremad võimalused kvaliteedikontrolliks olulises vahemikus, mis on troponiini avastamispiirist kuni 99. protsentiilini. See on vahemik, kus analüütiline kvaliteet on südamelihase kahjustuse varajase tuvastamise seisukohast kriitilise tähtsusega. Samuti on oluline kasutada kontrollmaterjale, mis jääksid kliinilise otsuse langetamise piiride lähedale. Kvaliteeti tuleb kontrollida pikema ajaperioodi vältel, mis võimaldab selgitada välja, kas meetodid tagavad järjepideva kvaliteedi, ning tuvastada, kas meetodi toimivuses on kõrvalekaldeid.

Avastamispiir ja ühikud

Meetodi valideerimisel tuleb hinnata avastamispiiri (*Level of Detection; LoD*), mida peab seejärel vähemalt kord aastas kontrollima, et teada, millisele tasemele mõõdetavad troponiini tasemed jäävad. Ameerika Ühendriikides eeldab toidu- ja raviamet (*Food and Drug Administration; FDA*) sellise määramispiiri (*Level of Quantification; LoQ*) kasutamist, kus variatsioonikordaja (*Coefficient of Variation; CV*) on 20%. Veelkord tuleb rõhutada meetodi pikaajalise stabiilsuse olulisust. Ka väikestel erinevustel võivad olla märkimisväärsed kliinilised tagajärjed. Kõrgtundlike meetodite puhul tuleb tulemusi kajastada täisarvudes ja kasutada ühikut ng/l, seda eeskätt selleks, et eristuda vähem tundlikest meetoditest, näiteks patsiendimanustest (*Point Of Care; POC*) uuringutest.

Soospetsiifilised referentsvahemikud

Kuigi naiste puhul madalama ja meeste korral kõrgema troponiiniläve kasutamise kliinilised kasutegurid pole teaduslikult tõendatud, on soovitatav rakendada soospetsiifilisi läviväärtusi. Sellega seonduv probleem puudutab

adekvaatse vaadeldava üldkogumi määramist. Nagu Collinson on näidanud, võib 99. protsentiil varieeruda olenevalt sellest, kui ranged on vaadeldava üldkogumi valikukriteeriumid (2). Siinkohal ei soovitata siiski kasutada vanusespetsiifilisi referentsvahemikke, v.a eakatel patsientidel.

Kõrgtundliku troponiini definitsioon

Kõrgtundlikkus kui mõiste osutab troponiini analüüsidele, millel on otsuse langetamise läve juures head täpsusnäitajad, ning analüüside suutlikkusele tuvastada troponiini enam kui 50%-l tervete uuritavate populatsioonist. Kuna kliiniliselt asjakohasemad kriteeriumid puuduvad, on eksperdid seisukohal, et peaksime jääma selle definitsiooni juurde.

Tervete uuritavate populatsiooni valik mõjutab seda, kui suurel protsendil uuritavatest on troponiini vereringes mõõdetavas kontsentratsioonis. Ameerika Kliinilise Keemia Assotsiatsioonil on proovide biopank, mis seda võimaldab uurida ning hõlbustab erinevate meetodite tundlikkuse võrdlemist. Uue soovitusel kohaselt tuleks 50% reeglil kohaldada nii meestele kui ka naistele. Juhul kui meetodiga ei saa troponiini tuvastada enam kui 50%-l arvatavalt tervete uuritavate populatsioonist, ei tohiks seda liigitada kõrgtundlikuks (3). Ameerika Ühendriikide toidu- ja raviamet ei klassifitseeri praegust troponiini T analüüsi seetõttu kõrgtundlike meetodite alla (4). Sellest tulenevalt on testi nimetus Ameerika Ühendriikides Gen 5 cTnT.

Kliiniline koostöö

Esile on tõstetud klinitsistide ja labori vahelise tiheda koostöö olulisust. Klinitsistid, kes kasutavad troponiini

analüüsitulemusi diagnooside määramisel, peavad olema kursis meetodi funktsioonivõimega ning olema teadlikud näiteks sellest, et hemolüüsiga võivad teatavate analüüsides puhul kaasnedale valepositiivsed tulemused. Samuti võivad põhjustada interferentsi näiteks HAMA, makrotroponiin ja biotiin. Teise teadaolevalt valepositiivseid tulemusi andva tegurina on esile tõstetud troponiin T kõrgem tase lihashaigustega patsientidel. Valdconnas on soovitatav täiustada tegevuspraktikaid, vähendamaks valepositiivseid või valenegatiivseid tulemusi põhjustavat interferentsi.

Veel üks segadust tekitav faktor hõlmab troponiinide standardiseerimise ebapiisavust. Patsientide ühest haiglast teise suunamisel on äärmiselt tähtis, et klinitsistid omaksid teadmisi nii enda haiglas kui ka teistes haiglates kasutatavast analüüsist. Igal juhul on oluline, et kasutusel olev troponiini määramise meetod oleks kindlaks tehtud, eriti siis, kui kasutatakse vähese tundlikkusega patsiendimanuseid analüüse.

Meetodite erinevused ja ühtlustamine

Meetodid erinevad tulenevalt preanalüütilistest ja analüütilistest teguritest. Publikatsioonides tuleb tähelepanu juhtida erinevates teadusuuringutes kasutatavatele troponiini määramise meetoditele, et tulemusi saaks õigesti tõlgendada. Vastasel juhul ei ole kliinilised uuringud üksteisega võrreldavad. Siinkohal ei usu eksperdid, et tulevikus troponiiniga seotud kriteeriumeid standardiseeritakse, kuid saadaval olevate referentsmaterjalide abil on võimalik meetodeid võrrelda ja ühtlustada.

Aeg analüüsitulemuse saamiseni

Troponiinide määramisel peaks aeg analüüsitulemuse saamiseni olema lühem kui 60 minutit – siin peetakse silmas aega vereproovi võtmisest kuni tulemuste jõudmiseni klinitsistideni. Selle mõõtmine ja saavutamine võib olla keeruline. Seega tuleb seada eesmärgiks, et proovi laborisse jõudmisest analüüsitulemuste saamiseni kuluv aeg ei oleks pikem kui 60 minutit.

Troponiini kineetika

Südamerakkude kahjustumise välistamiseks võidakse teatavatel juhtudel

Tänapäeval omavad tähtsust avastamispiiri ja 99. protsentiili sisse jäävad troponiini tasemed, sest need on näitajad, mida kasutatakse esimeses akuutses diagnostikas ägeda südamehaigusega patsientide kiireks välistamiseks.



Kiiremaks diagnostikaks ja patsiendi raviks
ENNE: 3–6 tundi
NÜÜD: 1–3 tundi

Kui meetodiga ei saa troponiini tuvastada rohkem kui 50%-l arvatavalt tervete uuritavate populatsioonist, ei tohiks seda liigitada kõrgtundlikuks. Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviamet ei klassifitseeri praegust troponiin T analüüsi seetõttu kõrgtundlike meetodite alla.

Siemens Healthineersi kõrgtundlik troponiin I analüüs vastab kõigile kõrgtundliku meetodi nõuetele. Lisaks ei mõjuta seda biotiin ega hemolüüs, mis põhjustavad teadaolevalt interferentsi, millega võivad kaasnedale ebaõiged tulemused ning sellest tulenev vale diagnoosi määramine rindkerevalu all kannatavatele patsientidele.

kasutada mittetuvastatavat troponiini taset. Ägeda müokardiinfarkti diagnoosimine põhineb aga troponiini taseme tõusul ja/või langusel, mis eeldab korduvat proovivõtmist aina lühemate ajaintervallidega, milleks praegu on ette nähtud üks tund. See omakorda teeb vajalikuks arutelud klinitsistidega, et selgitada välja, kuidas tuleks kasutatava meetodi eripära ja erinevaid bioloogilisi muutujaid arvesse võttes määratleda troponiini taseme muutus.

Selleks, et tagada troponiini taseme väikeste erinevuste tuvastamine, on kriitilise tähtsusega kõrge analüütiline täpsus. Kuna intraindividuaalne varieeruvus on märgatavalt väiksem kui populatsioonis, siis on oluliselt tõhusam kasutada troponiini kineetikal põhinevat diagnostilist lähenemist. Vajalikud on täiendavad uuringud ning laborispetsialistide ja klinitsistide vahelised arutelud. Ägeda müokardiinfarkti kahtlusega patsientide puhul troponiini kineetikat arvestava lühema ajaraami

kasutamise toetamine eeldab kliinilisi uuringuid. Ilmselt tuleb troponiini madalamate kontsentratsioonide juures täheldatavat kineetikat kajastada alati absoluutarvudes.

Ameerika Kliinilise Keemia Assotsiatsiooni ning Rahvusvahelise Kliinilise Keemia ja Laborimeditsiini Föderatsiooni soovitusel rõhutatakse vajadust suure täpsuse ja hea pikaajalise stabiilsusega kõrgtundlike meetodite järele, eelkõige mõõtepiirkonna alumiise läve juures. Tänapäeval omavad tähtsust analüüsi avastamispiiri ja 99. protsentiili sisse jäävad troponiini tasemed, sest need on näitajad, mida kasutatakse esimeses akuutses diagnostikas ägeda südamehaigusega patsientide kiireks välistamiseks. Eesmärk on vähendada erakorralise meditsiini osakonna koormust ning anda patsiendile vahetult pärast haiglas saabumist kiirem ja usaldusväärsem hinnang.

Praegune metodoloogia ei vasta alati nende nõuetele. Panteghini liigitab soovitusi puudutavates märkustes teatavad tänapäevased meetodid niinimetatud kõrgtundlike meetodite alla (4). Lisaks tuleb arendada patsiendimanuseid meetodeid, mis olid mõnda aega huvi keskpunktis, kuid millele ei pöörata enam samavõrra tähelepanu.

Tänapäeval on kõige keskmises kõrgeima tundlikkusega troponiinist – analüüs, mis annaks võimalikult vähe valepositiivseid ja valenegatiivseid tulemusi ning tagaks samal ajal pikaajalise kvaliteedi ja stabiilsuse.

Viited

1. Wu, A. H. B., Christenson, R. H., Greene, D. N., Jaffe, A. S., Kavsak, P. A., Ordonez-Llanos, J., Apple, F. S. (2018). *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; 64: 645–655.
2. Collinson, P. O., Heung, Y. M., Gaze, D., Boa, F., Senior, R., Christenson, R., Apple, F. S. (2012). *Influence of Population Selection on the 99th Percentile Reference Value for Cardiac Troponin Assays*. Clin Chem; 58: 219–225.
3. Apple, F. S., Sandoval, Y., Jaffe, A. S., Ordonez-Llanos, J. (2017). *For the 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; 63: 73–81.
4. Panteghini, M. (2018). *How Clinical Laboratories May Improve Their Performance: The “High-Sensitivity” Troponin Paradigm*. Clin Chem; 64: 621–623.