DOPIS LETTER

Vážená redakce,

v 10. čísle časopisu Cor et Vasa byl publikován článek, který se zabýval vlastními zkušenostmi autorů s měřením vazebné kapacity albuminu pro kobalt (ACB) u pacientů s myokardiální ischemií – *M. Gřiva, I. Oral, S. Vaňková: Detekce ischemie myokardu pomocí vazebné kapacity pro kobalt.*

Jelikož jsme byli v článku opakovaně citováni, a podobnou problematikou jsme se asi tři roky v rámci jedné multicentrické a několika lokálních studií zabývali, byli jsme několika kolegy z různých regionů České republiky požádáni o odpověď, žádáme redakci časopisu Cor et Vasa, aby uveřejnili naši reakci na uvedený článek.

Nejprve dovolte, abychom zdůraznili, že mezi pracovišti, autory tohoto dopisu a autory citovaného článku, panují přátelské vztahy a existuje dlouhodobá spolupráce.

A nyní k vlastnímu článku.

Již při zběžném přečtení práce se musí čtenář znalý problematiky pozastavit nad nepřesnostmi a nesprávnými interpretacemi, ať již v metodice práce či diskusi. Sami se domníváme, že přínos tohoto příspěvku je z odborného hlediska velice diskutabilní.

Cílem článku bylo sledování dynamiky ACB u osob před koronarografií a po koronarografii, resp. PCI. Závěr autorů bylo tvrzení, že stanovení vazebné kapacity pro albumin se při použití citované metody měření nezdá být přínosné pro diagnostiku ischemie myokardu.

Autoři stanovovali ACB metodou podle Bar-Ora, jejíž zhodnocení byla prezentována v minulých letech ve velkých multicentrických studiích, např. Christensonem (2001),[1] Bhagavanem (2003)[2] a dalšími v prestižních vědeckých časopisech. Souběžně s tím byly publikovány práce kardiologů a laboratorních pracovníků kolem firmy Ischemia Technologies Inc., která se stala držitelem patentu na toto stanovení a začala vyrábět komerční soupravu. Zdůrazňujeme, že analytický postup při komerčním vyšetření a postup při tzv. metodě „home made“, kterou údajně používali zlínští autoři, se téměř neliší.

Sami jsme si při identickém postupu jako zlínské pracoviště (metoda „home made“, postup podle Bar-Ora[3]) po předchozí poměrně náročné optimalizaci a validaci metody[4–10] v rámci multicentrické studie a řady vyšetření v různých stavech ověřili, že je tento postup aplikovatelný v rutinní praxi i v režimu STATIM, a to pouze na systémech Cobas Mira+ (Roche) Max 002 (Dynatech) při použití identických chemikálií, jaké uvádějí Bar-Or a jeho následovníci.[4–10] Toto ověření nám trvalo více než rok, kdy jsme metodu nejprve několik měsíců optimalizovali, poté validovali a testovali jsme tento parametr za různých podmínek (ve shodě s dokumenty patentového řízení v USA, US Patent).[11–15] Kompletní dokumentace o tomto testování je uložena na Oddělení laboratorní medicíny Nemocnice Šternberk p. o. V rámci tohoto testování jsme provedli řadu vyšetření pro jiná pracoviště se shodnými výsledky (například I. interní klinika, FN Olomouc, MUDr. M. Škvařilová, PhD),[6] které jsou dokumentovány a jsou součástí validačního protokolu této metody na našem pracovišti. Tyto výsledky jsou, jak jsme zdůraznili výše, zcela ve shodě s řadou publikací uvedených v písemnictví a liší se od výsledků zlínského pracoviště.[4–10]

Nedostatkem práce autorů ze Zlína je to, že v popisu metodického postupu zcela chybí definice měřícího systému a jsou nedostatečně popsány preanalytické podmínky stanovení (tvrzení, že vzorek byl do 24 hodin po zamražení na -20 °C rozmražen je zavádějící, protože při analýze záleží především na době mezi rozpuštěním a stanovením, a především na způsobu a kvantitě temperování vzorku) /US Patent/.[11–15]

V publikaci chybí analytické charakteristiky metody a údaj o tom, zda-li a jakým způsobem byl test validován, zda-li a jak byla validována měřící technika, jaké chemikálie autoři pro testování použili. Tyto údaje, nebo odkaz na ně, jsou při interpretaci výsledků stanovovaných tzv. metodami „home made“ nezbytné a jejich absence práci zbytečně degraduje.[16–18]

V citacích je zmíněn postup hodnocený Bhagavanem; tento postup vyžaduje poměrně velké množství vzorku a provádí se obvykle po sériích. Autoři však uvádějí, že vzorek po odběru zamrazili a nejpozději do 24 hodin jej rozmrazili a stanovili ACB. Jejich postup je diametrálně odlišný od zdrojů publikovaných Bhagavanem, Bar-Orem, Christensonem a dalšími[1–3,11–15] a je velice diskutabilní (jak zaručilo laboratorní pracoviště stejné preanalytické podmínky?).

Použitá korekce ACB na hladinu albuminu se v žádném citovaném písemnictví nevyužívá. Zvalidovali autoři tento postup, nebo alespoň jej nějak ověřili? V práci o tom není žádná zmínka.

V publikaci nejsou ani podány důkazy o vhodnosti použitého statistického přístupu. Ve výsledcích chybí charakteristika souborů z hlediska rozložení dat, není uveden interval spolehlivosti naměřených hodnot ACB (v tabulkách), čímž mohou být popsané i pro zkušené čtenáře zavádějící (uvedené meze jsou maximální a minimální hodnoty nebo ± 3 s, ± 2 s, ± 1 s?) a není v souladu v metodikou, jak psát vědecké publikace.[16–18] Nemluvě o nutnosti testování metody za různých podmínek, což je nezbytné pro její zavedení do praxe.[18]

Nicméně, i bez těchto nedostatků, jsou na první pohled hodnoty měření ACB spolupracujících autorů

Adresa: MUDr. David Stejskal, Ph.D.,
Oddělení laboratorní medicíny a Interní oddělení,
Nemocnice Šternberk, Jívavská 20, 785 16 Šternberk,
e-mail: david.stejskal@nemstbk.cz

ze Zlína velice nízké (tedy albumin všech pacientů správně váže kobalt!); podobně nízké hodnoty jsme sami nikdy neměřili (vyšetření provádíme od roku 2003 v rámci rutinního postupu u pacientů s podezřením na akutní koronární syndrom ve 3 sériích) a nenašli jsme literární zdroj, který by podobně nízké hodnoty s využitím metody u pacientů s myokardiální ischemií popisoval.

V diskusi autoři odkazují na naši publikaci v Cor et Vasa, kde jsme však metodiku podrobně nepopisovali. Odvolávají se dokonce na naše sdělení, že vzorek na vyšetření ACB lze zamrazit, což se údajně neprovádělo v rámci jiných studií. Tyto informace jsou nepřesné. Vzorky na stanovení uvedenou metodou[1–3,11–15] byly naopak před vyšetřením téměř ve všech případech autory mnoha studií zamrazeny po dobu několika týdnů.

Opakovaně jsme na nutnost kázně při preanalytickém i analytickém přístupu upozorňovali (dokumentováno), jelikož nám byla známa úskalí metody. Už z těchto důvodů si naše pracoviště obstaralo před několika lety kalibrační a kontrolní materiály komerční soupravy firmy Ischemia Technologies Inc., kterými jsme potvrdili správnost našich měření a závěrů, které odpovídaly písemnictví.[1–3,11–15] Autorům práce ze Zlína jsme tyto materiály k ověření nabízeli a nabízíme stále.

Autoři práce se také zmiňují o možnosti využití komerční metody (IMA, Ischemia Technologie Inc.). Nehledě na cenu stanovení se domníváme, že při nedostatečném důrazu na preciznost přístupu k vyšetření, ať už ze strany odebírajícího lékaře nebo analytika, je i využití jakékoliv komerční soupravy nedostačující. Jako příklad uvádíme nedávno prezentovanou tuzemskou práci, kdy se jejím autorům, stejně jako zlínskému kolektivu, nejprve vzhledem k nedodržení preanalytických podmínek vyšetření ACB nezdálo být dost diagnosticky efektivní a teprve po zvýšení důrazu na preanalytický přístup se výsledky autorů dostaly do souladu s odbornými zdroji.[11–14]

Závěrem musíme konstatovat, že práce autorů může vést méně podrobně čtoucí čtenáře k nesprávným závěrům a klinickým dedukcím.

Sami se nedomníváme, že vazebná kapacita albuminu pro kobalt (ACB) je zcela výjimečným diagnostickým testem. Nicméně, na rozdíl od autorů ze Zlína jsme přesvědčeni, na základě závěrů prestižních publikací, které použily shodnou metodiku analýzy i na základě svých validačních protokolů, že jde o vyšetření s uspokojivou diagnostickou efektivitou pro diagnostiku myokardiální ischemie. Současně je nutno uvést, že jde o vyšetření, které vyžaduje absolutní kázeň v preanalytické, analytické i postanalytické fázi a interdisciplinární spolupráci.[1–4,11–15]

Za nejcennější informaci, plynoucí z tohoto sdělení, považujeme zjištění, že neoptimální nebo nedůrazný metodický přístup může podstatně zkreslit výsledky jinak dobře designované studie.

Prohlášení autorů reakce na uvedený článek:

Autoři prohlašují, že nejsou jakkoliv smluvně ani jinak vázáni k žádnému výrobci ani dodavateli diagnostických prostředků, použitých pro analýzu, ani k výrobci či dodavateli komerční diagnostické soupravy.

MUDr. David Stejskal, Ph.D.,
MUDr. Bořek Lačňák,
Oddělení laboratorní medicíny
a Interní oddělení, Nemocnice Šternberk,
e-mail: david.stejskal@nemstbk.cz

LITERATURA

1. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients. A Multicenter Study Clinical Chemistry 2001;47:464–70.
2. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt, binding assay for assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. Clinical Chemistry 2003;49:581–5.
3. Bar-Or D, Solomons C. Test for rapid evaluation of ischemic state. United States Patent 1993;5:227–307.
4. Juráková R, Stejskal D. Analytické zhodnocení a modifikace stanovení vazebné kapacity pro kobalt (ACB) pro jeho rutinní využití. Klin Bioch Metab 2005;13:135–8.
5. Dokumentace OLM NŠ pro získání CE značky na stanovení vazebné kapacity pro kobalt (ACB) pro jeho rutinní využití. Data on file OLM
6. Škvařilová M, Bulava A, Stejskal D. Sledování koncentrací AOPPP, IMA-ACB, cTnT a CRP u skupiny nemocných se STEMI. Cor Vasa 2004;46:91.
7. Škvařilová M, Stejskal D, Bulava A, Hájek R, Němec P. Změny hladin vazebné kapacity pro kobalt ACB, jako markeru ischemie u nemocných podstupujících kardiochirurgickou revaskularizaci. Cor Vasa 2005; Suppl. 4:107.
8. Lačňák B, Stejskal D, Juráková R, et al. Využití stanovení vazebné kapacity pro kobalt (ACB) v diagnostice latentní myokardiální ischémie. Interv Akut Kardiol 2003;2:A 15.
9. Stejskal D, Lačňák B, Juráková R, et al. Využití stanovení vazebné kapacity pro kobalt v diagnóze myokardiální ischémie. Interv Akut Kardiol 2003;2:A 21.
10. Stejskal D, Lačňák B, Juráková R, et al. First experience with cobalt binding capacity (ACB) test in diagnostics of acute coronary syndrome (a pilot study). Vnitř Lék 2004;50:734–9.
11. Bar-Or D, Solomons C. Test for rapid evaluation of ischemic state. United States Patent 1993;5:227, 307.
12. Bar-Or D, Lau E. Marker useful for detection and measurement of free radical damage and method. United States Patent 2002;6:475,743.
13. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Test for rapid evaluation of ischemic states and kit. United States Patent 2002;6: 461, 875.
14. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Test for rapid evaluation of ischemic states and kit. United States Patent 2002; 6:179,492.
15. Bar-Or D, Solomons C. Test for rapid evaluation of ischemic states and kit. United States Patent 2002;6: 181, 117.
16. Lavis JN, Posada FB, Haines A, Osei E. Use of research to inform public policymaking. Lancet 2004;364:1555–6.
17. Horton R. The hiden research paper. JAMA 2002;287: 2775–8.
18. Zeiger M. Essential of Writing Biomedical Research Papers. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2000:440.