

Analytické předpoklady spolehlivého stanovení hodnot eGFR – editorial

B. Friedecký, V. Palička

Ústav klinické biochemie a diagnostiky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Václav Palička, CSc.

Schück O et al. Možnosti posouzení změn glomerulární filtrace na podkladě predikčních formulí. *Vnitř Lék* 2008; 54(4): 346–351.

Hodnota odhadu glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate – eGFR) je považována za základní nástroj pro diagnostiku chronické ledvinové choroby. V současnosti je namísto dříve obvykle používané hodnoty kreatininové clearance všeobecně doporučováno použití odhadu glomerulární filtrace eGFR. Experti společné pracovní skupiny NKDEP (Národní edukační program ledvinových chorob USA) a IFCC (Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny) jednoznačně doporučují pro výpočet eGFR rovnici MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) před jinými způsoby výpočtu, jmenovitě před vztažením podle Cockcrofta a Gaulta [1].

Hodnota eGFR, vypočtená podle MDRD, se počítá po zadání hodnoty sérového kreatininu, věku pacienta, faktoru pohlaví a faktoru „etnicity“. Hodnoty věku, faktoru pohlaví a „etnicity“ lze zadat naprosto spolehlivě, avšak u hodnot sérového kreatininu je nezbytné uvážit jistou a nezanedbatelnou míru nejistoty, danou přesností měření v laboratoři a systematickou chybou měření. Systematická chyba měření je závislá na úrovni kalibrace a analytické specifičnosti použité metody a je rozdílná u in vitro diagnostik jednotlivých výrobců. Nejistota stanovení sérového kreatininu nevyhnutelně vyvo-

lává nejistotu vypočtené hodnoty eGFR. Míra srovnatelnosti výsledků stanovení sérového kreatininu mezi různými laboratořemi rozhodujícím způsobem určuje úroveň srovnatelnosti hodnot eGFR, získaných v různých laboratořích. Je proto třeba v první řadě vyhodnotit analytickou úroveň stanovení sérového kreatininu a následně z ní vyvodit nezbytné závěry a opatření. Teprve potom nastává smysluplná potřeba a možnost vyhodnocovat úroveň a efektivitu hodnot eGFR. Je nutné předpokládat, že úroveň výpočtu eGFR je dána výhradně kvalitou stanovení sérového kreatininu v dané laboratoři.

V nedávné době (v letech 2002 a 2005) byly difference mezi rutinně používanými metodami měření kreatininu a specifickou referenční metodou IDMS (izotopová diluce s následnou detekcí hmotnostní spektrometrií) potvrzeny a pečlivě kvantifikovány 2 velkými mezilaboratorními studiemi. První studie se účastnilo 1 022 klinických laboratoří z 35 zemí 5 kontinentů [2], druhé 5 624 klinických laboratoří USA (3). V obou případech byly zjištěny velmi významné pozitivní systematické chyby vůči referenční metodě a z toho plynoucí velmi významné difference mezi výsledky dosahovanými v různých klinických laboratořích, používajících diagnostik a přístrojů růz-

ných výrobců. Tyto difference mají zákonitě za následek velmi významné rozdíly v hodnotách eGFR získávaných v různých laboratořích.

Uvažujme výpočet eGFR u ženy ve věku 55 let, kavkazoidního etnika za předpokladu, že by byla vyšetřena ve 3 laboratořích, jejichž výsledky se mohou navzájem lišit o $\pm 15\%$ (mezinárodně přijímaný toleranční limit pro výsledky externího hodnocení kvality při stanovení koncentrace sérového kreatininu). Pak by výsledky sérového kreatininu v těchto laboratořích mohly nabývat u této pacientky ku příkladu hodnot 85, 100 a nebo 115 $\mu\text{mol/l}$, což by odpovídalo hodnotám eGFR v intervalu 0,7–1,0 ml/s/1,73 m^2 . Ve skutečnosti difference mezi metodami, založenými na laboratorních diagnostikách různých výrobců, mohou být ještě větší [2,3]. Systematické difference stanovení sérového kreatininu, podmiňující difference mezi výsledky eGFR, jsou navíc na neštěstí závislé i na koncentraci kreatininu. Difference rostou s klesajícími hodnotami sérového kreatininu a jsou neakceptovatelně vysoké především při hodnotách kreatininu nižších než 133 $\mu\text{mol/l}$ [4]. Hodnoty sérového kreatininu, které nás především zajímají, jsou tedy zatíženy nebezpečím chyby nejvíce. Autoři z Mayo Clinic [5] vypočetli, že difference 10 %

při stanovení sérového kreatininu způsobí diferenci přibližně 20 % při výpočtu eGFR. Pokud dosáhne difference mezi metodami stanovení sérového kreatininu 20 %, dojde téměř ke zdvojnásobení chybných diagnostických klasifikací chronické ledvinové choroby s použitím eGFR jako diagnostického nástroje.

Experti NKDEP a IFCC navrhli program, který by měl vést ke zlepšení přesnosti a pravdivosti měření sérového kreatininu jako základního předpokladu k dosažení validity hodnot eGFR. Jádro úsilí spočívá v dosažení návaznosti měření na referenční metodu ID-MS. Prakticky to znamená používat u rutinních metod, realizovaných laboratorními diagnostikami různých výrobců, kalibračních materiálů s hodnotami získanými srovnáním s touto referenční metodou [6]. Informace o tomto programu a s tím souvisejícího dosažení potřebné diagnostické validity eGFR lze nalézt na webových stránkách <http://www.nkdep.nih.gov>. Na těchto stránkách se nachází i webový kalkulátor k výpočtu eGFR. Webový kalkulátor k výpočtu eGFR pomocí vztahu MDRD je umístěn také na stránkách výboru České společnosti klinické biochemie <http://www.cskb.cz>. Kalkulátor počítá s tím, že výsledky sérového kreatininu jsou již stanoveny pomocí metody s návazností na ID-MS.

Shrňme nyní minimální požadavky, které by měli mít lékaři na klinickou laboratoř, poskytující výsledky sérového kreatininu:

- certifikáty úspěšnosti v programu externího hodnocení kvality,
- celková nejistota měření $\leq 10\%$,
- používání laboratorního diagnostického (kitu) výrobce, který garantuje návaznost své kalibrace na referenční metodu ID-MS.

Úroveň analytické kvality měření sérového kreatininu v České republice lze posoudit pomocí výsledků externího hodnocení kvality. Dosažené výsledky jsou v naprostém souladu s výše uvedenými skutečnostmi. U vzorku kontrolního materiálu s hodnotou

94,5 $\mu\text{mol/l}$, získanou referenční metodou ID-MS, dosáhla hodnota odchylky účastníků (159 laboratoří v kontrolním cyklu SEKK-AKS3/07) od ní + 15,2 % při hodnotě mezilaboratorní přesnosti 6,3 %. U vzorku s referenční hodnotou ID-MS 284 $\mu\text{mol/l}$ byla však průměrná odchylka účastníků (206 laboratoří v cyklu SEKK-AKS1/08) mnohem nižší – pouze –1,8 % při mezilaboratorní přesnosti 3,3 %. Tedy i v českých laboratořích je největší překážkou správného výpočtu eGFR vysoká pozitivní systematická chyba (odchylka od referenční hodnoty) u sér s koncentracemi uvnitř referenčního intervalu a těsně nad jeho horní mezí, tedy u hodnot kritických pro diagnostický proces.

Představme si modelového pacienta s koncentrací sérového kreatininu 94,5 $\mu\text{mol/l}$ ve věku 50 let. Z výše uvedených hodnot systematické chyby a reprodukovatelnosti lze odhadnout hodnotu nejistoty měření $\pm 16 \mu\text{mol/l}$. Interval možných hodnot $94,5 \pm 16$ poskytne při dosazení krajních hodnot do kalkulátoru eGFR (MDRD) hodnoty eGFR vyšší než 1 ml/s/1,73 m^2 . Doporučený postup výpočtu eGFR totiž výsledky eGFR nad 1,0 nevyčísľuje. Pokud však bude oním modelovým pacientem žena, získáme již v této situaci výsledky eGFR v intervalu 0,76 až $> 1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. U modelového pacienta mužského pohlaví téhož věku 50 let s hodnotou kreatininu 120 $\mu\text{mol/l}$ je nutné počítat s intervalem možných hodnot 104–136 $\mu\text{mol/l}$ a s odpovídajícími možnými hodnotami eGFR 0,8 až $> 1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$.

U pacienta s předpokládanou hodnotou kreatininu 284 $\mu\text{mol/l}$ lze důvodně odhadnout nejistotu měření na $\pm 11 \mu\text{mol/l}$. Interval hodnot sérového kreatininu 273–295 $\mu\text{mol/l}$ pak odpovídá hodnotám eGFR 0,3 až 0,37 ml/s/1,73 m^2 .

Je tedy nutné považovat oblast hodnot kolem horní hranice referenčního intervalu a těsně nad ní za nejproblematictější.

Ke zlepšení diagnostického rozhodování by přispělo používání enzymo-

vých metod měření sérového kreatininu. Používají ji však necelá 3 % českých klinických laboratoří. Pro srovnání – v Německu je možné odhadnout počet laboratoří, používajících specifickější enzymatické metody, na 22 %.

Je tedy nutno velmi důrazně upozornit, že hodnoty eGFR je vždy potřeba posuzovat se znalostí nejistoty laboratorního měření a jejího vlivu na výsledek. Užší spolupráce mezi klinikem a klinickou laboratoří je nepochybně jednou z cest, jak minimalizovat potenciální nepříznivý dopad na diagnostický proces.

Podpořeno VZ MZO 00179906.

Literatura

1. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 41–470.
2. IMEP-17. Trace and minor constituents in human serum. Report to participants. IRMM. Geel Belgium June 2003.
3. Greg Miller W, Myers GL, Ashwood E et al. Creatinine measurement. State of art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 1289: 297–304.
4. Myers GL, Greg Miller W, Coresh J et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working group of the national kidney disease education program. *Clin Chem* 2006; 52: 5–18.
5. Klee G, Schrywer PG, Saenger AK et al. Effects of analytic variation in creatinine measurement on classification of renal disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 737–741.
6. Panteghini M, Myers GL, Greg Miller W et al. The importance of metrological traceability on the validity of creatinine measurement as an index of renal function. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 1287–1292.

RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.

www.fnhk.cz

e-mail: friedecky@sekk.cz

Doručeno do redakce: 4. 4. 2008