

Zlepšování analytické kvality posuzování ledvinových funkcí

(VYLUČUJE SE PRAVDIVOST SE ZPŮSOIBILOSTÍ? NA OKRAJ ČLÁNKU R. BULLAWY VE FONSU 2/2009, 40-46)

B. Friedecký

Přehled skutečností, které by měly být obecně známé

Souhrn fakt o měření sérového kreatininu a výpočtu hodnot eGFR byl opakovaně publikován v naší i zahraniční literatuře. Jsou uvedena v Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie k vyšetřování glomerulární filtrace z března 2009. Toto doporučení je volně přístupné na <http://www.cskb.cz> a v tištěné podobě je zveřejněné v časopise Klinická biochemie a metabolismus 2009, 17, 2, 109-117. Součástí doporučení jsou literární data, která zachycují současné názory a zkušenosti s měřením sérového kreatininu (jde o citace 3, 6, 14, 15). Důkladně zdůvodněná fakta a závěry z nich plynoucí jsou k nalezení na <http://www.ifcc.org> po otevření ikony NKDEP. Na webových stránkách <http://www.sekk.cz> je v oddílu Infoservis umístěna příslušná powerpointová prezentace, aktualizovaná koncem června 2009, která podle našeho názoru celou situaci přehledně a aktuálně shrnuje.

Součástí programu zlepšování kvality měření kreatininu, organizovaného nefrology (NKDEP) a laboratorní medicínou (IFCC a EFCC) je i výzva organizátorům programů EHK zajistit, nakolik je recalibrace tohoto měření skutečně realizována v praxi a také poskytovat účastníkům edukační data. Proto byli organizátoři programů EHK požádáni organizací IFCC dopisem ze dne 24. 6. 2006 o spolupráci. Dopis je možné nalézt a přečíst na již uvedených stránkách www.ifcc.org v sekci „Creatinine measurement standardization“. V dopise jsou

organizátoři žádáni o občasné zařazení kontrolních vzorků s problematickými hraničními koncentracemi, aby bylo možné posoudit relevanci hodnot eGFR na hranici mezi normálním a patologickým nálezem. Jsme přesvědčeni, že náš postup hodnocení výsledků EHK je s tímto dopisem v souladu.

Je pravdou, že úspěšnost účastníků, používajících nespecifickou Jaffého metodu se pronikavě snížila, jakmile je do příslušného cyklu zařazen vzorek o snížené koncentraci kreatininu (cca pod 130 $\mu\text{mol/l}$). Toto snížení úspěšnosti však není pozorováno při použití vzorků o vyšších koncentracích u metody Jaffé a u mnohem specifičtějších enzymatických metod není pozorováno vůbec. V roce 2008 byly vzorky s „nevhodně nízkou“ koncentrací pro nespecifickou Jaffého metodu dva z celkem osmi a v roce 2009 pouze jeden. Zůstává tedy laboratorním dost příležitostí získat kýžený certifikát.

Je pravda, že při hodnocení výsledků EHK po jednotlivých skupinách kitů a přístrojů bude úspěšnost vynikající bez ohledu na koncentraci kreatininu v použitých kontrolních vzorcích. Neúspěšná bude „pouze“ diagnostika. Nebudeme se dopouštět údajného poškozování laboratoří, ale budeme poškozovat rovnou diagnostický proces a jeho objekty-pacienty.

Program zlepšování analytické kvality měření kreatininu nutí producenty k recalibraci metod a dosažení návaznosti na referenční materiál NIST SRM 967 a referenční metodu ID-MS. Ostatně řada pracovníků producentů diagnostik na programu zlepšování kvality aktivně spolupracuje. Používání referenčních hodnot, získaných referenční metodou ID-MS by mělo mít stimulační účinky k urychlení tohoto procesu. Bez patřičné stimulace bývají reakce zpomalené.

Zatímco při aplikaci enzymatických metod je provedení recalibrace bez problémů, nespecifičnost 163 let staré Jaffého reakce může tento proces zpochybnit. Nicméně producenti postupně uvádějí na trh recalibrované diagnostické soupravy na principu Jaffého reakce a je otázkou nedlouhého času, kdy se ukáže, s jakým úspěchem.

Tabulka 1. Hodnoty bias Jaffého metody jsou u nativních a kontrolních vzorků shodné

Pokus	matrice	ref. hodnota ($\mu\text{mol/l}$)	b %
IMEP-17 2002	nativní	74,6	14
CAP 2004	nativní	79,9	-7 až 37
DGKL 2007/8	lyofilizovaná	94,4	14,1
SEKK 2007/8	lyofilizovaná	94,9	15,8

Pokud je Jaffého metoda skutečně důkladně rekalibrována na referenční ID-MS metodu, neměla by mít laboratoře, které ji používají žádné zásadní problémy v EHK, protože jejich způsobilost je hodnocena stejnou metodou, na kterou byly kalibrovány.

Případná nekomutabilita kontrolních materiálů je vážná věc, avšak při pozorném studiu výše uvedených materiálů se snadno zjistí, že v případě kreatininu jsou problémy pozitivní systematické chyby a její velikost koncentrací do cca 130 $\mu\text{mol/l}$ naprosto shodné u nativních sér a kontrolních materiálů, používaných v programech EHK, přinejmenším v ČR a Německu (Tabulka 1).

Jaká je aktuální situace při výpočtu eGFR?

Tu můžeme demonstrovat výsledky, dosaženými v kontrolním cyklu SEKK-AKS3/09

Hodnoty sérového kreatininu, dosažené v laboratorích účastníků byly přepočteny rovnicí MDRD (převzatou z Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie) pro pomyslného pacienta ve věku 50 let, muže bílé rasy. Referenční hodnota eGFR byla vykalkulována pomocí referenčních hodnot kreatininu, stanovených referenční metodou IDF-MS. Bias byl vypočten jako odchylka průměru od této referenční hodnoty. Hodnoty eGFR jsou udány jak ml/s/1,73m^2 . (Tabulka 2).

Z výsledků je zřejmé, že problémy se stanovením sérového kreatininu tím i s hodnotami eGFR stále poskytují důvěrně známý obraz. Pozitivní bias u normálních a hraničních koncentrací kreatininu při Jaffého metodě se promítá do významně

snížených hodnot eGFR s předpokladem vysoké četností falešně pozitivních výsledků. U zvýšených koncentrací systematické diference mezi metodami jak u kreatininu, tak i logicky u eGFR mizí. To svědčí pro skutečnost, že problém nespecifičnosti a pozitivní chyby u nižších hodnot kreatininu při použití Jaffého metody není doposud vyřešen.

Pravdivost nepoškozuje, nepravdivost škodí

Odhlédneme-li na chvíli od preanalytických a interpretačních problémů laboratorní medicíny, pak největším a chronickým problémem výsledků laboratorních měření je jejich nedostatečná pravdivost a její důsledek- nesrovnatelnost. Nesrovnatelnost působí chyby v diagnostických rozhodováních, snižuje hodnotu odborných doporučení a vystavuje pacienty nežádoucímu riziku. Jestliže lze vcelku pochopit nesrovnatelnost výsledků měření velmi složitých a nedostatečně definovaných proteinů, pak ji nelze pochopit při měření jednoduchých, dobře charakterizovaných analytů. Zejména v případech, kdy jejich příčinami je používání zastaralých, nespecifických metod a/nebo metod nedobře kalibrovaných a nedůsledně návazných na referenci. Všude tam, kde je struktura analytu známa a referenční materiály/metody k dispozici, je posuzování pravdivosti výsledků vhodné považovat za kritérium způsobilosti. Případná poškození v případě použití nevhodného kontrolního materiálu lze identifikovat a bez vážných následků korigovat. Poškození v důsledku systematických chyb měření, přetrvávající často řadu let (jako u kreatininu) jsou nekorigovatelná a riskantní jak pro pacienty, tak i pro prestiž laboratorní medicíny.

Tabulka 2. Závislost hodnoty eGFR(MDRD) na metodě stanovení kreatininu a na jeho koncentraci ve vzorku

Referenční hodnota $\mu\text{mol/l}$	průměr eGFR Jaffé	průměr eGFR enzym.	b% Jaffé	b% enzym.
279,4	0,35	0,37	-5,0	5,0
118,3	0,82	0,98	-13,0	4,0