

Liší se kreatinin v patientských vzorcích od kreatininu v EHK?

(2. část: Pacientské soubory s koncentrací sérového kreatininu do 150 $\mu\text{mol/l}$)

R. Bullawa

Úvod

Příspěvek navazuje na předchozí sdělení v bulletinu FONS 1/2011 pod stejným hlavním názvem. Doplnjuje původně prezentovaná data na reálných patientských vzorcích a lyofilizovaných kontrolních materiálech EHK (SEKK, INSTAND a DGKL) v koncentračním rozmezí kreatininu 91-933 $\mu\text{mol/l}$.

Druhá část příspěvku s podtitulem „Pacientské soubory s koncentrací kreatininu do 150 $\mu\text{mol/l}$ “ obsahuje porovnání metod Jaffé (s návazností na IDMS) /Enzymaticky a porovnání mediánu Jaffé ve výběrových populacích s publikovanými referenčními hodnotami pro muže/ženy s návazností na IDMS (1).

Soubory a metody

Pacientské soubory:

Jako patientské vzorky ve dvou soborech byla použita vybraná anonymní séra dárců. Soubor 1 ($n=51$ muži, ženy); Soubor 2 ($n=144$ muži; $n=75$ ženy).

Použité metody, kalibrace:

Stanovení kreatininu v patientském souboru 1 bylo provedeno metodou Jaffé (BLW Diagnostics) a enzymaticky (dg. souprava 116163 Diagnosticum Zrt., dodavatel GALI s.r.o.) na analyzátoru ADVIA 1650 (Siemens Medical Solutions Diagnostics).

Stanovení kreatininu v patientském souboru 2 bylo provedeno metodou Jaffé (BLW Diagnostics) na analyzátoru ARCHITECT (Abbott Diagnostics).

Metoda Creatinine Jaffé (BLW) byla kalibrována na firemni kalibrátor, který je navázán na referenční metodu IDMS s certifikovaným referenčním materiálem NIST SRM 967. Přímé měření bez kompenzaci.

Metoda Creatinine Enzymatic (Diagnosticum Zrt., dodavatel GALI s.r.o.) byla kalibrována na Standard z reagenčního kitu.

Statistické zpracování dat

Statistické zpracování naměřených dat v patientských souborech 1 a 2 bylo provedeno oddělením BioStat při ÚBL 1. LF UK a VFN Praha.

Materiál a použité statistické metody:

Pro 1. část formální analýzy byla poskytnuta dvojice proměnných reprezentující hladiny kreatininu získané CREA 'Jaffé' a enzymatickou metodou, datový zdroj – soubor 1. Po redukci do spektra „normálních referenčních hodnot kreatininu“ (vynechaný proband s maximální hodnotou '113' (měřeno Enzym i 'Jaffé') bylo získáno $N = 51$ dvojic proměnných.

Pro 2. část statistické analýzy byly použity hodnoty kreatininu podle metodiky CREA 'Jaffé' oddělené pro muže a ženy, z datového zdroje - soubor 2. Oba náhodné výběry (pro muže o rozsahu $N = 144$; pro ženy $N = 75$) byly komparovány s referenčními hodnotami pro medián kreatininu t.j. s hodnotou '84,0' pro muže a s hodnotou '69,5' pro ženy (1).

Pro všechny výše zmíněné proměnné byly odpovídající diference atestovány neparametrickým jedno-výběrovým Wilcoxonovým a Friedmanovým testem, a alternativně také párovým T-testem. U všech použitých proměnných byl ověřován předpoklad normality rozdělení výsledků měření (p-hodnoty pro výsledky testů na šikmost, špičatost, Kolmogorov-Smirnovův test a Shapiro-Wilk. Základní statistické zpracování bylo provedeno prostřednictvím modulů T-TEST a NONPAR statistického programu SPSS (ver. 17.0), pro doplňující výpočty a grafy byl využito na l. LF UK licencovaného programu Statistica (ver. 9.0).

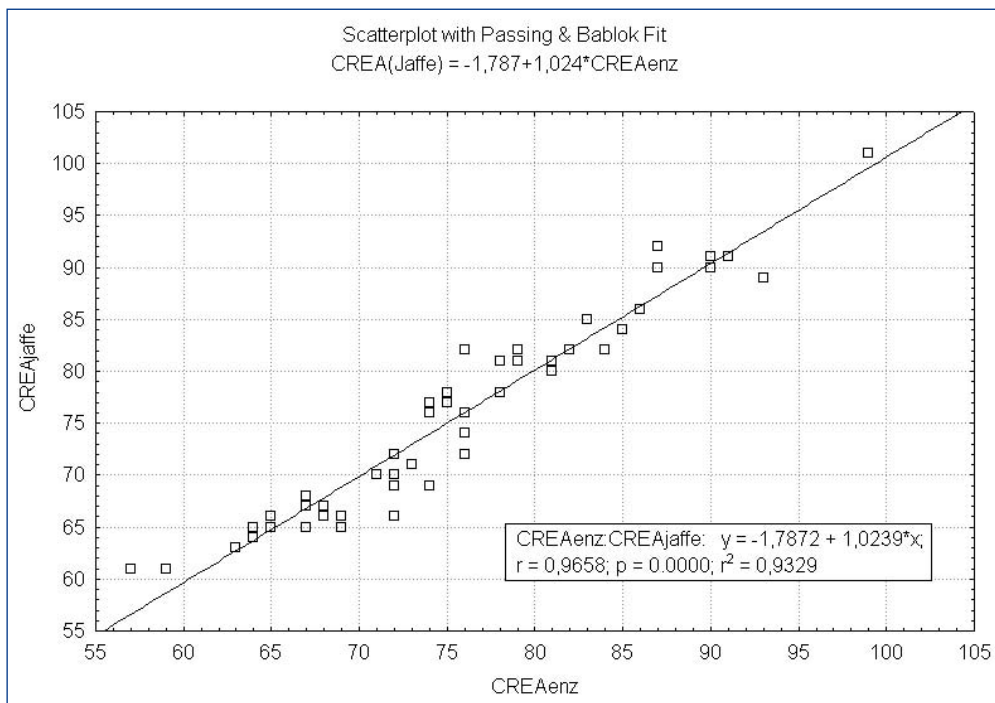
Výsledky

Porovnání metod:

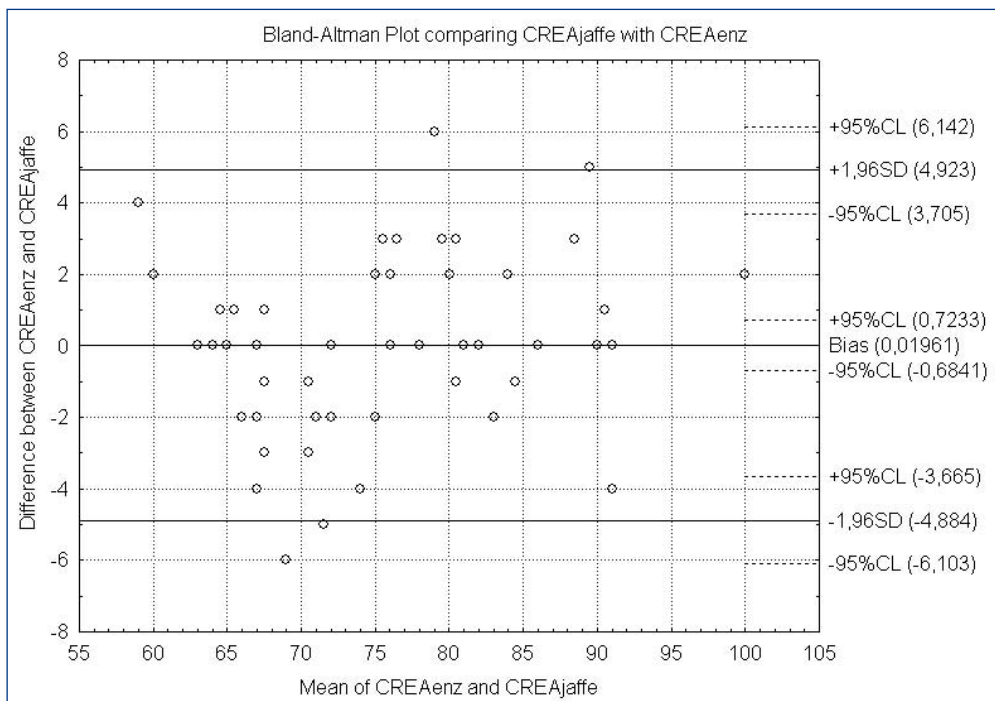
Z výsledků formálních statistických analýz lze vyvodit: dvojice proměnných reprezentující hladiny kreatininu získané metodou Jaffé (IDMS)/ a enzymatickou metodou (pro poskytnutý náhodný výběr o rozsahu $N = 51$) NEZAMÍTLA HYPOTÉZU O ROVNOSTI JEJICH STŘEDNÍCH HODNOT resp. MEDIÁNŮ;

Porovnání mediánů Jaffé (muži/ženy) ve výběrových populacích s publikovanými referenčními hodnotami:

Většinu výše referovaných reprezentací kreatininu lze považovat za 'přibližně normálně rozdělené'; pouze proměnná 'CREAJaffé' pro ženy byla atestována pod hranici statistické významnosti ($p < 0,01$) z důvodu zesílení jejího distribučního rozdělení 'doleva'. Pro tuto alternativu byly provedeny ještě jednovýběrové Wilcoxonovy testy komparující výběrové soubory výše opět s konstantními referenčními hodnotami kreatininu (zvlášť pro muže a pro ženy). I v tomto případě vyšly všechny provedené testy nulové hypotézy (o rovnosti mediánu kreatininu ve výběrových souborech vůči literárním referenčním hodnotám) jako nesignifikantní (ve všech případech $p > 0,05$).



Obr. 1. Regresní analýza porovnávající sérové hodnoty kreatininu metodou BLW Jaffé (IDMS) a Enzymaticky (Diagnosticum Zrt.); systém ADVIA 1650



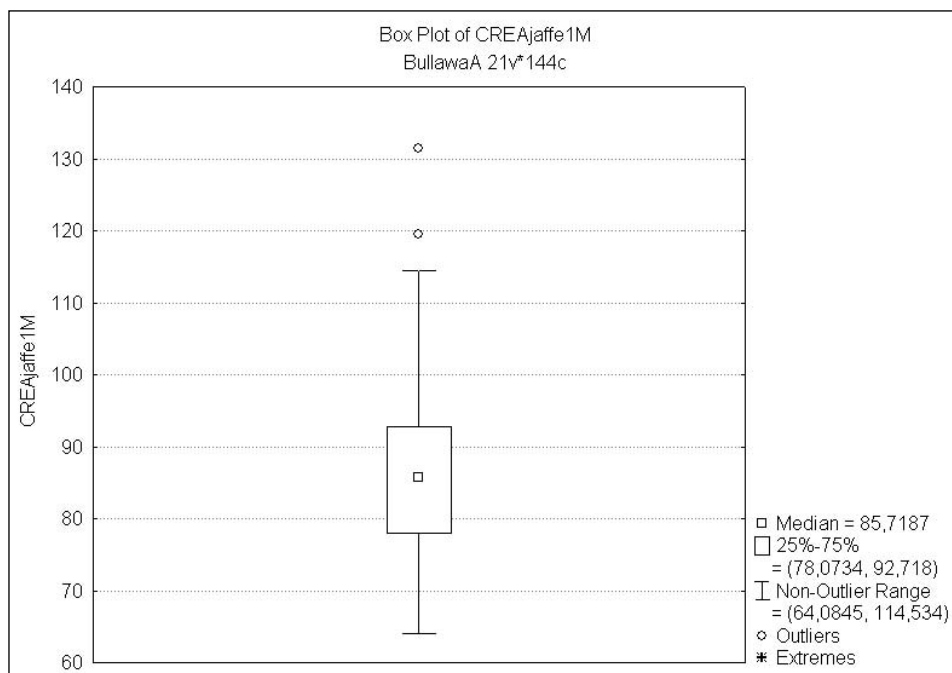
Obr. 2. Rozdílový graf porovnávající sérové hodnoty kreatininu metodou BLW Jaffé (IDMS) a Enzymaticky (Diagnosticum Zrt.); systém ADVIA 1650

Tabulka 1.

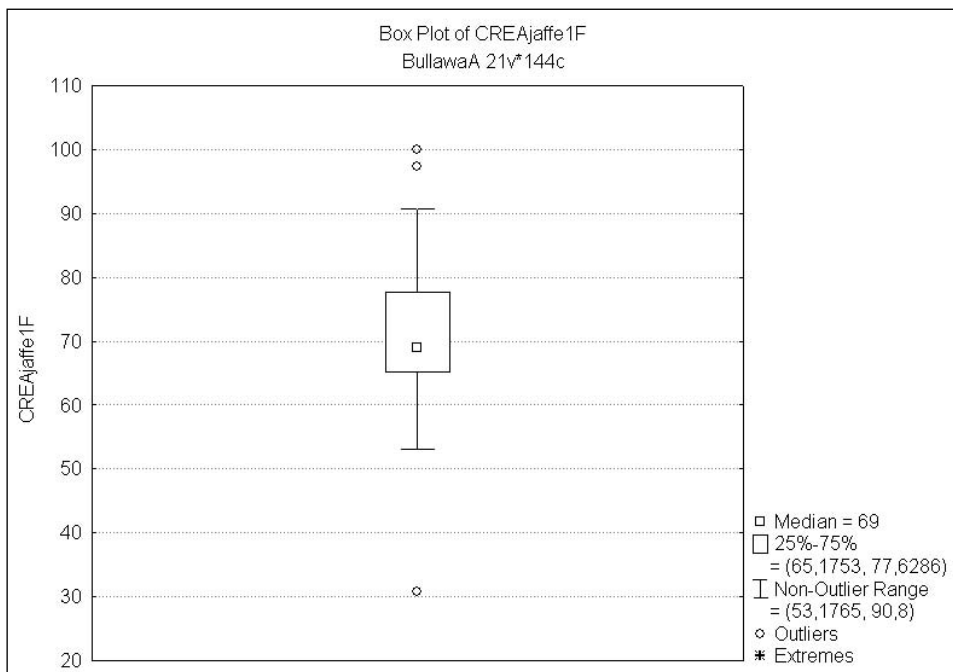
Původní data							
CREA Jaffé	Medián výběrový	N	Mean	Asymptotická SD pro Pth-quantile	95% CI (Pth-quantile)		Referenční hodnoty
					LCI	RCI	
Muži	85,70	144	86,29	1,212	83,28	88,12	84,00
Původní data							
CREA Jaffé	Medián výběrový	N	Mean	Asymptotická SD pro Pth-quantile	95% CI (Pth-quantile)		Referenční hodnoty
					LCI	RCI	
Ženy	69,80	75	71,4	1,545	66,71	72,89	vs. 69,50
Data po eliminaci out-liers							
CREA Jaffé	Medián výběrový	N	Mean	Asymptotický (SD) pro Pth-quantile	95% CI (Pth-quantile)		Referenční hodnoty
					LCI	RCI	
Muži	85,71	142	85,74	1,123	83,46	87,96	vs. 84,00
Data po eliminaci out-liers							
CREA Jaffé	Medián výběrový	N	Mean	Asymptotický (SD) pro Pth-quantile	95% CI (Pth-quantile)		Referenční hodnoty
					LCI	RCI	
Ženy	69,40	72	71,21	1,226	66,95	71,85	vs. 69,50

Legenda:

referenční hodnota pokrytá asymptotickým intervalem spolehlivosti ($p > 0,05$)



Obr. 3. Krabicový graf CREA (Jaffé) - Muži



Obr. 4. Krabicový graf CREA (Jaffé) – Ženy

Závěr

Z formální statistické analýzy vyplývá:

Pro výběrové soubory Kreatinin - Jaffé (pro muže o rozsahu N = 144; pro ženy N = 75) byly vyčísleny výběrové mediány a vyčísleny 95% intervaly spolehlivosti (podle asymptotických vzorců uvedených v http://en.wikipedia.org/wiki/Order_statistic pro velké výběry) - viz Tabulka 1. Podle téže metodiky byly provedeny výpočty rovněž na souborech (pro muže resp. ženy) po vyloučení 2 resp. 3 odlehých pozorování (viz krabicové grafy Obr.3, 4). Ve všech případech 95% intervaly spolehlivosti obsahovaly referenční hodnoty kreatininu (pro muže 84,0; pro ženy 69,5), tzn. nelze zamítnout hypotézu, že skutečný medián kreatininu ve výběrových populacích je roven literárním referenčním hodnotám.

Zjistili jsme, že standardizovaná rutinní metoda BLW Creatinine (Jaffé) dle certifikovaného referenčního materiálu NIST SRM 967 a enzymatická metoda poskytují srovnatelné výsledky měření na pacientských sérech v kritickém koncentračním rozsahu - do 150 $\mu\text{mol/l}$.

Testováním mediánu výběrových souborů (muži/ženy) metody BLW Jaffé vůči publikovaným referenčním hodnotám kreatininu (enzymatická metoda s návazností na IDMS) (1) jsme nepotvrdili závěry autorů Friedecký a Kratochvíla (4) o pozitivním bias Jaffého metody v rozmezí 15% až 25% v oblasti do 130-150

$\mu\text{mol/l}$ a o tom, že není jediný náznak průkazu, že by pozitivní bias při měření pacientů byl u pacientů významně jiný, než při měření kontrolních sér EHK.

Naše výsledky potvrzují v praxi (na pacientech) správnost a efektivitu doporučení NKDEP vytvořit ve spolupráci s NIST nový referenční materiál ke standardizaci rutinních metod měření kreatininu v séru (NIST SRM 967) (2, 3). V období svého uvedení na trh (1Q 2007) materiál prokázal komutabilitu s 15 metodami od 7 výrobců IVD platform (3). Nekomutabilitu lyofilizované sérové matrice v starším sekundárním referenčním materiálu NIST SRM909b vůči rutinním metodám popsal v článku Panteghini et al. (5). Rychlejší zavádění standardizace kreatininu do praxe může proto narážet na nekomutabilitu lyofilizované matrice i u kontrolních materiálů, používaných např. v cyklech EHK.

Literatura

1. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G. et al., Clin. Chem., 2008, 54, p. 559-566
2. Myers GL, Miller WG et al., Clin. Chem., 2006, 52, p. 5-18
3. Dodder NG, Tai SSC, et al., Clin. Chem., 2007, 53, p. 1964-1969
4. Friedecký B, Kratochvíla J., Fons 02, 2011, p. 18-20
5. Panteghini M., et al., Clin. Chem. Lab. Med., 2006, 44, p.1187-1192