

Poznámka k článkům Dr. B. Friedeckého

(Analytická kvalita stanovení
sérového kreatininu (EFCC 2011)
FONS 02/2011, 18-20 a

Spravedlnost, reklama nebo omyl?,
FONS 02/2011, 21)

R. Bullawa

Místo úvodu – pár klíčových faktů, o které opírá svou argumentaci:

- 1) **Mezník v standardizaci kreatininu: 1.Q roku 2007** - komerčně dostupný nový sekundární referenční materiál NIST SRM967 a validovanou komutabilitou vůči rutinním metodám pro stanovení kreatininu, matrice. Jedná se hluboce zmrazené lidské sérum (1).
- 2) **Nekomutabilita lyofilizované matrice séra** referenčního materiálu, ve kterém je hodnota CREA stanovena ref. metodou IDMS, znamená v praxi jeho nepoužitelnost pro rutinní metody (2) – tj rozumějme nelze jej použít ke standardizaci i přesto, že obsahuje pravdivou hodnotu nejvyšší metrologické úrovně.
- 3) **Standardizace kreatininu dle NKDEP** se neopírá o generování korekčních postanalytických faktorů příp. kompenzací u různých metod, ale jen a pouze o aplikaci nového referenčního materiálu SRM967 na dvou hladinách ke kalibraci rutinních metod (1).

Následně bych se rád stručně vyjádřil k článku pana RNDr. Friedeckého: Analytická kvalita stanovení sérového kreatininu (EFCC 2011) v následujících bodech:

Problém velikosti systematické chyby

Autor Delanghe et al. (3) ve zprávě pracovní skupiny EFCC z června 2011 věcně popisuje stav a klinické důsledky standardizace metod pro kreatinin. Uvádí, že rekalibrace na IDMS hodnoty kreatininu sníží hodnoty o 10 %-30 % pro většinu metod. Metody na bázi alkalického pikrátu pak v nízkých koncentracích – zejména u dětí, generují (z důvodu nespecificity) nízké hodnoty. Odhad GFR je pak problematický i z důvodu neexistence vhodných výpočtových vztahů.

Obdobný jev - podhodnocování ve fyziologickém rozmezí a nadhodnocování ve vyšších koncentracích pozoroval Lamb EJ, et al. (4) u metody Jaffé kompenzované matematickým odečtem 18 $\mu\text{mol/l}$ z naměřeného výsledku. Současně obě testované enzymatické

metody (Ortho-Clinical Diagnostics a Roche) byly signifikantně odlišné ($p < 0.001$) od referenční metody. Jako nejpravděpodobnější vysvětlení těchto rozdílů přičítá standardizaci metod.

Delanghe et al. (3) při hodnocení analytických problémů u metod (nespecificity Jaffé) odkazuje ale na svou dřívější práci z roku 2008. Autor v článku z roku 2008 uvádí, že prezentovaná studie ohledně verifikace pravdivosti a kompatibility nejfrekventovanějších analytických systémů pro stanovení kreatininu byla provedena na podzim v roce 2005 (5). V článku se neuvádí, jak byly vybrané metody globálních výrobců v roce 2005 navázené na IDMS referenční metodu. Že to nebyl NIST SRM967 vzhledem k datumu citovaných publikací a datumu uvedení ref. materiálu na trh – lze předpokládat. Potvrzením tohoto předpokladu je v závěru článku konstatování autora, že materiály, které jsou navrženy obdobně jako připravovaný NIST SRM 967 (komutabilní s lidským sérem) budou vst v budoucnosti ke zlepšení standardizace měření kreatininu u IVD výrobců (5).

Neexistence jednoho ze základních předpokladů efektivní standardizace (tj materiálu NIST SRM967) před rokem 2007 se týká zřejmě všech historických prací o problematice kreatininu, které opakovaně cituje Friedecký B., studie IMEP -17 2002, CAP 2004 (6, 7) ve svých přehledech. I přesto, že se jednalo o velice sofistikované a kvalitně postavené studie na analýze kontrol s lidskou nativní matricí, bez konzervantů a přísad s referenční IDMS RMP hodnotami pro kreatinin (8).

Bez komutabilního kalibrátoru/referenčního materiálu pro rutinní metody vedla (vede) standardizace přes bludiště faktorů, odečítacích koeficientů a kompenzací pro metody a následně pak i pro komenzované/nekomenzované Jaffé odhady GFR (9).

Problém tolerančních limitů EHK

Paradox?

DGKL a INSTAND generují RMP hodnoty kreatininu v referenčním systému pro laboratoře – identické lyofilizované materiály jako SEKK – limit 20 %.

EHK SEKK přebírá hodnoty RMP (IDMS) kreatininu z německého systému na lyofilizovaných kontrolách - limit 15 %.

Klinické požadavky IFCC/Biologická variabilita (limit 8.2 %), teroretická hodnota, souvisí s nativním sérem.

Labqualita Finsko (limit 8 %) – matrice kontrolních vzorků? Kapalné lidské sérum.

Závěr: vyšší tolerančního limitu (někde) ovlivňuje i matrice/komutabilita kontrétního kontrolního vzorku.

Stručně vyjádření k článku pana RNDr. Friedeckého: Spravedlnost, reklama nebo omyl?

v následujících bodech:

Ve druhé části příspěvku Liší se kreatinin v pacientských vzorcích od kreatininu v EHK? a v předchozím textu tohoto příspěvku jsem se snažil autorovi (a možná i některým čtenářům bulletinu FONS) odpovědět na položené dotazy popisem pozorovaných měření v laboratoři na pacientech a kontrolách. Rád bych doplnil informace k datům prezentovaným v minulém čísle FONS:

- **Řešení nespecifičnosti/komutabilita:** svými příspěvky nemám ambici řešit problém nespecifičnosti metody Jaffé na globální úrovni, ale předkládám informace jednoho z mnoha variant kitů metody Jaffé, který potvrzuje smysluplnost navrhovaného standardizačního úsilí (NKDEP, NIST). **Pokud pozorujeme v laboratoři bias 0.08 % na NIST SRM967 (hladina 66.5 $\mu\text{mol/l}$), a na lyofilizované kontrole AKS1/11 vz B bias 37.6 % (hladina 117 $\mu\text{mol/l}$), přikláním se k stanovisku německých kolegů, že vzorek KS7/10 Proben B (následně přeznačen v SEKK na AKS01/11 vz B) vykazuje vyšší disperzi hodnot (pozorováno na n=620 metodách) a proto je nekomutabilní (10).**
- **Hodnota bias v experimentu:** Tabulka 1 představuje srovnání 2 úhlů pohledů na metody CREA_{Jaffé}/CREA_{enzym}, řazených vzestupně dle koncentrace:
 - 1) pac. vzorky 2) kontrolní lyof. materiály v systémech EHK (rozsah koncentrací 91-933 $\mu\text{mol/l}$)U pac. vzorků je bias Jaffé vztažen k enzymatické metodě (při zobecnění bias CREA_{enzym} = 0 $\mu\text{mol/l}$)

U kontrol byl bias kvantifikován (Jaffé/Enzym) na cílovou RMP hodnotu

Výsledky pacientů u Jaffé/Enzym jsou reálné, přímo měřené hodnoty bez jakýchkoliv matematických pseudoprav.

- Info na webu SEKK: V dokumentu certifikace úspěšnosti laboratoře v systému EHK – Klinická biochemie (11) je uvedeno u položky Kreatinin v okně certifikovaný referenční materiál: NIST SRM 914b, NIST SRM909b. V okně doporučené rutinní metody stanovení: enzymové, HPLC, Jaffé bez deprot.
- Dotaz: Který z výše uvedených referenčních materiálů zvolit z hlediska komutability pro metodu Jaffé bez deprot.?

Literatura

1. Dodder NG, Tai SSC, et al., Clin. Chem., 2007, 53, p. 1964-1699
2. Panteghini M., et al., Clin. Chem. Lab. Med., 2006, 44, p.1187-1192
3. Delanghe JR et al., Clin. Chem. Lab. Med., 2011, 49, 977-982
4. Lamb EJ, et al, Ann. Clin. Biochem., 2005, 42, p. 11-18
5. Delanghe JR et al., Clin. Chem. Lab. Med., 2008, 46, p. 1319-1325
6. Friedecký B., FONS03, 2009, p. 25-26
7. Friedecký B., Kratochvíla J., FONS02, 2011, p.18-20
8. Miller WG, et al., Arch. Pathol. Lab. Med., 2005, 129, 297-304
9. Wuyts B at al., Clin. Chem., 2003, 49, p.1011-1012
10. Bullawa R., FONS01/2011, p. 31-36
11. http://www.sekk.cz/Texty/Certifikace_2011_biochemie.pdf

Reakce

Nemíním nadále pokračovat v jakékoliv diskusi o jakémkoliv článku, který by pojednával o kreatininu a byl napsán ing. Bullawou. Záležitost je vleklá, jalová, nejasně motivovaná a k ničemu nevede. Navíc se nedá diskutovat s autorem, který uvádí ve svých textech naprosto nespolehlivá data. Například jako údajný průkaz nekvality kontrolních materiálů uvádí chybu u vzorku AKS1/11 B 37,6 %. Ve skutečnosti je však chyba tohoto vzorku 13,3 % (viz www.sekk.cz). Už to je samo o sobě dostatečným důvodem pro okamžité ukončení diskuse. Ať čtenáři posoudí sami.

B. Friedecký