

Mezilaboratorní srovnatelnost výpočtu eGFR a jeho perspektivy. Mnoho odpovědí, ale více otázek.

B. Friedecký, J. Špírková,
M. Budína

Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie k vyšetřování glomerulární filtrace uvádí výpočet hodnoty eGFR pomocí rovnice MDRD ve dvou variantách. S úpravou vztahu, zohledňující rekalibraci metody/kitu na referenční metodu ID-MS a bez této úpravy. V tom ohledu je Doporučení ve shodě s postupy, uváděnými na webových stránkách Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny IFCC (pod ikonou NKDEP). eGFR se počítá z hodnoty sérového kreatininu, pohlaví, věku a etnicity pacienta.

Doporučuje se, aby klinická laboratoř vydávala společně s výsledky sérového kreatininu současně s odpovídajícími výsledky eGFR.

Závislost výsledků eGFR na metodě měření v roce 2008

V tomto roce se ještě nemohly podstatně projevit případné pozitivní vlivy rekalibrace metod-reagenčních kitů na referenční metodu ID-MS a referenční materiál NIST-SRM 967

K vyhodnocení bylo použito výsledků S-kreatininu účastníků kontrolního cyklu AKS2/08 u vzorku B (385 výsledků) Referenční hodnota tohoto vzorku byla 94,9 $\mu\text{mol/l}$.

376 účastníků použilo metody Jaffé (průměr = 110 $\mu\text{mol/l}$, SD= 7,5 $\mu\text{mol/l}$ CV= 6,8 %, bias = 15,9 %)

9 účastníků použilo enzymatické metody (průměr = 94,6 $\mu\text{mol/l}$, SD= 3,7 $\mu\text{mol/l}$, CV=3,9, bias= 0,1 %

Hodnoty eGFR byly kalkulovány pro virtuálního muže bílé rasy o věku 50 let. Interval ± 15 % představuje hodnotu kontrolního limitu. Výsledky jsou v tabulce 1.

Systematické pozitivní chyby (bias) metody Jaffé odpovídají systematicky nižší hodnoty eGFR a tyto difference mají velmi závažný klinický interpretační charakter. 41 % výsledků eGFR, vypočtených na bázi Jaffého metody bylo pod hodnotou rozhodovacího limitu 1,0 ml/s/1,73 m². Při použití enzymatické

metody byly všechny výsledky nad hodnotou rozhodovacího limitu.

Tabulka 1. Závislost hodnot eGFR na metodě stanovení S-kreatininu. Rok 2008. Hodnoty eGFR udány v ml/s/1,73m²

Průměr		Interval ± 15 %	% nad 1 ml/s/1,73
Jaffé	1,02	0,87-1,25	41
Enzymaticky	1,225	1,16-1,29	0

Závislost výsledků eGFR na metodě měření 2009

Byla hodnocena na podkladě výsledků kontrolních materiálů cyklu AKS 3/09 SEKK. V té době už někteří výrobci oznámili provedení rekalibrace svých kitů pomocí referenční metody ID-MS a došlo k zvýšení počtu laboratoří, používajících enzymatické metody. Hodnocení provedly účastnické laboratoře a jejich výsledky byly ještě přepočteny pracovníky SEKK za použití webového MDRD kalkulátoru ze stránek www.cskb.cz. Referenční hodnoty S-kreatininu byly 274 $\mu\text{mol/l}$ pro vzorek A a 118 $\mu\text{mol/l}$ pro vzorek B. Předpokládalo se, že velká závislost hodnot eGFR by mohla být vlivem uvedených faktorů snížena. Výsledky ukazuje tabulka 2, ve které jsou uvedeny průměry a směrodatné odchylky hodnot eGFR(J)-Jaffé a eGFR(E)-enzymaticky.

Tabulka 2. Hodnoty eGFR(ml/s/1,73 m²) v cyklu AKS3/09

Vzorek		
A	eGFR (J) 0,33 $\pm$ 0,02	eGFR(E) = 0,37 $\pm$ 0,07
B	eGFR (J) 0,82 $\pm$ 0,06	eGFR (E) = 0,98 $\pm$ 0,13

Opět lze zaznamenat velké rozdíly v klinické interpretaci dosažených výsledků.

U vzorku B s hraniční koncentrací S-kreatininu bylo 24 % výsledků na podkladě enzymatické metody nad rozhodovacím limitem 1,0 ml/s/1,73 m², zatímco při použití metod Jaffé byly všechny výsledky eGFR pod tímto rozhodovacím limitem, tedy interpretované jako patologicky snížené. U vzorku A se zvýšenou koncentrací S-kreatininu rozdíly v klinické interpretaci podle očekávání nebyly, protože u takto zvýšených koncentrací nejsou pozorovány systematické difference mezi metodami měření kreatininu. K žádoucímu snížení závislosti hodnot eGFR na použité metodě zatím nedošlo.

Správnost výsledků eGFR v AKS3/09

Správnost výpočtu eGFR byla kontrolována srovnáním výsledků laboratoří s výsledky, kalkulovanými pracovníky SEKK. Za správné byly považovány výsledky shodné s hodnotou, získanou s jedním ze dvou vztahů MDRD. Vztah MDRD 1 zohledňoval rekaliibraci na referenční metodu, vztah MDRD 2 nikoliv. Výsledky posouzení správnosti jsou uvedeny v tabulce 3. Hodnotili jsme výsledky po zaokrouhlení na dvě desetinná místa a s tolerancí $\pm 0,02$. Bylo hodnoceno 98 výsledků u vzorku B.

Tabulka 3. Správnost kalkulace eGFR

	Počet účastníků
Shoda s MDRD 1	40
Shoda s MDRD 2	29
Neshodné výsledky	29

29 laboratoří (30 %) poskytlo nekorektní výsledky výpočtů eGFR. Důraz na úroveň postanalytické fáze je nedostatečný.

Rozhodovací limit 1,0 nebo 1,5 ml/s/1,73m² ?

Doporučení IFCC-NKDPEP považují za rozhodovací limit eGFR, získaný rovnicí MDRD hodnotu 1,0 ml/s/1,73m². V jiných pramenech, včetně Doporučení ČNS a ČSKB je za rozhodovací limit eGFR považována hodnota 1,5 ml/s/1,73m². Vyhodnotili jsme výsledky, dosažené v rutinním provozu a ty svědčí pro hodnotu 1,0 (tabulka 4).

Tabulka 4. Hodnoty eGFR z rutinního provozu ÚKBD LF, FN Hradec Králové

Muži			
Počet výsledků	S-kreatinin $\mu\text{mol/l}$	medián eGFR (ml/s/1,73m ²)	2,5-97,5 percentil eGFR
4671	50-105	1,55	1,09- 2,49
Ženy			
4316	50-90	1,44	0,97-1,99

Alternativní metody výpočtu eGFR

Objevují se další výpočty eGFR. Výpočtům eGFR z kreatininu byla věnována práce kolektivu A. Jabor, L. Straka, J. Franeková (FONS 3/2009, s. 27-28). Podrobný přehled metod kalkulace eGFR je uveden v čerstvě publikované práci Soaresové a spol., uveřejněné v Clin Chem Lab Med 2009,47,9:1023-1032. V této práci je diskutováno 5 vzorečků pro výpočet eGFR z kreatininu a 11 vzorečků pro výpočet z cystatinu C. Na webových stránkách www.naskl.cz je umístěn kalkulátor, který umožní současný výpočet eGFR čtyřmi různými výpočty: Lund-Malmö, MDRD, CKD-EPI a Mayo Clinic.

K představě o možném rozsahu diferencí mezi různými výpočty jsme použili modelu muže a ženy o koncentracích kreatininu, rovných horním referenčním limitům.

Model 1: Muž bílého etnika, 50 let, kreatinin 104 $\mu\text{mol/l}$, výška 180 cm, hmotnost 80 kg

Model 2: Žena bílého etnika, 40 let, kreatinin 90 $\mu\text{mol/l}$, výška 170 cm, hmotnost 60 kg

Výsledky, uvedené v tabulce 5 svědčí pro větší validitu rozhodovacího limitu 1,0 ml/s/1,73m²

Tabulka 5. Diference hodnot eGFR při použití čtyř různých výpočtů (ml/s/1,73m²)

	Lund-Malmö	MDRD NKDEP	CKD EPI	Mayo	Interval
Muž	1,07	1,14	1,20	1,50	1,07-1,50
Žena	1,09	1,04	1,15	1,57	1,04-1,57

Největší shoda je mezi výpočty Lund-Malmö a MDRD. Tyto difference jsou podstatně nižší, než

rozdíly, dané různou metodikou analytického měření, ovšem s výjimkou výpočtu podle Mayo Clinic.

Perspektivy

(Zpracováno podle W.Greg Miller, Clin Chem Lab Med 2009, 47,9: 1017-1019)

80 % klinických laboratoří v USA, vydávajících výsledky eGFR používá MDRD rovnice, jen 20 % rovnice Cockcroft-Gault. Pokud se diagnostika chronické ledvinové choroby hodnotí jen podle koncentrace S-kreatininu bez výpočtu eGFR, je asi 80 % pacientů s mírně sníženou úrovní renální funkce přehlédnuto vlivem nekorektních referenčních intervalů. Do konce roku 2009 bude dokončena rekaliibrace kreatininu u všech globálních producentů a během roku 2010 by měly vymizet i poslední výrobní šarže bez rekaliibrace. Pracovní skupiny IFCC-NKDER chystají souhrn poznatků o případném ovlivnění hodnot eGFR, získaných pomocí enzymové metody léky.

Byla vytvořena nová varianta výpočtu eGFR z kreatininu, CKD-EPI rovnice.

Lze od ní očekávat zlepšení pravdivosti tohoto stanovení. V roce 2010 by měly být k dispozici výsledky studie 4 metod Jaffé a 4 metod enzymatických, která by měla podrobněji verifikovat efekt rekaliibrace metod na ID-MS.

Obecně je možné doporučit laboratořím používání diagnostik některého z globálních výrobců a vyhnout se používání diagnostik o nespecifikovaném nebo nejasně specifikovaném původu.

eGFR u dětí

Původní Schwartzova rovnice pro eGFR u dětí pochází z roku 1970 a je zcela obsoletní. Nyní je na webových stránkách NKDEP přístupných pohodlně přes www.ifcc.org uvedena inovovaná Schwartzova rovnice, počítající eGFR u dětí z hodnoty S-kreatininu, stanoveného enzymatickou metodou a výšky

pacienta. Tato inovovaná rovnice neplatí pro stanovení kreatininu Jaffého metodami. V současné době nedoporučuje NKDEP používat k výpočtům eGFR u dětí Jaffého metody, i kdyby byla rekaliibrována na referenční metodu.

Také holandsí autoři dokazují nepoužitelnost Jaffého metody pro výpočet eGFR u dětí (Ch.Cobbaert a spol. Clin Chem 2009,55:549-559). Je to v rozporu s údajem rovnice Lund-Malmö, která je validována pro pacienty od věku 1 roku a explicitně použití enzymové metody nevyžaduje.

V lednu 2009 byla dále zlepšena metoda výpočtu eGFR používající dat kreatininu, močoviny, cystatinu C, pohlaví a výšky a validována na rozsáhlém souboru dětských pacientů 1-16 let starých (uvedeno v pracích WE Harmon. Clin Chem 2009, 55: 400-401 a WG Miller Clin Chem 2009, 55: 402-404).

Závěr

Původní snaha zlepšit analytiku S-kreatininu rekaliibrací na ID-MS referenční metodu a interpretaci výsledků S-kreatininu pomocí výpočtu eGFR se komplikuje zvýšeným množstvím studií používajících různých přístupů a pracujících s různými soubory probandů. V každém případě je však možné najít několik jednotících prvků této činnosti:

- důsledné používání stanovení S-kreatininu s návazností na referenční metodu
- příklon k enzymatickým metodám stanovení kreatininu
- příklon k měření cystatinu C
- neustálé snahy nacházet výpočty lépe vyjadřující eGFR

Celému procesu by velmi pomohlo dokončení standardizace cystatinu C.

Podpořeno projektem MZO 00179906.