

Stanovisko ČSKB k současnému stavu standardizace stanovení kreatininu v séru/plazmě

Datum vydání: 1.1.2012

Autoři: Bedřich Friedecký, Tomáš Zima, Pavel Sedlák

Stav standardizace

Standardizace měření sérového kreatininu je založena na metrologické návaznosti hodnot pracovních kalibrátorů rutinních metod na referenční metodu ID-LC/MS nebo ID-GC/MS a na certifikovaný a komutabilní referenční materiál NIST SRM 967. Trvalým problémem procesu standardizace rutinního měření sérového kreatininu je přetrvávající používání nespecifických metod na bázi Jaffého reakce zřejmě v důsledku vyšší finanční náročnosti dostatečně specifické enzymatické metody stanovení kreatininu. V červnu 2011 bylo uveřejněno sdělení pracovní skupiny EFCC (Evropská federace klinické chemie a laboratorní medicíny), konstatující velmi pomalý proces standardizace stanovení kreatininu, zjevně zpomalený současnými ekonomickými problémy, a diskutující další postup standardizačního procesu [1]. Uvádíme stanovisko, výboru ČSKB k tomuto problému.

Systematická chyba Jaffého metody

V oblasti nízkých koncentrací kreatininu do asi 130 - 140 $\mu\text{mol/l}$ je opakovaně zjišťován pozitivní bias Jaffého metody stanovení kreatininu v rozmezí 15 % až 25 % v důsledku její nedostatečné analytické specifičnosti. V roce 2002 byla při vyhodnocování celosvětové studie IMEP-17 zjištěna u Jaffého reakce hodnota bias $b = +14\%$ pro referenční hodnotu 75 $\mu\text{mol/l}$ kreatininu při použití komutabilních vzorků. V experimentu CAP, publikovaném o tři roky později, se při použití materiálu o referenční hodnotě kreatininu 80 $\mu\text{mol/l}$ a s maticí tvořenou směsí patientských sér bias pro 50 různých modifikací Jaffého metody pohyboval v intervalu -7% až $+37\%$ [2]. Průměrná kalibrační chyba pro hodnoty kreatininu do 104 $\mu\text{mol/l}$, stanovená vzorky kontrolních sér, byla u Jaffého reakce $+16,5\%$ [3], tedy prakticky stejná, jako u sér pacientů. V roce 2006 byl publikován pracovníky NKDEP (National Kidney Disease Education Program) plán zlepšení stanovení kreatininu v séru zajištěním metrologické návaznosti na referenční metodu ID-MS [4]. Jeho cílem bylo eliminovat (nebo aspoň významně redukovat) bias Jaffého metody. V roce 2008 byly pomocí směsí patientských sér o nízké, střední a vysoké koncentraci verifikovány testovací kity globálních výrobců pro stanovení kreatininu Jaffého metodou opět s významně pozitivní hodnotou bias v oblasti koncentrací do 130 $\mu\text{mol/l}$, nevýznamnou hodnotou bias pro koncentrace kreatininu asi 153 až 300 $\mu\text{mol/l}$ a lehce negativním bias pro koncentrace nad 300 $\mu\text{mol/l}$ [5].

Problém pozitivních systematických chyb u sérových koncentrací kreatininu v oblasti hodnot referenčních intervalů a hodnot mírně zvýšených trvá přes letité úsilí o jeho řešení stále. Preciznost měření nepředstavuje u sérového kreatininu analytický problém. Tím je, jak plyne z výše uvedených dat, právě hodnota bias. Problémy s nespecifičností Jaffého metody byly v dobách manuálních analýz částečně zastřeny deproteinací vzorků. Po přechodu na přímá automatizovaná měření bez deproteinace se projeví naplno v celém rozsahu.

Hodnoty eGFR

Největší problém s nespecifičností Jaffého metod stanovení kreatininu v séru/plazmě vzniká při výpočtu eGFR (odhadu glomerulární filtrace). Bias $+20\ \mu\text{mol/l}$ kreatininu při koncentracích do asi 140 $\mu\text{mol/l}$, běžný u metod založených na Jaffého reakci, sníží hodnotu eGFR pod rozhodovací limit (a učiní ji falešně patologickou) asi u poloviny pacientů [6]. Enzymatické metody problém systematické kalibrační chyby nevykazují.

V současné době se k výpočtu eGFR používají tři uznávané postupy: MDRD, Lund-Malmö, CKD-EPI.

Výpočet eGFR podle rovnice Cockrofta-Gaulta je autory EFCC [1] považována za zastaralý. Tento závěr je ve shodě s doporučením České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie z roku 2009.

Výpočet eGFR všemi uvedenými postupy předpokládá metrologickou návaznost rutinních metod na výše uvedenou referenci. To fakticky znamená buď použití enzymatické metody, nebo vhodnou kompenzaci Jaffého metody.

Kompenzace Jaffého metody

Jednou z možností kompenzace je odečet hodnoty nespecifických chromogenů.

Postup, použitý výrobcem Roche, odečítá cca 21 $\mu\text{mol/l}$ jako kompenzaci. V literatuře je opakovaně uváděno, že difference mezi Jaffého metodou a metodou enzymatickou jsou u kritických koncentrací do 130 až 150 $\mu\text{mol/l}$ v průměru 26 až 27 $\mu\text{mol/l}$ [1,7]. Difference mezi Jaffého metodou a metodou enzymovou v cyklech EHK SEKK (s referenčními hodnotami 95 až 118 $\mu\text{mol/l}$) byly v intervalu 14 až 19 $\mu\text{mol/l}$. Rozdíly mezi metodami Jaffé a enzymatickými zjištěné při verifikaci pravdivosti komerčních kitů v roce 2008 [5] činily podle druhu kitu 12 až 22 %.

Postup kompenzace by měl být nejprve řešen výrobcí IVD. Rozhodujícím nástrojem kompenzace Jaffého metody se zdá být její rekalibrace na referenční metodu ID-MS. Recentní publikace [8] popisuje rekalibraci Jaffého metody s použitím systémů Beckmann Coulter pomocí kalibrace na referenční metodu ID-MS, kdy se podle údajů autorů podařilo dosáhnout u kritických koncentrací kreatininu nejistoty eGFR nižší, než 10 %.

Analytické požadavky

Dosažení nejistoty eGRF (MDRD) pod klinicky požadovanou hodnotu 10 % [4] lze zajistit pouze při měření kreatininu v intervalu 80 až 133 $\mu\text{mol/l}$ s precizností $\text{CV} \leq 2,2 \%$ a s hodnotou bias $b \leq 4,4 \mu\text{mol/l}$. Ani kompenzace Jaffého metody pomocí kalibrace metrologicky návazné na referenční materiál NIST SRM 967 nemusí nutně znamenat dobrou srovnatelnost hodnoty eGRF s hodnotou vypočtenou na podkladě enzymatické metody [9].

Shrnutí

Pro měření koncentrací kreatininu do 130 až 140 $\mu\text{mol/l}$ a pro výpočet hodnoty eGFR je nejlepším řešením použití enzymatické metody. Bezproblémové použití Jaffého metody je omezené na:

- vzorky s koncentrací nad cca 140 $\mu\text{mol/l}$, bez ikteru a u pacientů nad 18 let věku
- vzorky moči

Výsledky Jaffého metody mají být kompenzované na přítomnost nespecifických chromogenů.

Pro pediatrické vzorky představuje enzymatická metoda jediné řešení. V současnosti je doporučen výpočet eGRF u dětí pomocí poslední verze Schwartzovy rovnice uvedené na stránkách <http://www.ifcc.org> pod odkazem NKDEP.

Rovněž u vyšetření dialyzátu pro vzorky pacientů na peritoneální dialýze představuje enzymatická metoda jediné řešení.

Literatura

1. Delanghe JR, Cobbaert C, Harmoinen A, Jansen R, Laitinen P, Panteghini M. Focusing on the clinical impact of standardization of creatinine measurements: a report by EFCC working group on creatinine standardization. *Clin Chem Lab Med* 2011, 49:977-982.
2. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Kileen AA, Wang E, Thienpont LM, Siekmann L. Creatinine measurement. State of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 2005, 129:297-304.
3. Komenda P, Bealieu M, Seccombe D, Levin A. Regional implementation of creatinine measurement standardization. *J Am Soc Nephrol* 2008, 19:164-169.
4. Myers GL, Miller WG, Corresh J, Fleming J, Greenberg N, a spol. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A Report from the laboratory working group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006, 52/1:5-18.
5. Delanghe JR, Cobbaert Ch, Galteau MM, Harmoinen H, a spol. Trueness verification of actual creatinine assays in the European market demonstrates a disappointing variability that needs substantial improvement. An international study in the framework of the EC4 creatinine standardization working group. *Clin Chem Lab Med* 2008, 46/9:1319-1325.
6. Klee GG, Schryver PG, Saenger AK, Larson TS. Effect of analytic variations in creatinine measurements on the classification of renal disease using estimated glomerular filtration rate. *Clin Chim Lab Med* 2007, 45/6:737-741.
7. Cerriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, a spol. Reference intervals for serum creatinine concentrations. Assessment of variable data for global application. *Clin Chem* 2008, 54:559-566.
8. Wuyts B, Bernard D, Van den Noortgate N, Van de Walle J, Van Vlem B, a spol. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children using compensated creatinine method. *Clin Chem* 2003, 49/6:1011-1014.
9. Fillée C, Vranken G, Othmane M a spol. Results of the recalibration of creatinine measurement with the modular Beckman Coulter Jaffe creatinine method. *Clin Chem Lab Med* 2011, 29, - E-publication.