

## Stanovení odhadu glomerulární filtrace eGFR - vývoj pokračuje

Současný text doporučení České společnosti klinické biochemie a České nefrologické společnosti o postupech odhadu glomerulární filtrace-eGFR [1] ukazuje (společně například s textem doporučení o diabetu) rychlost, s jakou takové texty stárnou. Nejspíš rychlostí, připomínající pomalost, s níž se tvoří. Doporučení preferuje k výpočtu eGFR z kreatininu rovnicí MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), vyžadující existenci standardizace jeho měření, danou návazností na referenční metodu GC (LC)/MS a referenční materiál NIST SRM 967. Pro rutinní měření kreatininu je dána přednost enzymatické metodě před nespecifickou metodou Jaffé. Doporučení také pojednává o alternativním stanovení eGFR na bázi měření sérového cystatinu C. V roce 2009, kdy bylo Doporučení vytvořeno, nebylo měření cystatinu C ještě možné standardizovat, protože tehdy nebyl k dispozici referenční materiál ERM-CRM 471, základ této standardizace. Hodnoty eGFR jsou proto v doporučení počítány ze dvou různých rovnic (Levey, Grubb) beroucích do úvahy dvě zásadně odlišné, v klinických laboratořích používané kalibrace.

Zásadní podmínkou úspěšného stanovení eGFR je standardizace měření kreatininu a cystatinu C. Stav stanovení kreatininu před rokem 2006 je zřejmý z práce uveřejněné v Arch. Pathol. Lab. Med. [2]. Tehdy vykazovalo 60 % hodnocených metod významnou hodnotu systematické chyby vůči referenci, a to v širokém intervalu -5 až 28  $\mu\text{mol/l}$  (+35 %). Naprostá nezbytnost ustanovení návaznosti měření sérového kreatininu k referenční metodě LC/MS a certifikovanému referenčnímu materiálu NIST-SRM 967 pro spolehlivé určení eGFR byla shrnuta v klíčové práci [3]. Od ní lze datovat začátek procesu standardizace kreatininu v séru pro potřebu správného stanovení hodnot eGFR. Nalezneme ji v časopise Clinical Chemistry a také na webových stránkách [www.nkdep.nih.gov](http://www.nkdep.nih.gov). [4]. Základním poznatkem bylo potvrzení existence významné pozitivní hodnoty bias (až 35 %) u Jaffého metody do koncentrací 130-140  $\mu\text{mol/l}$ , silně zkreslující hodnoty eGFR - významně zvyšující počet jejich falešně pozitivních výsledků. Z práce vyplynula nutnost recalibrovat rutinní metody na již výše uvedenou referenci. Další reakcí (evropských autorů) byly návrhy jednoznačně preferovat enzymatické metody stanovení, které jsou dostatečně analyticky specifické a nevykazují již po recalibraci na uvedenou referenci žádný významný bias [5]. Údaje o nespecifičnosti a pozitivním bias u Jaffého metod a diagnostik různých výrobců byly dva roky po navržené standardizaci jasně potvrzeny validačními experimenty pracovní skupiny EFLM [6]. V té době byla většina Jaffého metod k spolehlivému stanovení eGFR ještě nezpůsobila.

Patrně z finančních důvodů nedošlo k předpokládanému obecnému nahrazení Jaffého reakce enzymatickou metodou, ale její návaznost na referenční metodu/certifikovaný referenční materiál musela být dodatečně zajištěna kompenzací jejich výsledků odečtením před-

pokládané hodnoty nespecifických chromogenů. Odčítané hodnoty se pohybují v intervalu cca 18-27  $\mu\text{mol/l}$  u diagnostik různých výrobců. Tímto způsobem bylo možné snížit hodnotu bias na přijatelných -6 až 7 % jak u enzymatické, tak i u Jaffého metody [7]. Celý problém standardizace a kompenzace Jaffého metody je popsán česky [8] v bulletinu Fons a v Infoservisu SEKK. Tam je uveden pozitivní důsledek kompenzace (jakkoliv technicky kontroverzně provedené) na hodnoty eGFR a na úspěšnost v programu EHK. Také je tam upozorněno na možnost, že na rozdíl od několika globalizovaných diagnostických gigantů (Roche, Abbott, Siemens, Beckman, Vitros), kde byla kompenzace verifikována, řada menších výrobců diagnostik nemusí mít kompenzaci korektně nebo také vůbec provedenou. Přitom ve srovnání se světem jsou taková diagnostika používaná atypicky ve více, než v 50 % českých laboratořích. Následně se může stanovení eGFR v takových případech stát velmi nespolehlivým. Systematická chyba při stanovení sérového kreatininu vede k zhruba dvojnásobně vyšší systematické chybě stanovení eGFR [9]. Problém kompenzace Jaffého metody u menších výrobců si laboratoře musí vyjasnit s výrobcí, protože koneckonců jsou ony nositeli odpovědnosti za výsledky. Zde se nabízí otázka, zda není používání výrobků menších firem v některých případech svým způsobem riskantní a zda mají laboratoře vždy od dodavatelů dostatečné množství přístupných informací o problémech.

Poslední publikované stanovisko evropské pracovní skupiny pro kreatinin (pracovní skupiny EFLM) k jeho standardizaci [10] shrnuje výše uvedené poznatky a zdůrazňuje preference enzymatické metody před metodou Jaffé. Americká stanoviska se spíše snaží o posuzování enzymatické metody a Jaffého metod s kompenzací jako více méně rovnocenných, jak bylo již naznačeno v studii Greenberga a spol. Na webových stránkách NKDEP [4] jsou v oddíle „Laboratory evaluation“ uvedena data studie „komutability reagentů a přístrojů“. To je neseriózní, uvážíme-li, že komutabilita je vlastnost referenčních materiálů a nesouvisí s vlastnostmi metod nebo dokonce přístrojů, takže ve skutečnosti je to studie o tom, co neexistuje. Vystupují v ní navíc pouze firmy globálních výrobců, což vzbuzuje pochybnosti nejen o umění aplikovat metrologii, ale i o objektivitě takového přístupu.

V případě kreatininu nemůže být však o nedostatečné analytické specifičnosti Jaffého metody rozumných pochyb. Je také vhodné se zmínit, že u dětské populace je stanovení eGFR s použitím Jaffého reakce (i po kompenzaci) naprosto nevhodné a mělo by být důsledně nahrazeno enzymatickou metodou [11].

Standardizace měření cystatinu C v roce vydání výše zmíněného českého doporučení byla pouze rozpracovaná, ale certifikované referenční materiály, které by ji umožnily realizovat, nebyly dosud přístupné. V roce 2010 byly konečně uveřejněny informace o existující-

cím, produkovaném a výrobcům dostupným materiálu ERM-DA 471/IFCC [12] a v následujícím roce se standardizované metody - kity začaly objevovat na trhu. Sjednocení kalibrace všech metod stanovení cystatinu C by značně zlepšilo situaci ve srovnatelnosti a klinickém významu eGFR, počítaného z cystatinu C. Nicméně, jak se již stává nevhodnou tradicí a jak je dáno neotřesitelným postavením nadnárodních výrobců, přístup k praktickému zavedení standardizace je pomalý, daný spíše zájmy firem, než potřebou medicíny a pacientů. Z kontrolních cyklů SEKK v roce 2012 je zřejmé, že standardizace podle ERM-DA471/IFCC je používána jen v 28-38 % českých laboratořích.

Je nutné vydávat k výsledkům stanovení kreatininu a cystatinu C i odpovídající výsledky eGFR? V současnosti je obvyklé, doporučované a někde i vyžadované automatické provedení výpočtu eGFR při každém měření koncentrací kreatininu a cystatinu C (s výjimkami jmenovitých situací, kdy takový postup nemá žádný klinický smysl nebo přínos). Informace o výhodách, přínosech, případně nejasnostech takového postupu lze nalézt v řadě studií [13, 14, 15]. Závěry studií ukazují užitečnost takového přístupu zejména u nefrologických, diabetických a hypertenzních pacientů. Stav informačních technologií v laboratořích navíc umožňuje snadnou realizaci výpočtu eGFR. Důvody pro rutinní, automaticky prováděné zavedení výpočtu eGFR, se zdají být nezpochybnitelné.

V současném doporučení České nefrologické společnosti a ČSKB je za metodu volby pro výpočet eGFR považována rovnice MDRD. Tato rovnice má akceptovatelnou přesnost pouze do hodnoty 1 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> a i jinak je její významnost omezena řadou faktorů, v doporučení i jiné literatuře uvedených. Od roku 2009 se prosazuje vedle metody MDRD také výpočet eGFR z kreatininu podle rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Cooperation Equation). Výpočet CKD-EPI pracuje se stejnými veličinami jako výpočet MDRD. Vzorce jsou k nalezení na [www.nkdep.nih.gov](http://www.nkdep.nih.gov) a na webových kalkulátorech (například na [www.naskl.cz](http://www.naskl.cz)). Od roku 2009 bylo věnováno v databázi Medline rovnici CKD-EPI na tři sta odkazů. Většina studií přisuzuje této rovnici lepší vlastnosti, než vztahu MDRD [16, 17].

Ke stanovení hodnoty eGFR na bázi cystatinu C je zapotřebí mít k dispozici výsledky měření důsledně návazné na referenční materiál ERM DA 471/IFCC. Nutnosti dokončení této standardizace se v současnosti dovolávají nejen kliničtí chemikové, ale i špičkoví experti nefrologie. Hodnoty eGFR stanovené z cystatinu C hrají velkou roli zejména v pediatrické nefrologii [18]. Velká pozornost se věnuje v poslední době významu a možnostem paralelního stanovení eGFR jak z kreatininu, tak z cystatinu C [12, 17, 19, 20]. Tento přístup je považován za velmi perspektivní, schopný přesnějšího diagnostického postupu, lepší klasifikace choroby a predikce jejího vývoje.

Stanovení eGFR je nezbytné ke spolehlivé diagnostice chronických renálních poškození. Důsledná standardizace měření kreatininu a cystatinu C je nezbytně nutná. V českých podmínkách to u kreatininu znamená použí-

vat důsledně buď enzymatické, nebo aspoň kompenzované Jaffého metody. Pro výrobce diagnostik to zase znamená rychlé zavedení kalibrace návazné na ERM DA471/IFCC. Vzhledem k četnosti renálních poškození, k počtu diabetiků a vůbec k celkové závažnosti je problém eGFR jedním z mnohých, kde by lékaři klinických laboratořích mohli nalézt jak vyšší prospěch pro pacienty, ale i příležitost k odborné seberealizaci. Například úprava stávajícího doporučení o eGFR [1] by mohla být hned takovou příležitostí. Ze zamýšlení nad problémem a jeho reflexí v literatuře plyne již dlouho známý, ale málo realizovaný fakt o nutnosti úzké spolupráce laboratořích a kliniků. Samotný proces standardizace kreatininu byl vyvolán nefrology. Dalším poznatkem je, že plnohodnotné využití laboratorních výsledků potřebuje, aby klinické chápali a přijali základy koncepce návaznosti a harmonizace laboratorních výsledků, minimálně z důvodů úspěšné komunikace mezi poskytovateli a uživateli. Doufejme, že práce T. Šálka a spoluautorů na téma eGFR není v tomto časopise poslední.

## Literatura

1. **Zima T., Teplan V., Tesař V. a spol.** Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetřování glomerulární filtrace. *Klin. Biochem. Metab.* 2009, 2: 110-117.
2. **Greg Miller W., Myers G. L., Ashwood E. R. et al.** Creatinine measurement. State of art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005, 129: 297-304.
3. **Myers G. L., Greg Miller W., Coresh J. et al.** Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the laboratory working group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin. Chem.* 2006, 52: 5-18.
4. <http://www.nkdep.nih.gov> Part Laboratory evaluation.
5. **Panteghini M.** Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008, 46: 567-572.
6. **Delanghe J. R., Cobbaert C., Gailteau M. M. et al.** Trueness verification of actual creatinine assays in the European market demonstrates a disappointing variability that needs substantial improvement. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008, 46: 1319-1325.
7. **Greenberg N., Roberts W. L., Bachmann L. M. et al.** Specificity characteristics of 7 commercial creatinine measurement procedures by enzymatic and Jaffe method principed. *Clin. Chem.* 2012, 58: 391-401.
8. **Friedecký B., Holečková M.** Kompenzace Jaffého metody stanovení kreatininu. *FONS 2/2012*, [www.sekk.cz](http://www.sekk.cz) (Infoservis)
9. **Klee G. G., Schryver P. G., Saenger A. K., Larson B.** Effects of analytic variations in creatinine measurements on the classification of renal disease using estimated glomerular filtration rate. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007, 45: 737-741.
10. **Delanghe J. R., Cobbaert C., Harmoinen A. et al.** Focusing on the clinical impact of standardization of creatinine measurements: a report by the EFCC Working Group on Creatinine Standardization. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011, 49: 977-982.
11. **Cobbaert C., Baadenhuijsen H., Weykamp C.** Prime time for enzymatic creatinine measurement in pediatrics. *Clin. Chem.* 2009, 55: 549-558.

12. **Grubb A., Nyman V., Bjoerk J.** Improved estimation of glomerular filtration rate(GFR) by comparison of a GFR cystatin C and eGFR creatinine. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2012, 72: 73-77.
13. **Hemmelgram B. M., Zhang J., Manas B. J. et al.** Nephrology visits and health care resource use before and after reporting estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2010, 304: 1151-1158.
14. **Hostetter T., Levey A. S., Stevens L. A.** Clinical impact of reporting estimated glomerular filtration rates. *Clin. Chem.* 2010, 56:1381-1383.
15. **Rollins G.** Assessing of impact of reporting eGFR. *Clinical Laboratory News*, October 2010 (www.aacc.org).
16. **Matsushita K., Mahnoodi B. K., Woodward H. et al.** Comparison risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307: 1941-1951.
17. **Earley A., Miskulin P., Loeb E. J. et al.** Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization-a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2012, 157: 785-795.
18. **Filler G., Huang S. H. S., Yasin A.** The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012, 50: 2081-2091.
19. **Inker L. A., Schmid C. M., Tighouart M. et al.** Estimating glomerular filtration rate for serum creatinine and cystatin C. *N. Engl. J. Med.* 2012, 367: 20-29.
20. **Malone B.** Defining the role of Cystatin C in Estimating GFR. New combined cystatin C-creatinine equation more accurate. *Clinical Laboratory Strategies*, August 2012. Available on www.aacc-org.

*RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.  
SEKK s. r. o., Pardubice*