

A Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság és a Magyar Nephrológiai Társaság tájékoztatója laboratóriumi szakemberek számára a számított GFR (eGFR) bevezetésével kapcsolatos ismeretekről

Az idült vesebetegség (CKD) gyakori, legtöbbször progresszív, korai érlemeszesedéshez és halálhoz vezető betegség, melynek lefolyásában a glomerulus filtrációs ráta (GFR) alapján 5 stádiumot különböztetünk meg (1. táblázat). A szérum kreatinin (Scr) nem elég érzékeny jelzője a GFR csökkenésének. A CKD 3-5. stádiumában a számított GFR (eGFR) pontosabban becsüli a valódi GFR-t, mint a vizeletgyűjtéssel mért kreatinin clearance. CKD rizikója esetén az eGFR meghatározása, és ennek eredményétől függően nephrológiai konzílium ill. gondozás szükséges.

1. táblázat: Az idült vesebetegség stádiumai

Stádium	Jellemző	GFR ml/perc/1,73m ²	Főbb tünetek	Gyakoriság (%)	Teendők
1.	vesebettség norm. v. magas GFR-rel	>90	alap-betegség	3,3	diagnózis, kezelés
2.	vesebettség csökkent GFR-rel	60-89	hypertonia CV rizikó↑	3,0	progresszió és CV rizikó csökkentés
3.	mérsékelt veseelégtelenség	30-59	anaemia osteodystr.	4,3	fentiek + szövődmények kezelése
4.	súlyos veseelégtelenség	15-29	hyperK oedema	0,2	fentiek + felkészülés vese-pótló terápiára
5.	végstádiumú veseelégtelenség	<15 v. dialízis	malnutritio uraemia	0,1	transzplantáció dialízis

Jelen **tájékoztató célja**, hogy az eGFR számítása és alkalmazása épüljön be a rutin klinikai gyakorlatba, továbbá, hogy az eGFR számítását és eredményének közlését a magyarországi laboratóriumok szakszerűen, és a hazai és nemzetközi irányelvajánlásoknak megfelelően végezzék.

Háttér

A vesefunkció legjobb jelzője a GFR, melynek meghatározása a mindennapi gyakorlatban körülményes (izotóp clearance vizsgálatok) és pontatlan (kreatinin clearance 24 órás vizeletgyűjtésből). Ezért 2005-ben a MANET az MLDT-vel közösen kidolgozott egy ajánlást, mely javasolta a GFR képletekkel történő számítását, és ennek rutinszerű közlését a laboratóriumi leleten (1). A MANET és MLDT ajánlás kimunkálása óta számos cikk jelent meg, mely felhívja a figyelmet a kreatinin módszerek standardizációs problémája miatti eGFR meghatározás pontatlanságaira, emiatt a CKD stádiumok klasszifikációs hibáira és az eGFR alkalmazhatóságának limitációira (2-3). A problémák megoldására folyamatban van a kreatinin módszerek nemzetközi standardizációja és időközben a hagyományos számítási képleteket is felülvizsgálták (4-5). 2006-tól az amerikai és brit útmutatók is egyértelműen ajánlják a MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) egyenlettel történő eGFR számítást (6-8). Az eGFR klinikai biokémiai laboratóriumokban történő számítása és az eredmény automatikus közlése azért is célszerű, mert a Scr értéke függ a meghatározására alkalmazott módszer referencia standardra való visszavezethetőségétől. Így az új Scr módszerek esetén módosított MDRD képlet alkalmazása szükséges.

Miért szükséges a GFR ismerete?

A CKD a lakosság több mint 10 %-át érinti, és a betegek többségében a vesefunkció is beszűkült. Ennek oka az atherogenetikus nephropathiák (leginkább diabetes mellitusban, hypertoniában, érbetegségben jelentkező vesekárosodás) számának drámai megemelkedése. A klasszikus vesetünetek hiánya miatt a betegség későn, sokszor csak a végstádiumban kerül felismerésre. Ugyanakkor már az enyhe - mérsékelt veseelégtelenség is jelentősen fokozza az atherosclerosis kockázatát, szövődményekhez, korai halálhozhoz vezet. A GFR csökkenés kimutatásával és az időben elkezdett nephrológiai gondozással lehetőség van a vesefunkció romlás megállítására vagy progressziójának csökkentésére, a szövődmények kezelésére, a vesepótló kezelés időben történő elkezdésére, módjának megválasztására. Mindezekről a betegek morbiditásának és mortalitásának csökkenése várható.

Hogyan történik az eGFR számítása?

A szakirodalomban és a klinikai gyakorlatban számos eGFR kalkulációs módszer ismert: pl. Schwartz-Counahan, Cockcroft-Gault, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), és az ún. 4-változós (4v) MDRD formulák. Nemzetközi és hazai ajánlások ezek közül *felnőttekben* (18 év felett) minden Scr vizsgálat kérésekor a 4v MDRD, Scr módszerfüggő változatának megfelelő formulával számolt eGFR automatikus megadását és klinikai használatát javasolják (1, 6-8).

A 4v MDRD kinetikus Jaffé Scr módszerre vonatkozó számítási képlete az ún. „186-os MDRD formula”:

$$eGFR = 186 \times (\text{kreatinin} \times 0,0113)^{-1,154} \times (\text{kor})^{-0,203} \times 0,742 \text{ ha nő } (x1,21 \text{ ha fekete rassz})$$

ahol: GFR (ml/min/1,73m²); kreatinin (μmol/l); kor (év)

Az eGFR eredmény számításakor figyelembe kell venni, hogy a fent említett 4v MDRD-186-os formulát a *klasszikus kinetikus Jaffe-féle kreatinin módszerre* dolgozták ki. Ezek a hagyományos Jaffé kreatinin módszerek az ún. pszeudo-kromogének jelenléte miatt a valósnál magasabb Scr értékeket mérnek. Az izotóp-dilúciós-tömegspektrográfias (ID-MS) „gold standard” kreatinin módszerekkel meghatározott, pontosabb Scr értékeket közelítik ma már az enzimatis és kompenzált kinetikus Jaffé módszerek, melyek azonban kb. 24-26 μmol/L-rel alacsonyabb Scr koncentrációt adnak, mint a hagyományos kinetikus Jaffé módszerek.

Ebből adódóan, az ismert és elterjedt (ma már zseb-kalkulátorokon és interneten is rendelkezésre álló) GFR számítási képletekben az újabb, a referencia módszerrel ugyan jobban korreláló, de alacsonyabb Scr értékek nem használhatóak, mert a GFR-t fölébecsülnék. Ezért 2006-tól felnőttekre a módosított 4v MDRD („175-ös”) formula javasolt, *amennyiben a laboratórium az ID-MS módszerre kalibrált* és azzal jobban korreláló (pl. enzimatis vagy kompenzált kinetikus Jaffé) kreatinin módszert használja (5-8).

A 4v MDRD ID-MS referencia eljárásra visszavezethető Scr módszerre vonatkozó számítási képlete az ún. „175-ös MDRD formula”:

$$GFR = 175 \times (\text{Scr} \times 0,0113)^{-1,154} \times (\text{kor})^{-0,203} \times 0,742 \text{ ha nő } (x1,21 \text{ ha fekete rassz})$$

ahol: GFR (ml/min/1,73m²); kreatinin (μmol/l); kor (év)

A számítási képletek megtalálhatók az alábbi web oldalakon

www.mldt.hu és www.nephrologia.hu

www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm

Mikor javasolt az eGFR vizsgálata?

Ismert vesebetegség követésére, vagy vesebetegségre utaló tünet észlelésekor. Szűrővizsgálatként (vesebajra utaló jel hiányában is) az alábbi betegekben:

1. Diabetes mellitus
2. Hypertonia
3. Atherosclerosis (coronaria, agyi, alsóvégtagi)
4. Szívelégtelenség (NYHA III-IV)
5. Anaemia (ismeretlen okú)
6. Urológiai betegség (prostata hyperplasia, egyéb húgyúti obstructio, műtét)
7. Terhelő családi anamnézis (pl. polycystas vesebetegség)
8. Potenciálisan vesekárosító vagy döntően vesén kiválasztódó szer alkalmazásakor (pl. kontrasztanyag, cyclosporin, metformin, fibratok, ACEI/ARB, NSAID, kombinált fájdalomcsillapítók)

A laboratóriumok feladatai az eGFR bevezetése kapcsán (9)

- A laboratórium feladata az eGFR számítása, melyhez a 4v MDRD formula kreatinin módszerfüggő változata ajánlott.
- Klasszikus, ID-MS referencia eljárásra *nem* visszavezethető, kinetikus Jaffe kreatinin módszer esetén a 4v MDRD-186 formulát,
- az újabb, ID-MS referencia eljárásra visszavezethető kreatinin (pl. enzimatis, kompenzált Jaffé) módszer esetén a módosított 4-v MDRD-175 formulát kell használni.

- A hazai orvosi laboratóriumok számára javasolt az ID-MS-re kalibrált kreatinin módszer és az ennek megfelelő 4-v MDRD-175 formula alkalmazása. A Scr módszer visszavezethetőségének igazolása a gyártó feladata (pl. kalibrálási bizonyítvány bemutatásával).

A zseb-kalkulátorokon vagy interneten is rendelkezésre álló GFR számítási képletekben (pl. Cockcroft-Gault, vagy 4v MDRD-186 formulák) az ID-MS-re visszavezethető kreatinin értékek nem alkalmazhatók. Javasoljuk, hogy erre a laboratóriumok hívják fel a velük kapcsolatban álló klinikusok figyelmét.

- A laboratóriumoknak törekedni kell a Scr eredmények torzításának csökkentésére és reprodukálhatóságának javítására a laboratóriumok között és azon belül. Az eGFR pontos becslése érdekében max. megengedett analitikai hiba minden Scr koncentráció tartományban: reprodukálhatóság (CV) <8%, és torzítás (bias, ID-MS-hez képest) <5%.
- Minden laboratóriumnak, saját módszere ismeretében, validálnia kell az alkalmazott eGFR képletet.

(A kreatinin módszerek ID-MS módszerrel való korrelációját, ill. az eGFR erre való átszámítását a UK NEQAS brit laboratóriumi összehasonlító tanulmányok alapján közölte (5). A UK NEQAS által javasolt korrekció a standard ID-MS módszerre csak akkor megbízható, ha a laboratórium szigorúan követi a gyártó leírását!)

- Az eGFR külső minőségellenőrzési programba való integrálása, és a hazai laborok teljesítményének mérése és összehasonlítása kívánatos.

A laboratóriumok feladatai az eGFR eredmények közzétele kapcsán (9)

- A Scr értékét egész számra kerekítve (tizedesjegy nélkül) $\mu\text{mol/L}$ -ben kell megadni a laboratóriumi leleten.
- Az eGFR-t a laboratórium a kérelapon szereplő nem és életkor ismeretében – nem fekete rasszt feltételezve – egész számként, $\text{ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ egységben adja meg. Az egyenlet már a testfelszínre korrigált GFR-t adja meg, nem szükséges normálni.
- Az MDRD formulák nem használhatóak 18 éves kor alatt.

- A testhossz ismeretében a gyermek nefrológusoknak javasolható a Schwartz képlet három új korfüggő változata a kreatinin módszer figyelembe vételével, de gyermekek GFR számítása a laboratóriumnak nem ajánlott (10).
- A rasszra történő átszámítás módja a leleten megjegyzésben adható meg. Fekete rassz esetén, a nagyobb izomtömeg miatt, a laboratórium által megadott eGFR értéket 1,21-gyel kell szorozni. Mivel hazánkban ez ritkán szükséges, javasolt, hogy a fenti korrekciót a rassz ismeretében a klinikus végezze el.
- Amennyiben az eGFR értéke nagyobb, mint $60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$, a számszerű érték helyett a leleten az $eGFR > 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ megjelölés szerepeljen.

Az MDRD képletet ugyanis kizárólag vesebetegek vizsgálata alapján határozták meg. Normális vagy enyhén csökkent GFR esetén a képlet pontatlan. Ezért vesebetegség gyanúja esetén ilyenkor egyéb módszer (izotóp vagy kreatinin clearance, cystatin C vizsgálata) alkalmazása javasolt.

- Az eGFR $60\text{-}90 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ értéke még nem biztos jele a CKD-nak, amennyiben nincs más erre utaló klinikai tünet vagy diagnosztikai jel.
- A $GFR > 90 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ esetén a vizelet fehérjéinek ultraszenzitív meghatározása nyújtja a legjobb eredményt a tünetmentes CKD felismerésére.
- Betegek monitorozása esetén, a Scr meghatározás eltérő módszerei miatt, a vizsgálatot és így az eGFR meghatározást is célszerű mindig ugyanabban a laboratóriumban végeztetni.
- A laboratórium felelőssége, hogy a klinikus kollegákat írásban (pl. körlevél, tájékoztató, internet) tájékoztassa az eGFR számítás módjáról és a Scr módszerfüggőségéből adódó potenciális hibaforrásairól, valamint az eGFR alkalmazhatóságának korlátairól és az ezzel kapcsolatos további teendőkről. Ehhez nyújt segítséget az MLDT-MANET orvosoknak szóló hivatalos tájékoztató kiadványa is (www.mldt.hu és www.nephrologia.hu).

A meghatározás pontatlansága miatt mikor nem javasolt az eGFR alkalmazása?

1. Akut veseelégtelenség.
Teendő: gyanú esetén sürgős nephrológiai beutalás.
2. Hypervolaemiás, oedemas állapotok (pl. szívelégtelenség, nephrosis, terhesség): alacsony Scr miatt fals magas eGFR.
Teendő: oedema megszüntetése után Scr ismétlése. Terhességben a Scr felső határa $70 \mu\text{mol/l}$.
3. Hypovolaemias állapotok (pl. szomjazás, dehidráció): magas Scr miatt fals alacsony eGFR.
Teendő: Scr ismétlése rehidrációt követően.
4. Izomvesztéssel járó állapotok (pl. amputáció, súlyos alultápláltság, paraparesis): alacsony Scr miatt fals magas eGFR.
Teendő: clearance vizsgálatok vagy cystatin C meghatározása.

Hogyan értékelendő az eGFR eredménye, mik a teendők az egyes esetekben?

eGFR $> 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$: jelentős vesefunkció romlás nincs

Teendő: vesekárosodásra utaló egyéb jel (proteinuria, haematuria, rendellenes vese ultrahang) keresése; amennyiben ez nem észlelhető, az eGFR ismétlése évente.

CKD gyanúja esetén nephrológiai konzílium kérése, a vesefunkció pontosabb megítélésére és követésére clearance vizsgálat vagy cystatin C meghatározás végzése.

eGFR $30\text{-}59 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$: mérsékelt veseelégtelenség

CKD biztos, egyéb jel hiányában is, ha 3 hónapon túl is fennáll.

A kardiovaszkuláris betegségek önálló, súlyos rizikótényezője.

Teendő: nephrológiai konzílium kérése, javaslata alapján a CKD progressziójának csökkentése, szövődményeinek kezelése, az eGFR kontrollja legalább félévente.

eGFR 15-29 ml/perc/1,73 m² : súlyos veseelégtelenség

A végstádiumú veseelégtelenségbe való átmenet nem megállítható.

Teendő: a beteg rendszeres nephrológiai gondozásra szorul, a korábbi feladatokon túl fel kell készülni a vesepótló kezelésre is, legalább 3 havonta szükséges eGFR kontroll.

eGFR<15 ml/perc/1,73 m² : végstádiumú veseelégtelenség

Vesepótló kezelés elkezdése mérlegelendő.

Teendő: szoros, 1-3 havonta történő nephrológiai gondozás, ennek során eGFR meghatározás is. Vesepótló kezelés elkezdése klinikai tünetektől függően diabetes nephropathiában általában 10-15 ml/perc/1,73m², egyéb betegekben 8-12 ml/perc/1,73m² esetén indokolt. Dializált betegben az eGFR nem alkalmas a maradék vesefunkció megítélésére.

Irodalom:

1. Javaslát a vesefunkció laboratóriumi vizsgálatára felnőttekben. Nephrológiai Útmutató *Szerk:* Túri S., Mátyus J., Kiss I., Kárpáti I. Medition 2005; 5-9.
2. Lamb E J: Challenging time in renal medicine. Ann. Clin. Biochem 2005; 42:318-320.
3. Lamb E J, Wood J *et al*: Susceptibility of eGFR to variations in creatinine methodology. Ann. Clin. Biochem 2005; 42: 11-18.
4. Froissart M.C: The New Mayo Clinic Equation for eGFR. Ann. Internal Med.2005; 142:679.
5. UK NEQAS javaslatai az eGFR Scr módszer-függő számítására: www.ukneqas.org.uk
6. Burden R, Tomson C: Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guideline. Clin.Med. 2005; 5: 635-42. www.renal.org/CKDguide/full/UKCKDfull.pdf
7. National Kidney Foundation, USA K/DOQI útmutatója: Centers for Medicare and Medical services (CMS~OEP): CMS-2728, ESRD program, 2005. május
8. National Kidney Disease Education Program, Suggestions for Laboratories www.nkdep.nih.gov/resources/laboratory_reporting.htm
9. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J. *et al.* for the National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. 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.
10. Schwartz képlet és eGFR kalkulátor (NB: ID-MS-re visszavezethető kreatininre nem validált!): http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/gfr_children.htm

Kiadásért felelős:

Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság és a Magyar Nephrológiai Társaság

A Tájékoztató szerzői:

Dr. Mátyus János¹, Dr. Oláh Anna², Dr. Fodor Bertalan², Prof. Nagy Judit¹, Prof. Túri Sándor¹, Prof. Horváth Andrea Rita²

Szponzor: Az útmutató a MANET¹ és az MLDT² támogatásával készült.

Kiadás ideje: 2007. január 30.

Érvényesség: 2009. január 30.

(Amennyiben időközben új bizonyítékok jelennek meg a szakirodalomban, az útmutató frissítését a MANET és MLDT biztosítja).