

Ajánlás a számított GFR és az albuminuria, proteinuria vizsgálatára laboratóriumi szakemberek számára

dr. V. Oláh Anna¹, dr. Kappelmayer János¹, dr. Nagy Judit², dr. Mátyus János³
 Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum ¹Laboratóriumi Medicina Intézet ³I. Belklinika, Debrecen, ²Pécsi Tudományegyetem ÁOK II. Belklinika Pécs

Elfogadta: Szakmai Kollégium Nephrologia és Dialízis Tagozat Tanácsadó Testület, MLDT Nephrologiai Munkabizottság

Háttér: Az elmúlt évek nagy epidemiológiai vizsgálatai egyértelműen igazolták, hogy az idült vesebetegség (chronic kidney disease; CKD) igen jelentős népegészségügyi problémává vált, amely a fejlett országokban a népesség 10-14%-át érinti (1). A betegek felében a glomerulus filtrációs ráta (GFR) 60 ml/p alatti, de alig 1-2%-uk tartozik a legsúlyosabb, végstádiumú veseelégtelen csoportba. Ennek oka a jelentősen felgyorsult atherosclerosis és arteriosclerosis, mely miatt a betegek többsége meghal, mielőtt még a vesepótló kezelés szükségessé válna. A hazai laboratóriumok többsége ma már automatikusan megadja a 4-változós MDRD-175 formulával becsült GFR-t (eGFR), mely lehetővé teszi a betegség előrehaladottabb stádiumainak felismerését (2-5), azonban indokolt lenne az enyhén csökkent GFR pontos ismerete is. A CKD kezdeti szakaszában a kórkép diagnózisát legtöbbször a kóros mértékű fehérjevizelés fennállása bizonyítja (6). A nagy epidemiológiai vizsgálatok összevont elemzése alapján módosított kombinált eGFR-albuminuria beosztás (7) a CKD prognózisának sokkal jobb becslését biztosítja, mint az eredeti, csupán eGFR alapú beosztás (6). Ezért a vesebetegség és a kardiovaszkuláris kockázat becsléséhez az eGFR mellett nélkülözhetetlen a proteinuria ill. albuminuria megbízható vizsgálata is. Fentiek indokolják a korábbi hazai ajánlások módosítását. Ez az ajánlás a laboratóriumi szakembereknek szóló korábbi irányelv (4) helyére lép.

1. sz. táblázat: CKD kombinált GFR-proteinuria alapú beosztása és az egyes kategóriák rizikója a kedvezőtlen vesekimenetek és kardiovaszkuláris halálozás szempontjából (módosítva 6. ref.)

		Proteinuria stádium, módszer, mg/mmol			
		Normoalbuminuria ACR <3	Mikroalbuminuria ACR 3-30	Proteinuria TPCR 45-350	Nephrotikus proteinuria TPCR >350
GFR stádium ml/ min/ 1.73m ²	magas / normális >90	alacsony	mérsékelt	nagy	igen nagy
	enyhén csökkent 60-89	alacsony	mérsékelt	nagy	igen nagy
	mérsékelt VE 45-59	mérsékelt	nagy	igen nagy	igen nagy
	középsúlyos VE 30-44	nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy
	súlyos veseelégt. 15-29	igen nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy
	végstádiumú VE <15	igen nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy

Javaslatok

1. Felnőttek (>18 év) serum kreatinin (Scr) vizsgálatának kérésekor a laboratóriumok a Scr értéken túl automatikusan adják meg a eGFR értékét. A számítást a mért Scr, a beküldő lapon szereplő életkor és nem alapján a CKD-EPI képlettel kell megadni, az alábbiak szerint:

$$\begin{aligned} \text{Nők, ha Scr} < 62 \text{ } \mu\text{mol/L; eGFR} &= 144 \times (\text{Scr}/61.6)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{kor}} \\ \text{Nők, ha Scr} \geq 62 \text{ } \mu\text{mol/L; eGFR} &= 144 \times (\text{Scr}/61.6)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{kor}} \\ \text{Férfi, Scr} < 80 \text{ } \mu\text{mol/L; eGFR} &= 141 \times (\text{Scr}/79.2)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{kor}} \\ \text{Férfi, Scr} \geq 80 \text{ } \mu\text{mol/L; eGFR} &= 141 \times (\text{Scr}/79.2)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{kor}} \end{aligned}$$

2. A jelenlegi 4v MDRD-175 formulárról a CKD-EPI-re való áttérést 2012.12.31-ig kell megvalósítani. Az áttérésről tájékoztatni kell a felhasználó klinikusokat. Amennyiben a laboratórium eddig numerikusan megadta a 60 feletti GFR értékeket is, akkor az eredményközlő lapon megfontolandó az eGFR v. GFR helyett az eGFR-EPI vagy GFR-EPI elnevezések alkalmazása.

3. A GFR-EPI 90 ml/perc alatt adható meg pontosan, e felett a leletben a eGFR > 90 ml/perc/1,73m² jelölés ajánlott. Az eGFR-t a laboratórium egész számként, ml/perc/1,73 m² adja meg, amely már a testfelszínre korrigált GFR érték.

4. A laboratóriumok számára az IDMS-re kalibrált kreatinin módszer alkalmazása javasolt.

5. Az albumin ill. protein ürítés pontos megítélése érdekében szükséges, hogy a laboratóriumok ezen vizsgálatok kérésekor automatikusan mérjék meg a vizelet kreatinin koncentrációját is, és adják meg az ezekből számított albumin:kreatinin hányadost (ACR) és totál protein:kreatinin hányadost (TPCR) mg/mmol egységben, egész számra kerekítve.

6. Az ACR és TPCR vizsgálatára leginkább a reggeli első vizeletmintából történő meghatározás javasolt. A vizelet 24 órás gyűjtése a mindennapi gyakorlatban rendszerint szükségtelen. A 24 órás mintából történt meghatározás lehetővé teszi a napi ürített albumin ill. protein meghatározása mellett a gyűjtés pontosságának (napi kreatinin ürítés) ellenőrzését. Mikroalbuminuria tartományában (3 < ACR < 30 mg/mmol, 15 < TPCR < 45 mg/mmol) az ACR alkalmazása javasolt (érzékenyebb), míg proteinuria (makroalbuminuria: ACR >30 mg/mmol, TPCR >45 mg/mmol) esetén a TPCR használata javasolt (megbízhatóbb és lényegesen olcsóbb).

7. A laboratóriumok számára a nagy érzékenységű, általában immunturbidimetriás vizelet albumin reagensek javasolhatók. Az albuminspecifikus tesztsíkok az albuminuria fokának meghatározására nem elég érzékenyek.

8. A vizelet fehérje meghatározáshoz szintén nagy érzékenységű, széles mérési tartományú reagenseket javaslunk. Vizeletnél nem alkalmazható a szérum fehérje reagens (pl. Biuret). A jó módszer alapja a nemzetközi referens anyagra visszavezethető kalibrátor.

Indoklás

A régi eGFR formulák 2006-ban érvényüket veszítették a kreatinin módszerek standardizációjával (8-9). Azóta a nemzetközi ajánlások az IDMS-sel kalibrált szérumszintű kreatininból a 4v MDRD-175 formulával számolt eGFR megadását javasolták (10-14). Az MDRD formulát kizárólag vesebetegek vizsgálatából állapították meg, emiatt a GFR becslés bizonytalansága 60 ml/perc/1,73m² fölött nő. Ezért a legtöbb laboratórium az eGFR-t csak 60 ml/perc/1,73m² alatt adta meg numerikusan, ugyanakkor gyakorló orvosoknak szükséges lenne az e feletti értékek konkrét ismerete is. A problémára a megoldást egy 2009. évi epidemiológiai tanulmány hozta, amely 8000-nél több beteg adatával validálta a CKD-EPI formulát (15-16). Ez a képlet amellelt, hogy krónikus vesebetegekben jól korrelál az MDRD-175 GFR-rel, a normálhoz közeli vesefunkciónál jobban közelíti a standard módszerrel kapott GFR-t, mint az ebben a tartományban lefelé torzító MDRD képlet. Mivel az EPI GFR korrigálja az MDRD képlet alábecslését a normálhoz közeli kreatininnél, 1~2 %-kal csökkenhet a CKD-ba sorolt esetek száma. A MDRD-hez hasonlóan a CKD EPI sem alkalmazható 18 éves kor alatt. A testhossz ismeretében a gyermeknefrológusoknak javasolható a Schwartz képlet három új korfüggő változata a kreatinin módszer figyelembe vételével (17).

A CKD betegek felében a betegség diagnózisát a kóros albuminuria ill. proteinuria megléte alapján állíthatjuk fel. Az albuminuria ill. proteinuria mértéke a beszűkült vesefunkciójú betegek esetében is alapvető fontosságú a vesebetegség progressziójának és a kardiovaszkuláris veszélyeztetettség mértékének meghatározásában (*lásd 1. sz. táblázat*). Mindezek szükségessé teszik megbízható, pontos mérését ambuláns körülmények között (18,19). Hazánkban jelenleg leggyakrabban alkalmazott mérés, az egyszeri vizeletminta albumin vagy protein koncentrációjának vizsgálata, a vizelet tesztesík vizsgálatához hasonlóan a minta koncentrációjától függően jelentős hibát eredményezhet. Ezen hiba jelentősen csökkenthető a minta kreatinin tartalmára történő korrigálással. Az egyszeri (lehetőleg reggeli első) vizeletminta ACR ill. TPCR vizsgálata ambuláns esetekben sokkal könnyebben kivitelezhető és pontosabb eredményt ad, mint a 24 órás vizeletgyűjtés, ezért a nagy nemzetközi ajánlásokban kizárólag ezek megadását javasolják (10-15). Bár az ACR érzékenyebb a csekély mértékű albuminuria kimutatásában, ez az előny elsősorban a normális-magas (napi 10-30 mg) tartományban mutatkozik, ahol a rizikó emelkedése még nem jelentős. Ugyanakkor a klinikailag jelentős proteinuria esetén az ACR érzékenysége kisebb, mint a TPCR-é (20), így összességében a TPCR ugyanolyan jól jelzi a vese és kardiovaszkuláris kimenetelt, mint az ACR (21). Bár elméletileg az ACR pontosabb, hisz megfelelő standard is rendelkezésre áll, a hazai laboratóriumok között egy 2007-es felmérés szerint lényegesen nagyobb eltérés volt a vizelet albumin koncentrációk, mint a protein koncentrációk esetében. Lényeges szempont az is, hogy az ACR meghatározás lényegesen (6-8-szor) drágább, melyet tovább növel, ha a mintát hígítani kell a 0,5 g/l feletti tartományban. Még jelentősebb albuminuria (> 3 g/l) esetén a vizsgálat fals negatív is lehet. Fentiek miatt azt javasoljuk, hogy mikroalbuminuria gyanúja ill. követése esetében az ACR, míg ezt meghaladó albuminuria, proteinuria gyanúja ill. követése esetében a TPCR vizsgálatot alkalmazzuk. Az albuminuria ill. proteinuria osztályozására a hagyományos klasszifikáció és elnevezések megtartását javasoljuk (*lásd 2. táblázat*).

2. táblázat: Az albuminuria és proteinuria osztályozása.

	Vizelet tesztcsík	TPCR mg/mmol	Vizelet fehérje ürítés mg/24ó	ACR mg/mmol	Vizelet albumin ürítés mg/24 ó
Normoalbuminuria	negatív	< 15	< 150	< 3,0 *	< 30
Mikroalbuminuria	negatív „trace”	<15 15-45	<150 150-450	3-30 *	30-300
Proteinuria jelentős nephrotikus	1+ 2+ 3+	> 45 >100 > 350	> 450 > 1000 > 3500	> 30 >70	> 300 >700

Reggeli első vizeletminta ACR és TPCR ill. a napi albumin és fehérje ürítés értékei 24 óras gyűjtött vizeletben (napi 1500 ml vizelettel és 10 mmol kreatinin ürítéssel számolva). *Ezen értékek kissé módosulhatnak a teszt módszer leírása alapján ill. nemek szerint is.

Irodalom

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA. 2007; 298: 2038-47.
2. Javaslat a vesefunkció laboratóriumi vizsgálatára felnőttekben. Nephrológiai Útmutató Szerk: Túri S., Mátyus J., Kiss I., Kárpáti I. Meditio 2005; 5-9.
3. Mátyus J., V. Oláh A., Ujhelyi L. és mtsai: Az idült vesebetegség epidémiája szükségessé teszi a glomerulus filtrációs ráta számítását. Orv Hetil 2008; 149: 78-82.
4. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a számított GFR (eGFR) bevezetésével kapcsolatos ismeretekről, útmutató laboratóriumi szakemberek számára. Egészségügyi Közlöny 2009; 59 (21): 3398-3402.
5. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a számított GFR (eGFR) bevezetésével kapcsolatos ismeretekről, útmutató háziorvosok és szakrendelések (diabetes, hypertonia, kardiológia, urológia) számára Eü Közlöny 2009; 59(21): 3402-3405.
6. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(S1): S1-S266.
7. Levey AS., de Jong PE., Coresh J. et al: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies conference report. Kidney Int 2011; 80:17-28.
8. Lamb EJ, Wood J et al: Susceptibility of eGFR to variations in creatinine methodology. Ann Clin Biochem 2005; 42:11-18.
9. Oláh A, Fodor B, Horváth A: A szérum kreatinin meghatározás kihívásai és korlátai. Orvosi Hetilap 2008; 149; 317-323.
10. Chronic kidney disease (CKD) management in general practice. Kidney Health Australia. Melbourne 2007.
11. National Institute of Health and Clinical Excellence: Chronic kidney disease. Early identification and management in adults in primary and secondary care. 2008. www.nice.org.uk
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Diagnosis and management of chronic kidney disease. 2008. www.sign.ac.uk

13. Levin A., Hemmelgarn B., Culeton B. et al: Guidelines for the management of chronic kidney disease. CMAJ 2008; 179: 1154-62.
14. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008.
15. Levey AS: New equation for GFR, Ann Intern Med 2009; 150; 604-12.
16. Florkowsky CM, Chew-Harris J SC: Methods of estimating GFR-different equations including CKD-EPI. Clin Biochem Rev 2011; 32; 75-79.
17. Schwartz képlet:http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/gfr_children.htm
18. Lamb EJ, Mackenzie F, Stevens PE: How should proteinuria be detected and measured? Annals of Clin Biochem 2009; 46; 205-217.
19. V. Oláh A., Mátyus J., Sárkány E és mtsai: Új irányzatok a proteinuria és albuminuria diagnosztikájában. Orv Hetil 2010; 151: 864-869.
20. Methven S, Macgregor MS, Traynor JP et al: Assessing proteinuria in chronic kidney disease: protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio. Nephrol. Dial. Transplant. 2010;25:2991-2996.
21. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP et al. Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of patients outcomes in CKD. Am. J. Kidney Dis. 2011; 57: 21-28.

A szakmai irányelv érvényességi ideje: 2012.12.31.