

SZAKMAI IRÁNYELVEK

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

V. OLÁH Anna¹, KAPPELMAYER János¹, NAGY Judit², MÁTYUS János³¹Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen²Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs³Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen**Elfogadta:** Szakmai Kollégium Nephrologia és Dialízis Tagozat Tanácsadó Testület, MLDT Nephrologiai Munkabizottság
A szakmai irányelv érvényességi ideje: 2012. december 31.

Háttér

Az elmúlt évek nagy epidemiológiai vizsgálataiban 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 glomerulusfiltrációs ráta (GFR) 60 ml/perc alatti, de alig 1-2%-uk tartozik a legsúlyosabb, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő csoportba. Ennek oka a jelentősen felgyorsult atherosclerosis és arteriosclerosis, ami miatt a betegek többsége meghal, mielőtt a vesepótló kezelés szükségessé válna. A hazai laboratóriumok többsége ma már automatikusan megadja a négyváltozós (4v) MDRD-175 formulával becsült GFR-t (eGFR), amely 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 a legtöbbször a kóros mértékű fehérjevizelés bizonyítja (6). A nagy epidemiológiai vizsgálatok eredményeinek összevont elemzése alapján módosított kombinált eGFR-albuminuria-beosztás (7) a CKD prognózisának sokkal jobb becsülését biztosítja, mint az eredeti, csupán eGFR-alapú beosztás (6). Ezért a vesebetegség és a cardiovascularis kockázat becsüléséhez az eGFR mellett nélkülözhetetlen a proteinuria, illetve albuminuria megbízható vizsgálata is. A fentiek indokolják a korábbi hazai ajánlások módosítását. Ez az ajánlás a laboratóriumi szakembereknek szóló korábbi irányelv (4) helyére lép.

Javaslatok

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

Nők, ha a Scr ≤62 μmol/l:

$$eGFR=144x(Scr/61,6)^{-0,329}x(0,993)^{kor}$$

Nők, ha a Scr >62 μmol/l:

$$eGFR=144x(Scr/61,6)^{-1,209}x(0,993)^{kor}$$

Férfiak, ha a Scr ≤80 μmol/l:

$$eGFR=141x(Scr/79,2)^{-0,411}x(0,993)^{kor}$$

Férfiak, ha a Scr >80 μmol/l:

$$eGFR=141x(Scr/79,2)^{-1,209}x(0,993)^{kor}$$

- A jelenlegi 4v MDRD-175 formuláról a CKD-EPI-re való áttérést 2012. december 31-éig 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.
- A GFR-EPI 90 ml/perc alatt adható meg pontosan, e felett a leletben az eGFR >90 ml/perc/1,73 m² jelölés ajánlott. Az eGFR-t a laboratórium egész számként, ml/perc/1,73 m² értéként adja meg, amely már a testfelszínre korrigált GFR-érték.
- A laboratóriumok számára az IDMS-re kalibrált kreatininmódszer alkalmazása javasolt.
- Az albumin-, illetve proteinürítés pontos megítélése érdekében szükséges, hogy a laboratóriumok e vizsgálatok kérésekor automatikusan mérjék meg a vizelet kreatininkoncentrációját is, és adják meg az ezekből számított albumin:kreatinin hányadost (ACR) és totálprotein:kreatinin hányadost (TPCR) mg/mmol egységben, egész számra kerekítve.
- Az ACR és TPCR vizsgálatára a 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, illetve protein meghatározása mellett a gyűjtés pontosságának (napi kreatinürítés) ellenőrzését. Microalbuminuria tartományában (3 < ACR < 30 mg/mmol, 15 < TPCR < 45 mg/mmol) az ACR alkalmazása javasolt (érzékenyebb), míg proteinuria (macroalbuminuria: ACR >30 mg/mmol, TPCR >45 mg/mmol) ese-

- tén a TPCR használata javasolt (megbízhatóbb és lényegesen olcsóbb).
- A laboratóriumok számára a nagy érzékenységű, általában immunturbidimetriás vizeletalbumin-reagensek javasolhatók. Az albuminspecifikus tesztszettek az albuminuria fokának meghatározására nem elég érzékenyek.
 - A vizeletfehérje-meghatározáshoz szintén a nagy érzékenységű, széles mérési tartományú reagenset javasoljuk. Vizelet esetében nem alkalmazható a szérumfehérje-reagens (például Biuret). A jó módszer alapja a nemzetközi referensanyagra visszavezethető kalibrátor.

Indoklás

A régi eGFR-formulák 2006-ban érvényüket veszítették a kreatininmódszerek standardizációjával (8, 9). Azóta a nemzetközi ajánlásokban az IDMS-sel kalibrált szérumkreatininből 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/1,73 m² fölött nő. Ezért a legtöbb laboratórium az eGFR-t csak 60 ml/perc/1,73 m² 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, amellyel, hogy krónikus vesebetegekben jól korrelál az MDRD-175 GFR-rel, a normálshoz közeli vese-funkciónál 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 normálshoz közeli kreatininszintnél, 1-2%-kal csökkenhet a CKD-ba sorolt esetek száma. Az 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 kreatininmódszer figyelembevételével (17).

A CKD betegek felében a betegség diagnózisát a kóros albuminuria, illetve proteinuria alapján állíthatjuk fel. Az albuminuria, illetve proteinuria mértéke a beszűkült vese-funkciójú betegek esetében is alapvető fontosságú a vesebetegség progressziójának és a cardiovascularis veszélyeztetettség mértékének meghatározásában (1. táblázat). Mindezek szükségessé teszik megbízható, pontos mérését ambuláns körülmények között (18, 19). Hazánkban jelenleg a leggyakrabban alkalmazott teszt, az egyszeri vizeletminta albumin- vagy proteinkoncentrációjának vizsgálata, hasonlóan a vizeleteszteszék vizsgálatához, a minta koncentráltóságától függően jelentős hibát eredményezhet. Ezen hiba jelentősen csökkenthető a minta kreatinintartalmára történő korrigálással. Az egyszeri (lehetőleg reggeli első) vizeletminta ACR, illetve TPCR vizsgálata ambuláns esetekben sokkal könnyebben kivitelezhető és pontosabb eredményt ad, mint a 24 órás vizeletgyűjtés, ezért

1. táblázat. CKD kombinált GFR-proteinuria alapú beosztása és az egyes kategóriák rizikója a kedvezőtlen vese-kimenetek és cardiovascularis halálozás szempontjából (6, módosítva)

		Proteinuriastádium, módszer, mg/mmol			
		Normoalbuminuria, ACR <3	Microalbuminuria, ACR 3–30	Proteinuria, TPCR 45–350	Nephroticus proteinuria, TPCR >350
(GFR-stádium ml/perc/ 1,73 m ²)	magas/normális >90, 1. stádium	alacsony	mérsékelt	nagy	igen nagy
	enyhén csökkent 60–89, 2. stádium	alacsony	mérsékelt	nagy	igen nagy
	mérsékelt VE 45–59, 3.a stádium	mérsékelt	nagy	igen nagy	igen nagy
	középsúlyos VE 30–44, 3.b stádium	nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy
	súlyos veseelégtelenség 15–29, 4. stádium	igen nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy
	végstádiumú VE <15, 5. stádium	igen nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy

2. táblázat. Az albuminuria és proteinuria osztályozása

	Vizeleteszteszék	TPCR mg/mmol	Vizeletfehérje-ürítés mg/24 óra	ACR mg/mmol	Vizeletalbumin-ürítés mg/24 óra
Normoalbuminuria	negatív	<15	<150	<3,0*	<30
Microalbuminuria	negatív „trace”	<15 15–45	<150 150–450	3–30*	30–300
Proteinuria	1+	>45	>450	>30	>300
jelentős	2+	>100	>1000	>70	>700
nephroticus	3+	>350	>3500		

Reggeli első vizeletminta ACR- és TPCR-, illetve a napi albumin- és fehérjeürítés értékei 24 órás gyűjtött vizeletben (napi 1500 ml vizelettel és 10 mmol kreatininürítéssel számolva). *Ezen értékek kissé módosulhatnak a tesztmódszer leírása alapján, illetve nemek szerint is.

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 cardiovascularis kimenetelt, mint az ACR (21). Bár elméletileg az ACR pontosabb, hiszen megfelelő standard is rendelkezésre áll, egy 2007-es felmérés szerint a hazai laboratóriumok között lényegesen nagyobb eltérés volt a vizeletalbumin-

koncentrációk, mint a proteinkoncentrációk esetében. Lényeges szempont az is, hogy az ACR-meghatározás sokkal (6-8-szor) drágább, amelyet 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. A fentiek miatt azt javasoljuk, hogy microalbuminuria gyanúja, illetve követése esetében az ACR-, míg ezt meghaladó albuminuria, proteinuria gyanúja, illetve követése esetében a TPCR-vizsgálatot alkalmazzuk. Az albuminuria, illetve proteinuria osztályozására a hagyományos klasszifikáció és elnevezések megtartását javasoljuk (2. táblázat).

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: Türi S, Mátyus J, Kiss I, Kárpáti I. Budapest: Medition Kiadó; 2005. p. 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):3398-402.
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):3402-5.
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;42:11-8.
9. Oláh A, Fodor B, Horváth A. A szérum kreatinin meghatározás kihívásai és korlátai. *Orv Hetil* 2008;149:317-23.
10. Chronic kidney disease (CKD) management in general practice. Melbourne: Kidney Health Australia; 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, Cullerton 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 JSC. Methods of estimating GFR-different equations including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev* 2011;32:75-9.
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;46:205-17.
19. V. Oláh A, Mátyus J, Sárkány E. és mtsai. Új irányzatok a proteinuria és albuminuria diagnosztikájában. *Orv Hetil* 2010;151:864-9.
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;25:2991-6.
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;57:21-8.