

# Krooniline neeruhaigus – eGFR tähtsus

Katrin Reimand  
Tartu Ülikooli Kliinikum, Ühendlabor  
Eesti Arstide Päevad  
30. märts 2012

# Sissejuhatus

- Spetsiifiliste sümptomite puudumise tõttu jääb krooniline neeruhaigus sageli diagnoosimata või diagnoositakse hilises faasis
- Jõupingutused kogu maailmas suunatud kroonilise neeruhaiguse varasemaks avastamiseks
- Soovitatakse kaht peamist testi kroonilise neeruhaiguse varasemaks avastamiseks:
  - eGFR – hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (estimated glomerular filtration rate) (täiskasvanutel MDRD valemi järgi arvutatuna, lastel Schwartz`i ja Counahan-Barratt`i valemid)
  - U-Alb/U-Crea (mikroalbuminuuria määramine)

# Kroonilise neeruhaiguse staadiumid (2002)

St.	Kirjeldus	GFR ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Metaboolsed tagajärjed
1	Neerukahjustus norm. GFR-ga	≥90	Hüpertensioon sagedasem
2	Neerukahjustus kergelt vähenenud GFR-ga	60-89	Hüpertensioon sage, PTH hakkab suurenema
3	Mõõdukalt vähenenud GFR	30-59	Hüpertensioon sage, Ca absorptsioon väheneb, PTH suurenenud, fosfaadi ekskretsioon väheneb, malnutritsioon, vasaku vatsakese hüpertroofia algus, aneemia algus
4	Tunduvalt vähenenud GFR	15-29	Kõik eelnev enam väljendunud + Tg sisalduse suurenemine, hüperfosfateemia, metaboolne atsidoos, hüperkaleemia tendents, libiido vähenemine
5	Neerupuudulikkus	<15	Kõik eelnev enam väljendunud + Na retentsioon ja südamepuudulikkus, anoreksia, oksendamine, nahasügelus

# Kreatiniin kui GFR marker

- Kreatiniini tuntakse hea glomerulaarfiltratsiooni markerina üle 70 aasta (Rehberg, 1926).
- Kreatiniin ei ole ideaalne GFR marker kuna:
  - on mõjutatud ea, soo, füüsilise aktiivsuse, mõningate ravimite, lihasmassi suuruse, toitumuse, tarvitatava toidu (liha) poolt
  - analüütilised mõjutused (näit. kõrge bilirubiini segav mõju)
  - ainult seerumi/plasma kreatiniini määramise puhul jäävad diagnoosimata ~pooled 3. staadiumiga (GFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) patsiendid, kuna kreatiniini väärtus hakkab ületama referentsväärtuse ülemist piiri alles siis, kui neerufunktsioon on langenud juba poole võrra
- Ainult kreatiniini määramine võib olla eksitav (eriti väikese lihasmassiga isikutel)!
- Normaalne kreatiniini väärtus ei pruugi tähendada normaalset neerufunktsiooni!



# Kliirensmeetodid

- GFR-i võib määrata invasiivsete protseduuride abil, näit. inuliini kliirens, ioheksooli kliirens,  $^{125}\text{I}$ -iotalamaadi kliirens või  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA kliirens. Need protseduurid on aga keerukad, aeganõudvad ning seotud teatava riskiga patsiendile.
- Kuna kreatiiniini produtseeritakse endogeenselt konstantse kiirusega on laialdaselt kasutatud GFR markerina kreatiiniini kliirensit:
  - vajalik koguda ööpäevane uriin: tülikas patsiendile ja personaliile ning sageli eksitakse uriini koguse mõõtmisel!
  - suur päevadevaheline bioloogiline variatsioon (>25%)
  - kreatiiniini kliirens ületab inuliini kliirensit 10-40% võrra normis neerufunktsiooni puhul, GFR vähenedes võib kreatiiniini kliirens ületada inuliini kliirensit peaaegu 2 korda

# Hinnanguline glomerulaarfiltratsioonikiirus (eGFR)

- Matemaatiline seos kreatiniini ja GFR vahel paraneb kui kasutada korrektsiooni faktorite suhtes, mis muudavad nimetatud seose mittelinearseks
- Seetõttu on välja töötatud kreatiniini määramisel põhinevad valemid, mis võtavad arvesse patsiendi ea, soo, rassi ning mõnikord ka kehakaalu
- Erinevaid valemmeid on >25
- Ajaoliselt vanim ning enimkasutatuid on Cockcroft-Gault`i valem (1976)
- Soovituslik: MDRD valem

# Cockcroft-Gault'i valem

•  $\text{GFR (ml/min)} =$   
 $[(140 - \text{vanus}) \times$   
 $\text{kaal (kg)} /$   
 $(0,814 \times \text{seerumi/plasma kreatiniin}$   
 $(\mu\text{mol/L})] \times$   
 $0,85$  kui patsient on naine



# MDRD valem

- Valem töötati välja 1628 patsiendil MDRD uuringust (Modification of Diet in Renal Disease, 1999).

- $GFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} =$   
 $175 \times [\text{seerumi/plasma kreatiniin (umol/L)} \times 0,011312]^{-1,154}$   
 $\times$   
 $[\text{vanus}]^{-0,203} \times$   
 $[0,742 \text{ kui patsient on naine}] \times$   
 $[1,210 \text{ kui patsient kuulub musta rassi}]$

Valideeritud suurel populatsioonil, mis hõlmas erinevate rasside esindajaid; ei vaja kehakaalu; valideeritud  $^{125}\text{I}$ -iotalamaadi kliirensi suhtes; korrigeeritud kehapindala kohta.

# MDRD valem

- Viimasel kümnendil on maailmapraktikas rutiinne eGFR väljastamine koos iga seerumi/plasma kreatiiniinimääramisega (kreatiiniinimääramismeetod peab olema jälgitav kuni rahvusvaheliselt aktsepteeritud referentsmeetodini - IDMS) täiskasvanutel arvutatuna MDRD-valemi järgi saanud kuldseks standardiks.
- Kahjuks on MDRD-eGFR ideaalne ainult juhul, kui populatsioon on homogeenne ja lähedane algsele uuritavate rühmale.
- MDRD valem töötati välja krooniliste neeruhaigete grupil ning seetõttu süstemaatiliselt alahindab GFR kõrgete väärtuste puhul.

- Koos iga kreatiniini määramisega seerumis/plasmas peavad laborid väljastama ka eGFR
- Kasutada neljaparametrilist MDRD valemit, kusjuures kreatiniini määramismeetod peab olema standardiseeritud ja jälgitav kuni rahvusvaheliselt aktsepteeritud referentsmeetodini (IDMS)
- Interpreteerida eGFR väärtusi  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ettevaatusega, arvestades, et eGFR muutub ebatäpsemaks tõelise GFR suurenedes
- Soovitada patsientidel mitte süüa liha 12 tundi enne proovi andmist eGFR määramiseks. Analüüs tuleks teostada 12 tunni jooksul alates proovivõtust.
- eGFR tulemus  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  patsiendil, kellel pole varem eGFR määratud, tuleb kinnitada korduva testiga kahe nädala jooksul, et välistada ägedad GFR muutuse põhjused
- Kroonilise neeruhaiguse progressiooniks lugeda eGFR vähenemist  $> 5 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ühe aasta jooksul või  $> 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$  viie aasta jooksul

*NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) clinical guideline 73, september 2008; [www.nice.org.uk/CG073fullguideline](http://www.nice.org.uk/CG073fullguideline)*

# CKD-EPI valem

- Uus trend: MDRD-eGFR asendamine kaheksa eraldi valemiga - CKD-EPI-eGFR (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).
- Töötati välja vältimaks GFR süstemaatilist alahindamist MDRD valemi kasutamisel hea neerufunktsiooniga isikutel. Vähendab valepositiivseid tulemusi – ei panda ebaõigelt kroonilise neeruhaiguse diagnoosi (eeskätt valgesse rassi kuuluvatel naistel).

# CKD-EPI valem

## Must rass

Naine (Crea  $\leq 62 \mu\text{mol/L}$ ) GFR =  $166 \times (\text{Crea}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{vanus}}$

Naine (Crea  $> 62 \mu\text{mol/L}$ ) GFR =  $166 \times (\text{Crea}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{vanus}}$

Mees (Crea  $\leq 80 \mu\text{mol/L}$ ) GFR =  $163 \times (\text{Crea}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{vanus}}$

Mees (Crea  $> 80 \mu\text{mol/L}$ ) GFR =  $163 \times (\text{Crea}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{vanus}}$

## Valge või muu rass

Naine (Crea  $\leq 62 \mu\text{mol/L}$ ) GFR =  $144 \times (\text{Crea}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{vanus}}$

Naine (Crea  $> 62 \mu\text{mol/L}$ ) GFR =  $144 \times (\text{Crea}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{vanus}}$

Mees (Crea  $\leq 80 \mu\text{mol/L}$ ) GFR =  $141 \times (\text{Crea}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{vanus}}$

Mees (Crea  $> 80 \mu\text{mol/L}$ ) GFR =  $141 \times (\text{Crea}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{vanus}}$

# eGFR kitsaskohad

- Iga kreatiniinil põhineva eGFR valemiga kaasnevad mõningad piirangud:
  - valemid on välja töötatud suhteliselt konstantse neerufunktsiooniga patsientide grupil, seetõttu pole nad täpsed kiirelt muutuva GFR puhul (äge neerupuudulikkus)
  - valemid ülehindavad GFR väikese lihasmassiga isikutel (amputatsioonid, kahheksia, paralüüs)
  - eGFR võib olla ebausaldusväärne kõrge või madala kreatiini sisalduse puhul toidus (toidulisandid, taimetoitlus)
  - olukordades, kus on vaja teada väga täpset GFR, näit. keemiaravi, neerufunktsiooni hindamine doonoritel – tuleks kasutada nn. kuldset standardit (inuliini, ioheksooli,  $^{125}\text{I}$ -iotalamaadi või  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA kliirens)

# Tsüstatiin C-I põhinev eGFR

- Mõned laborid (peamiselt Skandinaavias) kasutavad tsüstatiin C-I põhinevaid eGFR valemmeid. Tsüstatiin C on vähem mõjutatud ea, soo ja rassi poolt. Kuhjub organismis kergemini, seetõttu langeb tsüstatiinil põhinev eGFR sageli enne kreatiniinil põhinevat eGFR-i.

# eGFR Tartu Ülikooli Kliinikumis

- eGFR määramist SA TÜ Kliinikumis alustasime oktoobris 2008 pilootprojektiga nefroloogia osakonna statsionaarsetel ja ambulatoorsetel patsientidel
- Alates detsembrist 2008 väljastame MDRD-eGFR koos iga kreatiniini määramisega täiskasvanud patsientidel
- eGFR ei määrata lastel ja juhtudel, kus patsiendi sugu ja/või vanus pole märgitud saatekirjale
- Kreatiniini kliirensite arv oli peaaegu sama aastatel 2008 ja 2009: vastavalt 215 and 191
- Märkimisväärne langus toimus aastal 2010, mil kreatiniini kliirensite arv oli langenud 90-le (võrreldes aastaga 2008 langus 2,4 korda). Praeguseks arv stabiliseerunud.
- Sporaadiline küsitlus nefroloogide ning ka mõningate teiste erialade arstide seas andis ainult positiivse tagasiside