

La refertazione automatica dell'e-GFR

D. Giavarina

Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Ospedale "San Bortolo", Vicenza

Riassunto

Un laboratorio che stia per introdurre nel proprio referto la stima della filtrazione glomerulare sulla base di una formula matematica si trova di fronte ad una mole considerevole di letteratura favorevole e contraria e deve prepararsi a rispondere, sia ai clinici generali e specialisti, sia ai pazienti, sul significato e sulle conseguenze della refertazione di questo parametro. Nonostante che la formula semplificata MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) non fornisca una stima perfetta della GFR, la sua refertazione ha migliorato l'interpretazione clinica di un test consolidato come la creatinina sierica. L'accordo tra laboratorio, medici specialisti e medici di medicina generale sulle modalità di refertazione e sulla conseguente identificazione e trattamento dei pazienti con insufficienza cronica iniziale potrà essere la chiave di volta per una migliore efficienza di questo test diagnostico.

Summary

Automatic reporting of eGFR

Each laboratory that is going to introduce automatic reporting of the estimated glomerular filtration rate (eGFR), can meet a lot of agreeing and disagreeing opinions in the scientific literature. Moreover, it must be ready to respond to an increasing pressure of specialist services and to patients' unnecessary anxiety and harm in terms of getting life insurance and receiving inappropriate treatment. Notwithstanding the simplified MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) equation does not provide a perfect estimate of GFR, the reporting of eGFR has improved the clinical interpretation of an established test as serum creatinine. The agreement among laboratory, specialist physicians, medical practitioners on how to report eGFR and on the consequently identification and treatment of patients with initial chronic kidney disease, will be the keystone for a better efficiency of this diagnostic test.

Introduzione

Da alcuni anni molti Paesi occidentali ed in special modo gli Stati Uniti d'America, hanno aumentato la loro attenzione verso il problema della malattie renali e dell'insufficienza renale cronica (IRC) in particolare. L'analisi epidemiologica di questa patologia rivela un costante aumento sia nell'incidenza che nella prevalenza. Dal 1990 al 2000 negli USA i soggetti affetti da IRC sono più che raddoppiati e complessivamente più di 8 milioni di persone hanno oggi una funzione renale insufficiente¹. Le proiezioni prevedono un ulteriore aumento dei casi ed un rilevante impatto sulla morbilità e mortalità generale per l'associazione con patologie correlate, dal diabete all'ipertensione, alla malattia cardiovascolare. Gli interventi sanitari sembrano non essere efficaci nel prevenire o rallentare questo fenomeno, pur continuando a richiedere nuove risorse per far fronte alla malattia in stadio avanzato.

La rilevanza del problema è tale che alcuni paesi hanno

intrapreso iniziative anche a livello governativo. Tra questi, il National Institutes of Health, l'equivalente del nostro Ministero per la Salute negli Stati Uniti, ha, attivato il *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP)², allo scopo di ridurre la morbilità e la mortalità causata dalle malattie renali e dalle sue complicazioni. Gli obiettivi principali dell'NKDEP sono l'aumento della consapevolezza della gravità della malattia, l'importanza del controllo diagnostico dei pazienti a rischio e l'applicazione di interventi atti a impedire o rallentare la comparsa di IRC. Esistono infatti test diagnostici e terapie economiche ed efficaci, ma sia i test che le terapie non sembrano essere al momento applicate con appropriatezza e adeguatamente.

Per quando riguarda i test diagnostici, grande enfasi è maturata attorno al problema della scarsa sensibilità della creatinina sierica ed ai vantaggi dell'utilizzo della stima della velocità di filtrazione glomerulare (*estimated GFR*, eGFR). Tra le varie formule per il calcolo della filtrazione glome-

regolare, la formula proposta dalla *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)^{3,4}, basata sui livelli sierici di creatinina, età sesso e gruppo etnico, ha riscosso il maggior interesse, poiché riesce a fornire buone stime della GFR senza la necessità di misure antropometriche o di ulteriori analisi.

L'NKDEP "raccomanda fortemente i laboratori clinici di refertare la stima del GFR per ogni creatinina misurata"⁵, e Paesi come il Regno Unito, dove esiste un governo clinico molto presente e fondato anche sulla diffusione e applicazione di linee guida, hanno di fatto imposto questa refertazione su tutto il territorio nazionale⁶.

Proprio dove maggiore è stata la spinta verso la refertazione della stima del GFR, sono sorte correnti di pensiero contrarie fondate su una serie di ragioni, che vanno dalla standardizzazione del metodo per la misura della creatinina, alla reale efficacia dei trattamenti, all'allarme che si genera nella popolazione generale, dovuto proprio all'elevato numero di falsi positivi.

Oggi un laboratorio che stia per introdurre questo dato nel proprio referto incontra una mole considerevole di letteratura favorevole e contraria e deve prepararsi a rispondere sul significato e sulle conseguenze della refertazione dell'eGFR, sia in termini di preoccupazione per un trattamento sbagliato o inappropriato, sia per le ripercussioni assicurative derivanti dal rischio di malattia e di vita. Inoltre, tale refertazione potrebbe essere causa di un aumento di pressione sui servizi specialistici per le malattie renali.

Nei paragrafi seguenti si analizzeranno alcuni punti critici, che possono essere preventivamente verificati dal laboratorio, per una scelta più consapevole dell'effetto della refertazione della eGFR sul percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti.

La refertazione automatica dell'eGFR: quesiti preliminari

Un laboratorio che voglia intraprendere la refertazione dell'eGFR si trova a dover decidere o valutare una serie di quesiti e opzioni:

1. Perché introdurre l'e-GFR?
2. Ci sono test alternativi, magari più robusti?
3. Una volta deciso di refertare eGFR, quale formula è da preferire?
4. Il laboratorio è nelle condizioni di eseguire correttamente quel calcolo?
5. L'eGFR andrà refertato automaticamente per ogni creatinina misurata, o a pazienti selezionati, o su richiesta del medico?
6. Quali livelli decisionali refertare e come commentare l'eGFR?

Perché introdurre l'e-GFR?

Ogni volta che viene richiesta una creatinina sierica, l'informazione che si vuole avere è un indice della funzionalità del rene, della sua capacità filtrante; quindi la misura della creatinina nel sangue è richiesta per avere una stima della GFR⁷. Purtroppo la creatinina nel sangue non è un indicatore precoce della perdita di funzionalità renale e presenta una serie di problemi. Innanzitutto i reni hanno una riserva funzionale piuttosto ampia: questo significa che essi non filtrano al massimo delle loro potenzialità ma ad un livello

molto inferiore. Essi possono aumentare la loro capacità di filtrazione di ogni singola unità nefronica, a mano a mano che si riducono i nefroni funzionanti; ciò permette di mantenere la concentrazione plasmatica di una sostanza da eliminare sostanzialmente costante, anche in presenza di una perdita di capacità filtrante globale. Un esempio evidente di questo fatto è dato dai pazienti nefrectomizzati che generalmente non registrano aumenti rilevanti delle concentrazioni di creatinina dopo l'asportazione di un rene. In altre parole, occorre una perdita di oltre il 50% dei nefroni prima che la creatinina sierica dia un segno di insufficienza renale o di perdita della capacità filtrante.

In secondo luogo, la creatinina è un parametro con un elevato indice di individualità; gli intervalli di riferimento di popolazione, normalmente utilizzati nei referti, sono molto ampi per il singolo soggetto, ed inoltre non tengono conto della massa muscolare dello stesso. Una creatinina di 1,2 mg/dL può avere significati molto diversi in una donna di 45 Kg o in un maschio di 90 Kg.

La percezione dell'insufficienza renale sulla base dei livelli di creatinina da parte dei medici curanti è conseguentemente poco sensibile, rispetto la problema. Alla domanda: "per quale livello di creatinina è lecito supporre una insufficienza renale cronica in una donna bianca di 65 anni diabetica e ipertesa?", il 77% dei medici statunitensi ha risposto per un livello maggiore di 1,5 mg/dL. Verosimilmente la GFR di questa paziente è attorno 35 mL/min/1.73m². La refertazione di una stima della GFR permette di rispondere in maniera più esplicita al quesito clinico e di fornire un'informazione più accurata, sia nello screening che nella stadiazione dei pazienti.

Ci sono test alternativi, più robusti?

La creatinina sierica è un test ampiamente diffuso e un suo aumento è sicuramente indice di insufficienza renale. Essa non è però abbastanza sensibile per rilevare questa condizione nelle fasi iniziali della malattia, dove gli interventi farmacologici sembrano poter essere particolarmente efficaci nell'impedire o nel rallentare l'evolversi della IRC. Inoltre, i risultati possono essere alterati anche da altre condizioni, dipendenti dalla massa muscolare, dall'alimentazione e da alcuni farmaci, come la cimetidina, gli spironolattoni, il trimetoprim.

Più accurata della creatinina sierica è la creatinina clearance (creatinina nelle urine 24h/creatinina sierica). Il punto critico più rilevante per questo test è la raccolta del campione di urine 24h che oltre ad essere poco pratico per gli scopi di screening, raramente è sufficientemente completo e preciso.

La misura diretta della GFR, con la clearance dell'inulina o con test isotopici, è il metodo in assoluto più accurato, ma presenta indubbie difficoltà nella pratica clinica per la necessità di somministrazione esogena della sostanza da filtrare, per le complessità di misurazione e per i costi.

Di particolare interesse è la cistatina C, una proteina a basso peso molecolare, che si è dimostrata superiore alla creatinina nel stimare la GFR, specie nelle fasi iniziali di insufficienza. Sono anche state proposte delle formule di stima della GFR basate sulla cistatina C invece che sulla creatinina, con performance che sembrano migliori. Tuttavia non esistono metodi di riferimento e nemmeno un

unico materiale di calibrazione per la cistatina C. Inoltre, alcune condizioni patologiche, come le disfunzioni tiroidee, elevati livelli di glucocorticoidi e la presenza di malattie cardiovascolari possono alterare in maniera variabile i livelli plasmatici della proteina⁸.

Una volta deciso di refertare eGFR, quale formula è da preferire?

Esistono almeno 25 formule diverse per la stima della GFR⁹. Largamente utilizzata per molti anni, prima della formula della MDRD, è stata la formula di Cockcroft and Gault^{10,11}, che però era stata concepita per stimare la creatinina clearance e non esattamente la GFR e che di conseguenza sovrastima la velocità di filtrazione; inoltre, richiede il peso del paziente, un dato che non è generalmente compreso nelle procedure di richiesta dei test di laboratorio.

L'MDRD ha proposto un calcolo che, nella struttura più semplice a 4 parametri, consente una stima della GFR comparabile o anche migliore di altre formule, con il vantaggio di non richiedere alcuna misura antropometrica. Secondo l'MDRD la GFR può essere stimata con questo calcolo:

$$\text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times \left\{ \left[\frac{\text{Creatinina sierica (mg/dL oppure } \mu\text{mol/L/88.4)}}{\text{}} \right]^{-1.154} \times \left\{ \text{età (anni)}^{-0.203} \right\} \times 0.742 \text{ se femmina e} \times 1.21 \text{ se afro-americano.} \right.$$

Recentemente la formula è stata modificata nel termine noto "186", modificato in "175", per correggere le differenze di calibrazione tra il metodo della misura della creatinina utilizzato in origine, durante la sperimentazione per la definizione di questa formula, ed i metodi standardizzati oggi disponibili (vedi oltre)¹².

L'utilizzo del calcolo semplificato MDRD è da preferire anche per ragioni di standardizzazione: importanti società scientifiche e governative danno indicazione per l'uso di questa equazione. Usare altre modalità di stima della GFR comporterebbe oggi un inutile rischio di confusione e danno nei singoli pazienti.

Il laboratorio è nelle condizioni di eseguire correttamente quel calcolo?

L'esecuzione di un test di calcolo è oggi alla portata di qualsiasi sistema informativo di laboratorio. Qualche verifica va fatta sulla possibilità di eseguire calcoli con esponenziali e con dati sia di tabelle "risultati" (creatinina) che di tabelle di "anagrafica" (età, sesso). Ulteriore banale ma necessaria verifica è la disponibilità di due decimali per le misure di creatinina; creatinine espresse con un solo decimale causano un errore nella stima della GFR, con una distribuzione non continua dei valori.

Più complessa è la questione della calibrazione della misura della creatinina, per la quale si rimanda all'articolo di Panteghini su questo numero della rivista¹³. Esistono importanti differenze tra i metodi ed anche marcate differenze tra produttori, specie per le concentrazioni basse di creatinina. Una recente esperienza condotta tra laboratori italiani sulla comparabilità dei metodi di misura ha dimo-

strato che, pur in presenza di un'ottima precisione nelle serie dei singoli metodi, a concentrazioni basse di creatinina, la sovrastima media complessiva rispetto al metodo di riferimento (spettrometria di massa a diluizione isotopica, IDMS), è molto rilevante (>10%), con picchi superiori al 20%. Solo alcuni sistemi analitici, che impiegano metodi "enzimatici", forniscono risultati dotati di sufficiente accuratezza¹⁴.

È quindi opportuno verificare il proprio metodo per la misura della creatinina. Poiché è in atto un importante processo di standardizzazione e sono oggi disponibili metodi tracciabili verso IDMS, va valutata la possibilità di passare ad un metodo standardizzato, se non già in uso, per non essere costretti a correzioni in corso d'uso, poiché nel lungo termine saranno probabilmente disponibili solamente metodi tracciabili IDMS. Contemporaneamente, sarà necessario utilizzare la formula espressa per la creatinina standardizzata, con il termine noto uguale a 175¹⁵.

L'eGFR andrà refertato per ogni creatinina misurata automaticamente, o a pazienti selezionati, o su richiesta del medico?

Due sono sostanzialmente le obiezioni fatte alla refertazione automatica su ogni creatinina misurata: l'elevato numero di richieste di consulenza e l'eccessivo allarme nei pazienti. Entrambe queste condizioni dipendono dalla insufficiente specificità della stima della GFR, rispetto alla IRC. Le critiche trovano spazio su importanti riviste scientifiche. Rainey scrive su *Clinical Chemistry* che "sulle basi delle nostre attuali conoscenze, dare un eGFR per ogni creatinina refertata significherebbe sottoporre ad uno screening generale una popolazione con una bassa probabilità pre-test di IRC, e con un test che ha una specificità insufficiente. Finché non avremo metodi più robusti per la misura della creatinina e migliori formule di stima della GFR, l'uso dell'eGFR dovrebbe essere limitato per lo screening di persone ad alto rischio o per seguire persone già in IRC. Sarebbe ragionevole che i laboratori offrissero l'eGFR solamente quando richiesto dal medico curante..."¹⁶. Ancora più recentemente, Paul Giles e David Fitzmaurice si sono chiesti, sul *BMJ*: "Stima matematica della filtrazione glomerulare: abbiamo sbagliato?" e concludono che: "noi abbiamo bisogno di un indicatore migliore per identificare l'IRC agli stati iniziali; nel frattempo l'introduzione della GFR stimata nei laboratori biochimici e nella medicina di base, in soggetti con livelli di creatinina nella norma e senza altre indicazioni di sospetto di malattia renale manca di basi scientifiche; essa produce una pressione sui servizi specialistici e crea ansia nei pazienti, senza un chiaro e provato beneficio"¹⁷. Argomentazione simili sono arrivate anche sulla stampa comune. Margaret McCartney, medico di medicina generale di Glasgow, scrive sul *Financial Times*: "L'eGFR è un test per la funzionalità renale. L'unità funzionale del rene è il glomerulo e ciascuno dei nostri reni ne contiene circa un milione. I glomeruli rimuovono le tossine mediante la filtrazione del sangue e la produzione di urina.

I test per la valutazione della funzionalità renale hanno lo scopo di misurare la filtrazione glomerulare. Purtroppo c'è un problema: la misura della creatinina sierica, che è il test maggiormente utilizzato per questo scopo, rimane normale anche quando quasi la metà della funzione renale è persa. L'eGFR test, che risulta da un'equazione che considera l'età, il sesso e la concentrazione della creatinina sierica, mostra una più stretta relazione tra il suo valore e la funzione renale. Tanto più la funzione renale è persa, tanto peggiore è il risultato

Tabella I. Classificazione della IRC sulla base della GFR⁶.

Stadio	GFR (mL/min/1.73m ²)	Descrizione
1	> 90	GFR normale con altre evidenze di danno renale*
2	60-89	Lieve diminuzione della GFR con altre evidenze di danno renale*
3	30-59	Moderata diminuzione della GFR
4	15-29	Marcata diminuzione della GFR
5	<15	Insufficienza renale - Uremia

* Per altre evidenze di danno renale si intende:

- Microalbuminuria persistente
- Proteinuria persistente
- Ematuria persistente (con esclusione di altre cause urologiche)
- Anormalità strutturali del rene dimostrate con tecniche di imaging (es. rene policistico, nefropatia da reflusso, ecc.)
- Glomerulonefrite dimostrata istologicamente. Pazienti con GFR tra 60 e 89 senza danno renale sono da considerarsi esenti da IRC e non necessitano di ulteriori indagini

(basso).

Così, questo dovrebbe essere un grande test. Però, utilizzando l'eGFR molte persone, che prima pensavano di avere i reni a posto, si sentiranno dire che i reni non lavorano in maniera ottimale. Questo significa anche che a un sacco di persone che si sentivano bene verrà detto che dovranno assumere ACE inibitori, sulla base dei loro esami del sangue. Il tutto, ci si aspetta, sulla base di ottime evidenze. Il punto tuttavia, è che la grande maggioranza delle persone con un eGFR basso, non andrà mai in dialisi. Quanti? Possiamo riconoscerli? Gli ACE inibitori avranno una funzione preventiva? E su tutti o per quanto tempo? Questioni fondamentali, e nei paesi anglosassoni, dove il test è stato introdotto da qualche anno, i medici di base si sono dovuti sedere assieme ai loro pazienti per spiegare e aiutarli a prendere una decisione razionale sull'opportunità di intra-prendere questa terapia cronica, che ha anche degli effetti collaterali. Rispondere è difficile. Il problema è che un livello basso di eGFR può essere un fattore di rischio per lo stroke e l'infarto miocardico. Alcune persone possono essere già a conoscenza di avere fattori di rischio, e un basso eGFR potrebbe essere il riflesso di questi precedenti fattori di rischio. Ma se la persona ha solamente un basso eGFR e non ci sono altri problemi, non ci sono, finora, prove evidenti che l'uso degli ACE inibitori dia qualche beneficio.

Allora, noi diciamo al paziente che c'è un problema, senza una soluzione decente."¹⁸

Ovviamente esistono altrettanti, e più, pareri favorevoli alla eGFR.

Due punti sono da considerare con particolare attenzione: il primo è che se non utilizziamo una formula per la stima della GFR, dobbiamo essere consapevoli che, per la valutazione della funzionalità renale, utilizziamo la creatinina, un test a bassissima sensibilità per gli stadi iniziali e che i nostri sistemi di riferimento per questo analita sono sempre e comunque sbagliati.

Il secondo punto è che occorre un processo di condivisione con gli "utenti", se si vuole affrontare il problema del sovraccarico specialistico e dell'ansia dei pazienti. Fornire semplicemente l'eGFR senza una guida alla valutazione e interpretazione, al successivo approfondimento con altri test e alla selezione per il riferimento allo specialista, crea le condizioni per le proteste sopra riportate.

Si è tenuta recentemente una *Consensus Conference* a Edimburgo, al *Royal College of Physicians*, per discutere l'uso della misurazione dell'eGFR. C'è stato accordo sul fatto che il beneficio degli ACE inibitori potrebbe essere limitato a quella minoranza di pazienti con un'associata proteinuria,

essendo questo un segno certo di malattia renale¹⁹. L'esecuzione e la valutazione contemporanea di una eGFR e della proteinuria o della microalbuminuria ed eventualmente del sedimento urinario può quindi ridurre i "positivi". Un altro esempio è dato alla classificazione della IRC proposta dalla *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* sulla base della GFR (Tab. I). Questa stadiazione in 5 classi non ha solamente un fine prognostico, ma associa per ogni stadio una conseguente azione di intervento, sia terapeutica, sia di ulteriori test diagnostici, sia di riferimento ai servizi di nefrologia (Tab. II).

La GFR può quindi essere refertata automaticamente per tutte le richieste di creatinina, se questo dato non è lasciato solo a decidere del destino dal paziente. Il corredo di informazioni che possono ridurre le richieste di visite specialistiche e l'ansia dei pazienti, permettendo comunque la scoperta ed il trattamento di casi iniziali a rischio e un migliore monitoraggio dei pazienti, sono ricavabili dalle stesse linee guida che propongono l'introduzione della GFR⁶. Le stesse linee guida suggeriscono di condividere i contenuti e i modi di comunicazione, sia con gli specialisti, che con gli utilizzatori.

Quali livelli decisionali refertare e come commentare l'eGFR

L'accuratezza della stima della GFR con la formula MDRD diminuisce a mano a mano che i valori di eGFR aumentano. Molte sono quindi le segnalazioni e le raccomandazioni nel non utilizzare la formula per livelli di creatinina bassi^{20,21}. In maniera esplicita il *working group* della NKDEP raccomanda di non riportare numericamente i valori di GFR superiori a 60 ml/min/1,73m², indicando solamente "maggiore di 60"²².

Questo approccio mette al riparo dalla inaccuratezza della stima, ma ovviamente fa perdere molto in sensibilità al test e toglie spazio d'azione per gli stadi 1 e 2 della classificazione della IRC K/DOQI e alle possibilità di intervento proprio negli stadi iniziali di malattia.

La già citata *Consensus Conference* di Edimburgo, nel ripetere la raccomandazione di non refertare valori oltre i 60 ml/min/1,73m², raccomanda di indicare contemporaneamente nel referto che un valore maggiore di 60 ml/min/1,73m² non esclude una IRC di stadio 1 o 2 e che in presenza di sospetto, sono indicate altre analisi delle urine e approfondimenti diagnostici⁶. La critica a questa racco-

Tabella II. Azioni conseguenti alla stadiazione dell'IRC sulla base della GFR⁶.

Stadio	GFR	Ripetizione del test	Invio allo specialista	Azione terapeutica
1	> 90	Annuale	No	Trattamento della comorbidità, rallentamento della progressione, riduzione del rischio di complicanze cardiovascolari.
2	60-89	Annuale	Normalmente non richiesta, salvo altri motivi, diversi dai livelli di GFR	Valutazione della progressione, riduzione dei rischi associati
3	30-59	Ogni 6 mesi (12 se stabile*)	Invio in routine se: diminuzione progressiva della GFR presenza di microematuria presenza di proteinuria anemia di ndd, alterazioni di K, Ca, Fosfati sospetto di malattia sistemica, ad es. LES ipertensione arteriosa non controllata	Valutazione e trattamento delle complicanze
4	15-29	Ogni 3 mesi (6 se stabile*)	Invio in urgenza, (routine se condizione stabile)	Preparazione alla terapia sostitutiva
5	<15	Ogni 3 mesi	Invio immediato per: ipertensione maligna iperkaliemia >7,0 mmol/L Invio urgente per: proteinuria con edema sindrome-nefrosica	Terapia sostitutiva (se presente uremia)

Invio in routine per le altre condizioni possibili

* Stabile: $\leq 2\text{ml/min/1,73 m}^2$ di variazione su un periodo di 6 mesi e più.

mandazione è la mancanza di definizione del "sospetto".

Una diversa modalità di referto, che tenga conto dell'inaccuratezza della eGFR per valori di creatinina bassi, ma voglia comunque agire nell'ambito della prevenzione negli stadi iniziali, è la refertazione almeno fino a 90 ml/min/1,73m², con l'indicazione che valori tra 60 e 90 non sono da considerarsi patologici se non associati a danno renale documentato. Ciò induce alla valutazione dei rischi associati e alla eventuale valutazione di semplici test a verifica, come la microalbuminuria, la proteinuria, l'esame del sedimento urinario. La refertazione automatica dei risultati precedenti di eGFR potrebbe infine essere un ulteriore aiuto alla valutazione del dato.

Conclusioni

L'introduzione della eGFR migliora l'interpretazione clinica di un test consolidato: la creatinina sierica²³.

Per il calcolo della eGFR la formula semplificata a 4 parametri della MDRD è da preferire alle altre, perché associa ad un'accuratezza elevata, la semplicità degli elementi da considerare, senza bisogno di altre misure che la creatinina sierica.

I problemi di standardizzazione del dosaggio della creatinina costituiscono un problema importante. La formula semplificata MDRD non fornisce una stima perfetta della GFR. Un miglioramento della precisione, della specificità e della standardizzazione può essere di aiuto per una maggiore efficacia del test²³. I metodi di misura della creatinina sierica oggi disponibili non sono tutti tracciabili verso il metodo di riferimento IDMS, ma la tendenza è verso la standardizzazione. E' consigliabile utilizzare un metodo tracciabile IDMS per una buona refertazione della eGFR. Quando si utilizza un metodo standardizzato IDMS, oc-

corre modificare il termine noto della formula MDRD da 186 a 175 (formula ri-espressa).

Se si conviene che l'eGFR sia superiore alla sola creatinina sierica nella diagnosi, classificazione e nel monitoraggio della IRC, non vi è ragione per non refertarla per ogni creatinina misurata. Tale refertazione è raccomandata perché è un test di facile applicazione, a costo nullo e superiore alla misura della sola creatinina nella diagnosi e nel monitoraggio della IRC.

Altri test possono essere impiegati per lo scopo, ma presentano difficoltà preanalitiche, analitiche ed economiche che ne limitano le applicazioni in larga scala. Tuttavia, la sola introduzione della eGFR, pur migliorando l'identificazione di pazienti con IRC iniziale, sembra avere effetti modesti sulle cure²⁴. Anche se sono ancora poche le esperienze pubblicate, la parallela introduzione di percorsi di formazione sul riconoscimento e sulla gestione dei pazienti con IRC sembrano invece fornire migliori *outcome*²⁵.

La condivisione di percorsi diagnostici e la diffusione delle informazioni necessarie alla valutazione di questa stima della funzionalità renale riducono i problemi di eccesso di invio allo specialista o di allarme nei pazienti. Molti soggetti con una eGFR diminuita non necessitano di trattamento o possono essere gestiti direttamente dalla medicina di base²⁶. Opportuni livelli decisionali, commenti e referti interpretati, soprattutto se condivisi e verificati con gli specialisti e gli utilizzatori, risultano di aiuto nel migliorare la qualità delle cure nell'IRC.

Bibliografia

- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutri-

- tion Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1-12.
2. <http://www.nkdep.nih.gov/about/index.htm>. (data di consultazione: 2.8.2007).
 3. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-70.
 4. Levey as, Greene T, Kusek JW, Beck GL, MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:155A.
 5. http://www.nkdep.nih.gov/professionals/estimated_gfr.htm. (data di consultazione: 7.8.2007).
 6. Joint specialty committee on renal medicine of the Royal College of general Practitioners. Chronic kidney disease in adults: UK guidelines for identification, management and referral. London: Royal College of Physicians, 2006. <http://www.renal.org/CKDguide/full/Conciseguid141205.pdf>; <http://www.renal.org/eGFR/eguide.html>. (data di consultazione: 7.8.2007).
 7. Levey AS, Stevens LA, Hostetter T. Automatic reporting of estimated glomerular filtration rate - "just what the doctor ordered". *Clin Chem*. 2006; 52:2188-93.
 8. Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem*. 2007; 40:153-61.
 9. Lamb EJ, Tomson CRV, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 321-45.
 10. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
 11. <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>. (data di consultazione: 7.8.2007).
 12. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 247-54.
 13. Panteghini M. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine measurements: analytical issues and standardization programs. *RIMeL / IJLaM* 2007; 3 (Suppl.):56-60.
 14. Ceriotti F, Infusino I, Luraschi P, Panteghini M. Valutazione dell'esattezza della determinazione della creatinina nel siero: risultati su un campione di laboratori nazionali. *Biochimica Clinica*, 2007; 31:19-23.
 15. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 2007; 53: 766-72.
 16. Rainey PM. Automatic reporting of estimated glomerular filtration rate - Jumping the gun? *Clin Chem* 2006; 52: 2184-7.
 17. Giles PD, Fitzmaurice DA. Formula estimation of glomerular filtration rate: have we gone wrong?, *BMJ* 2007; 334: 1198-200.
 18. <http://www.ft.com/cms/s/91a88fe6-c92b-11db-9f7b-000b5df10621.html>. (data di consultazione: 7.8.2007).
 19. http://www.rcpe.ac.uk/Whats_New/consensus-statements/final-early-chronic-kidney-disease.pdf. (data di consultazione: 7.8.2007).
 20. Cavalier E, Dalanaye P, Ferir AM, Krzesinski JM, Chapelle JP. Measurement of uncertainty of creatinine in low values: another good reason not to use the MDRD formula with low creatinine values. *Clin Biochem* 2007; 40:285-6.
 21. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2004; 141:929-37.
 22. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al; 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; 52:5-18.
 23. Griffith K, O'Donoghue D, Feehally J. eGFR and chronic kidney disease. Time to move forward. *BMJ* 2007; 335:111-2.
 24. Wyatt C, Konduri V, Eng J, Rohatgi R. Reporting of estimated GFR in the primary care clinic. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 634-41.
 25. Akbari A, Swedko PJ, Clark HD, Hogg W, Lemelin J, Magner P, et al. Detection of chronic kidney disease with laboratory reporting of estimated glomerular filtration rate and an educational program. *Arch Intern Med* 2004; 164:1788-92.
 26. Mitra PK, Tasker PR, Ell MS. Chronic Kidney disease. *BMJ* 2007; 334:1273.