

DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate

Stand: 1/2017 – AWMF-Registernummer: 031-039

Autoren

R. Bares¹, W. Müller-Schauenburg¹, C. Franzius^{2,3}

¹Abteilung Nuklearmedizin, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen; ²Zentrum für morphologische und molekulare Diagnostik (ZeMoDi); Zentrum für Nuklearmedizin und PET/CT Bremen; ³Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Münster

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Nikolaistraße 29
37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: office@nuklearmedizin.de

I. Zielsetzung

Zweck dieser Leitlinie ist es, eine Hilfestellung bei der Indikationsstellung und praktischen Durchführung der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate unter Verwendung von Radiopharmaka und Blutproben zu geben.

Das vorliegende Dokument wurde in Anlehnung an die Leitlinie des Paediatric Committee der European Association of Nuclear Medicine (1) erstellt. Es sollte stets in Verbindung mit den allgemein gültigen Grundlagen der Nuklearmedizin sowie den jeweiligen lokalen Gegebenheiten verstanden werden.

II. Hintergrundinformationen und Definitionen

Die renale Ausscheidung (Clearance) einer Substanz kann über die glomeruläre Filtration, die tubuläre Sekretion oder über beide Prozesse erfolgen. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wird derzeit als der beste Marker zur Beschreibung der Nierenfunktion angesehen (2).

Die GFR kann durch Messung der Plasma-Clearance einer Substanz ermittelt werden, wenn alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:

1. Die Substanz muss uneingeschränkt durch die Glomerulum-Membran gefiltert werden.
2. Sie darf weder tubulär sezerniert noch reabsorbiert werden.
3. Sie darf nicht an Plasmaproteine binden.
4. Sie darf nicht die Nierenfunktion beeinflussen.
5. Sie darf nicht über extrarenale Wege ausgeschieden werden.
6. Sie muss metabolisch inert sein, d.h. sie darf weder an andere Gewebe binden noch metabolisiert werden.

Die glomeruläre Filtration kann durch Messung der Konzentration endogener Filtrationsmarker wie Kreatinin oder Cystatin C in Plasmaproben, ggf. ergänzt durch Proben aus Sammelurin beurteilt werden. Unter Anwendung patientenspezifischer Daten kann hieraus eine GFR abgeschätzt werden (eGFR). Die genannten Verfahren sind technisch einfach, gelten jedoch als weniger empfindlich bzw. ungenauer als die Messung der GFR mittels exogener Filtrationsmarker (mGFR) (3).

Die Inulin-clearance unter kontinuierlicher Infusion und Einbezug von Plasma- und Urinproben gilt als Referenzmethode für die direkte Messung der GFR. Sie ist jedoch aufgrund ihrer komplexen Methodik zeit- und personalintensiv und somit für die klinische Routinediagnostik nicht geeignet. Als einfache Alternativen bieten sich Verfahren an, bei denen die Plasmaverschwindekurve einer Testsubstanz nach Einzelbolus-Injektion bestimmt wird. Hierzu stehen neben den primär als Röntgen-Kontrastmittel entwickelten Iohexol und Iothalamat die Radiopharmaka ^{99m}Tc -DTPA und ^{51}Cr -EDTA zur Verfügung (4, 5).

Die Clearance der jeweiligen Substanz ergibt sich aus der applizierten Menge Q_0 dividiert durch die Fläche A unter der Plasmaverschwindekurve:

$$Cl = Q_0/A \quad (F1)$$

Diese Fläche kann durch ein biexponentielles Modell beschrieben und berechnet werden (6). Für die klinische Routineanwendung hat sich die vereinfachte „**slope-intercept**“-Methode bewährt (7), die auf der Bestimmung des späten Anteils der Plasmaverschwindekurve beruht (8 – 10). Da der frühe Anteil der Kurve fehlt, wird die Clearance systematisch überschätzt, dies kann jedoch durch verschiedene Algorithmen korrigiert werden (9, 10). Die „**distribution volume**“-Methode, die nur auf einer einzigen Blutentnahme 2 Stunden p. i. basiert (11), kommt überwiegend bei pädiatrischen Patienten zur Anwendung und ist nicht geeignet für Patienten mit schlechter Nierenfunktion ($GFR < 30\text{ml/Min.}/1,73\text{m}^2$).

III. Indikationen

In der klinischen Routine haben sich die methodischen Varianten der eGFR weitgehend durchgesetzt. Die Bestimmung der mGFR ist immer dann gerechtfertigt, wenn Zweifel an der Richtigkeit der eGFR bestehen, eine besonders hohe Zuverlässigkeit des Resultats oder seitengetrennte Bestimmung der GFR gewünscht ist. Dies kann folgende Situationen betreffen:

1. Nierenfunktion bei chronischen Glomerulopathien
2. Renale Nebenwirkungen nephrotoxischer Substanzen.
3. Seitengetrennte GFR-Bestimmung (in Kombination mit einer Gammakamera-gestützten Ermittlung der relativen Clearance, siehe Leitlinien zur Nierenfunktionsszintigraphie (13) und aktualisierte Leitlinie zur Durchführung der Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung bei Kindern und Erwachsenen (14)).
4. Klinischer Verdacht auf eine reduzierte Nierenfunktion bei noch normwertigem Plasmakreatinin.

IV. Kontraindikationen

Nicht bekannt.

V. Durchführung

A. Informationen vor Untersuchungsbeginn

Vorliegen stärkerer Ödeme: In diesem Fall sollte die Methode nicht benutzt werden, da die Verschwinderate des Tracers aus dem Plasma durch Diffusion in das erweiterte extrazelluläre Volumen beeinflusst wird.

B. Patientenvorbereitung

1. Vor der Aktivitätsinjektion

Der Patient sollte insbes. bei geplanter kombinierter GFR-Bestimmung und Nierenfunktionsszintigraphie ausreichend hydriert sein, z. B. 10 ml/kg Körpergewicht 30 – 60 Minuten vor Untersuchungsbeginn (12). Da eine Proteinzufuhr die GFR erhöhen kann, sollten eiweißreiche Mahlzeiten vor der Untersuchung vermieden werden.

C. Vorsichtsmaßnahmen

Nicht erforderlich.

D. Praktische Durchführung

1. Radiopharmaka

- ^{51}Cr Ethylen Diamine Tetraacetic Acid (EDTA)
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Diethylen Triamine Pentaacetic Acid (DTPA).

^{51}Cr -EDTA ist aufgrund der festen Bindung des Chroms an EDTA als optimaler Tracer zur Bestimmung der GFR anzusehen. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA ist eine gute Alternative, wenn eine hohe radiochemische Reinheit garantiert ist.

2. Aktivitätsmengen und Strahlenexposition

- ^{51}Cr -EDTA: 3,5 – 7 MBq
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA: 20 – 40 MBq

Wenn zusätzlich eine Funktionsszintigraphie zur seitengetrennten Bestimmung der GFR erfolgen soll ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA), ist eine höhere Aktivitätsmenge erforderlich (Referenzaktivität: 150 MBq, siehe auch Empfehlungen zur Nierenfunktionsszintigraphie (13) und aktualisierte Leitlinie zur Durchführung der Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung bei Kindern und Erwachsenen (14)).

Die effektive Dosis für ^{51}Cr -EDTA beträgt 0,002 mSv/MBq entsprechend 0,007 – 0,014 pro Untersuchung (10), im Fall einer eingeschränkten GFR (≤ 10 ml/Min./1,73m²) kann sich die Strahlenexposition verdoppeln. Für $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA beträgt die effektive Dosis 0,005 mSv/MBq entsprechend 0,1 – 0,2 mSv/Untersuchung.

3. Messungen

a. Spritzenvorbereitung und Standard

Zwei identische Spritzen mit der zu injizierenden Aktivitätsmenge bzw. einem Aliquot dieser Aktivitätsmenge („Standard“).

b. Messung von Spritzenaktivität und Standard

Um die injizierte Aktivitätsmenge exakt bestimmen zu können, sollte die verwendete Spritze vor und nach Injektion unter exakt identischen Bedingungen gemessen werden. Dies kann mit einer Gammakamera oder einem Aktivimeter erfolgen. Eine exaktere, jedoch auch deutlich aufwendigere Methode stellt die Verwendung einer Präzisionswaage dar.

Der Standard kann auch in einem Bohrloch gemessen werden. Verdünnung und Volumen sollten sich nach den örtlichen Gegebenheiten (verwendetes Bohrloch) richten. Bei Anwendung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA ist alternativ die Nutzung eines bekannten und regelmäßig kontrollierten Kalibrationsfaktors möglich.

c. Injektion

Die Aktivität sollte exakt intravenös injiziert werden, jedes Extravasat macht die Ergebnisse unbrauchbar. Es wird empfohlen, die Injektion der Aktivität und die Entnahme der Blutproben an verschiedenen Armen vorzunehmen.

d. Blutproben

Es sollten zwei Blutproben 2 und 4 Stunden p. i. entnommen werden. Eine exakte Einhaltung dieser Zeiten ist nicht erforderlich, die erste Blutentnahme kann bereits nach 90 Minuten, die zweite auch viel später als 4 Stunden p. i. erfolgen. Der Zeitabstand zwischen beiden Entnahmen sollte jedoch mindestens 2 Stunden betragen, wenn eine niedrige Clearance vermutet wird (15).

e. Bohrloch

Die erforderlichen Qualitätskontrollen des Messgeräts sind zu beachten. Die Plasmaproben und Standards sollten zweimal gemessen werden. Für Plasmaproben mehrerer Patienten kann derselbe Standard verwendet werden. Die Messzeiten sollten, insbesondere für ^{51}Cr , lang genug sein, um statistische Fehler zu vermeiden (1 % bei 10 kCounts).

E. Bilder

Zur GFR-Bestimmung erfolgt keine Bildgebung, zur seitengetrenten GFR-Bestimmung ist eine zusätzliche Nierenfunktionsszintigraphie erforderlich (13, 14).

F. Interventionen

Keine.

G. Auswertung

Da für glomeruläre Tracer die Verteilung auf 2 Kompartimente zugrunde gelegt wird (Plasma und Interstitium), kann zur Beschreibung der Fläche A unter der Plasmaverschwindekurve die Summe aus 2 Exponentialfunktionen benutzt werden („**slope-intercept**“-Methode (12)). Der Verzicht auf die schnelle erste Phase der Kurve (1. Exponentialfunktion) bewirkt, dass die Fläche unter der Kurve unter-, die Clearance überschätzt wird. Zur Korrektur dieses Effekts sind für niedrige und mittlere GFR-Werte verschiedenen Verfahren vorgeschlagen worden (siehe unten), hohe GFR-Werte können jedoch nicht korrekt ermittelt werden.

Die Berechnung von A erfolgt bei der slope-intercept-Methode durch Anpassung einer e-Funktion an die Ergebnisse der Plasmaproben. Hierbei gilt

$$A = Y_0/b \quad (F2)$$

wobei Y_0 der Schnittpunkt der späten Exponentialfunktion zum Zeitpunkt 0 und b der slope oder die konstante Rate dieser Exponentialfunktion ist. Cl (F1) ist eine Messung der GFR und sollte zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Patienten und Altersgruppen auf eine Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ normiert werden:

$$Cl_1 = Cl \times 1,73/\text{Körperoberfläche}. \quad (F3)$$

Wegen der GFR-Überbewertung der „slope-intercept“-Methode kann ein Korrekturfaktor eingeführt werden. Hierzu stehen folgende Methoden zur Verfügung:

Chantler's-Methode (9) führt eine lineare Korrektur durch. Sie ist geeignet für normale und hohe Clearance-Werte, unterschätzt jedoch niedrige Werte.

$$GFR = 0,87 \times Cl_1 \quad (F4)$$

Bei der Bröchner-Mortensen-Methode (16) erfolgt eine quadratische Korrektur, die im theoretischen Ansatz berücksichtigt, dass für niedrige Clearancewerte das erste Exponential vernachlässigt werden kann, wogegen es für höhere Clearancewerte wichtig ist. Sie bewirkt eine Überkorrektur hoher Clearancewerte. Damit kann es zu einer Unterschätzung der GFR bei Vorliegen einer Hyperfiltration kommen.

$$GFR = 1,01 \times Cl_1 - 0,0017 \times Cl_1^2 \quad (F5)$$

Überwiegend bei Kindern kommt ein Verfahren zur Anwendung, das zur Clearance-Bestimmung nur 1 Plasmaprobe verwendet (**„distribution volume“-Methode** (11)). Hierbei wird zunächst eine Abschätzung des extrazellulären Volumens (ECV) aus der Körperoberfläche vorgenommen, an die sich die Bestimmung des effektiven Verteilungsvolumens ($VD(t)$) für den Zeitpunkt der Probenentnahme nach $VD(t) = Q / C(t)$ anschließt. Die GFR berechnet sich dann nach

$$GFR = \frac{-b\sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} \quad (F6)$$

$$a = 1,710^{-6} \times t^2 - 0,0012 \times t,$$

$$b = -7,7510^{-4} \times t^2 + 1,31 \times t,$$

$$c = \ln (ECV / V_D(t)) \times ECV$$

H. Schriftliche Dokumentationen

Die auf eine Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ korrigierte Clearance sowie die nicht korrigierte Clearance sollten standardmäßig angegeben werden. Nützlich zur Qualitätskontrolle ist auch die Dokumentation des ermittelten Verteilungsvolumens in % des Gewichts (i. d. R. zwischen 15 und 40 %).

I. Interpretation/Befundung/Fehlermöglichkeiten

1. Normwerte

Die publizierten Normwerte hängen u.a. von Lebensalter, Geschlecht und dem angewendeten Bestimmungsverfahren ab. Die National Kidney Foundation gibt als normal (stage 1) Werte $> 90 \text{ ml/Min./1,73 m}^2$ Körperoberfläche an (2), Werte < 60 gelten als sicher pathologisch (stage 3). Werte zwischen 60 und 90 ml/Min werden als stage 2 eingestuft, das nicht zwingend als pathologisch zu bewerten ist. Im Falle einer Gravidität wird ein Anstieg der GFR um ca. 30 % beobachtet, nach Nephrektomie sollte die verbliebene Niere nach 6 Monaten ca. 70 % der Ausgangsfunktion beider Nieren erreichen. Im Alter kann es zu einer langsamen Abnahme der GFR um jährlich ca. $1 \text{ ml/Min./1,73 m}^2$ Körperoberfläche kommen (12).

2. Fehlermöglichkeiten

Unter $10 \text{ ml/Min./1,73m}^2$ werden die GFR-Werte methodisch ungenau.

J. Qualitätskontrolle

Erforderlich ist:

- Funktionsprüfung der Gammakamera (Impulsrate, Homogenität) und des Bohrlochs (Linearität), Überprüfung des Umrechnungsfaktors.
- Überprüfung der radiochemischen Reinheit der DTPA-Präparation (Chromatographie).
- Plausibilitätsprüfung des ermittelten Verteilungsvolumens.

VI. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um Qualitätsstandards in der Anwendung von Untersuchungs- und Behandlungsverfahren in der Nuklearmedizin zu formulieren. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien erheben nicht den Anspruch, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Verfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

VII. Literatur

1. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Sixt R, Velzen J. Guidelines for glomerular filtration rate determination in children. http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_paed_gfrd.pdf (2000)
2. National Kidney Foundation: Chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 5: Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. Guideline 4: Estimation of GFR. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p5_lab_g4.htm (2000)
3. Thomas Ch, Thomas L. Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Funktion. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 849-854.
4. Hilson AJW, Mistry RD, Maisey MN. Tc-99m-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. Brit J Radiol 1976; 49: 794-796.
5. Fleming JS, Wilkinson J, Oliver RM, Ackery DM, Blake GM, Waller DG. Comparison of radionuclide estimation of glomerular filtration rate using technetium-99m diethylene-triaminepentaacetic acid and chromium-51 ethylenediamine-tetraacetic acid. Eur J Nucl Med 1991; 18: 391-395.
6. Sapirstein LA, Vidt DG, Mandel MJ, Hanusek G. Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. Amer J Physiol 1955; 181: 330-336.
7. Blafox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell Ch, Taylor A, Thomsen HS, Volterrani D. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. J Nucl Med 1996; 37: 1883-1890.
8. Bröchner-Mortensen J, Hahr J, Christoffersen J. A simple method for accurate assessment of the glomerular filtration rate in children. Scand J Clin Lab Invest 1974; 33: 139-143.
9. Chantler C, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of 51 Chromium Edetic Acid. Arch Dis Child 1972; 47: 613-617.
10. Bröchner-Mortensen J. Current status on assessment and measurement of glomerular filtration rate. Clin Physiol 1985; 5: 1-17.
11. Ham HR, Piepsz A. Estimation of glomerular filtration rate in infants and children using a simple plasma sample method. J Nucl Med 1991; 32: 1294-1297.
12. Zajic T, Moser E. Verfahrensanweisung zur dynamischen Nierenfunktionsszintigraphie. Nucl Med 2004; 43: 177-180.
13. Durand E, Müller-Suur R. Zur Messung der Nierenfunktion durch Clearancebestimmungen: Methoden und Indikationen – ein Update. Der Nuklearmediziner 2010; 33: 145-153.
14. K. Hahn, T. Pfluger, C. Franzius. Empfehlungen zur Durchführung der Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung bei Kindern und Erwachsenen. Aktualisierte DGN-Leitlinie 2012.
15. De Sadeleer C, van Laere K, Georges B, Piepsz A, Ham HR. Influence of the time interval and the number of blood samples on the error in the clearance determination using a monoexponential model. J Nucl Med 1999; 40: 52P.
16. Bröchner-Mortensen J. A simple method for the determination of glomerular filtration rate. Scan J Clin Lab Invest 1972; 30: 271-274.