

„Race based Medicine“ am Beispiel der GFR-Berechnung

von Dr. Mona Abd Alla, Ärztin

1. Was ist das Problem?

Die moderne Medizin soll möglichst Evidenz-basiert und reliable sein. Damit das möglich ist, nutzen Mediziner*innen verschiedene Scores und Laborparameter, die möglichst valide, zeit- und kostengünstig sind. Menschen sind jedoch individuell, so dass dies nicht immer ohne weiteres möglich ist. Aus dieser Annahme heraus werden in verschiedenen medizinischen Formeln Faktoren berücksichtigt, damit der Gesundheitszustand möglichst genau widerspiegelt werden kann. Unter anderem werden bei der Bestimmung der Nierenfunktion neben verschiedenen Laborparametern das Geschlecht, das Alter aber auch die Ethnizität im Sinne der Hautfarbe herangezogen. Ein bekannteres Beispiel für die Bedeutung der Hautfarbe in der Medizin stellt die Pulsoxymetrie dar. Im Falle Schwarzer Personen wird häufiger eine Hypoxämie übersehen, was im Rahmen der Covid-Pandemie vielfach beschrieben wurde (Ärzteblatt, 2022). Folglich wird ein kritischer Krankheitszustand Schwarzer Personen nicht richtig erkannt und notwendige Maßnahmen können nicht ergriffen werden. Die Ursache der erhöhten Letalität einer Covid-Infektion bei Schwarzen Menschen während der Covid-Pandemie ist Folge vieler verschiedener Faktoren (Washington, 2021), eine schlechtere medizinische Versorgung u.a. aufgrund einer nicht erkannten Hypoxämie ist jedoch ein begünstigender, potentiell tödlicher Faktor.

1.1. Was ist die eGFR?

Die Niere dient der Filtration und Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen mit dem Urin. Ihre Funktion wird anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) beurteilt und beschreibt die Plasmamenge, die pro Minute filtriert wird. Die GFR kann jedoch nicht direkt gemessen werden und wird deshalb in der medizinischen Praxis anhand anderer Parameter berechnet und abgeschätzt, es wird dann von der eGFR („estimated GFR“) gesprochen (Amboss, 2023).

Als Grundlage der eGFR-Bestimmung dient häufig der Kreatininspiegel im Blut. Kreatinin ist ein Abbauprodukt der Körpermuskulatur und findet sich bei allen Menschen im Blut. Der Kreatininspiegel wird von vielen Faktoren beeinflusst, u.a. von der eigenen Muskelmasse, der Ernährung aber auch der Nierenfunktion. In verschiedenen Studien wurde zu dem gezeigt, dass das Serumkreatinin bei Menschen, die sich selbst als Schwarze Menschen in den USA identifizieren, im Durchschnitt höher ist, so dass in den gängigsten eGFR-Methoden (MDRD ("Modification of Diet in Renal Disease") und CKD EPI ("Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration")) ein „Race-Faktor“ mit einberechnet wurde (National Kidney Foundation, 2023). Der „Race-Faktor“ korrigiert hierbei die eGFR, so dass je nach

verwendeter Methode die eGFR für Personen, die sich als Schwarze Menschen in den USA identifizieren, um 16-18% höher liegt als bei Personen, auf die das nicht zutrifft. Dabei gilt zu beachten, dass eine höhere GFR eine bessere Nierenfunktion bedeutet. (s. Abbildung 1) (Prabhdeep Uppal et al., 2022).

STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE		GFR*	% OF KIDNEY FUNCTIONS
Stage 1	Kidney damage with normal kidney function	90 or higher	90-100%
Stage 2	Kidney damage with mild loss of kidney function	89 to 60	89-60%
Stage 3a	Mild to moderate loss of kidney function	59 to 45	59-45%
Stage 3b	Moderate to severe loss of kidney function	44 to 30	44-30%
Stage 4	Severe loss of kidney function	29 to 15	29-15%
Stage 5	Kidney failure	Less than 15	Less than 15%

* Your GFR number tells you how much kidney function you have. As kidney disease gets worse, the GFR number goes down.

Abbildung 1: Stadien chronischer Nierenerkrankungen aus (Prabhdeep Uppal et al., 2022). „The Case Against Race-Based GFR“, Delaware Journal of Public Health.

1.2. Was wird am „Race-Faktor“ und an der Kreatinin-basierten GFR-Berechnung kritisiert?

Der „Race-Faktor“ ist jedoch inzwischen Grundlage vieler Diskussionen. Es wird kritisiert, dass „Race“ ein gesellschaftliches Konstrukt ist und nicht anhand bestimmter genetischer Cluster definiert werden kann. Es handelt sich hierbei vor allem um eine Selbstzuschreibung, die die Diversität ethnischer Gruppen nicht gerecht abbildet (Prabhdeep Uppal et al., 2022), (National Kidney Foundation, 2023).

Es wird zudem kritisiert, dass aus den inzidentell festgestellt höheren Kreatininwerte in Probanden, die sich als Schwarze Menschen in den USA identifizierten, abgeleitet wurde, dass Schwarze Menschen in den USA eine durchschnittliche höhere Muskelmasse hätten und andere Faktoren, die einen höheren Kreatininwert erklären, nicht herangezogen wurden (Prabhdeep Uppal et al., 2022). Aktuellere Studien legen jedoch nahe, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen afrikanischer Abstammung und der Höhe des Serumkreatininspiegels in den USA besteht und dies unabhängig von Faktoren wie Alter, Geschlecht und Körpergewicht seien (Chi-yuan Hsu et al., 2021), (Williams, 2023). Auch für Schwarze Menschen im Vereinigten Königreich konnten signifikant höhere Serumkreatininspiegel im Vergleich zu Nicht-Schwarzen Menschen gezeigt werden.

Der Race-Faktor exkludiere vor allem Faktoren wie Ernährung, soziale Effekte sowie Rassismus und vernachlässige, dass das Risiko für einen Progress einer chronische

Nierenerkrankung (CKD) und die Prävalenz von CKD im Endstadium unter Schwarze Menschen in den USA erhöht ist trotz durchschnittlich höherer eGFR-Werte (Williams, 2023). Bis vor wenigen Jahren gab es noch keine Daten bezüglich der Normwerte bezogen auf die Nierenfunktion der Bevölkerung Afrikas. Deshalb wurden in der Regel die Daten von Schwarze Menschen in den USA verwendet, auch wenn die Lebensgewohnheiten zwischen den USA und Subsahara Afrika teils massiv abweichen (Yayo et al., 2018). In einer multinationalen Studie in Südafrika, Malawi und Uganda konnte jedoch inzwischen gezeigt werden, dass mit der Kreatinin-basierten eGFR die Nierenfunktion im Vergleich zu der mGFR (Iohexol-basierte Messmethode) signifikant unterschätzt wurde und mit niedrigeren mGFR-Raten sogar zunahm. Mit der Hinzunahme des Race-Koeffizienten wurde die Abweichung sogar noch größer. Selbst die Race-neutrale CKD-EPI-Formel (2021) hat keine ausreichende Genauigkeit gezeigt (Fabian et al., 2022).

Um die Bedeutung afrikanischer Forschung für Afrika zu verstehen, ist es wichtig die Geschichte der medizinischen Ausbildung in Afrika zu kennen. Der Beginn der modernen medizinischen Ausbildung in Afrika ist auf die Gründung medizinischer Fakultäten durch die europäischen Kolonialmächte in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts zurückzuführen. Durch Unabhängigkeitsbewegungen, politische Instabilität, Kriege und Korruption konnte sich in Teilen Subsaharaafrikas die medizinische Ausbildung in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts nicht im gleichen Tempo entwickeln, wie es in anderen Regionen der Welt möglich war. Für medizinische Fachkräfte war die Emigration vielfach das Ziel (Monekosso, 2014). Durch zunehmende politische Stabilität konnte in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der medizinischen Ausbildung erzielt werden, jedoch ist diese regional sehr verschieden verbreitet, so gab es 2021 weiterhin einige Länder ohne medizinische Fakultät oder nur einer einzigen (Monekosso, 2014), (Kigotho, 2021). In einer US-amerikanischen Studie konnte zudem gezeigt werden, dass sich durch die Covid19-Pandemie die medizinische Ausbildung in Teilen Afrikas verschlechtert hat und sich der Mangel medizinischen Fachkräfte durch die Pandemie in einigen Teilen des Kontinentes noch verschärfen könnte (Bernhard et al., 2021). Historisch betrachtet ist die medizinische Ausbildung des globalen afrikanischen Südens also eng mit dem globalen Norden verbunden. Durch fortbestehende strukturelle Schwierigkeiten vieler afrikanischer Regionen sind die Möglichkeiten flächendeckender regionaler Forschung nur eingeschränkt möglich. Es werden also vielfach Forschungsergebnisse des globalen Nordens als Grundlage der medizinischen Behandlung verwendet, auch wenn die Evidenz für die lokale Bevölkerung in Afrika fehlt.

1.3. Welche Probleme ergeben sich durch die derzeitige GFR-Bestimmung?

Die gängigen Methoden der Kreatinin-basierten eGFR-Bestimmung bilden die Nierenfunktion nicht für alle Menschen korrekt ab. Aus inkorrekten eGFR-Werten, insb. aus Überschätzung

der GFR und damit der Überschätzung der Nierenfunktion, ergeben sich in der medizinischen Praxis individuelle Probleme: eine reduzierte Nierenfunktion und damit eine chronische Nierenerkrankung (CKD) wird verzögert erkannt. Medikamente werden nachfolgend überdosiert und die Therapieeinleitung verzögert mit individuell teils dramatischen Folgen. Im Endstadium einer CKD wird die Indikation zur Nierentransplantation verzögert gestellt und die Wartezeit auf eine Nierentransplantation verlängert sich (Prabhdeep Uppal et al., 2022), (National Kidney Foundation, 2023). Es wird angenommen, dass ohne den Race-Koeffizienten bis zu 16% mehr CKD-Fälle bei Schwarze Menschen in den USA diagnostiziert werden und bis zu 43% der Schwarze Menschen in den USA mit einer CKD einer höheren CKD-Klasse zugeordnet werden könnten (Ahmed et al., 2021).

Die Race-Korrektur sei vor allem dahingehend diskriminierend, dass die tatsächliche Nierenfunktion (mGFR) bei der eGFR für klinisch identische Personen des gleichen Alters, Geschlechts und Serum-Kreatininspiegels abhängig ihrer Zuordnung zu Schwarze und Nicht-Schwarze Menschen unterschiedlich ist und damit letztlich nicht die gleiche Behandlung resultiert (Williams, 2023).

2. Was muss sich ändern?

Ziel einer evidenzbasierten Medizin ist die Patienten-orientierte, auf wissenschaftlichen Kenntnissen basierte Medizin. Entsprechend sollte zwei vergleichbaren Menschen die gleiche Behandlung angeboten werden, insofern sie die gleichen Grundvoraussetzungen erfüllen. Mit der aktuell gängigen Methode der eGFR-Bestimmung anhand des Serumkreatinins ist dies insb. für Schwarze Menschen nicht gegeben.

Deshalb ist die Problematik des Race-Faktors in der Berechnung der GFR vielfach diskutiert. Vielfach wird eine Race-unabhängige GFR gefordert (Levey et al., 2020), (Prabhdeep Uppal et al., 2022). Gleichzeitig wird jedoch auch beschrieben, dass auch ohne Race-Koeffizient die Nierenfunktion nicht korrekt abgeschätzt werden kann (Chi-yuan Hsu et al., 2021).

In den USA wurde deshalb eine Taskforce der National Kidney Foundation (NKF) und der American Society of Nephrology (ASN) aufgebaut. Diese empfehlen seit 2021 die Bestimmung der eGFR für alle Erwachsenen anhand der CKD-EPI 2021 Formel Race-unabhängig. Zudem soll flächendeckender die GFR-Bestimmung anhand von Cystatin C erfolgen, insb. bei Erwachsenen, die ein Risiko einer CKD haben. (Delgado et al., 2021), (Inker et al., 2021). Während für den Serumkreatininspiegel gezeigt werden konnte, dass die Werte für Schwarze und Nicht-Schwarze Menschen signifikant unterschiedlich sind, konnte für Cystatin C, ein Biomarker, der ebenfalls zur eGFR-Bestimmung genutzt werden kann, keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (Chi-yuan Hsu et al., 2021), (Ahmed et al., 2021). Außerdem wurde eine neue eGFR-Formel bestimmt, die sowohl Kreatinin und Cystatin C Race-unabhängig als Biomarker verwenden und akkurater ist als die eGFR aus

einem von beiden Biomarkern allein. Zudem fordert die Task Force weitere Forschung um genauere, Bias-freie und spezifischere Methoden zur GFR-Bestimmung zu ermitteln (Delgado et al., 2021), (Inker et al., 2021).

Die Problematik der Ungenauigkeiten der eGFR ist jedoch ein Problem, das über die Grenzen der USA hinausgehend ist. Für Menschen in Subsahara Afrika kann Anhand der gängigen Methoden die eGFR nicht akkurat bestimmt werden, wodurch die tatsächliche Nierenfunktion nicht abgebildet werden kann. Cystatin C basierte eGFR-Formeln scheinen in Subsahara Afrika den Kreatinin-basierten Verfahren überlegen zu sein, sind jedoch für die Praxis zu kostenintensiv und deshalb aktuell keine realistische Alternative (Niang and Luyckx, 2022).

Zusammenfassend gilt, dass mit den derzeit etablierten Methoden es nicht sicher möglich ist, allen Menschen die gleiche medizinische Versorgung anhand der ermittelten Nierenfunktion anzubieten. Weitere Forschung ist notwendig, um allen Menschen die bestmögliche Behandlung zu bieten. Die Etablierung von Testverfahren, die kosten- und zeitgünstig sind und die Nierenfunktion korrekt abbilden, sind über die der USA hinaus von Bedeutung. Denn mit den derzeit etablierten Verfahren werden einzelnen Gruppen, insbesondere Schwarze Menschen in den USA wie auch im globalen Süden, bezogen auf CKD, unterdiagnostiziert. Diesen Menschen wird damit Prognose-entscheidende Therapien verwehrt.

3. Wie kann sich etwas ändern?

Ziel sollte es sein, Verfahren zu etablieren, die die Nierenfunktion kostengünstig und zuverlässig abbilden, unabhängig vom Geschlecht, Gewicht und der Ethnizität. Bisher ist die GFR-Bestimmung auf Grundlage des Serumkreatinins der Standard, alternative Methoden, die als Grundlage Cystatin C verwenden, sind aufgrund des hohen Kostenfaktors derzeit flächendeckend nicht möglich. Die Etablierung einer Race-freien GFR-Bestimmung anhand des Serumkreatinins (CKD-EPI 2021) wurde bereits umgesetzt, ist jedoch weiterhin mit einer Ungenauigkeit verbunden und deshalb keine abschließende zufriedenstellende Lösung.

Deshalb ist es wichtig, dass unter derzeit praktizierenden Ärzt*innen im globalen Norden wie auch im globalen Süden ein Bewusstsein entsteht, dass mit den etablierten Verfahren eine gewisse Ungenauigkeit besteht und insb. bei Schwarzen Menschen die Nierenfunktion möglicherweise überschätzt wird. Insbesondere für diese Gruppe von Menschen sollte, wenn eine relevante Handlungskonsequenz besteht, die Erhebung der Nierenfunktion anhand alternativer Methoden erfolgen, bspw. Anhand von Cystatin C, auch wenn hierdurch höhere Kosten entstehen.

Darüber hinaus ist es notwendig, auch im globalen Süden weiter zu forschen und Daten zu erheben, denn wie bereits gezeigt werden konnte, kann die Nierenfunktion mit den gängigen

Methoden des globalen Nordens im globalen Süden nicht korrekt ermittelt werden. Auch hierfür ein Bewusstsein zu schaffen ist von großer Bedeutung. Die Verbesserung der strukturellen Rahmenbedingungen für afrikanische Forschung in Afrika ist für eine bessere Versorgung der Menschen des globalen Südens notwendig.

Literaturverzeichnis:

Ahmed et al. (2021). Examining the Potential Impact of Race Multiplier Utilization in Estimated Glomerular Filtration Rate Calculation on African-American Care Outcomes. *Journal of General Internal Medicine*, 36, 464-471.

Amboss. (2023). Nierendurchblutung und glomeruläre Filtration. Retrieved from https://next.amboss.com/de/article/bJ0HsS?q=gfr#_Hc5Gd0, abgerufen am: 20.10.2023.

Bernhard et al. (2021). COVID-19 and medical education in Africa: a cross sectional analysis of the impact on medical students. *BMC Med Educ*, Dec. 21(1):605.

Chi-yuan Hsu et al., M. (2021). Race, Genetic Ancestry, and Estimating Kidney Function in CKD. *The New England Journal of Medicine*, 385:1750-1760.

Delgado et al. (2021). A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.*, 79(2):268-288.

Fabian et al. (2022). Measurement of kidney function in Malawi, South Africa, and Uganda: a multicentre cohort study. *The Lancet Global Health*, Vol. 10, Issue 8, 1159-1169.

Ärzteblatt. (2022, Juli 7). Deutsches Ärzteblatt. Retrieved from <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/135766/Pulsoxymeter-uebersehen-Hypoxaemie-bei-dunkler-Haut-haeufiger>, abgerufen am: 22.11.2023.

Inker et al. (2021). New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *The New England Journal of Medicine*, 385:1737-1749.

Kigotho, A. (2021 12 16). University Worl News - Africa Edition. Retrieved from <https://www.universityworldnews.com/post.php?story=20211214133621761>, abgerufen am: 29.11.2023.

Levey et al. (2020). Kidney Disease, Race, and GFR Estimation. *Clin J Am Soc Nephrol.*, Aug 7;15(8):1203-1212. doi: 10.2215/CJN.12791019.

Monekosso, G. (2014). A Brief History of Medical Education in Sub-Saharan Africa. *Academic Medicine*, August. 89(8):p S11-S15.

National Kidney Foundation. (2023, 10 18). National Kidney Foundation. Retrieved from <https://www.kidney.org/atoz/content/race-and-egfr-what-controversy>, abgerufen am: 20.10.2023.

Niang and Luyckx. (2022, August). Measuring kidney function: the voice of Africa. Retrieved from *The Lancet - Global Health*: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00279-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00279-0)

Prabhdeep Uppal et al. (2022). The Case Against Race-Based GFR. *Delaware Journal of Public Health*, 8(3): 86-89.

Washington, H. A. (2021 06 11). Bundeszentrale für politische Bildung. Retrieved from <https://www.bpb.de/shop/zeitschriften/apuz/medizin-und-ethik-in-der-pandemie-2021/334623/medizinische-apartheid-in-zeiten-von-corona/#footnote-target-5>, abgerufen am: 11.11.2023.

Williams, P. (2023). Retaining Race in Chronic Kidney Disease Diagnosis and Treatment. *Cureus*, 15(9): e45054.

Yayo et al. (2018). Measured (and estimated) glomerular filtration rate: reference values in West Africa. *Nephrol Dial Transplant.*, 33(7): 1176-1180.

Abkürzungsverzeichnis:

ASN - American Society of Nephrology

CKD - Chronische Nierenerkrankung

CKD EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

eGFR - Estimated GFR

GFR - Glomeruläre Filtrationsrate

MDRD - Modification of Diet in Renal Disease

mGFR - Measured GFR

NKF - National Kidney Foundation