



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Łukasz Chrobak, Alicja Dębska-Ślizień, Bolesław Rutkowski

Katedra i Klinika Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Epidemiologia przewlekłej choroby nerki przeszczepionej na podstawie różnych metod oznaczania wskaźnika filtracji kłębuszkowej

Epidemiology of chronic kidney disease after renal transplantation according to different methods of glomerular filtration rate estimation

ABSTRACT

Formulas used currently for estimation of glomerular filtration rate (GFR) have been standardized in population of patients with chronic kidney disease. Application of these formulas in population of renal transplant recipients brings a risk of diminished precision of these equations. We present current state of knowledge on methods of estimation of GFR in renal transplant recipients, based on contemporary literature data and our own analyses. Factors that have influence on varia-

bility of results are also described in this article. We discuss consequences of choice of estimation formulas on clinical decision making process. Beyond that we analyze a potential influence of estimation formulas choice on post transplant chronic kidney disease epidemiology. The article contains also suggestion of the best method of GFR estimation in population of renal transplant recipients.

Forum Nefrologiczne 2014, vol. 7, no 2, 90–96

Key words: glomerular filtration rate, renal transplant, kidney disease

PRECYZYJNOŚĆ SZACOWANIA WSKAŹNIKA FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ W POPULACJI OGÓLNEJ I W POPULACJI BIORCÓW NERKI PRZESZCZEPIONEJ

Codzienna praca nefrologów i lekarzy innych specjalności została usprawniona przez wprowadzenie wzorów pozwalających obliczyć szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*). W celu ułatwienia praktyki laboratoryjnej są one oparte na pomiarze stężenia kreatyniny we krwi, jednak ich standaryzacja była przeprowadzona na podstawie klirensu substancji takich jak znakowana radioaktywnym tech-

netem dietylopentoamina (99mTc-DTPA). Najbardziej popularne obecnie wzory do obliczania (szacowania) filtracji kłębuszkowej to MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) oraz CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Nieco starszy i rzadziej obecnie stosowany to wzór Cockrofta-Gaulta (C-G), który wyprowadzono, opierając się na klirensie kreatyniny [1]. Dla populacji ogólnej pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) dowiedziono, że CKD-EPI w porównaniu z MDRD charakteryzuje się większą precyzją szacowania, szczególnie w przedziale eGFR > 60 ml/min/1,73 m², a więc i w grupach pacjentów z dużą filtracją kłębuszkową, włą-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień
Katedra i Klinika Nefrologii Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk

Tabela 1. Średnia wartość szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) u biorców nerki przeszczepionej obliczona z zastosowaniem wzoru MDRD i CKD-EPI oraz wartość klirensu kreatyniny mierzonego i obliczonego według wzoru Cockrofta-Gaulta (C-G) we wczesnym (2.–8. tydzień) i późniejszym okresie (9.–52. tydzień) po przeszczepieniu nerki

Okres po przeszczepieniu	eGFR-MDRD [ml/min/1,73 m ²]	eGFR-CKD-EPI [ml/min/1,73 m ²]	Klirens kreatyniny C-G [ml/min]	Mierzony klirens kreatyniny [ml/min]
2.–8. tydzień	49,68	51,45	58,96	57,30
9.–52. tydzień	53,59	56,08	61,94	59,35

eGFR-MDRD — wskaźnik filtracji kłębuszkowej według *Modification of Diet in Renal Disease*; eGFR-CKD-EPI — wskaźnik filtracji kłębuszkowej według *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; klirens kreatyniny według C-G — klirens według wzoru Cockrofta-Gaulta; mierzony klirens kreatyniny — wynik otrzymywany z pomiaru klirensu na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu

czając diabetyków i potencjalnych dawców nerki. Dla eGFR > 60 ml/min/1,73 m² wartość zaniżania wynosi średnio 3,5 ml/min/1,73 m² przy użyciu CKD-EPI oraz 10,6 ml/min/1,73 m² przy stosowaniu MDRD [2, 3].

Istnieją pojedyncze badania oceniające dokładność CKD-EPI oraz MDRD w odniesieniu do eGFR w populacji biorców nerki przeszczepionej. White i wsp. dowiedli, że obydwa wzory w tym badaniu zaniżały eGFR, co jest zgodne z obserwacjami Levey i wsp. dotyczącymi populacji ogólnej [2–4]. Podobnie jak w populacji z PChN, użycie CKD-EPI wykazuje się mniejszym odchyleniem od klirensu mierzonego z użyciem 99mTc-DTPA, szczególnie w zakresie większych wartości eGFR. Dla całej populacji biorców nerki przeszczepionej średnia wartość odchylenia wynosiła –9,3 ml/min/1,73 m² dla MDRD oraz –4,5 ml/min/1,73 m² dla CKD-EPI. Wśród pacjentów z eGFR > 60 ml/min/1,73 m² średnie odchylenie od klirensu znacznika wynosiło –14,3 ml/min/1,73 m² dla MDRD i –7,4 ml/min/1,73 m² dla CKD-EPI. Wartość odchylenia jest więc znacznie większa w populacji biorców nerki przeszczepionej niż w populacji pacjentów z PChN. Wyniki tej analizy dotyczyły pacjentów głównie rasy kaukaskiej. Podobna analiza Põge i wsp., przeprowadzona również w populacji biorców nerki przeszczepionej rasy kaukaskiej, wykazała, że wzory MDRD i CKD-EPI mogą zawyżać eGFR [5]. Autorzy tego badania stwierdzili że CKD-EPI w porównaniu z MDRD wykazywał się większym odchyleniem od metody wzorcowej (8,07 vs. 4,49 ml/min/1,73 m²). Wyniki innych przeprowadzonych badań [6, 7] także prowadziły do przeciwstawnych wniosków dotyczących kierunku odchylenia obliczanego eGFR. Wynika stąd, że obliczanie eGFR u biorców nerki przeszczepionej za pomocą wzorów MDRD i CKD-EPI może być obarczone pewnym błędem i nie zostało definitywnie udowodnione, czy wzory te zaniżają, czy też zawyżają wartość eGFR w stosunku do filtracji kłębuszkowej mierzonej za

pomocą metody wzorcowej. W konsekwencji, na dzień dzisiejszy, rozpatrując biorców nerki, można jedynie przyjąć, że eGFR nie odpowiada rzeczywistej filtracji kłębuszkowej pacjenta i pozostaje nam ustalić, który wzór jest najbardziej odpowiedni do stosowania w tej grupie pacjentów. Ponadto przydatność konkretnego wzoru może różnić się pomiędzy pacjentami.

W badaniach przeprowadzonych na materiale własnym również dowiedziono, że metoda oznaczenia eGFR w sposób znaczący wpływa na otrzymany wynik [8]. W cytowanej pracy u 215 biorców nerek (85 kobiet, 130 mężczyzn) porównano wyniki pomiaru klirensu kreatyniny ze zbiórki moczu z wynikami obliczania eGFR przy użyciu wzorów MDRD i CKD-EPI oraz obliczania klirensu kreatyniny przy użyciu wzoru C-G w dwóch przedziałach czasowych: wczesnym (2–8 tygodni) i późniejszym (9–52 tygodni) po przeszczepie nerki. W tabeli 1 przedstawiono kolejno wynik eGFR z użyciem wzorów MDRD, CKD-EPI, a także wynik obliczonego klirensu kreatyniny według wzoru C-G oraz zmierzonego klirensu kreatyniny we wczesnym i późniejszym okresie po przeszczepie nerki.

Analiza danych z tabeli 1 pozwala zauważyć, że klirens kreatyniny mierzony i wyliczany (wzór C-G) daje wynik wyższy niż wartości eGFR obliczane metodą MDRD i CKD-EPI. Różnice te osiągają znamienność statystyczną dla eGFR-MDRD vs. klirens kreatyniny C-G, eGFR-MDRD vs. mierzony klirens kreatyniny, eGFR-CKD-EPI vs. mierzony klirens kreatyniny ($p < 0,005$). Wyniki eGFR obliczone według wzoru CKD-EPI dają wartości wyższe niż obliczone według MDRD, jednak różnica ta jest nieznamienna statystycznie. Różnica pomiędzy wynikiem eGFR obliczonym z wzoru MDRD lub CKD-EPI a klirensem mierzonym lub obliczonym z wzoru C-G wynika stąd, że eGFR jest odbiciem klirensu substancji znacznikowej (99mTc-DTPA) niewydzielanej dodatkowo przez cewki nerkowe, natomiast wynik klirensu kreatyniny jest zawsze sumą filtracji

Tabela 2. Wybrane czynniki mogące wpływać na rozbieżności pomiędzy mierzoną i obliczoną filtracją kłębuszkową w populacji biorców nerki przeszczepionej

1. Czynniki zależne od nerki przeszczepionej: <ul style="list-style-type: none"> • inny wiek dawcy niż biorcy • inna płeć dawcy niż biorcy • stopień niewydolności nerki przeszczepionej
2. Czynniki związane z procedurą przeszczepu wpływające na funkcję nerki: <ul style="list-style-type: none"> • zmienne stężenie kreatyniny w okresie pooperacyjnym • leki immunosupresyjne i inne zmniejszające filtrację kłębuszkową i wydzielanie cewkowe (np. cyklosporyna A, takrolimus, gancyklowir, trimetpirm-sulfometoksazol)
3. Czynniki związane z biorcą nerki przeszczepionej: <ul style="list-style-type: none"> • resztkowa funkcja nerek własnych • mniejsza masa mięśniowa biorcy • otyłość

Tabela 3. Wybrane czynniki mogące wpływać na stężenie kreatyniny w populacji biorców nerki przeszczepionej

1. Czynniki zależne od organizmu dawcy nerki przeszczepionej: <ul style="list-style-type: none"> • przewlekła choroba nerki u dawcy
2. Czynniki związane z procedurą przeszczepu wpływające na funkcję nerki: <ul style="list-style-type: none"> • okres niedokrwienia, hipotensja okołozabiegowa • leki immunosupresyjne i inne zmniejszające filtrację kłębuszkową i wydzielanie cewkowe (cyklosporyna A, takrolimus, gancyklowir, trimetpirm-sulfometoksazol)
3. Czynniki zależne od biorcy nerki przeszczepionej: <ul style="list-style-type: none"> • odrzucanie przeszczepu • wahania ciśnienia tętniczego • nawrót nefropatii biorcy w nerce przeszczepionej • cukrzyca potransplantacyjna • upośledzone zdolności regeneracyjne narządu u biorców w podeszłym wieku — infekcje układu moczowego i infekcje ogólnoustrojowe • zaburzony odpływ moczu z nerki przeszczepionej (reflaks, zaburzenia funkcji pęcherza moczowego, przerost gruczołu krokowego — nieistotny przy nerkach własnych, ale będący przyczyną zastoiny moczu w nerce przeszczepionej przy braku mechanizmu antyrefluksowego)

►► W populacji biorców nerki przeszczepionej klirens kreatyniny (czy to mierzony, czy wyliczony ze wzoru C-G) daje wynik zawyżony w stosunku do eGFR obliczonego metodą MDRD lub CKD-EPI, a odchylenie jest tym większe, im gorsza jest funkcja nerki przeszczepionej ◀◀

kłębuszkowej i wydzielania cewkowego [9, 10]. W populacji biorców nerki przeszczepionej klirens kreatyniny (czy to mierzony, czy wyliczony ze wzoru C-G) daje wynik zawyżony w stosunku do eGFR obliczonego metodą MDRD lub CKD-EPI, a odchylenie jest tym większe, im gorsza jest funkcja nerki przeszczepionej. Analizując poszczególne wzory, ciekawych obserwacji dokonano, obliczając średnie odchylenie (*mean bias*) od mierzonego klirensu kreatyniny. Jest to parametr opisujący powtarzalną różnicę pomiędzy wynikami i wskazujący na adekwatność danego wzoru względem klirensu mierzonego. Jest ono największe dla wzoru MDRD (–7,46 ml/min), nieco mniejsze dla CKD-EPI (–4,4 ml/min) i najmniejsze dla wzoru C-G (1,65 ml/min). Różnica pomiędzy odchyleniami ma znamienność statystyczną przy zestawieniu wyników dla eGFR-MDRD i obliczonego klirensu kreatyniny według wzoru C-G. Obliczono ponadto odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) względem mierzonego klirensu kreatyniny. Jest ono wyznacznikiem precyzjności i przewidywanej powtarzalności wyników. Parametr ten wyznacza granicę odcięcia dla 68% procent wyników wokół średniej (przy założeniu rozkładu normalnego). W obserwacji autorów niniejszej pracy odchylenie standardowe jest wysokie dla wszystkich wzorów, co wskazuje na ich niską precyzję, i wynosi odpowiednio 15,7 ml/min, 15,71 ml/min i 13,9 ml/min, dla eGFR-MDRD, eGFR-CKD-EPI i klirensu kreatyniny obliczonego według wzoru C-G. W codziennej praktyce przy analizowaniu wyników eGFR danego pacjenta nakazuje to interpretować otrzymany

wynik z dużą ostrożnością, a podjęcie decyzji leczniczej wymaga całościowego spojrzenia na pacjenta. Duże wartości odchylenia standardowego mają mniejsze znaczenie w analizie wyników całej populacji, gdzie większą rolę odgrywają wartości średnie, a nie pojedyncze wyniki.

PRZYCZYNY NIEPRECYZYJNYCH WYNIKÓW SZACOWANIA FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ W POPULACJI BIORCÓW NERKI PRZESZCZEPIONEJ

Funkcja nerki przeszczepionej jest uzależniona od wielu czynników nieobecnych w populacji ogólnej. Stąd też można przypuszczać, że ich występowanie może być przyczyną niedokładności obliczania eGFR. Już na podstawie analizy konstrukcji wzorów MDRD i CKD-EPI oraz zmiennych w nich występujących [2, 11] można zauważyć, że nie uwzględniają one tych dodatkowych czynników. Wzory te są skonstruowane w oparciu o cztery zmienne: stężenie kreatyniny, wiek, płeć i rasę. Z punktu widzenia praktyki jest to ich zaleta pozwalająca na szerokie stosowanie w diagnostyce laboratoryjnej. Jednak w kontekście oznaczeń w specyficznych grupach pacjentów, np. biorców nerki przeszczepionej, stanowi to ich wadę, gdyż nieuwzględnione pozostają charakterystyczne czynniki wpływające na wielkość eGFR. W tabeli 2 i 3 przedstawiono potencjalne przyczyny uzyskiwania nieprawidłowych wyników eGFR w populacji biorców nerki podczas stosowania do obliczeń wzorów MDRD i CKD-EPI.

Jak widać z zestawienia w powyższych tabelach, w przypadku nerki przeszczepionej istnieje wiele przyczyn mogących powodować rozbież-

Tabela 4. Częstość występowania przewlekłej choroby nerki przeszczepionej (PChNP) wśród pacjentów po przeszczepieniu nerki 9–52 tygodni po zabiegu w zależności od metody obliczania wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR)

Stadium PChNP; przedział eGFR [ml/min]	Metoda obliczania GFR			
	MDRD (%)	CKD-EPI (%)	C-G (%)	CrCl (%)
Stadium 1; ≥ 90	4	7,1	5,4	6,5
Stadium 2; 60–89,9	27,7	33	44,8	40,2
Stadium 3; 30–59,9	59,3	51,1	43,2	40
Stadium 3a; 45–59,9	30,1	30,8	28,1	14,3
Stadium 3b; 30–44,9	23,2	20,3	15,1	25,6
Stadium 4; 15–29,9	6,2	6	3,9	6,7
Stadium 5; < 15	2,8	2,8	2,7	6,6

MDRD — wzór *Modification of Diet in Renal Disease*; CKD-EPI — wzór *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; C-G — wzór Cockcrofta-Gaulta; CrCl — klirens kreatyniny otrzymywany na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu

ność pomiędzy wynikiem obliczonej i mierzonej filtracji kłębuszkowej. Dlatego też wydaje się uzasadnione, aby do otrzymanego wyniku eGFR podchodzić w praktyce codziennej z ostrożnością, biorąc pod uwagę, czy wynik ten został zmodyfikowany przez wyżej wymienione czynniki.

Z badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wiadomo, że czynniki, takie jak wiek, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) i stopień zaawansowania niewydolności nerek, mają istotny wpływ na wyniki szacowania filtracji kłębuszkowej [2, 12, 13]. W odniesieniu do chorych po przeszczepieniu nerki również mogą one odgrywać rolę. Znalazło to potwierdzenie w badaniu autorów niniejszej pracy, w którym wykazano, że zastosowanie wzoru MDRD w zestawieniu z klirensiem kreatyniny znacząco zaniża wartość eGFR u osób w przedziałach wiekowych powyżej 25 lat. Zaobserwowano również, że nadwaga (BMI > 25) oraz gorsza funkcja nerki dodatkowo i niezależnie wpływają znamienne na zniżenie wyniku eGFR obliczanego według MDRD lub CKD-EPI w porównaniu z mierzonym klirensiem kreatyniny. Dla pacjentów z BMI > 25 średnie odchylenie od mierzonego klirensu wynosiło odpowiednio $-12,3$ i $-11,4$ ml/min w odniesieniu do MDRD i CKD-EPI. Dla chorych z eGFR < 50 ml/min/1,73 m² średnie odchylenie wynosiło $-12,8$ i $-11,8$ ml/min odpowiednio dla MDRD i CKD-EPI.

W podsumowaniu powyższych analiz można stwierdzić, że różnice pomiędzy obliczonym eGFR (MDRD, CKD-EPI) a klirensiem kreatyniny (mierzonym i wyliczonym ze wzoru C-G) dotyczą w większym stopniu pacjentów z otyłością i gorszą funkcją nerki przeszczepionej i są widoczne we wszystkich grupach wiekowych biorców nerki.

EPIDEMIOLOGIA PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NERKI PRZESZCZEPIONEJ W ZALEŻNOŚCI OD METODY OZNACZANIA FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ

Wyznaczenie eGFR klasyfikuje danego pacjenta do jednego z 5 stadiów przewlekłej choroby nerki przeszczepionej (PChNP). W związku z tym błędne obliczenie eGFR w całej populacji biorców nerki (np. zniżenie wyniku) będzie miało swoje konsekwencje dotyczące praktycznie całej tej grupy pacjentów, a przynajmniej tej części, w której wynik eGFR jest na granicy podziału pomiędzy stadiami PChNP. Może być to źródłem nieprecyzyjnych wyników analiz epidemiologicznych i w ten sposób negatywnie wpływać na proces planowania leczenia na poziomie populacyjnym. Opierając się na wynikach eGFR obliczanego przy użyciu wzorów MDRD i CKD-EPI, można przeprowadzić analizę częstości występowania poszczególnych stadiów PChNP. Na podstawie przeprowadzonych badań własnych [14] zaobserwowano zmienność epidemiologii PChNP w zależności od zastosowanego wzoru (tab. 4).

Stwierdzono znaczną różnicę w liczebności pacjentów kwalifikujących się do poszczególnych stadiów PChNP w zależności od zastosowanego wzoru. Wynikający z przeszacowania wynik pomiaru i obliczenia klirensu kreatyniny powoduje, że przy użyciu tych wzorów większa liczba pacjentów zostaje zakwalifikowana do niższych stadiów PChNP (tzn. z lepszą funkcją nerki). Stwierdzono również, że użycie wzoru CKD-EPI, w porównaniu z MDRD, powoduje zakwalifikowanie większej liczby pacjentów do niższego stadium PChNP. Różnice są widoczne tym bardziej, im niższe jest stadium PChNP.

►► Decyzje podjęte na podstawie obliczenia (wzór C-G) lub pomiaru klirensu kreatyniny mogą częściej prowadzić do zbyt późnego przygotowania i wdrożenia leczenia nerkozastępczego u biorców nerki przeszczepionej, szczególnie u pacjentów otyłych i w zaawansowanych stadiach PChNP ◀◀

Badaniami, które dobrze opisują częstość stadiów PChN w populacji ogólnej, są dane *United States Renal Data System* (USRDS) [15] oraz dla populacji polskiej z badania PoInef [16, 17]. Na ich podstawie wiadomo, że na PChN cierpi 10–18% osób w warunkach amerykańskich oraz 18,8% populacji polskiej. Zgodnie z danymi z polskiego badania największą grupę stanowią pacjenci w stadium 1. i 2. PChN. O ile większość (90%) osób z populacji z PChN znajduje się w 1. i 2. stadium choroby, to większość pacjentów po przeszczepieniu nerki (> 80%) znajduje się w stadium 2. i 3. Porównanie to nawet bez głębszej analizy matematycznej pozwala zauważyć, że pacjenci po przeszczepie nerki znacznie częściej znajdują się w zaawansowanych stadiach niewydolności nerki, co jest wymiernym obciążeniem dla systemu służby zdrowia, pomimo że pacjenci po przeszczepieniu nerki są liczbowo mniejszą populacją [18].

KONSEKWENCJE PRAKTYCZNE STOSOWANIA OKREŚLONYCH METOD OZNACZANIA FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ

Jak wspomniano wcześniej, obliczenie metodą C-G lub pomiar klirensu kreatyniny w populacji biorców nerki przeszczepionej powoduje zawyżenie wyniku w porównaniu z eGFR obliczonym według CKD-EPI lub MDRD. Ponadto wysoki BMI (> 25) i gorsza funkcja nerki przeszczepionej powodują jeszcze większe zawyżenie wyniku klirensu kreatyniny. Jest to obserwacja zgodna z obserwacjami dotyczącymi populacji ogólnej z PChN [11–13]. Wynika stąd, że decyzje podjęte na podstawie obliczenia (wzór C-G) lub pomiaru klirensu kreatyniny mogą częściej prowadzić do zbyt późnego przygotowania i wdrożenia leczenia nerkozastępczego u biorców nerki przeszczepionej, szczególnie u pacjentów otyłych i w zaawansowanych stadiach PChNP. Nie zbadano dotąd wpływu innych czynników na wyniki szacowania, takich jak wiek dawcy, płeć dawcy, stosowane leki, występowanie odrzucania narządu itd. Stąd konieczność dalszych prac nad poszukiwaniem formuły najlepiej odpowiadającej mierzonemu GFR w tej grupie pacjentów.

Użycie prawidłowego wzoru do oznaczenia eGFR jest również wymagane przy planowaniu dawkowania dużej grupy leków wydzielanych przez nerki. Warto zwrócić uwagę na fakt, że spora liczba pozycji podręcznikowych, szczególnie starszych, odnosi się do klirensu kreatyniny przy zalecanej modyfikacji

dawkowania, a filtracja kłębuszkowa jest obecnie wyznaczana głównie za pomocą obliczeń według wzoru MDRD. Zignorowanie tej na pozór niewielkiej rozbieżności może skutkować nieprawidłowym dawkowaniem leku dla danego pacjenta. Wyznaczenie dawkowania w odniesieniu do klirensu kreatyniny u pacjenta, u którego oznaczono filtrację kłębuszkową za pomocą eGFR-MDRD, może spowodować przepisanie zbyt małej dawki leku. Precyzyjne ustalenie dawkowania u chorych z PChNP jest tym bardziej trudne, jeśli uwzględni się opisaną powyżej mniejszą adekwatność wzorów obecnie używanych do wyznaczania eGFR. Ponadto jest bardzo niewiele publikacji z zaleceniami dawkowania leków u pacjentów z PChNP, a te, które są, opierają się na wyżej wymienionych niedoskonałych wzorach.

Jak wspomniano powyżej, stosowanie różnych wzorów do oznaczania eGFR ma również wpływ na dane epidemiologiczne i może mieć konsekwencje w planowaniu leczenia na poziomie populacji oraz wpływać np. na wielkość środków finansowych przeznaczanych na organizację opieki nad chorymi z niewydolnością graftu nerki. Według analizy autorów obliczenie (wzór C-G) lub pomiar klirensu kreatyniny w porównaniu z obliczeniem eGFR według MDRD lub CKD-EPI zawyża wynik, a zatem może powodować przesunięcie znaczącej liczby pacjentów do grupy w niższym stadium zaawansowania PChNP, tzn. z lepszą funkcją nerki. Dotyczy to szczególnie pacjentów w stadium 2. i 3., a więc głównie w tych grupach można spodziewać się nieprawidłowej dystrybucji środków finansowych na diagnostykę i leczenie.

Z powyższych rozważań wynika, że w codziennej praktyce nie należy opierać się zamiennie na wynikach klirensu kreatyniny (mierzonego lub wyliczonego ze wzoru C-G) i eGFR obliczonego ze wzorów (MDRD i CKD-EPI), ponieważ nie są one oznaczeniami równoważnymi i może być to przyczyną błędów diagnostycznych i terapeutycznych.

PODSUMOWANIE

Badania przeprowadzone w populacji biorców nerki przeszczepionej wskazują na uzyskiwanie wyższych wartości filtracji kłębuszkowej przy zastosowaniu mierzonego lub wyliczonego ze wzoru C-G klirensu kreatyniny w porównaniu z wynikami eGFR uzyskanymi ze wzoru MDRD lub CKD-EPI. Różnice te są jeszcze bardziej zaznaczone w podgrupie pa-

►► W codziennej praktyce nie należy opierać się zamiennie na wynikach klirensu kreatyniny (mierzonego lub wyliczonego ze wzoru C-G) i eGFR obliczonego ze wzorów (MDRD i CKD-EPI), ponieważ nie są one oznaczeniami równoważnymi i może być to przyczyną błędów diagnostycznych i terapeutycznych ◀◀

cjentów z nadwagą oraz gorszą funkcją nerki przeszczepionej. Zaden z obecnie stosowanych wzorów nie jest idealny dla pomiaru eGFR w populacji biorców nerki przeszczepionej. Dlatego też konieczne wydają się dalsze badania nad zdefiniowaniem czynników wpływających na nieprecyzyjność aktualnie stosowanych wzorów szacujących filtrację kłębuszkową. Może to pozwolić na wyznaczenie wzoru lepiej odpowiadającego mierzonemu GFR w tej grupie pacjentów. Dzięki temu łatwiejszym może stać się podejmowanie bardziej racjonalnych decyzji klinicznych. Ponadto może to pozytywnie wpłynąć na lepsze planowanie opieki medycznej dotyczącej populacji biorców nerki przeszczepionej. Kwestia ta będzie miała coraz większe znaczenie ze względu na rosnącą liczbę biorców nerki przeszczepionej.

Ze względów praktycznych (łatwość automatycznych obliczeń w laboratorium) obliczanie eGFR według wzoru MDRD lub CKD-

-EPI wyparło obliczanie klirensu (wg wzoru C-G) i pomiar klirensu kreatyniny. W grupie biorców nerki wzór CKD-EPI w porównaniu z MDRD daje mniejsze odchylenie eGFR od klirensu $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, a w kontekście obserwacji własnych można stwierdzić, że wykazuje się mniejszym odchyleniem od klirensu kreatyniny mierzonego i wyliczanego ze wzoru C-G. Na podstawie analizy przedstawionych powyżej wyników badań własnych i doniesień z piśmiennictwa można uznać, że zastosowanie CKD-EPI u pacjentów z dobrą funkcją nerki przeszczepionej daje bardziej adekwatne wyniki pomiaru. Ponadto dane z ośrodka autorów niniejszej pracy wskazują, że wzór ten wykazuje się nieco lepszą adekwatnością w podgrupach z otyłością i z gorszą funkcją nerki przeszczepionej. W związku z tym spośród współcześnie stosowanych wzorów można zalecić CKD-EPI jako preferowany do obliczania eGFR w populacji chorych po przeszczepieniu nerki.

►► Spośród współcześnie stosowanych wzorów można zalecić CKD-EPI jako preferowany do obliczania eGFR w populacji chorych po przeszczepieniu nerki ◀◀

STRESZCZENIE

Wzory obecnie stosowane przy obliczaniu szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) są oparte na standaryzacji przeprowadzonej w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Stosowanie tych wzorów w populacji biorców nerki przeszczepionej może wiązać się ze zmniejszoną precyzją tych oznaczeń. W niniejszym artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat metod obliczania eGFR u biorców nerki przeszczepionej na podstawie danych z literatury oraz badań własnych. Opisano czynniki potencjalnie wpływa-

jące na zmienność wyników obliczania eGFR w tej grupie pacjentów. Artykuł zawiera dyskusję na temat implikacji klinicznych wynikających ze zmiany stosowanego wzoru do obliczania eGFR. Opisano także potencjalny wpływ wyboru metody oznaczania eGFR na zmienność częstości występowania poszczególnych stadiów niewydolności nerki przeszczepionej. Ponadto zasugerowano wybór metody oznaczania filtracji kłębuszkowej u biorców nerki przeszczepionej.

Forum Nefrologiczne 2014, tom 7, nr 2, 90–96

Słowa kluczowe: wskaźnik filtracji kłębuszkowej, nerka przeszczepiona, choroba nerek

1. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
2. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 604–612.
3. Zdrojewski Ł., Rutkowski B. MDRD czy CKD-EPI — rewolucja czy ewolucja? *Forum Nefrologiczne* 2014; 7: 38–44.
4. White C.A., Akbari A., Doucette S. i wsp. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clin. Chem.* 2010; 56: 474–477.
5. Pöge U., Gerhardt T., Stoffel-Wagner B. i wsp. Validation of the CKD-EPI formula in patients after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 0: 1–5.
6. White C.A., Huang D., Akbari A. i wsp. Performance of creatinine based estimates of GFR in kidney transplant recipients: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51: 1005–1015.
7. White C.A., Akbari A., Doucette S. i wsp. A novel equation to estimate glomerular filtration rate using beta-trace protein. *Clin. Chem.* 2007; 53: 1965–1968.
8. Chrobak Ł., Jankowska M., Dębska-Ślizień A., Śledziński Z., Rutkowski B. The Modification of Diet in Renal Disease and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formulas versus measured or estimated creatinine clearance in kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* (w druku).
9. Ciarimboli G., Lancaster C., Schlatter E. i wsp. Proximal tubular secretion of creatinine by organic cation transporter OCT2 in cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18: 1101–1108.
10. Hilbrands L., Artz M., Wetzels J. i wsp. Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. *Kidney Int.* 1991; 40: 1171–1176.
11. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. i wsp. A more 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: 461–470.

Piśmiennictwo

12. Verhave J.C., Fesler P., Ribstein J. i wsp. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46: 233–241.
13. Demirovic J.A., Pai A.B., Pai M.P. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2009; 66: 642–648.
14. Chrobak Ł., Jankowska M., Dębska-Ślizień A., Śledziński Z., Rutkowski B. Epidemiology of post transplant chronic kidney disease can be altered by choice of formula estimating glomerular filtration rate. *Transplant. Proc.* (w druku).
15. USRDS annual report 2010. Atlas of CKD. Chapter One. Chronic kidney disease in the general population.
16. Król E., Rutkowski B., Czarniak P. Early Detection of Chronic Kidney Disease: Results of the PolNef Study. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29: 264–273.
17. Król E., Czarniak P., Szcześniak P. i wsp. Co wiemy o progresji przewlekłej choroby nerek? Wyniki programu PolNef 2007. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009; 13: 53–57.
18. Rutkowski B., Czekalski S., Korejwo G., Bautembach S. Hemodializa. W: Rutkowski B., Lichdziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp. (red.) Raport o stanie leczenia nerkozaściępczego w Polsce: 2008. *Polski Rejestr Nefrologiczny. Gańsk* 2010: 9.
19. Bosma R.J., Doorenbos C.R., Stegeman C.A. i wsp. Predictive performance of renal function equations in renal transplant recipients: an analysis of patient factors in bias. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2193–2203.
20. Stevens L.A., Coresh J., Deysheer A.E. i wsp. Evaluation of the MDRD Study equation in a large diverse population. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2749–2757.
21. Kuan Y., Hossain M., Surman J. i wsp. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 2394–2240.
22. Nyman H., Dowling T., Hudson J. i wsp. Comparative Evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equation for Drug Dosing. *Pharmacother.* 2011; 31: 1130–1144.
23. Prigent A. Monitoring of renal function and limitations of renal function tests. *Semin. Nucl. Med.* 2008; 38: 32–46.
24. Coresh J., Astor B.C., McQuillan G. i wsp. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 920–929.
25. Stevens L.A., Li S., Tamura M.K. i wsp. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations: Risk Factors for and Complications of CKD and Mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 5 (supl. 2): S9–S16.
26. Han P.Y., Duffull S.B., Kirkpatrick C.M., Green B. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 82: 505–508.
27. Matsushita K., Mahmoodi B.K., Woodward M. i wsp. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307: 1941–1951.
28. Dowling T.C., Wang E.S., Ferucci L. i wsp. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individuals enrolled in the Baltimore longitudinal study on aging: impact on renal drug dosing. *Pharmacother.* 2013; 33: 912–921.