

Critically Appraised Topic

Titel: Biochemische schatting van de glomerulaire filtratiesnelheid

Auteur: Steven Vervaeke

Supervisor: Prof. Dr. N. Blanckaert

Literatuurverzameling/methodologie geverifieerd door: Dr. Johan Frans

Datum: 15 november 2005

Vervaldatum: 15 november 2007

CONCLUSIE

Klinische laboratoria bevinden zich in een uitstekende positie om een bijdrage te leveren aan het laattijdig doorverwijzen van patiënten met ernstige nierpathologie. Maar al te vaak gaan artsen af op het serumcreatinine om te bepalen hoe het met de nierfunctie van de patiënt gesteld is. Dit is echter niet de meest gevoelige merker voor de nierfunctie. Door systematisch een schatting van de glomerulaire filtratiesnelheid mee te rapporteren bij aanvragen met betrekking tot de nierfunctie, kan het labo de aanvragende arts er op wijzen dat de nierfunctie veel minder goed presteert dan uit de waarden van het serumcreatinine blijkt. Om dit te kunnen realiseren moeten er in het klinisch laboratorium wel een aantal aanpassingen gebeuren.

MOTIVATIE

Met het vergrijzen van de bevolking en de toename van de prevalentie van diabetes is het niet onbegrijpelijk dat het aantal gevallen van chronische nieraandoeningen over de laatste jaren is toegenomen. Het is van groot belang om de diagnose van chronische nierziekte zo vroegtijdig mogelijk te stellen. Een laattijdige diagnose van een gevorderd chronisch nierfalen veroorzaakt immers vermijdbare morbiditeit en mortaliteit. Bovendien is een chronische nierziekte een belangrijke risicofactor voor vasculaire pathologie. Ondermeer deze inzichten hebben geleid tot een vernieuwde belangstelling in een betrouwbaar klinisch detectie- en classificatiesysteem voor chronisch nierlijden. In dit opzicht heeft de National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) in 2002 een classificatie systeem voorgesteld in de hoop dat het een bijdrage kan zijn om nierlijden beter te kunnen diagnosticeren en behandelen. Het systeem berust vooral op de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) (hoewel in vroegtijdige stadia andere klinische aanwijzingen – zoals de aanwezigheid van proteïnurie – eveneens van belang zijn). Hoewel er vanuit sommige hoeken kritiek kwam op het classificatiesysteem (oa omdat het geen rekening houdt met de onderliggende oorzaak of ernst van de proteïnurie), is het principe van classificatie op basis van een formule-gebaseerde GFR-schatting momenteel algemeen aanvaard in research settings en de klinische praktijk. De GFR kan echter niet rechtstreeks gemeten worden en de gouden standaard (inulineklaring) is invasief, tijdrovend en onpraktisch. Om die reden probeert men met de GFR af te leiden uit andere metingen of op basis van formules die de GFR schatten. Deze CAT zal nagaan of en hoe het klinisch laboratorium kan bijdragen tot een beter inzicht in de nierfunctie bij de klinici.

VRAAGSTELLINGEN

- 1) Wat zijn de huidige inzichten in verband met nierfunctietesten?
- 2) Hoe wordt de nierfunctie op dit moment aan de aanvrager meegegeven?
- 3) Bestaat er een betere manier om de aanvragende arts een beeld te geven van de nierfunctie van zijn/haar patiënt? Zo ja, is dit een haalbare manier?

ZOEKTERMEN

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: “glomerular filtration rate”, “creatinine”, “renal function”: "Kidney Function Tests"[MeSH] AND "Glomerular Filtration Rate"[MeSH] AND "Creatinine"[MeSH]
- 2) PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (diagnosis + specific, diagnosis + sensitive, prognosis + specific)
- 3) Center for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov)
- 4) Pubmed (Medline; from 1966): creatinine assay standardization
- 5) SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>): creatinine, renal function,
- 6) Cochrane library – The renal health library from the cochrane renal group (www.update-software.com/publications/cochrane): Diagnostic Test Accuracy Studies: zoektermen “GFR”, “renal function” en “kidney function tests”
- 7) UpToDate Online versie 13.3 (oktober 2005) (www.uptodate.com): zoektermen: “GFR” en “renal function”.

RELEVANTE LITERATUUR EN REFERENTIES

1. Bommer J *Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (suppl 11): 8-12
2. Schieppati A, Remuzzi G *Chronic renal disease as a public health problem: epidemiology, social and economic implications*. Kidney Int 2005; 68 (suppl 98): S7-S10
3. Hall YN, Chertow GM *End stage renal disease*. Beschikbaar op <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/knd/2002/2002.jsp> (website beheerd door de BMJ-groep)
4. De Vecchi AF, Dratwa M, Wiedemann ME *Healthcare systems and end-stage renal disease (ESRD) therapies – an international review: Costs and reimbursement/funding of ESRD therapies*. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 (suppl 6): 31-41
5. Lameire N, Wauters JP, Teruel JLG et al. An update on the referral pattern of patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2002; 60: S27-S34
6. National Kidney Foundation, beschikbaar op www.kidney.org
7. CDC NHANES surveys op de website van het Centre for Disease Control, beschikbaar op <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/estimates.htm>
8. Smith HW *Comparative physiology of the kidney*. Uit: Smith HW (ed): The Kidney: Structure and function in health and disease. Oxford University Press, New York, 1951, 520-574
9. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ et al. *Utility of radioscopic filtration markers in chronic renal insufficiency: Simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DPTA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study*. Am J Kidney Dis 1990; 16: 224-235
10. Gaspari F, Perico N, Matalone M et al. *Precision of plasma clearance of iohexol for estimation of GFR in patients with renal disease*. J Am Soc Nephrol 1998; 9(2): 310-313

11. Gaspari F, Guerini E, Perico N et al. *Glomerular filtration rate determined from a single plasma sample after intravenous iohexol injection: is it reliable?* J Am Soc Nephrol 1996; 7(12): 2689-2693
12. Erley CM, Bader BD, Berger ED et al. *Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patients.* Crit Care Med 2001; 29(8): 1544-1550
13. Perrone RD, Madias NE, Levey AS *Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts.* Clin Chem 1992; 38: 1933-1953
14. National Kidney Foundation: *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative.* Am J Kidney Dis 2002; 39 (suppl 2): S1-S246
15. Murthy K, Stevens LA, Stark PC et al. *Variation in the serum creatinine assay calibration: A practical application to glomerular filtration rate estimation.* Kidney Int 2005; 68: 1884-1887
16. European Best Practice Guidelines: *Haemodialysis (Part 1): section I: Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis.* Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (suppl 7): S7-S15
17. Walser M *Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure.* Am J Kidney Dis 1998; 32: 23-31
18. Counahan R, Chantler C, Ghazali S et al. *Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children.* Arch Dis Child 1976; 51: 875-878
19. Arant BS, Greifer I, Edelmann CM et al. *Effect of chronic salt and water loading on the tubular defects of a child with Fanconi syndrome (cystinosis).* Pediatrics 1976; 58: 370-377
20. Randers E, Erlandsen E *Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function – a review* Clin Chem Lab Med 1999; 37: 389-395
21. Holliday MA, Heilborn D, Al-Azuri A et al. *Serial measurements of GFR in infants using the continuous iohalamate infusion technique.* Kidney Int 1993; 43: 893-898
22. Hellerstein S, Alon US, Warady BA *Creatinine for estimation of glomerular filtration rate.* Pediatr Nephrol 1992; 6: 507-511
23. Winterborn MH, Beetham R, White RHR *Comparison of plasma disappearance and standard clearance techniques for measuring glomerular filtration rate in children with and without vesico-ureteric reflux.* Clin Nephrol 1977; 7: 262-270
24. National Kidney Disease Education Program: Beschikbaar op www.nkdep.nih.gov/healthprofessionals/index/htm. Information of Health Professionals, National Institute of Diabetes and Digestives and Kidney Disease, 2004.
25. Garcia-Naveiro R, Rodriguez-Carmona A, Pérez-Fontán M *Agreement between two routine methods of estimation of glomerular filtration rate in patients with advanced and terminal chronic renal failure.* Clin Nephrol 2005; 64(4): 271-280
26. Siegel N. Renal Express. Beschikbaar op www.asn-online.org/newsletter/renal_express/2003/03-10_Rxpress.aspx, 2003.
27. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation.* 1999; 130(6): 461-470
28. Gault MH, Longerich LL, Harnett JD et al. *Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine.* Nephron 1992; 62: 249-256
29. Cockcroft DW, Gault MH *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.* Nephron 1976; 16: 31-41
30. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ et al. *Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy in good health and in chronic kidney disease.* Ann Int Med; 2004; 141(12): 929-937

31. Pöge U, Gerhardt T, Palmedo H et al. *MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients*. Am J Transplant 2005; 5: 1306-1311
32. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J et al. *Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: Influence of age and body mass index*. Am J Kidney Dis; 2005; 46(2): 233-241
33. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann et al. *A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine*. Pediatrics 1976; 58: 259-263
34. Stake G, Monn E, Rootwelt K et al. *Influence of urography on renal function in children. A double blind study with metrizoate and iohexol*. Acta Radiol 1989; 30:643-646
35. Stake G, Monn E, Rootwelt K et al. *The renal clearance of iohexol as a measure of the glomerular filtration rate in children with chronic renal failure*. Scand J Clin Lab Invest 1991; 51: 729-734
36. Seikaly MG, Browne R, Bajaj G et al. *Limitations to body length/serum creatinine ratio as an estimate of glomerular filtration in children*. Pediatr Nephrol 1996; 10: 709-711
37. Hellerstein S, Berenbom M, Alon US *Creatinine clearance following cimetidine for estimation of glomerular filtration rate*. Pediatr Nephrol 1998; 12: 49-54
38. Seikaly MG, Browne R, Simonds N et al. *Glomerular filtration rate in children following renal transplantation*. Pediatr Transplant 1998; 2: 231-235
39. Van Rossum LK, Mathot RAA, Cransberg K et al. *Estimation of the glomerular filtration rate in children: which algorithm should be used?* Pediatr Nephrol 2005. Enkel op het internet beschikbaar op http://www.springerlink.com/media/cmw75594wq3vyhca8dwg/contributions/t/h/1/3/th1352x74jq4lh1u_html/fulltext.html
40. Gabutti L, Ferrari L, Ferrari N et al. *Does cystatin C improve the precision of Cockcroft and Gault's creatinine clearance estimation?* J Nephrol 2004; 17: 673-678.
41. Laterza OF, Price CP, Scott MG *Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate?* Clin Chem 2002; 48(5): 699-707
42. Levey AS, Coresh J, Green T et al. *Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values*. Abstract beschikbaar op de website van de American Society of Nephrology: www.asn-online.org. Op moment van versturen van deze CAT is het artikel nog niet gepubliceerd.
43. Coresh J, Astor BC, Greene T et al. *Prevalence of chronic kidney disease in the adult US population: Third National Health and Nutrition Survey*. Am J Kidney Dis 2003; 41; 1-12
44. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA *Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1338-1349
45. Coresh J, Astor BC, McQuillan G et al. *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
46. Van Besien W, Vanholder R, Veys N et al. *The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes*. Nephrol Dial Transplant 2005, enkel gepubliceerd op het internet en beschikbaar op <http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/gfi185v1>
47. Ross JW, Miller WG, Myers GL et al. *The accuracy of laboratory measurements in clinical chemistry: a study of 11 routine chemistry analytes in the College of American Pathologists Chemistry Survey with fresh frozen serum, definitive methods, and reference methods*. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 587-608

I. Inleiding.

De prevalentie van chronisch nierfalen neemt wereldwijd toe, al zijn exacte cijfers moeilijk te bepalen. In 2002 bleek 0,12% van de Amerikaanse bevolking een terminaal stadium van nierfalen te hebben bereikt, wat overeenkwam met ongeveer 330 000 Amerikanen die leven van dialyse of met een transplantnier (1). In 2003 was dat aantal al opgelopen tot ongeveer 360 000 (2) en naar schatting zou dat aantal verdubbelen over de komende 10 jaar. De prevalentie van **chronisch nierfalen** (alle stadia) ligt in de Verenigde Staten rond de **11% van de volwassen populatie**, zijnde 19,2 miljoen volwassenen. Voor de Europese landen vinden we gelijkaardige cijfers en dezelfde tendensen (2,3). De uitgaven aan dialyse bedraagt in de VS 5% van het totale budget van Medicare, terwijl die groep slechts 0,7% bedraagt van hun totale patiëntenbestand. In Europa is er nogal wat variatie van land tot land. In 1994 werd in het Verenigd Koninkrijk 0,7% van het volksgezondheidsbudget opgeëist door patiënten met terminaal nierfalen. In België bedroeg dit cijfer 1,8%, terwijl de patiëntengroep met terminaal nierfalen slechts 0,04% bedroeg van de totale populatie (4). Het mag duidelijk zijn dat terminaal nierfalen naast een ernstige aandoening, die gepaard gaat met een hoge morbiditeit en mortaliteit, ook een grote financiële impact heeft op het volksgezondheidsbudget.

Veel patiënten vertonen al tekens van secundaire complicaties van chronisch nierfalen nog vóór ze hun eerste nefrologisch consult krijgen. Nochtans blijkt een tijdige correctie van een aantal factoren (anemie, vochtbalans, voedingsbalans, calcium- en fosfaathomeostase) de outcome van deze patiënten te verbeteren. Bovendien kan een adequate behandeling van sommige oorzaken van chronische nierpathologie, bvb diabetes en hypertensie, de progressie naar terminaal nierfalen vertragen. Het hele betoog van deze paper komt eigenlijk neer op slechts één enkele doelstelling, maar wel een heel belangrijke: chronische nierinsufficiëntie tijdig diagnosticeren. Op die manier kan de patiënt tijdig de nodige voorbereiding krijgen op een eventuele niervervangende therapie (5), wordt in het voorschrijfgedrag en dosering meer rekening gehouden met de nierfunctie, wordt het gebruik van nefrotoxische contrastmiddelen voor radiologische onderzoeken beter overwogen... Het belang van tijdig doorverwijzen van nierpatiënten wordt duidelijk beschreven door Lameire et al. (5).

De National Kidney Foundation (NKF) definieert een chronische nieraandoening onder andere als een **glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van 60 ml/min/1,73m² of lager** en dit voor minstens drie maand (met of zonder nierbeschadiging) (6). Het merendeel van de patiënten die aan deze definitie voldoen, wordt echter niet gediagnosticeerd als hebbende een chronische nierziekte (7). De NKF raadt aan om patiënten met een nierfunctie < 30ml/min/1,73m² door te verwijzen naar een nefroloog. Maar het spreekt voor zich dat bij elke patiënt afzonderlijk dient te worden overwogen of een nefrologisch consult nodig is.

Om de nierfunctie te bepalen vraagt de gemiddelde arts serumcreatinine aan. Maar helaas is het maar al te vaak zo dat de aanvrager de resultaten voor **serumcreatinine foutief interpreteert**. Bij rondvraag blijken maar weinig aanvragers te beseffen dat het serumcreatinine afhankelijk is van tal van factoren en bovendien blijkt het moeilijk om zich aan de hand van het serumcreatinine een beeld te vormen van de nierfunctie: het creatinine is omgekeerd evenredig aan de nierfunctie en gebruikt veel kleinere getallen dan de GFR-waarden, zodat kleine veranderingen onbelangrijk aanvoelen.

Om een voorbeeld te geven: weinig artsen zouden een probleem maken van een creatinine van 1,2 mg/dl bij een Europese 60-jarige vrouw van 50 kg. Als we hier echter de GFR

inschatten met behulp van de Cockroft-Gault- of MDRD-formule, bekomen we respectievelijk 40 ml/min en 48 ml/min/1,73m². Diezelfde artsen die zich zopas niet echt ongerust maakten over een serumcreatinine van 1,2 mg/dl kijken plots verbaasd op van haar toch wel slechte nierfunctie.

Zou het dan in het belang van de patiënt niet veel interessanter zijn om naast het serumcreatinine een biochemische inschatting van de GFR mee te geven, zeg maar ‘de nierfunctie’? Op die manier kan het klinisch laboratorium hopelijk een bijdrage leveren aan het sneller identificeren en doorverwijzen van patiënten met (vermoeden van) nierpathologie. Een aantal wetenschappelijke organisaties pleit er in elk geval wel voor.

II. Inschatting van de GFR: de (onpraktische) gouden standaard.

Om de filtercapaciteit van de nieren te beoordelen zullen we de GFR moeten trachten te achterhalen. Een daling van de GFR gaat bovendien vooraf aan vele vormen van progressieve, chronische nierpathologie. Daarom is het inschatten van de GFR dé basis voor het stellen van de diagnose van een glomerulaire aandoening, of voor het vaststellen van de ernst van nierfalen. Naast dit **diagnostisch belang** is de GFR-waarde ook belangrijk voor het uitstippelen van een behandelingsstrategie bij patiënten met gekend chronisch nierfalen: **therapeutisch belang**. En tenslotte laat de GFR ook toe om medicatie waarvan de klaring afhankelijk is van glomerulaire filtratie, **op een correcte manier te doseren** om potentiële toxiciteit te vermijden.

De GFR kan niet direct gemeten worden, de bepaling ervan is gebaseerd op de renale klaring van een plasmamerker en wordt voorgesteld als het volume plasma dat per tijdseenheid volledig van die merker wordt geklaard. De ideale merker is endogeen, in stabiele concentratie aanwezig in het plasma, fysiologisch inert, wordt vrij gefilterd ter hoogte van de glomeruli, wordt niet gesecreteerd, noch gereabsorbeerd, gesynthetiseerd of gemetaboliseerd door de nieren en wordt enkel geëlimineerd via de nieren. Voor een merker die aan deze voorwaarden voldoet, geldt dat de hoeveelheid merker die gefilterd wordt, gelijk is aan de hoeveelheid merker aanwezig in de urine. Inuline, een fructosepolymeer, is een stof die aan alle bovenvernoemde voorwaarden voldoet (met uitzondering van ‘endogeen’) en wordt dan ook algemeen aanzien als de “gouden standaard” voor de bepaling van de GFR.

Voor inuline geldt dus dat de gefilterde hoeveelheid inuline gelijk is aan de hoeveelheid inuline in de urine:

GFR x plasmaconcentratie van inuline (P_{in}) = urinevolume (V) x urineconcentratie van inuline (U_{in})

Als we beschikken vinden we dat de GFR voldoet aan deze formule:

$$\text{GFR} = \frac{V \times U_{in}}{P_{in}}$$

De term $(V \times U_{in})/P_{in}$ wordt gedefinieerd als **de inulineklaring (in ml/min)** en is een **accurate inschatting van de GFR**. Zoals reeds gezegd verwijst deze waarde naar het volume plasma dat per tijdseenheid volledig van inuline wordt geklaard door middel van renale excretie. Om deze waarden tussen patiënten (met verschillende lichaamsbouw) te kunnen vergelijken, wordt de klaring best bijgesteld tot een standaard lichaamsoppervlak van 1,73 m². De inulineklaring van gezonde jongvolwassenen is gemiddeld 127 ml/min/1,73 m² bij

mannen en 118 ml/min/1,73 m² bij vrouwen. Dit met een standaarddeviatie van ongeveer 20 ml/min/1,73 m² (8).

De inuline-methode is echter een technisch moeilijke, tijdrovende en dus ook kostelijke analyse. Conventionele methoden voor de bepaling van de inulineklaring vergen een intraveneus infuus en herhaalde metingen van de inulineconcentratie in zowel serum als urine (die correct verzameld dient te worden over een precies afgeklokt tijdsinterval).

Omwille van de technische besommeringen van inuline-analyses zijn andere merkers zoals ⁹⁹Tc-DTPA, ⁵¹Cr-EDTA en ¹²⁵I-iothalamaat voorgesteld als alternatieven. Hoewel ze vrij goed de inulineklaring benaderen (9-12), zijn deze technieken niet voor alle artsen en ziekenhuizen even gemakkelijk beschikbaar en blijven ook hier problemen bestaan (sommige van deze stoffen vereisen nog altijd een factor 'lichaamsbouw', wat de precisie vermindert, andere stoffen zijn radio-actief, enz...).

III. Praktische methoden voor het inschatten van de GFR.

a. Creatinine:

In de klinische praktijk blijken serumcreatinine en creatinineklaring op een 24-uurs urinecollectie de echte pijlers voor de inschatting van de renale klaringscapaciteit. Nochtans hebben beide methoden ernstige tekortkomingen. Het is dan ook belangrijk dat men voor ogen houdt dat het **serumcreatinine en/of de creatinineklaring slechts een ruwe schatting** kan geven **van de GFR**.

Ten eerste bestaat er een aanzienlijke inter- en intraindividuele variabiliteit in creatininespiegels. Dit is een gevolg van verschil in creatinineproductie, die op zijn beurt een gevolg is van het verschil in spiermassa, die dan weer afhankelijk is van leeftijd, geslacht, ras, voedingspatroon en activiteitsgraad (en dus afnametijdstip). Creatinine ontstaat vooral uit het metabolisme van creatine in de spieren. De creatinineproductie is dus proportioneel groter bij individuen met een grotere spiermassa. Dit verklaart de hogere creatininespiegel bij jongere individuen, mannen en het zwarte ras in vergelijking met blanken, oudere individuen en vrouwen (13). Ook omgekeerd is het zo dat bij verlies aan spiermassa de creatinineproductie afneemt, wat dan bijvoorbeeld resulteert in lagere creatininespiegels, dan men zou verwachten voor de bijpassende GFR, bij ondervoede patiënten met chronisch nierfalen. Ook het tijdstip van afname kan een rol spelen in de creatininespiegel: Wordt het staal afgenomen na een periode van rust? Of juist volgend op een periode van fysieke inspanning? Dan is er nog de invloed van een vleesmaaltijd (waarbij door het kookproces een variabel deel van het in vlees aanwezige creatine wordt omgezet in creatinine). Als gevolg van al deze redenen is de creatinineproductie niet van dag tot dag constant. Zie tabel 1.

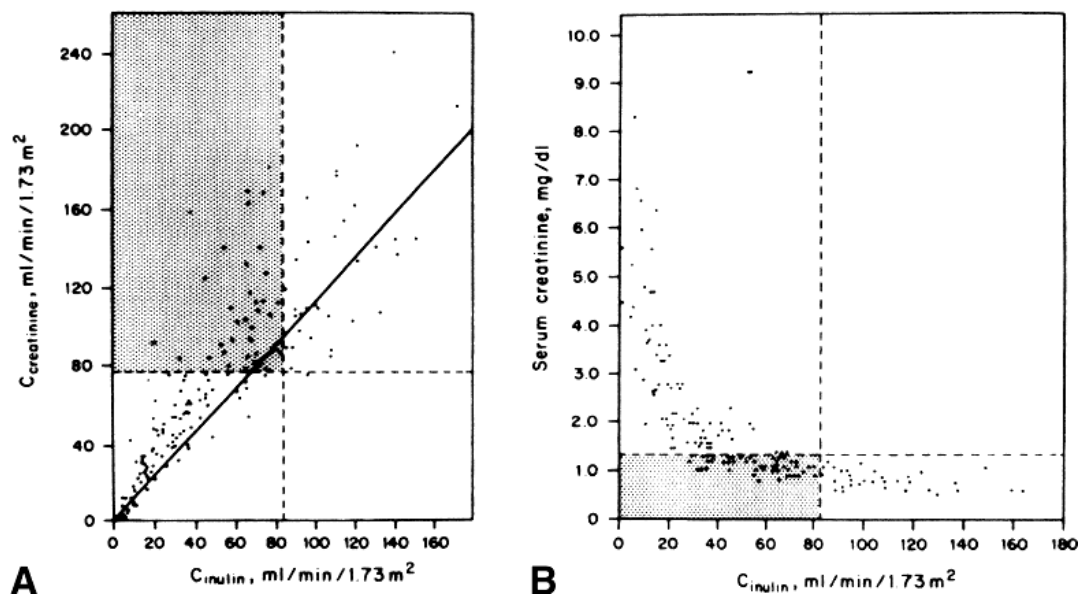
Ten tweede voldoet creatinine niet volledig aan de definitie van 'ideale' merker voor GFR bepaling. Creatinine wordt dan wel vrij gefilterd ter hoogte van de glomeruli, een deel van het creatinine dat in de urine terecht komt is afkomstig van secretie door de proximale tubuli. Als we dus de creatinineklaring berekenen, overschatten we de GFR systematisch. Deze overschatting bedraagt ongeveer 10% tot 40% bij normale individuen, maar is groter en onvoorspelbaarder bij patiënten met chronisch nierfalen (figuur 1A). De creatininesecretie kan wel worden geïnhibeerd door bepaalde medicatie, zoals cimetidine (Tagamet®) en trimethoprim.

Daarnaast kent creatinine ook een extra-renale klaring. Deze is weliswaar minimaal bij mensen met een normale nierfunctie, maar bij patiënten met chronisch nierfalen is de extra-renale creatinine-excretie toegenomen. Bij patiënten met ernstig nierfalen kan deze extra-

renale eliminatie van creatinine tot twee derden van de totale creatinine-excretie bedragen! De urinaire creatinine-excretie is dus lager bij patiënten met chronisch nierfalen, wat aanleiding geeft tot een overschatting van de GFR indien deze afgeleid wordt van serumcreatinine (figuur 1B). Het serumcreatinine kan dus gemakkelijk weinig afwijkend zijn, terwijl de GFR een forse duik genomen heeft. Dit toont aan dat een daling van de GFR niet altijd gepaard gaat met een gestegen serumcreatinine: serumcreatinine op zich is dus een ongevoelige merker voor het bepalen van de nierfunctie. Het is belangrijk om te beseffen dat 40% van de patiënten met een gedaalde GFR een serumcreatinine hebben dat binnen de normale grenzen ligt (figuur 1B)!

Tabel 1: factoren die het serumcreatinine beïnvloeden. (14)

	Effect on Serum Creatinine	Mechanism/Comment
Kidney disease	Increase	Decreased glomerular filtration rate; however, increase is blunted by increased tubular secretion of creatinine and by reduced creatinine generation
Reduced muscle mass	Decrease	Reduced creatinine generation; common in children, women, older and malnourished patients
Ingestion of cooked meat	Increase	Transient increase in creatinine generation; however, the increase may be blunted by transient increase in GFR
Malnutrition	Decrease	Reduced creatinine generation due to reduced muscle mass and reduced meat intake
Trimethoprim, cimetidine	Increase	Inhibition of tubular creatinine secretion
Flucytosine, some cephalosporins	Increase	Positive interference with the iminohydrolase and picric acid assays for creatinine, respectively
Ketoacidosis	Increase	Positive interference with picric acid assay for creatinine



Figuur 1: Relatie tussen creatinineklaring, serumcreatinine en GFR (inulineklaring) bij patiënten met glomerulaire pathologie. (14) De verticale gestreepte lijn komt overeen met de laagste nog normale waarde voor inulineklaring. De horizontale lijn in figuur A komt overeen met de ondergrens van de normale waarde voor creatinineklaring; de horizontale lijn in figuur B geeft de bovengrens weer van normaal serumcreatinine. Merk op: deze lijnen zijn geplaatst op basis van de referentiewaarden van het labo dat deze metingen uitvoerde. De grijze gebieden duiden die patiëntenwaarden aan waarbij de GFR is gedaald maar het serumcreatinine en de creatinineklaring nog normaal zijn.

Ten slotte zijn er ook de niet te onderschatten analytische problemen bij de creatininebepaling. En dit is een punt dat door veel artsen niet of onvoldoende gekend is. De traditionele methode voor het bepalen van de creatinineconcentratie is de methode die gebruik maakt van alcalisch picraat (Jaffé-methode). In alkalische omstandigheden vormt creatinine met het picraat een geel-oranje complex. De kleurintensiteit na deze reactie is recht evenredig met de creatinineconcentratie en deze kan fotometrisch gemeten worden. Naast het creatinine bevat het serum ook andere zogenaamde Jaffé-positieve stoffen of pseudo-creatinines (voornamelijk eiwitten, naast glucose, ketonen,...) die interfereren met de eigenlijke creatininebepaling. Urine bevat geen dergelijke niet-creatinine chromogenen. Dit betekent dat de gemeten creatinineklaring op basis van de klassieke Jaffé-methode systematisch de echte creatinineklaring onderschat. Deze onderschatting wordt echter voor een groot deel weggewerkt door de overschatting die er is ten gevolge van tubulaire secretie van creatinine. Door gebruik te maken van modernere technieken zoals kinetische alkalisch picraat methoden of van enzymatische methoden, heeft men vandaag de dag minder last van interferentie met niet-creatinine chromogenen. Een gevolg hiervan is dat de serumcreatininespiegels gemeten met deze recentere methoden lager liggen dan de waarden gemeten met de klassieke Jaffé-methode. Hierdoor is de creatinineklaring gemeten met de moderne technieken groter dan met de vroegere creatinine bepalingen. Om dit euvel op te lossen hebben veel klinische laboratoria en fabrikanten van autoanalysers hun instrumenten op zo'n wijze gekalibreerd dat ze hogere waarden rapporteren. Door gebrek aan standardisatie van deze al dan niet terecht kalibratie bestaat er een aanzienlijke variatie in de waarde van het serumcreatinine tussen verschillende laboratoria. Deze variatie is des te groter naarmate we lagere serumcreatininewaarden bereiken (15).

Naast deze niet-creatinine chromogenen interfereren ook andere stoffen met de creatinine-assays. Zo zal de aanwezigheid van ketonen en bepaalde medicatie af en toe een vals verhoogd serum creatinine veroorzaken, waardoor een onderschatting van de GFR ontstaat.

b. 24-uurs urinecollectie:

De inuline-klaring is geen optie voor routinematig gebruik in de nefrologische praktijk. Een meer praktische methode om de GFR te bepalen is de bepaling van de creatinineklaring via afgeklokte urinecollecties en bloedstalen. Zoals reeds gezegd wordt creatinine echter ook gesecreteerd door de niertubuli waardoor de bekomen klaring de GFR overschat. Men kan dit opvangen door de tubulaire secretie te blokkeren met orale toedieningen van cimetidine, of men kan naast de creatinineklaring ook de ureumklaring bepalen en dan het gemiddelde van die twee nemen. Ureum wordt namelijk in ongeveer dezelfde mate als de creatininesecretie geabsorbeerd door de tubuli.

Het meten van de creatinineklaring is op zich een makkelijk uit te voeren procedure: je vraagt de patiënt om over een afgeklokt tijdsinterval zijn urine te collecteren. Nochtans is de accuraatheid van deze methode sterk afhankelijk van de patiënt die de collectie dient uit te voeren. Belangrijke oorzaken van fouten bij het verzamelen van een 24-uurs urinecollectie zijn: de onmogelijkheid om de blaas volledig te ledigen bij aanvang van de collectie, fouten in het verzamelen van de urine (vergetelheid, onwil, onnauwkeurigheid) en fouten in het correct beginnen en afklokken van het tijdsinterval. Theoretisch gezien kunnen deze fouten geminimaliseerd worden door de patiënt zorgvuldig in te lichten over de correcte manier van collecteren en over het belang van een correcte collectie. Daarnaast vereist een GFR-schatting op basis van creatinineklaring ook een normalisatie naar lichaamsoppervlakte.

Omdat de MDRD-formule minstens even goed presteert in de bepaling van de GFR en bovendien geen normalisatie naar lichaamsoppervlakte meer vereist, wordt een 24-uurs urinecollectie niet langer aangeraden door de guidelines van de NKF (14), noch door de Europese richtlijnen (16). Zoals bij alles zijn ook hier uitzonderingen op de regel (cfr infra).

Laten we eerst eens bekijken of het inderdaad zo is dat het gebruik van een **24-uurs urinecollectie voor de inschatting van de GFR geen enkele meerwaarde** biedt boven het gebruik van schattingsformules op basis van serumcreatinine. Uit een reviewartikel van Walser (17) blijkt dat vijf van de zes studies die hij daarover had gevonden tot de conclusie kwamen dat de biochemische inschatting van de GFR correcter was dan de gemeten klaring op basis van een 24-uurs urinecollectie. De oorzaak hiervan is niet alleen de quasi onvermijdelijke fout op het verzamelen van de urine, maar moet dus ook gezocht worden in de diurne variatie van de GFR en de dag-tot-dag variatie van de creatinine excretie.

Ook bij kinderen zijn verschillende studies gebeurd die de accurateheid van de schattingsformules vergelijkt met de 24-uurs collectiemethode voor het bepalen van de GFR (18-23). Geen enkele van deze studies kon aantonen dat een 24-uurs urinecollectie beter presteert dan de Schwartz- of Counahan-Barratt formule. Bij wijze van voorbeeld: Holliday et al. kwam tot de conclusie dat één derde van de 24-uurs creatinineklaringsmethodes een fout van meer dan 30% gaf op de GFR gemeten met de iothalamaat-methode. Guidelines van gerenomeerde (inter)nationale organisaties die zich bezig houden met nierziekten raden het gebruik van 24-uurs urinecollecties voor de bepaling van de GFR dan ook af (14,24).

Er zijn echter populaties waar deze bevindingen niet voor opgaan en waar de 24-uurs urinecollectie toch beter presteert dan de GFR-schattingsformules. Dit zijn patiënten met een 'afwijkend' voedingspatroon (met name vegetariërs of patiënten die gebruik maken van creatine-supplementen), of met een abnormale spiermassa (geamputeerd lidmaat, ondervoeding, musculaire wasting). Deze factoren zijn niet opgenomen in de schattingsformules, waardoor ze onbetrouwbaar worden in deze situaties. Hier is het dus wel aangewezen om de GFR te bepalen aan de hand van een 24-uurs urinestaal waarop dan de creatinineklaring wordt bepaald. Andere patiëntenpopulaties waarbij de 24-uurs collectie te verdedigen valt zijn patiënten waarbij men de voedingsstatus wil nagaan of patiënten waarbij men dialyse wil starten, patiënten dus met terminaal chronisch nierfalen (25).

Laat het wel duidelijk zijn dat deze bemerkingen over het ontbreken van een meerwaarde van de 24-uurs urinecollectie enkel opgaat voor wat betreft de GFR bepaling. Hier wordt geen standpunt ingenomen over het gebruik van 24-uurs urinecollecties voor andere doelstellingen (bvb proteïnurie, creatinineklaring op zich, electrolytenbalansen,...).

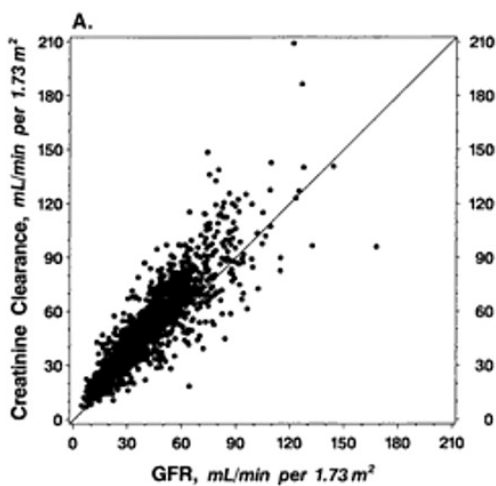
c. Het gebruik van formules:

Nu we weten dat de creatinineproductie en de klaring van veel factoren afhankelijk zijn, kan het niet moeilijk zijn om intuïtief aan te voelen dat formules een belangrijk voordeel hebben op de creatinineklaring 'an sich'. **Schattingsformules** kunnen op een empirische manier het gemiddelde effect van deze factoren in rekening brengen, waardoor men kan verwachten dat ze **een betere schatting** geven **van de GFR** dan de creatinineklaring alleen. Tal van studies hebben aangetoond dat dit inderdaad zo is (een overzicht van de belangrijkste studies is te vinden in de KDOQI guidelines (14)) en internationale organisaties pleiten dan ook voor het gebruik van schattingsformules om de GFR te bepalen, gebaseerd op serumcreatinine en demografische gegevens (14,16,24,26).

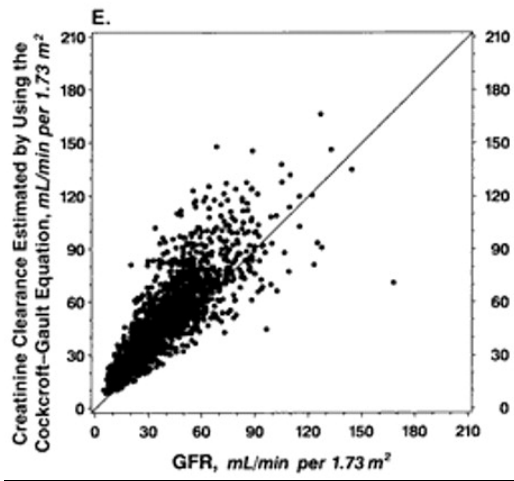
Uitweiding: Het is vrij opvallend dat de meeste van deze studies de prestaties van de schattingsformules en creatinineklaring niet uitzetten tegen de gouden standaard (inuline), maar een 'bijna-gouden standaard' gebruiken (zoals ^{99}Tc -DTPA, ^{51}Cr -EDTA en ^{125}I -iothalamaat). We hebben eerder al gezegd dat deze methoden vrij goed correleren met de inuline-methode, maar dat deze correlatie toch niet 100% (9-12). Ook bij het opstellen van empirische schattingsformules, zoals bij de MDRD-studie is gebeurd, gebruikt men deze 'bijna-gouden standaard' als methode voor de 'correcte' GFR (27).

In de loop der jaren zijn tal van vergelijkingen opgesteld geweest om de GFR in te schatten en dit zowel bij volwassenen als kinderen (bijlage 1 en 2). En met de regelmaat van de klok wordt een 'nieuwe' en 'betere' formule uitgebracht. De studies die de performantie van deze formules nagaan zijn al bijna even talrijk en als we daaruit een algemeen besluit moeten trekken, dan zien we dat elk van deze formules een accurater beeld geeft van de GFR dan het serum creatinine alleen (figuur 2 en 3). Van deze formules is de Cockcroft-Gault formule ongetwijfeld de meest bekende. Oorspronkelijk is deze formule opgesteld geweest om de creatinineklaring te voorspellen uit het serum creatinine, de leeftijd, het gewicht en het geslacht. Maar ondertussen is ook voldoende aangetoond (28,29) dat de formule ook vrij bruikbaar is om de GFR te schatten. Bij kinderen wordt vooral de Schwartz-formule en de Counahan-Barratt formule gebruikt. Beide formules gebruiken naast het serum creatinine ook de lengte van het kind om de GFR te bepalen.

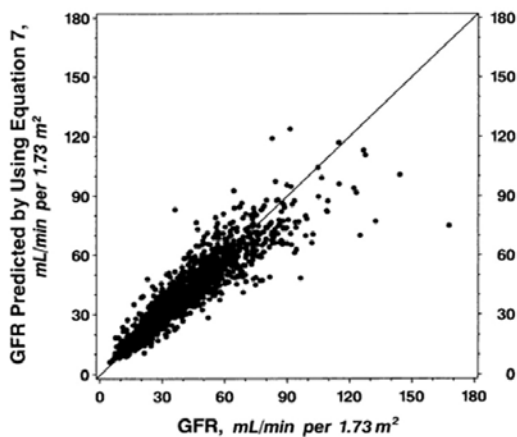
Als we echter willen nagaan welke van deze formules de beste inschatting geeft van de GFR, blijkt dat makkelijker gezegd dan gedaan. Er zijn nochtans ook op dit gebied al veel studies gepubliceerd. Maar er is zo'n enorme variatie in studie-opzet dat het heel moeilijk wordt om de studies onderling te vergelijken of te koppelen. De belangrijkste variatie is te vinden op het gebied van de bepalingstechniek voor serum creatinine (als die al vermeld wordt), de gebruikte referentiemethode voor de 'echte' GFR en de gebruikte statistische methode om accuraatheid, bias en precisie te bepalen.



Figuur 2: Relatie tussen de creatinineklaring en de gemeten GFR (27).



Figuur 3: Relatie tussen de Cockcroft-Gault formule en de gemeten GFR (27).



Figuur 4: relatie tussen gemeten GFR en de GFR geschat met de MDRD-formule (27).

1. Volwassenen:

De best bestudeerde en best presterende formules bij volwassenen zijn de Cockcroft-Gault en de de MDRD-formule (14,27). De Cockcroft-Gault formule is in 1976 opgesteld na metingen op een mannelijke populatie (om toepasbaar te maken op vrouwen is een correctiefactor nodig) en is eigenlijk opgesteld om de creatinineklaring te berekenen, eerder dan de GFR (29). Nogal wat publicaties bevestigen de accuraatheid van deze formule om de creatinineklaring vanuit een 24-uurs urinecollectie te bepalen (bijlage 3 en 4). Zoals bij heel wat literatuur over creatinineklaring en GFR-formules is tussen deze studies zoveel verschil in gebruik van creatininebepalingsmethode of kalibratie van de gebruikte methode, dat een onderlinge evaluatie van al deze gegevens heel moeilijk is. De grootste studie die de Cockcroft-Gault formule op een vrij correcte en gestandaardiseerde manier heeft geëvalueerd is vreemd genoeg de MDRD-studie (27). De in deze studie gebruikte creatinine-assay werd zo gekalibreerd dat ze ongeveer de werkelijke creatininewaarde aangaf. Daaruit bleek dat de Cockcroft-Gault formule de GFR overschat met ongeveer 23%. Wanneer we dus een methode gebruiken die de creatininewaarde op een accurate manier bepaald, dan krijgen we een overschatting van de creatinineklaring (en dus GFR) (figuur 3). Maar deze

overschatting is nog steeds accuraat genoeg om te gebruiken in de kliniek, zeker in vergelijking met het gebruik van serum creatinine op zich om de nierfunctie in te schatten.

Uit diezelfde MDRD-studie blijkt dat **de MDRD-formule beter** presteert dan de Cockcroft-Gault formule (figuur 4). De MDRD-formule houdt rekening met leeftijd, geslacht, ras, serum ureum, serum creatinine en serum albumine. Er bestaat echter ook een vereenvoudigde versie die geen rekening houdt met de ureum- en albuminespiegels, en dit met slechts een kleine afname in accuraatheid:

$$\text{GFR} = 186 \times (\text{serumcreatinine})^{-1,154} \times (\text{leeftijd})^{-0,203} \times (0,742 \text{ indien vrouwelijk}) \times (1,21 \text{ indien zwart}) \text{ (creatinine in mg/dl, leeftijd in jaren) (eenheid: ml/min/1,73m}^2\text{)}$$

De MDRD-formule heeft enkele grote voordelen tov andere formules. De studie zelf kon steunen op een grote patiëntenpopulatie met verschillende niveaus van nierfalen en met zowel blanken als zwarten. Een groot deel van de testpopulatie (n=1070) werd gebruikt om de MDRD-formule op te stellen, terwijl het overblijvende deel (n=558) gebruikt werd om de formule te valideren. Uit die studie blijkt dat de formule minstens even goed, zometer beter is dan het gemiddelde van ureum- en creatinineklaring op een 24-uurs urinecollectie. Een klein schoonheidsfoutje is dat de studie niet de inulineklaring gebruikt als gouden standaard, maar wel de urinaire klaring van ¹²⁵I-Iothalmaat. Een ander nadeel is het feit dat de formule opgesteld is voor patiënten met chronisch nierfalen en ook enkel hiervoor gevalideerd is. Het voordeel van de formule is echter dat ze een directe schatting geeft van de GFR, die eveneens al gestandaardiseerd is naar lichaamsoppervlak. Het soms omslachtig te meten gewicht of lengte van de patiënt (denk maar aan de patiënt op ICU) die andere formules (zoals de Cockcroft-Gault) vereisen is hier dus niet meer van tel. Bovendien zijn deze waarden moeilijk te achterhalen door een klinisch laboratorium dat een inschatting van de GFR wil meegeven op zijn rapport. Bovendien zijn op het internet tal van websites te vinden die een calculator aanbieden om aan de hand van de MDRD-formule de GFR bepaalt.

Zowel Amerikaanse (14,24) als Europese (16) richtlijnen pleiten dan ook voor het gebruik van de MDRD-formule om een schatting van de GFR te maken en deze waarde ook te rapporteren naar de clinici toe, indien een aanvraag voor nierfunctie het labo bereikt.

Er dient erop gewezen dat de MDRD-formule ontworpen is op een groep nierpatiënten en dus eigenlijk ook alleen maar toegepast mag worden voor dergelijke patiënten. Meer en meer studies worden opgezet om na te gaan hoe de MDRD-formule zich gedraagt bij andere patiëntenpopulaties. Om er enkele te noemen: voor gezonde mensen lijkt de MDRD-formule de GFR systematisch te onderschatten (30), ook voor transplantpatiënten zou de MDRD-formule bruikbaar zijn (eventueel wat aangepast) (31) en het wordt ook duidelijk dat obesitas de formule onbruikbaar maakt (30).

De MDRD-formule is oorspronkelijk ook niet gevalideerd voor oudere patiënten (> 70 jaar), maar meer en meer studies lijken aan te tonen dat ze ook bruikbaar is voor deze oudere populatie (24,30). Ook de NKF raadt aan om de formule te blijven gebruiken voor patiënten van meer dan 70 jaar (14).

2. Kinderen:

Ook voor kinderen is de inuline-techniek de gouden standaard. Maar hier is de techniek nog omslachtiger en invasiever dan bij volwassenen, vooral bij neonaten. Pasgeborenen hebben een lage GFR en een relatief groter extracellulair vochtcompartiment. Deze factoren vragen een langere studieperiode voor technieken waarbij equilibratie nodig is van de gebruikte

merker en waarbij de snelheid van verdwijnen van die merker uit het plasma opgevolgd dient te worden. Bovendien is bij jonge kinderen een blaascatheterisatie nodig om een accurate bepaling van de urinaire flow toe te laten. Goedwerkende schattingsformules zijn hier dus erg welkom.

Voor kinderen gaat de voorkeur uit naar de Schwartz en Counahan-Barratt formule.

Beide formules gebruiken de lengte van het kind – omdat lengte hier proportioneel is met de spiermassa - en het serumcreatinine maar hebben een verschillende constante. Het verschil in waarde van de constanten wordt toegeschreven aan het gebruik van verschillende referentiemethoden voor GFR-bepaling en het gebruik van verschillende assays om creatinine te bepalen.

Ook hier kan dezelfde opmerking als bij de volwassenen worden gemaakt: onderling proberen te vergelijken van studies is een hele onderneming.

$$\text{Schwartz-formule (33): } \text{Creatinineklaring (ml/min)} = \frac{0,55 \times \text{lengte (in cm)}}{\text{serumcreatinine}}$$

$$\text{Counahan-Barratt-formule (18): } \text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{0,43 \times \text{lengte (in cm)}}{\text{serumcreatinine}}$$

Indien we ons beperken tot die studies met een voldoende aantal patiënten ($n > 50$), met een gerapporteerde methode voor GFR-bepaling en die eveneens de gemeten GFR uitzetten tegenover de berekende GFR, dan houden we slechts een handvol studies over. Beide formules blijken eenzelfde graad van accuraatheid te hebben (ongeveer 75% tot 80% van de geschatte GFR ligt binnen de 30% van de werkelijke GFR waarde) (33-35). De Schwarz-formule overschat de inulineklaring dan wel systematisch, vooral bij kinderen met een lage GFR (36-38), ook hier weer kan gezegd dat de formule nog altijd beter presteert dan een inschatting van de GFR op basis van het serum creatinine alleen.

Beide formules presteren op een behoorlijke manier en kunnen dus in de praktijk gebruikt worden om de GFR bij kinderen in te schatten. Ze gebruiken wel een verschillende constante in hun formule. Eigenlijk komt de formule bij kinderen hierop neer:

$$\text{GFR} = \frac{K \times \text{lengte (in cm)}}{\text{serumcreatinine}}$$

Een recent artikel van van Rossum et al. raadt aan om per labo te bekijken welke k-constante de beste correlatie geeft met de gemeten GFR. Dit omdat de k-waarde ondermeer afhankelijk is van de gebruikte methode voor de bepaling van het serumcreatinine (39).

Bij tieners en jong volwassenen kunnen zowel de MDRD als de Schwartz-formule gebruikt worden (14).

3. Beperkingen van het gebruik van schattingsformules:

Het gebruik van de waarde van het serum creatinine om de GFR in te schatten is onderhevig aan een aantal voorwaarden:

De **GFR** moet zich vooreerst in een **steady-state** bevinden. De schattingen zijn onbetrouwbaar als de GFR met de tijd wijzigt, zoals bij acuut nierfalen. Het gebruik van deze formules bij patiënten in acuut nierfalen moet dan ook vermeden worden.

Daarnaast blijken deze **formules** ook **minder correct** de GFR in te schatten **bij hogere GFR waarden**: vroegtijdige glomerulaire schade kan aanleiding geven tot compensatoire

hypertrofie en hyperfiltratie in de niet of minder aangetaste nefronen, waardoor de GFR behouden kan worden (of zelfs toeneemt). Bij beginnend nierfalen is het goed mogelijk dat er slechts een lichte stijging is van het serumcreatinine, omdat de nier compenseert met toegenomen tubulaire secretie. Daarom worden best ook andere methoden gebruikt om verlies aan nierfunctie te identificeren bij vroegtijdige nierschade (zoals beeldvorming (echo nieren, duplex nierarteries), bloeddrukcontrole en andere laboratoriumtesten (urinesediment, proteinurie, ANF, ANCA, sedimentatie, calcium-fosfor-PTH, complet, ionogram, enz...)). De schattingsformules kunnen bij volwassenen goed gebruikt worden om progressie van nierfalen op een vrij betrouwbare manier in te schatten. Bij kinderen echter is dit veel moeilijker te bereiken: door hun groei ontstaan belangrijke verschillen in spiermassa en dus zien we veranderingen optreden in aanmaak, secretie en (extra-renaal) metabolisme van creatinine, waardoor valse resultaten bekomen kunnen worden. Ook als de spiermassa abnormaal hoog of laag is (zoals bij fors gespierde atleten of sterk ondervoede patiënten), of de dagelijkse inname van creatine abnormaal hoog (zoals bij patiënten die creatine supplementen nemen) of laag is (zoals bij vegetariërs), zijn de schattingsformules onbetrouwbaar.

d. Cystatine C:

Cystatine C is een proteïnase inhibitor die door alle gekernde cellen wordt geproduceerd. Het wordt aan een constante snelheid geproduceerd en wordt niet significant beïnvloed door inflammatoire processen, maligniteiten, lichaamsgewicht, leeftijd of geslacht (40). Het wordt vrij gefilterd ter hoogte van de glomeruli en wordt niet gesecreteerd door de niertubuli. Cystatine C wordt wel gereabsorbeerd door het tubulair epitheel, waarna het volledig afgebroken wordt en niet meer in de bloedbaan terecht komt (41). Het feit dat cystatine C niet in de urine terecht komt maakt dat we geen gebruik maken van een cystatine C-kleding. De plasmaconcentratie van cystatine C hangt dus bijna uitsluitend af van de GFR, waardoor het een excellente merker zou kunnen zijn voor de GFR.

De literatuur betreffende het gebruik van plasma cystatine C om de GFR in te schatten blijft dan ook groeien. Op dit moment echter zorgen de artikels vaak voor **tegenstrijdige resultaten**, vooral voor wat betreft de meerwaarde van deze bepaling op de bestaande technieken. Daarnaast zijn er ook nog de bezwaren omtrent de grootte van de testpopulaties, de gebruikte statistiek, het gebrek aan kalibratie, enz... Voorlopig zijn er dus nog onvoldoende gegevens beschikbaar die aantonen dat cystatine C de moeite waard is om op grote schaal in te voeren. Om die reden wordt hier niet verder ingegaan op het gebruik van cystatine C om de nierfunctie in te schatten.

IV. Nierfunctie bepaling en het klinisch laboratorium:

a. Algemene richtlijnen:

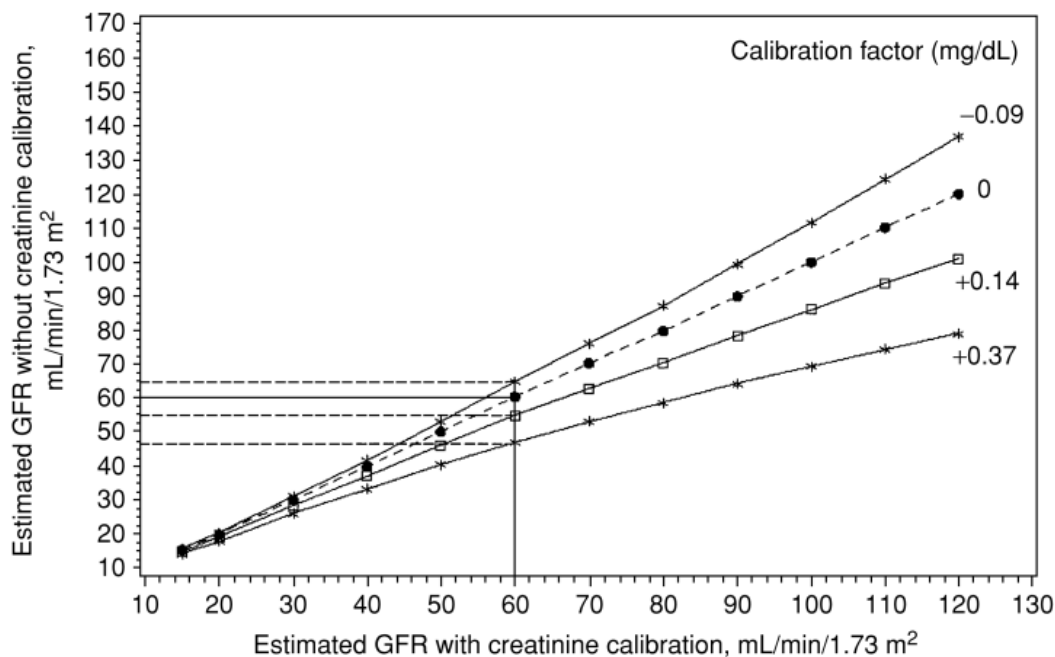
Steeds meer internationale organisaties (14,16,24,26) pleiten ervoor dat klinische laboratoria naast de gemeten serumcreatinine concentratie eveneens een **schatting van de GFR meegeven**. Diezelfde instellingen adviseren het gebruik van **de MDRD-formule** boven de Cockcroft-Gault formule. Dit advies is gebaseerd op de volgende argumenten. De MDRD-formule is de best bestudeerde en gevalideerde formule van alle schattingsformules. Bovendien blijkt de formule superieur te zijn aan de Cockcroft-Gault formule en de 24-uurs urinecollectie voor wat betreft de inschatting van de GFR. Een ander groot voordeel van de MDRD-formule is dat ze geen lichaamsgewicht vereist en dat alle andere variabelen van de formule gemakkelijk in te vullen zijn door het labo (met uitzondering van het ras, maar dat kan makkelijk worden opgelost door een correctiefactor mee te geven of meerdere waarden te rapporteren). Tenslotte blijft men aan de formule sleutelen om ze nog beter te maken en klaar te stomen voor toekomstig gebruik bij andere patiëntenpopulaties dan deze waarop de formule is ontwikkeld. Op 11 november jl kwam de 'revised MDRD' formule uit (42). Deze werd aangepast voor serumcreatininewaarden die traceerbaar zijn naar de resultaten van isotoop dilutie massa-spectrometrie (ID-MS), wat de gouden standaard is voor het bepalen van de correcte creatinineconcentratie (40). Het voordeel van het gebruik van traceerbare creatininewaarden, is dat klinische laboratoria nu een formule hebben die gebruikt kan worden bij eigen methoden die traceerbaar zijn naar de ID-MS referentiemethode, zoals de enzymatische methode.

Voor kinderen wordt de **Schwarz-formule** (of een variant met aangepaste constante) aangeraden (14, 39) en hoewel de MDRD-formule door de National Institute of Health enkel aangeraden wordt voor patiënten van 18 jaar en ouder (24), laten de K/DOQI-guidelines het gebruik ervan ook toe voor tieners en jonge kinderen (14). Een moeilijkheid bij het systematisch rapporteren van de nierfunctie bij kinderen is het feit dat het klinisch laboratorium niet beschikt over de lengte van het kind. Dit kan eventueel worden opgevangen door de aanvragende arts de lengte te laten invullen op de aanvraagbon zodat deze kan worden ingevoerd in het laboratorium informatie systeem (LIS) bij het verwerken van de aanvraag.

Een belangrijk punt om in te zien is dat zowel bij de MDRD- als de Schwarz-formule het serumcreatinine een belangrijke pijler is. Klinische laboratoria moeten dan ook beseffen dat de door hen gebruikte **creatinine-assay zal moeten worden aangepast** aan de methode die gebruikt werd door het labo dat de creatininbepaling deed in de studie waarin de gebruikte formule werd ontwikkeld. Indien dit niet gebeurt, kan een systematische bias ontstaan op de geschatte GFR (15,43-46).

Er bestaat inderdaad een belangrijke variatie tussen laboratoria voor wat betreft de kalibratie van hun methode voor bepaling van serumcreatinine. Verschillen van de grootte-orde van 0,2 tot 0,4 mg/dL zijn geen uitzondering (en dit komt precies overeen met de 'overschatting' van het serumcreatinine ten gevolge van pseudochromogenen, waardoor een kalibratievariatie tussen de labo's wel een grote kanshebber is voor de oorzaak van deze variatie), wat toch zeer aanzienlijk is voor een 'normaal' creatinine van ongeveer 1 mg/dL. Ross et al. (47) toonden aan dat verschillen in kalibratie van de serumcreatininemethode 85% van de meetverschillen tussen de laboratoria kon verklaren. De meeste variatie was te vinden binnen eenzelfde methode, niet meteen tussen verschillende methodes. De reproduceerbaarheid binnen eenzelfde labo van de creatinine bepalingmethode was wel veel beter (gemiddelde CV van 8%).

Een standardisatie van de bepalingsmethodes voor creatinine is een absolute must, maar in afwachting daarvan zou elk laboratorium aan de klinici moeten laten weten welke testmethode in hun laboratorium gebruikt wordt, en hoe deze methode zich gedraagt ten opzichte van de 'echte' creatininewaarde. De groep van Levey (14) heeft de impact van de variatie in kalibratie van creatinine-assays op de geschatte GFR van naderbij bekeken. Ze kwamen tot de conclusie dat recalibratie van de bepalingsmethodes inderdaad relevant en noodzakelijk is voor een accurate schatting van de GFR en dit vooral bij hogere GFR waarden. Voor GFR-waarden onder de 60 ml/min/1,73m² blijken de afwijkingen in GFR ten gevolge van niet afgestemde kalibratie nog mee te vallen en bekomt men een nog klinisch werkbaar en acceptabele accuraatheid. (figuur 5)



Figuur 5: Geschatte GFR met en zonder kalibratie van de serumcreatininemethode voor een 60-jarige zwarte man (14). Verschillende lijnen geven verschillende methoden weer voor de bepaling van serumcreatinine. De nul-lijn duidt op de methode die gebruikt werd voor het opstellen van de MDRD-formule. De waarden die bekomen werden door andere methoden worden aangeduid door de andere lijnen. Voor een geschatte GFR < 60 ml/min/1,73m² gaat een gemiddeld kalibratieverschil van bijvoorbeeld 0,14 mg/dl gepaard met een fout in de GFR-schatting van 9,1%. Deze fout wordt kleiner naarmate de GFR verder afneemt

Ze stellen dan ook voor dat, zolang er geen standardisatierichtlijnen worden opgesteld voor de bepaling van creatinine, de berekende GFR zonder herkalibratie kan worden meegegeven indien enkel GFR waarden worden doorgegeven onder de 60 ml/min/1,73m². Als het labo bij elke creatininebepaling een GFR-waarde wil meegeven, dan moet het labo zijn kalibratie wel aanpassen.

Uitweiding: De serum creatininebepaling voor de MDRD-studie werd uitgevoerd door de Cleveland Clinic NIH Core Biochemistry Laboratory van de Cleveland Clinic Foundation. Er werd gebruik gemaakt van de Beckman Rate Jaffé/CX3 Synchron assay, gebaseerd op de kinetische alkalisch picraat methode. Voor de 'revised' MDRD-formule werd het creatinine bepaald via een referentiemethode (ID-MS).

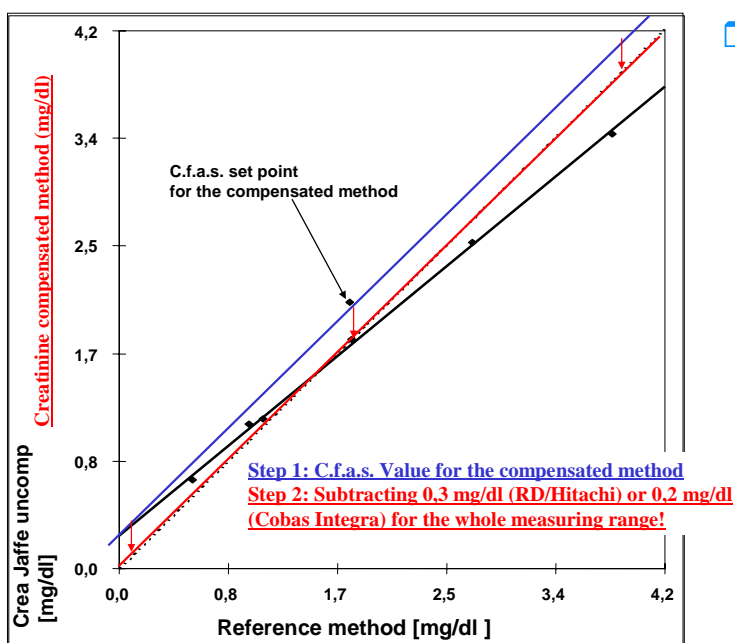
Vragen die een labo zich dus moet stellen betreffende de invoer van een GFR-schatting:

1) Gaan we akkoord met het gebruik van de MDRD-formule om de GFR te schatten? Welke versie gebruiken we? Nemen we de verkorte of de lange formule?

- 2) Hoe zal de nodige klinische informatie het laboratorium bereiken? Of lossen we dat op door extra regels te rapporteren?
- 3) Wanneer zal een GFR-schatting worden meegegeven? Bij elke serum creatininebepaling of enkel op aanvraag?
- 4) Moet er een herkalibratie gebeuren? Moeten er een methodewijziging doorgevoerd worden? Zijn we ook bereid om dat te doen?
- 4) Zal er bijkomende informatie worden meegegeven? Denk dan bijvoorbeeld aan het meegeven van normaalwaarden voor die leeftijd of dat geslacht, of de klasse van nierfalen passend bij de bekomen GFR,...

b. toegepast op de dienst laboratoriumgeneeskunde van de UZ Leuven:

Het klinisch laboratorium van Gasthuisberg gebruikt voor de bepaling van creatinine de niet-gecompenseerde Jaffé-methode van Roche op de Modular-analyser (Hitachi). Deze methode is gebaseerd op een reactie van creatinine met alkalisch picraat. De methode kent nogal wat interferentie met 'niet-creatinine Jaffé-positieve' stoffen (zoals eiwitten, bepaalde medicatie, suikers, ketonen, vitamine C,...). Het mag ons dan ook niet verbazen dat de waarden die we bekomen met deze methode afwijken van de 'echte' waarden (bv ID-MS-waarden): we merken dat de Jaffé methode het creatinine overschat bij waarden onder de 2,58 mg/dl en onderschat bij creatinineconcentraties die hoger liggen dan die waarde (intern document). Om die reden en ook omwille van een nieuwe Europese wetgeving die van analytische methodes een traceerbaarheid naar een referentiemethode vereist, werd door de firma Roche een verbeterde Jaffé techniek ingevoerd: de zogenaamde 'gecompenseerde' Jaffé methode. Met de 'gecompenseerde' Jaffé methode bekomen we waarden die veel dichter liggen bij de werkelijke creatininewaarde (accuraatheid stijgt) dan mogelijk is met de niet-gecompenseerde methode (figuur 6).

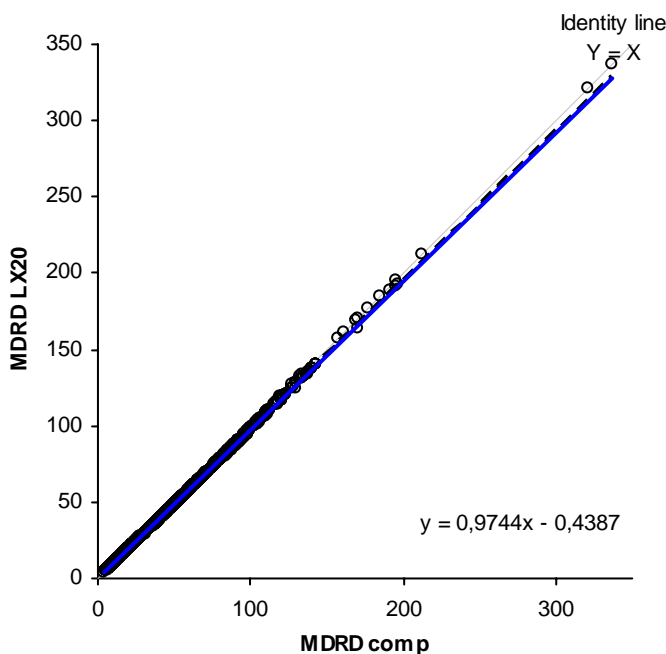


Figuur 6: Serum en plasma bevatten eiwitten die niet-specifiek reageren met de Jaffé-methode. Daarom moeten serum- en plasmaresultaten gecorrigeerd worden door 0,3 mg/dl af te trekken van de bekomen waarden (= gecompenseerde methode). Hierdoor zijn de resultaten van deze bepalingsmethode traceerbaar naar deze bekomen met een referentiemethode. (Bron: Roche) (C.f.a.s. = Calibrator for automated systems)

Het labo heeft deze gecompenseerde methode een tijdje geleden ingevoerd (met name op 23 maart 2001 tot 20 april 2001), maar ze werd al snel terug afgevoerd (op 20 april 2001) omwille van onwerkbaar problemen bij de creatininebepaling bij kinderen. Hoewel de gecompenseerde Jaffé inderdaad veel beter correleert met de werkelijke creatinewaarde, is het inderdaad zo dat bij de lage creatinewerte de methode onbetrouwbaar lijkt. Als we het eenvoudig willen houden: de gecompenseerde methode verwacht dat we van het oorspronkelijke resultaat ongeveer 0,3 aftrekken. Bij sommige waarden die bekomen werden bij kleine kinderen, gaf deze manier van werken een negatief resultaat door (met name als de oorspronkelijke waarde onder de 0,3 mg/dl lag). Als het kind verder opgroeit en aan spiermassa wint, neemt ook de creatinineproductie toe en verdwijnt het probleem.

Een andere methode om het creatinine te bepalen is de enzymatische methode. Ook deze methode is perfect traceerbaar naar een referentiemethode (bron: Roche) en correleert bijgevolg ook zeer goed met de met de gecompenseerde Jaffé en heeft als groot voordeel dat ze ook bij lagere waarden vrij betrouwbaar blijft (meetbereik enzymatische methode = +/- 0,05 mg/dl, meetbereik gecompenseerde Jaffé = 0,1 mg/dl + correctiefactor van 0,3 = 0,4 mg/dl) Een nadeel van deze methode is echter de veel hogere kostprijs (factor 20!).

Als we aan de UZ Leuven inderdaad beslissen om in te gaan op de vraag om een biochemische inschatting van de GFR mee te geven met een creatinine-aanvraag, dan gaan we onze testmethode opnieuw moeten omzetten naar de gecompenseerde Jaffé methode. Een belangrijk voordeel is wel dat het voorbereidende werk al enkele jaren geleden gebeurd is. Daardoor weten we ook al dat de MDRD-waarden die we bekomen met de gecompenseerde methode van Roche heel goed correleren met de analysemethode van de MDRD-studie (figuur 7).



Figuur 7: correlatie tussen de MDRD-waarden bekomen met serumcreatininebepalingen op de Beckman LX20 (= een vergelijkbare methode gebruikt in de MDRD-studie (Beckman CX3)) en de waarden bekomen met de gecompenseerde methode van Roche.

Als we inderdaad besluiten om dit terug in te voeren ontstaat bij bepaalde stalen echter opnieuw het probleem waarvoor de test werd afgeschaft, namelijk het verkrijgen van

negatieve resultaten bij bepaalde jonge kinderen. Dit kunnen we echter vrij makkelijk oplossen door naast de gecompenseerde Jaffé methode ook de enzymatische methode in te voeren: hiermee beperken we de meerkost van de enzymatische methode, kunnen we een logische waarde rapporteren voor creatinines bij het jonge kind en kunnen we een schatting van de GFR meegeven die aan de regels van de kunst voldoet (indien we tenminste over de nodige gegevens kunnen beschikken).

Om te kijken tot welke leeftijd de gecompenseerde Jaffé bruikbaar blijft, kan een kleine studie opgestart worden. Daarnaast is er ook overleg nodig met de pediaters betreffende deze leeftijd: vanaf wanneer is het volgens hen mogelijk om over te stappen op de gecompenseerde methode. We kunnen het echter ook op een andere manier doen, met name aan de hand van reflex-testing door het LIS: indien we met de gecompenseerde methode een waarde bekomen van 0,4 mg/dl of lager (dus onder het meetbereik), dient het LIS het resultaat te annuleren en een bijaanvraag te genereren voor een enzymatische bepaling van de creatinine op het betreffende staal.

Om een grof idee te geven over de impact van het invoeren van de enzymatische methode werden voor de maand oktober 2005 de creatinine-aanvragen eens bekeken volgens leeftijdsgroep:

De groep van 0 tot en met 10 jaar beslaat 8% van alle creatinine aanvragen. Waarschijnlijk is deze groep nog veel te groot genomen en zal het volstaan om enkel voor de leeftijd van 0 tot en met 5 jaar de enzymatische methode te gebruiken. Dit komt overeen met 4,5% van alle creatinine-aanvragen. De meerkost van een enzymatische methode is ongeveer een factor 20 per test. Het is aan de dienst om te beslissen of men bereid is deze manier van werken in te voeren. Praktisch en technisch gezien is het in elk geval perfect haalbaar.

Wat het aanpassen van het Laboratorium Informatie Systeem (LIS) betreft, verwacht men geen problemen voor wat betreft het berekenen of rapporteren van de GFR. Het LIS zou ook kunnen tussenkomen om aan de hand van de leeftijd van de patiënt te bepalen welke creatininetest zal gebruikt worden voor het betreffende staal.

Dan blijft er nog het probleem van het rapporteren van de waarden. Zoals reeds gezegd is de MDRD-formule enkel gevalideerd voor mensen met nierfalen. Ook hier heeft de National Kidney Foundation een eenvoudige oplossing voorgesteld: Indien de berekende GFR boven de 60 ml/min/1,73m² uitkomt, dan zou er géén getalwaarde van de GFR mogen meegegeven worden (dus ofwel rapporteert men 'normale GFR' of beter nog 'GFR > 60 ml/min/1,73m²'). Enkel voor waarden onder de 60 ml/min/1,73m² zou een exact cijfer gerapporteerd mogen worden. Op die manier wordt de formule enkel voor de bedoelde populatie gebruikt (met name die patiënten met één of andere graad van nierfalen) en voorkomen we onnodige 'paniek' bij de behandelende arts (waarden boven de 60 ml/min/1,73m² hebben veel minder klinische impact dan lagere waarden). Deze werkwijze heeft ook als voordeel dat kalibratie-invloeden op de berekende GFR tot een minimum beperkt blijven: zoals reeds eerder vermeld, zit de inter-laboratoriumvariatie op de gemeten creatiniewaarde vooral in de normale tot bijna-normale range.

Tot slot: heel wat andere testen worden gerapporteerd 'per mg creatinine', het spreekt voor zich dat de wijziging van bepalingsmethode voor creatinine ook de referentiewaarden van deze testen zal beïnvloeden.

V. Besluit:

Het is van groot belang dat mensen met een belangrijke vermindering in nierfunctie tijdig verwezen worden naar een nefrologisch centrum. Serumcreatinine op zich – hoewel heel vaak aangevraagd als merker voor de nierfunctie – blijkt onvoldoende gevoelig om nierfalen te detecteren. Ondertussen zijn goed bestudeerde formules beschikbaar die een goed beeld geven van de GFR, dé merker van de nierfunctie. Van klinische laboratoria mag verwacht worden dat ze daarom stelselmatig de GFR rapporteren bij patiënten met verminderde nierfunctie. Hiervoor zijn een aantal maatregelen nodig, die echter in het belang van de patiënt meer dan de moeite waard zijn om te nemen.

ACTIEPLAN

1. Overleg met nefrologen en pediaters om de mogelijkheid van gerapporteerde schattingsformules te bespreken: welke formules, voor welke patiënten, wanneer rapporteren, enz...
2. Bekijken van de mogelijkheid om de creatininetest aan te passen aan de noden van de te gebruiken formules.
3. Bepalen van de punten opgesomd onder punt van de evaluatie:
4. Klaarmaken van het LIS voor het rapporteren van de GFR
5. Invoeren van het rapporteringssysteem en herevaluatie.

BIJLAGEN

Bijlage 1: Een aantal schattingsformules voor GFR-inschatting bij volwassenen (14).

Equation Author, Year (No. of Subjects)	Equation	Studies Reviewed (Abstracts)*
Cockcroft-Gault Equation Cockcroft, ¹²¹ 1976 (N = 236)	$C_{Cr}(\text{ml/min}) = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Weight}}{72 \times S_{Cr}} \times (0.85 \text{ if female})$	58 (5) ^a
MDRD, Serum Variables Levey, ¹⁷ 1999 (N = 1,070, 558 in validation set)	$GFR(\text{ml/min}/1.73\text{ m}^2) = 170 \times (S_{Cr})^{-0.999} \times (\text{Age})^{-0.176} \times (\text{SUN})^{-0.170} \times (\text{Alb})^{0.318} \\ \times (0.762 \text{ if female}) \times (1.180 \text{ if black})$	1 (6)
Jelliffe Equation, 1973 Jelliffe, ¹³⁰ 1973 (No data)	$C_{Cr}(\text{ml/min}) = \frac{98 - 0.8 \times (\text{Age} - 20)}{S_{Cr}} \times (0.90 \text{ if female})$	15 (1)
Mawer Equation Mawer, ¹³¹ 1972 (N = 16)	Men: $C_{Cr}(\text{ml/min}) = \frac{\text{Weight} \times [29.3 - (0.203 \times \text{Age})] \times [1 - (0.03 \times S_{Cr})]}{(14.4 \times S_{Cr})} \times \frac{\text{Weight}}{70}$ Women: $C_{Cr}(\text{ml/min}) = \frac{\text{Weight} \times [25.3 - (0.175 \times \text{Age})] \times [1 - (0.03 \times S_{Cr})]}{(14.4 \times S_{Cr})} \times \frac{\text{Weight}}{70}$	13 (1)
Hull Equation Hull, ¹³² 1981 (N = 103, 144 measurements)	$C_{Cr}(\text{ml/min}) = \left(\frac{145 - \text{Age}}{S_{Cr}} - 3 \right) \times \frac{\text{Weight}}{70} \times (0.85 \text{ if female})$	12
Jelliffe Equation, 1971 Jelliffe, ¹²² 1971 (No data) ^b	Men: $C_{Cr}(\text{ml/min}) = \frac{100}{S_{Cr}} - 12$ Women: $C_{Cr}(\text{ml/min}) = \frac{80}{S_{Cr}} - 7$	7
Reciprocal Serum Creatinine Equation	$C_{Cr}(\text{ml/min}) = \frac{100}{S_{Cr}}$	7 (1)
Gates Equation Gates, ¹³³ 1985 (N = 90, 100 measurements)	Men: $C_{Cr}(\text{ml/min}) = (89.4 \times S_{Cr}^{-1.2}) + (55 - \text{Age}) \times (0.447 \times S_{Cr}^{-1.1})$ Women: $C_{Cr}(\text{ml/min}) = (60 \times S_{Cr}^{-1.1}) + (56 - \text{Age}) \times (0.3 \times S_{Cr}^{-1.1})$	6
Bjornsson Equation Bjornsson, ¹³⁴ 1983 (N = 50, validation set)	Men: $C_{Cr}(\text{ml/min}) = \frac{27 - (0.173 \times \text{Age}) \times \text{Weight} \times 0.07}{S_{Cr}}$ Women: $C_{Cr}(\text{ml/min}) = \frac{25 - (0.175 \times \text{Age}) \times \text{Weight} \times 0.07}{S_{Cr}}$	6
Articles with equations reviewed in ≤ 3 studies:	Agarwal, ¹³⁵ Davis-Chandler, ¹³⁶ Edwards, ¹³⁷ Hallynck, ¹³⁸ Levey, ^{17,18} Mogensen, ¹³⁹ Nankivell, ¹⁴⁰ Robinson, ¹⁴¹ Rowe, ¹⁴² Salazar-Corcoran, ¹⁴³ Sanaka, ¹⁴⁴ Siersbaek-Nielsen, ¹⁴⁵ Toto, ¹⁴⁶ Tourgaard, ¹⁴⁷ Walser, ¹⁸¹ Yukawa ¹⁴⁸	26 (3)
Total number of articles examined:		64

Includes equations whose initial development was to predict creatinine clearance subsequently validated as predictors of GFR.

* Total number of studies reviewed for each equation, including abstracts, in parentheses. Individual studies that examined multiple equations are included in the count for each equation.

^a Includes studies that corrected or did not correct for both gender and body surface area.

^b Equation presented without a demonstration set.

Abbreviations and units: C_{Cr} , creatinine clearance; S_{Cr} , serum creatinine in mg/dL; Age, in years; Weight in kg; SUN, serum urea nitrogen in mg/dL; Alb, serum albumin in g/dL.

Bijlage 2: Een aantal schattingsformules voor inschatting van de GFR bij kinderen (14).

Equation Author, Year (No. of Subjects)	Equation	Studies Reviewed*
Schwartz Formula Schwartz, ¹²⁴ 1976 (N = 186)	$C_{Cr}(\text{ml/min}) = \frac{0.55 \times \text{Length}}{S_{Cr}}$	32
Counahan-Barratt Equation Counahan, ¹²⁷ 1976 (N = 108)	$\text{GFR} (\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2) = \frac{0.43 \times \text{Length}}{S_{Cr}}$	9
Shull Equation Shull, ¹⁴⁹ 1987 (N = 89, 101 in validation set)	$C_{Cr} (\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2) = \frac{[(0.035 \times \text{Age}) + 0.236] \times 100}{S_{Cr}}$	5
Traub Equation Traub, ¹⁵⁰ 1980 (N = 122, 158 measurements)	$C_{Cr} (\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2) = \frac{0.48 \times \text{Length}}{S_{Cr}}$	4
Ghazali-Barratt Equation Ghazali, ¹⁵¹ 1974 (No data) ^a	$C_{Cr} (\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2) = \frac{0.12 \times [15.4 + (0.46 \times \text{Age})] \times \text{Weight}}{S_{Cr} \times \text{BSA}}$	4
Articles with equations reviewed in ≥ 3 studies:	Cockcroft, ¹²¹ Coultard, ⁷⁰ Evans, ¹⁵² Hernandez de Acevedo, ¹⁵³ Jelliffe, ¹⁵⁴ Traub, ¹⁵⁰ Paap, ¹⁵⁵ Parkin, ¹⁵⁶ Rudd, ¹⁵⁷ Schwartz, ⁷¹ van den Anker ¹⁵⁸	26
Total number of articles examined:		42

Table includes equations initially developed to predict creatinine clearance but subsequently validated as predictors of GFR.

* Total number of studies reviewed for each equation, including abstracts, in parentheses. Individual studies that examined multiple equations are included in the count for each equation.

^a Equation presented without a demonstration set.

Abbreviations and units: Length, body length in cm; C_{Cr} , creatinine clearance; S_{Cr} , serum creatinine in mg/dL; Age, in years; Weight in kg; BSA, body surface area in m^2

Bijlage 3: GFR inschatting bij volwassenen door gebruik te maken van de Cockcroft-Gault formule: accuraatheid en bias (14).

Author, Year Equation/Sample	No. of Subjects* (Measurements)	Applicability	GFR Range (mL/min/1.73 m ²)				Accuracy**			Quality
			0	30	60	90	30%	50%	Bias† (%)	
Lewis, ¹⁶² 2001 ^d	1,775	††					80	94	1	●
Levey, ¹⁷ 1999 BSA corrected CG ^d Bias corrected CG ^{d,†}	1,070/558 ^c	†††					85 81	83 94	23 4 [†]	●
Rolin, ¹⁵⁹ 1984 Uncorrected CG BSA corrected CG ^d	394 (500)	†††					73 ^d 81 ^d	91 96	10 3	●
Toto, ¹³⁵ 1997 ^d	193	††					78	98	-14	●
Lemann, ¹⁶⁰ 1990 Diabetics Healthy & stone formers	136 110	††					77 96	92 100	1 -8	● ○
Charleston, ¹⁶¹ 1980	100	†††					66	84	—	○
Waller, ¹⁶³ 1991	171	††					81	94	0	○
DeSanto, ¹⁶⁴ 1991 CKD Healthy	124 62 62	††					70 48 92	85 70 100	— -5 0	○ ○ ○
Gault, ¹³⁰ 1992	100 (197)	††					75	92	5	○
Bedros, ¹⁶⁵ 1998 Bias corrected CG [†]	321 (708)	††					68 76	84 93	13 0 [†]	○
Goerdts, ¹⁶⁶ 1997	127 (142)	††					66	85	25 ^c	○

The Cockcroft-Gault equation is: C_{Cr} (mL/min) = $\frac{(140 - Age) \times Weight}{72 \times S_{Cr}} \times (0.85 \text{ if female})$

Markers for measuring GFR include ¹²⁵I-iothalamate (Levey¹⁷, Rolin¹⁵⁹, Toto¹³⁵, Lemann (diabetics)¹⁶⁰, Lewis¹⁶²), Inulin (Lemann (healthy)¹⁶⁰, De Santo¹⁶⁴), ^{99m}Tc-DTPA (Waller¹⁶³, Gault¹³⁰), ⁵¹Cr EDTA (Charleston¹⁶¹), Iohexol (Goerdts¹⁶⁶).

* When multiple measurements were made for each subject, the total number of measurements appears in parentheses.

** Accuracy defined as the percent of GFR estimates within 30% or 50% of measured GFR.

† See Part 10, Appendix 3 for definition of bias.

^d Cockcroft-Gault equation standardized for 1.73 m² body surface area

[†] Bias correction utilized a multiplier which corrected the overall bias of the development set to 0. The bias noted is calculated from the validation (test) set when available.

^c 1,070 subjects in model development set; 558 subjects in validation set.

^d Percent of estimates within 35% of the true value.

^e Bias is rough estimation from the graph.

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; CG, Cockcroft-Gault Equation, BSA, body surface area

Bijlage 4: GFR inschatting bij volwassenen door gebruik te maken van de MDRD-formule (14).

Author, Year Equation	No. of Subjects ^a (Measurements)	Applic- ability	GFR Range (mL/min/1.73 m ²)					Accuracy**		Bias [†] (%)	Quality
			0	30	60	90	120	30%	50%		
Levey, ¹⁷ 1999 Levey, ¹⁸ 2000 Equation 1 ^a Equation 2 ^b Equation 3 ^c Equation 4 ^d	1,070/558 ^e	†††						91 92 91 91	98 98 98 98	3 3 3 3	●
Lewis, ¹⁸ 2001 Equation 1 ^a Equation 2 ^b Equation 3 ^c Equation 4 ^d	1,775	††						88 88 88 88	97 98 98 98	1 -1 -1 -3	○
Bedros, ¹⁶ 1998 Equation 4 ^d	321 (708)	††						84	97	-1	○

* When multiple measurements were made for each subject, the total number of measurements appears in parentheses.

** Accuracy defined as the percent of GFR estimates within 30% or 50% of measured GFR.

† See Part 10, Appendix 3 for definition of bias.

^a Equation 1:
$$GFR = 170 \times (S_{Cr})^{-0.999} \times (Age)^{-0.176} \times (BUN)^{-0.170} \times (Alb)^{0.318} \times (0.762 \text{ if female}) \times (1.180 \text{ if African-American})$$
 ("Equation 7" in Levey,¹⁷ 1999)

^b Equation 2:
$$GFR = 198 \times (S_{Cr})^{-0.858} \times (Age)^{-0.167} \times (BUN)^{-0.295} \times (UUN)^{0.249} \times (0.822 \text{ if female}) \times (1.178 \text{ if African-American})$$
 ("Equation 6" in Levey,¹⁷ 1999)

^c Equation 3:
$$GFR = 270 \times (S_{Cr})^{-1.007} \times (Age)^{-0.180} \times (BUN)^{-0.169} \times (0.755 \text{ if female}) \times (1.178 \text{ if African-American})$$
 ("five-variable" equation in Levey,¹⁸ 2000)

^d Equation 4:
$$GFR = 186 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if African-American})$$
 ("four-variable" (abbreviated) equation in Levey,¹⁸ 2000)

^e 1,070 subjects in model development set; 558 subjects in validation set.

Abbreviations and units: GFR, glomerular filtration rate in mL/min/1.73 m²; S_{Cr}, serum creatinine in mg/dL; age, in years; weight in kg; BUN, blood urea nitrogen in mg/dL; Alb, serum albumin in g/dL; UUN, urine urea nitrogen