

Hoofdstuk 2

De nierfunctie: glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)

Joan Doornebal

Samenvatting De nier speelt een belangrijke rol bij het handhaven van de homeostase en beschikt daarvoor over verschillende functionele eigenschappen (zie H. 1 van Wetzels en Baas). Zonder glomerulaire filtratie heeft de nier geen functie. In de dagelijkse praktijk wordt met ‘de nierfunctie’ daarom alleen de glomerulaire filtratiesnelheid (glomerular filtration rate, afgekort GFR) bedoeld. Informatie over de GFR is van groot belang bij het voorschrijven van renaal geklaarde geneesmiddelen. Daarnaast is een afname van de GFR – evenals een afwijkend urinesediment of proteinurie – een belangrijke aanwijzing voor het bestaan van nierschade, en een onafhankelijke voorspeller van eindstadium nierfalen (end-stage renal failure, ESRD) en hart- en vaatziekten. In de dagelijkse praktijk wordt de plasmacreatinineconcentratie, een van de meest verrichte bepalingen, gebruikt als maat voor de GFR. Informatie over de GFR is voor het merendeel van de patiënten dus voorhanden. Het schatten van de GFR kent echter een aantal valkuilen. Bij het interpreteren van de geschatte GFR (estimated GFR, eGFR) moet hiermee rekening worden gehouden.

2.1 Glomerulaire filtratie

In de glomerulus wordt een deel van het plasmawater gefiltreerd. De GFR is de totale hoeveelheid plasmawater die per tijdseenheid in alle functionerende glomeruli wordt gefiltreerd. Het gefiltreerde plasmawater wordt ook wel het ultrafiltraat of de voorurine genoemd. De GFR wordt niet alleen bepaald door het aantal functionerende nefronen, maar is tevens afhankelijk van de plasmastroom, het filtratieoppervlak en de waterpermeabiliteit van de glomerulaire filter, en de netto hydrostatische en colloïd-osmotische drukgradiënt over het glomerulaire filter. De GFR is onder andere afhankelijk van de lichaamsgrootte. Daarom wordt de referentiewaarde van de GFR meestal weergegeven na correctie voor het lichaamsoppervlak. Deze

J. Doornebal (✉)

internist nefroloog i.o., Radboudumc Nijmegen, The Netherlands

bedraagt voor jongvolwassenen ongeveer 125 ml/min/1,73 m². De GFR neemt af met de leeftijd. Ook ‘gezonde’ ouderen hebben daarom soms een GFR < 60 ml/min/1,73 m².

Bij het beoordelen van de GFR dient men eveneens rekening te houden met compensatoire hyperfiltratie. Verlies van nefronen leidt initieel tot hyperfiltratie in de nog functionerende nefronen. Zolang de reserv capaciteit van deze resterende nefronen niet wordt overschreden, kan het verlies grotendeels worden gecompenseerd. Een substantieel verlies van functionerende nefronen kan daardoor gemakkelijk onopgemerkt blijven, omdat er in eerste instantie veelal geen meetbare afname is van de GFR. Een meetbare afname van de GFR duidt daarom meestal op aanzienlijke nierschade. Bij de beoordeling van vroege nierschade dient behalve aan de GFR aandacht besteed te worden aan andere vroege aanwijzingen voor nierschade zoals hypertensie, proteïnurie en glomerulaire hematurie.

2.2 Meten van de GFR

De GFR kan nauwkeurig worden bepaald door de klaring te berekenen van een ‘ideale filtratiemarker’ (IFM). Het principe van de klaring als maat voor de GFR wordt geïllustreerd in Figuur 2.1. De klaring is in feite een maat voor de hoeveelheid plasmawater die per tijdseenheid wordt ontdaan (gezuiverd) van de betreffende marker. Een ‘ideale filtratiemarker’ is niet toxisch, heeft een constante plasmaconcentratie (‘P’), is klein en niet gebonden aan albumine en wordt daarom ongehinderd gefiltreerd, wordt niet tubulair uitgescheiden of geresorbeerd en wordt niet gemetaboliseerd. De klaring van een stof die aan deze eigenschappen voldoet is een goede maat voor de GFR.

De klaring kan met behulp van de volgende formule worden berekend:

$$\text{Klaring IFM} = U_{\text{IFM}} * V / P_{\text{IFM}}$$

waarbij:

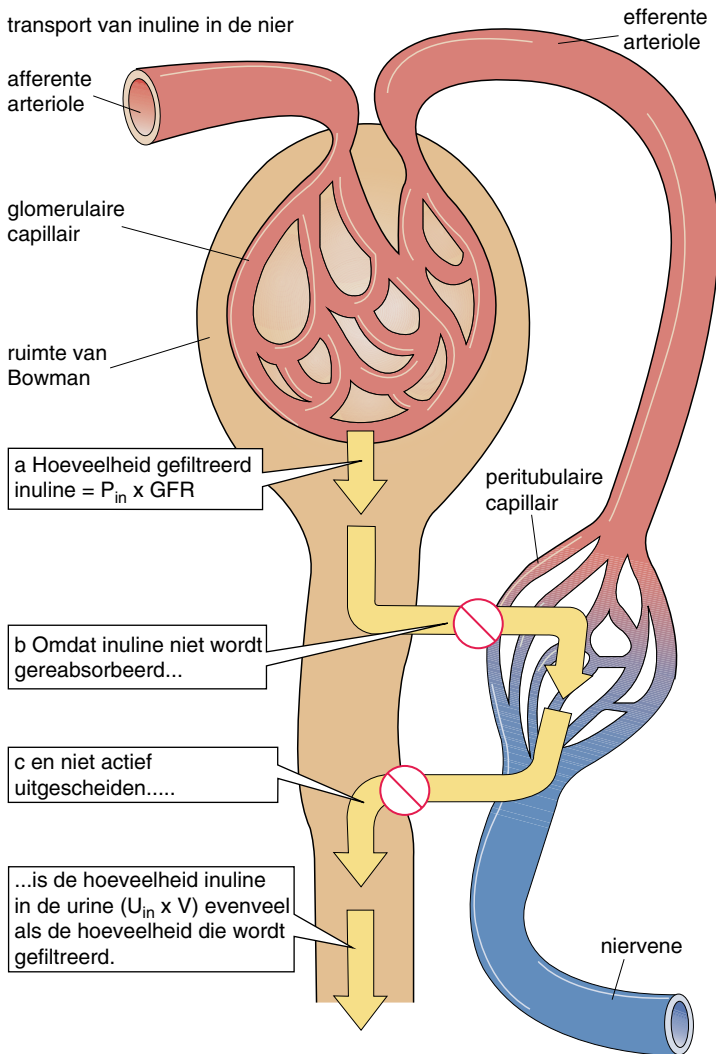
U_{IFM} = de urineconcentratie van een ‘ideale filtratiemarker’ (IFM);

V = het volume; en

P_{IFM} = de plasmaconcentratie van de gebruikte IFM.

De klaring wordt meestal uitgedrukt in ml/min of in ml/min/1,73 m².

Exogeen toegediende stoffen zoals inuline, EDTA, DTPA en iohexol voldoen aan de genoemde criteria en kunnen daarom gebruikt worden voor een nauwkeurige bepaling van de GFR. Deze methode is echter invasief (continue infusie is noodzakelijk), tijdrovend (3-5 uur) en kostbaar en daarom niet geschikt om routinematig uit te voeren.



Figuur 2.1 Factoren die bijdragen aan de netto-excretie van een stof in de urine. Een ideale filtratiemarker wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie (a), terwijl er geen sprake is van tubulaire reabsorptie (b), excretie (c) of metabolisme (niet weergegeven).

2.3 Schatten van de GFR met behulp van de endogene creatinineklaring

In de praktijk wordt de klaring van creatinine gebruikt als maat (schatting) voor de GFR. Creatinine is een afbraakproduct dat vrijkomt bij het metabolisme van creatinefosfaat uit spierweefsel. Onder normale omstandigheden is de creatinineproductie en daarom de plasmacreatinineconcentratie vrij constant. Creatinine bezit

een aantal van de eigenschappen die nodig zijn voor een goede filtratiemarkering en is bovendien eenvoudig en goedkoop in het laboratorium te bepalen. Er is echter een aantal beperkingen: creatinine is deels afkomstig uit de voeding en wordt deels uitgescheiden door actieve tubulaire secretie (in normale omstandigheden draagt de secretie voor 10-20% bij aan de totale creatinine-uitscheiding). De plasmacreatinineconcentratie wordt daarom niet alleen bepaald door de spiermassa en GFR, maar ook deels door het dieet en de tubulaire secretie van creatinine.

De klaring van creatinine (endogenous creatinine clearance, afgekort ECC) wordt meestal berekend op basis van de plasmacreatinineconcentratie en de creatinine-uitscheiding in een 24-uurs urinecollectie (Tabel 2.1). De ECC wordt uitgedrukt in ml/min. Als het lichaamsoppervlak van patiënt bekend is, kan de ECC ook uitgedrukt worden in ml/min/1,73 m².

Hoewel het berekenen van de creatinineklaring een attractieve methode lijkt voor schatting van de GFR, is er een aantal beperkingen. Allereerst kan onjuist verzamelde 24-uurs urine leiden tot een onjuiste schatting van de GFR. Patiënten moeten daarom niet alleen gemotiveerd, maar ook duidelijk geïnstrueerd worden. Voordat gestart wordt met het verzamelen van 24-uurs urine, dient de blaas volledig leeg geplast te worden. Vervolgens dient alle urine gedurende een periode van 24 uur te worden verzameld. De verzamelperiode wordt na 24 uur afgesloten door de blaas opnieuw te ledigen en deze laatste portie urine toe te voegen aan de 24-uurs urinecollectie. In de praktijk blijkt dat patiënten het verzamelen van urine lastig en vervelend vinden. De betrouwbaarheid van de ECC is daarom beperkt. De variatie tussen twee willekeurig verzamelde urineporties bedraagt in studies dan ook 27%. Daarnaast wordt de totale creatinine-uitscheiding niet alleen bepaald door glomerulaire filtratie (de werkelijke GFR), maar ook door actieve secretie van creatinine door de tubuli. De ECC overschat daarom de werkelijke GFR. Bij gezonde personen met een 'normale' GFR bedraagt deze overschatting ongeveer 10-20%. Bij een afname van de werkelijke GFR wordt de tubulaire secretie echter kwantitatief belangrijker en kan de overschatting zelfs toenemen tot 100%. Ondanks deze nadelen blijft de ECC een nuttige maat, vooral in situaties dat de veelgebruikte formules voor schatting van de GFR niet accuraat zijn, zoals bij patiënten met een afwijkende spiermassa (zie verder).

2.4 Plasmacreatinineconcentratie

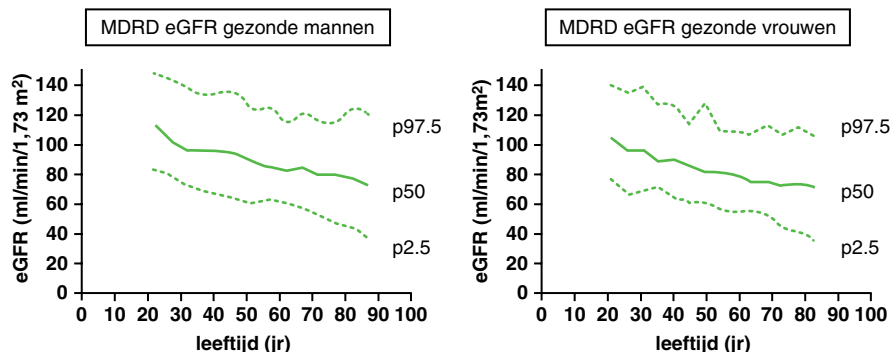
De formule $ECC = (U_{creat} \times V) \times 1000 \times 1000 / (S_{creat} \times 1440)$ (oftewel $y = c/x$) laat zien dat de plasmacreatinineconcentratie omgekeerd evenredig is met de ECC. Een afname van de GFR gaat dus gepaard met een stijging van de plasmacreatinineconcentratie. Het product $U_{creat} \times V$ reflecteert de creatinineproductie. Voor een individuele patiënt is de creatinineproductie binnen een redelijke termijn constant. Een *verandering van de plasmacreatinineconcentratie* is in dat geval een betrouwbare maat voor een verandering van de GFR en wordt daarom veelvuldig gebruikt voor de diagnostiek en follow-up van patiënten met een acute of chronische nierinsufficiëntie. Dit geldt echter niet wanneer we een *eenmalig*

Tabel 2.1 Meest gebruikte formules voor schatting van de endogene creatinineklaring (ECC) en glomerulaire filtratiesnelheid (GFR).

klaring	$U \times V / P$
endogene creatinineklaring (ml/min)	$(U_{creat} [mmol/l] \times V [l/24h]) \times 1000 \times 1000 / (P_{creat} [\mu mol/l] \times 1440)$
geschatte endogene creatinine-uitscheiding (mmol/24 h)	7,78 (indien man) + (0,11 × gewicht [kg]) – (0,05 × leeftijd [jaren]) + 0,31 (indien negroïde ras) ± 30%
	4,42 (indien vrouw) + (0,11 × gewicht [kg]) – (0,05 × leeftijd [jaren]) + 0,31 (indien negroïde ras) ± 30%
formule van Cockcroft en Gault (schatting ECC in ml/min)	$(140 - \text{leeftijd [jaren]}) \times \text{gewicht [kg]} \times 0,85 \text{ (indien vrouw)} / (0,814 \times P_{creat} [\mu mol/l])$
MDRD(4)-formule (schatting GFR in ml/min/1,73 m ²)	$175 \times (P_{creat} [\mu mol/l]/88,4)^{-1,154} \times \text{leeftijd [jaren]}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (indien vrouw)} \times 1,212 \text{ (indien negroïde ras)}$
CKD-EPI formule (schatting GFR in ml/min/1,73 m ²)	<i>vrouw en</i> $P_{creat} \leq 62 \mu mol/l$: $GFR = 144 \times ((P_{creat}/88,4)/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{leeftijd}}$
	<i>vrouw en</i> $P_{creat} > 62 \mu mol/l$: $GFR = 144 \times ((P_{creat}/88,4)/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{leeftijd}}$
	<i>man en</i> $P_{creat} \leq 80 \mu mol/l$: $GFR = 141 \times ((P_{creat}/88,4)/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{leeftijd}}$
	<i>man en</i> $P_{creat} > 80 \mu mol/l$: $GFR = 141 \times ((P_{creat}/88,4)/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{leeftijd}}$
endogene ureumklaring (ml/min)	$(U_{ureum} [mmol/l] \times V [l/24h]) \times 1000 / (P_{ureum} [mmol/l] \times 1440)$

[U = urine, V = volume (l/24h), P = plasma, U_{creat} = urinecreatinineconcentratie (mmol/l), P_{creat} = plasmacreatinineconcentratie (μmol/l). U_{ureum} = urine-ureumconcentratie (mmol/l), P_{ureum} = plasma-ureumconcentratie (mmol/l).]

gemeten plasmacreatinineconcentratie gebruiken als absolute maat voor de GFR. De creatinineproductie (de ‘constante’ in de formule $y = c/x$) kan tussen individuen namelijk sterk verschillen en wordt vooral bepaald door de spiermassa. De spiermassa – en dus de creatinineproductie – varieert afhankelijk van leeftijd, geslacht, ras en lichaamsbouw. Een sterk verminderde spiermassa – zoals bij chronisch zieke, bedlegerige patiënten wordt gezien – leidt daarom tot een duidelijke afname van



Figuur 2.2 Leeftijd- en geslachtspecifieke referentiewaarden van de glomerulaire filtratiesnelheid van gezonde mannen en vrouwen geschat met de vier-variabelen MDRD-formule (MDRD-GFR) voor de IDMS-gekalibreerde plasmacreatinineconcentratie (mmol/l) (zie verderop) (ontleend aan Wetzels et al.).¹

de creatinineproductie. Daarentegen zal bij een bodybuilder sprake zijn van een toegenomen creatinineproductie. De relatie tussen de plasmacreatinineconcentratie en de geschatte GFR is dus sterk afhankelijk van de spiermassa. Daarnaast kunnen andere factoren invloed hebben op de creatinineproductie. Een bekend voorbeeld is het dieet: consumptie van vlees en het gebruik van bijvoorbeeld creatinesupplementen leiden tot een toename van de creatinineproductie. Behalve de spiermassa en het dieet zijn er nog andere factoren die onafhankelijk van de GFR kunnen leiden tot een verandering in de plasmacreatinineconcentratie. Omdat creatinine deels actief wordt uitgescheiden door de tubuli (ca. 20%), zal remming van de tubulaire secretie eveneens leiden tot een stijging van de plasmacreatinineconcentratie. Dit kan onder andere optreden bij het gebruik van bepaalde geneesmiddelen (zoals acetohexamine, cimetidine en trimethoprim). Onder normale omstandigheden zal de stijging van de plasmacreatinineconcentratie niet veel meer zijn dan 10-15%. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (verlaagde GFR) kan de bijdrage van de tubulaire creatininesecretie echter oplopen tot wel 100%. Toediening van een geneesmiddel zoals trimethoprim kan dan leiden tot een 50-100% stijging van de plasmacreatinineconcentratie!

Voor een adequate beoordeling van de plasmacreatinineconcentratie dient men eveneens rekening te houden met de door het laboratorium gebruikte meetmethode. In de dagelijkse praktijk wordt de creatinineconcentratie nog vaak bepaald met behulp van de jaffé-methode. Deze bepaling kan worden gestoord door endogene en exogene stoffen – zoals albumine, glucose, ketonen, vitamine C, bilirubine en sommige cefalosporineantibiotica – die een foutief verhoogde of verlaagde creatinineconcentratie geven. Steeds meer laboratoria gebruiken de enzymatische methode, die preciezer en meer specifiek is, waarbij kalibratie plaatsvindt tegen een internationale referentiestandaard. In het algemeen is het goed te bedenken dat formules alleen toepasbaar zijn als de gebruikte bepalingmethode niet verschilt van die gebruikt door de ontwikkelaars van de formule. Figuur 2.2 illustreert de valkuilen bij het gebruik van formules voor schatting van de GFR.

2.5 Formules voor schatting van de GFR op basis van creatinine

De relatie tussen de plasmacreatinineconcentratie en de GFR is dus niet constant, verschilt tussen personen en wordt vooral beïnvloed door verschillen in spiermassa. De spiermassa is afhankelijk van gewicht, leeftijd en geslacht. In feite kan de creatinineproductie en dus de creatinine-uitscheiding redelijk betrouwbaar worden geschat met formules die gebaseerd zijn op deze persoonskenmerken. Een voorbeeld van een dergelijke formule staat in Tabel 2.1. Dit betekent dat de constante factor ($U_{\text{creat}} \times V$) in de formule van de ECC in feite geschat kan worden op basis van deze persoonskenmerken.

De volgende stap was het ontwikkelen van formules voor schatting van de ECC, gebaseerd op de schatting van de creatinineproductie en de gemeten plasmacreatinineconcentratie. De meest gebruikte formule voor schatting van de ECC is de formule van *Cockcroft en Gault*. Meer recent werden formules ontwikkeld specifiek voor schatting van de GFR (de zgn. eGFR), de *MDRD*- (Modification of Diet in Renal Disease) en de *CKD-EPI*-formule (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

2.5.1 Formule van Cockcroft en Gault

De formule van Cockcroft en Gault (CG) werd in 1976 ontwikkeld en geeft een schatting van de endogene creatinineklaring. De auteurs maakten hiervoor gebruik van de gemiddelde 24-uurs creatinine-uitscheiding – gebaseerd op twee 24-uurs urinecollecties – van 249 gehospitaliseerde, blanke mannelijke patiënten. De CG-formule is weergegeven in Tabel 2.1 en wordt uitgedrukt in ml/min.

De CG-formule was tot voor kort de meest bekende en meest gebruikte formule voor schatting van de GFR. Inmiddels is duidelijk dat de CG-formule een aantal belangrijke valkuilen kent. In de eerste plaats is de CG-formule ontwikkeld voor schatting van de ECC en niet voor de schatting van de GFR. De CG-formule overschat, net als de ECC, de GFR en deze overschatting neemt toe naarmate de GFR afneemt (zie *Endogene creatinineklaring*). Belangrijker is dat de CG-formule uitgaat van een normale lichaamsbouw. In 1976 was er namelijk nog geen sprake van een obesitasepidemie. De CG-formule maakt voor de schatting van de spiermassa onder meer gebruik van het gewicht. Vetmassa draagt echter niet bij aan de creatinineproductie. Het gebruik van de CG-formule bij overgewicht zal daarom niet alleen de creatinineproductie maar ook de creatinineklaring overschatten. Voorts dient men er eveneens rekening mee te houden dat deze formule is ontwikkeld op basis van een geselecteerde onderzoekspopulatie. De CG-formule onderschat daarom bijvoorbeeld de creatinineklaring van ouderen, personen van het negroïde ras en bedlegerige patiënten. Tot slot, voor de ontwikkeling van de CG-formule werd gebruikgemaakt van niet-gevalideerde of gestandaardiseerde creatininebepalingen.

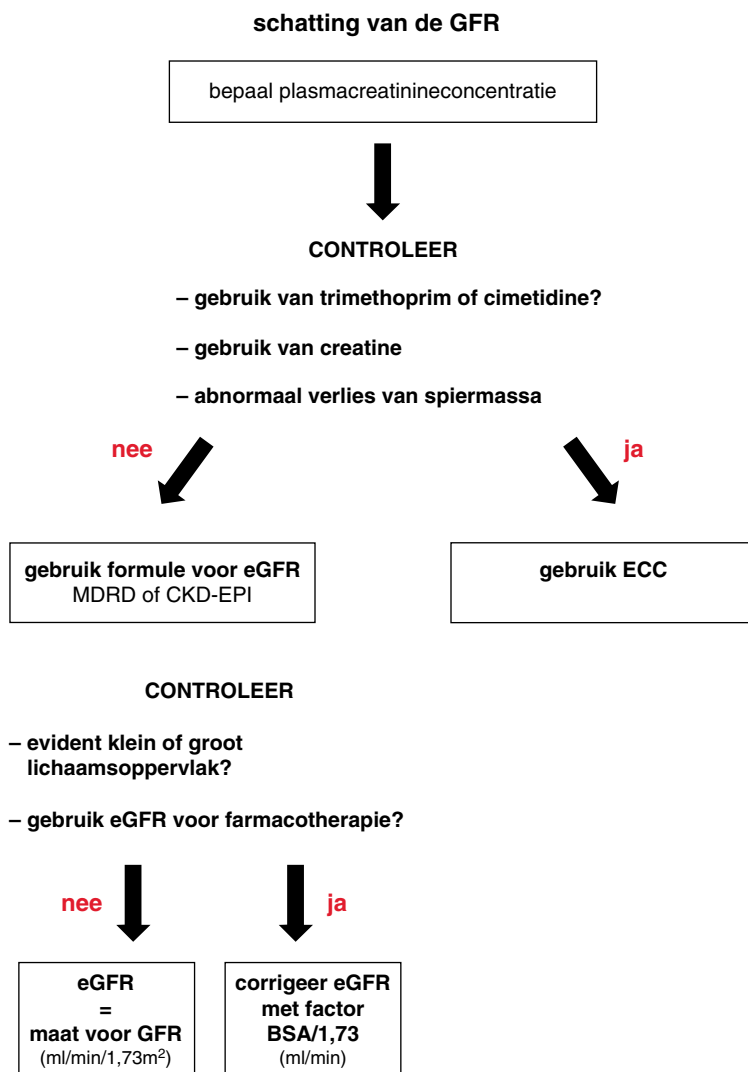
2.5.2 MDRD-formule

De MDRD-formule werd in 1999 ontwikkeld op basis van de data van de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-)studie. In deze studie werd bij 1628 patiënten (40% vrouwen, gemiddelde leeftijd 51 ± 13 jaar, 88% Kaukasisch ras, gemiddelde GFR 40 ± 21 ml/min/1,73 m²) de werkelijke GFR gemeten met behulp van een gouden standaard (klaring van ¹²⁵I-iothalamaat). De relatie tussen de plasmacreatinineconcentratie en de GFR werd bestudeerd en beschreven aan de hand van een aantal variabelen. De oorspronkelijke MDRD-formule maakte voor een schatting van de GFR gebruik van zes variabelen: leeftijd, geslacht, ras, plasmacreatinine, ureum en albumineconcentratie. Inmiddels is een eenvoudigere MDRD-formule ontwikkeld waarmee de GFR geschat kan worden op basis van leeftijd, geslacht, ras en de (gekalibreerde) plasmacreatinineconcentratie. Deze MDRD-formule met vier variabelen staat weergegeven in Tabel 2.1 en wordt uitgedrukt in ml/min/1,73 m². Figuur 2.3 illustreert de relatie tussen de MDRD-GFR en de leeftijd in een populatie van gezonde personen, waarbij duidelijk is te zien dat de geschatte GFR afneemt met de leeftijd.

Een groot voordeel van de MDRD-formule boven de CG-formule is dat deze formule rekening houdt met verschillen in ras en geslacht. Bovendien is de MDRD-formule ontwikkeld op basis van de *gemeten* GFR van patiënten met nierinsufficiëntie, waardoor deze formule corrigeert voor tubulaire secretie. Over het algemeen geldt daarom dat de MDRD-formule bij patiënten met een verminderde GFR een betere schatting van de GFR geeft dan de ECC- of de CG-formule. Ook de MDRD-formule kent echter een aantal beperkingen. In de eerste plaats leidt het gebruik van de MDRD-formule bij patiënten met een GFR > 60 ml/min/1,73 m² tot een onderschatting van de GFR. Daarnaast is het gebruik van de MDRD-formule niet gevalideerd voor kinderen, zwangeren en ouderen (> 70 jaar). Verder is ook de MDRD-formule gebaseerd op de plasmacreatinineconcentratie en gaat deze formule uit van een voor de leeftijd en geslacht ‘normale’ creatinineproductie. Overschatting van de GFR bij patiënten met een verminderde spiermassa is dus het gevolg. Tot slot, voor elke formule geldt dat de formule ontwikkeld is door gebruik te maken van een bepaalde methode voor het meten van de plasmacreatinineconcentratie. In feite is een formule dus alleen te gebruiken indien men zich ervan vergewist dat lokaal dezelfde methode wordt gebruikt. Dit heeft geleid tot internationale afspraken, waarbij besloten is dat de formules gebruik moeten maken van een creatininewaarde die door kalibratie van de assay herleidbaar is tot een ‘gouden standaard’. In de literatuur wordt wel gesproken van ‘IDMS traceable’ creatinine.

2.5.3 CKD-EPI-formule

Omdat de MDRD-formule leidt tot een systematische onderschatting van de nierfunctie bij een GFR > 60 ml/min/1,73 m² is recent een nieuwe formule ontwikkeld: de CKD-EPI-formule. Deze formule is ontwikkeld door gegevens van een groot aantal patiënten uit verschillende studies te combineren. In feite gebruikt deze



Figuur 2.3 Algoritme: valkuilen bij het schatten van de GFR.

formule dezelfde parameters als de MDRD-formule, alleen wordt voor de plasmacreatinineconcentratie een niet-lineaire extrapolatie gedaan (zie Tabel 2.1). De CKD-EPI-formule geeft minder onderschatting van de werkelijke GFR bij waarden > 60 ml/min/1,73 m². In feite zal bij schatting van de GFR voor een patiënt de CKD-EPI-formule dus een iets hoger getal geven dan de MDRD-formule. Dit verschil is echter leeftijdsafhankelijk. Bij oudere patiënten zijn de verschillen tussen beide formules verwaarloosbaar, en bij 80-plussers is de CKD-EPI-GFR lager dan de MDRD-GFR. De CKD-EPI-formule kent dezelfde nadelen als de MDRD-formule (zie MDRD-formule).

De introductie van de MDRD-formule en de automatische rapportage van de eGFR bij aanvraag van de plasmacreatinineconcentratie hebben bijgedragen aan vroegtijdige herkenning van nierschade. Elke verandering, zoals de overgang van de CG-formule naar de MDRD-formule, en vervanging van de jaffé-assay door de enzymatische methode, leidt echter tot onzekerheid (vanwege de andere uitkomsten), of nog erger onverschilligheid (de vele aanpassingen suggereren dat we het niet echt weten). Op dit moment wordt daarom gediscussieerd over de voor- en nadelen van invoering van de CKD-EPI-formule voor schatting van de GFR in de dagelijkse praktijk. Het is ontegenzeggelijk een voordeel dat de CKD-EPI-formule een iets betere en hogere schatting geeft van de GFR bij vooral jongeren en vrouwen. Het aantal patiënten dat met de 'diagnose' chronische nierschade stadium 3 wordt belast zal hierdoor iets kleiner worden. Op populatieniveau heeft dat zeker voordelen. De CKD-EPI-formule geeft bij ouderen echter een lagere GFR-waarde, terwijl dit juist de patiënten zijn bij wie de plasmacreatinineconcentratie vaker wordt bepaald. Daarnaast is de CKD-EPI-formule geen betere maat voor de GFR bij patiënten met een werkelijk verlaagde GFR. Er zijn daarom geen voordelen bij het voorschrijven van geneesmiddelen bij patiënten met chronische nierschade stadium 3 of hoger. Bovendien zullen naar verwachting binnen afzienbare tijd nieuwe formules worden ontwikkeld, die niet meer alleen gebaseerd zijn op de plasmacreatinineconcentratie en daardoor een nauwkeurige schatting geven van de werkelijke GFR. Ten slotte suggereren de formules dat de schatting van de GFR 'hard' is. Het is echter cruciaal te realiseren dat de formules slechts een schatting geven van de werkelijke GFR, waarbij de precisie beperkt is; de kans dat de geschatte waarde meer dan 30% afwijkt van de werkelijke waarde bedraagt ten minste 10-15%! Daarom bestaat er ons inziens op dit moment onvoldoende reden om de laboratoria te verplichten de momenteel gangbare MDRD-formule te vervangen door de CKD-EPI-formule.

2.6 Andere markers voor schatting van de GFR

2.6.1 *Plasma-ureumconcentratie*

Ureum is een afvalproduct van het katabolisme van eiwitten. Ureum wordt evenals creatinine ongehinderd gefiltreerd in de glomerulus. Een afname van de GFR zal daarom een stijging van de plasma-ureumconcentratie veroorzaken. De plasma-ureumconcentratie is echter niet alleen afhankelijk van de GFR, maar wordt ook beïnvloed door tal van andere factoren. Allereerst is de ureumproductie sterk afhankelijk van het eiwitaanbod en eiwitkatabolisme. Een eiwitrijk dieet, gastro-intestinale bloeding, infecties en gebruik van corticosteroiden leiden daarom tot een toename van de ureumproductie en stijging van de plasma-ureumconcentratie. Ondervoeding en leverziekten resulteren daarentegen juist in een afname van de ureumproductie en daling van de plasma-ureumconcentratie. Daarnaast wordt ureum voor ongeveer 50% in de proximale tubuli en de verzamelbuizen gereabsorbeerd. De klaring van

ureum is daarom ongeveer 50% van de creatinineklaring. De mate van reabsorptie kan echter sterk variëren (30-70%) onder invloed van water- en zoutretentie.

In de praktijk is de plasma-ureumconcentratie in bepaalde omstandigheden een goed hulpmiddel bij het beoordelen van (veranderingen in) de GFR. Volumedepletie leidt via het hiervoor beschreven mechanisme tot een sterke toename van de ureumreabsorptie en een stijging van de plasma-ureumconcentratie, die voorafgaat aan daling van de GFR. Gelijktijdige bepaling van de plasma-ureum- en plasma-creatinineconcentratie maakt vroege detectie van een prerenale nierinsufficiëntie mogelijk (verhoogde ureum/creatinineratio; zie H. 4 van Ahmed en Vingerhoets). Bij patiënten met een lage GFR neemt de secretie van creatinine toe. De ECC overschat daarom in sterkere mate de werkelijke GFR. Bij patiënten met een eGFR < 20 ml/min/1,73 m² kan de GFR betrouwbaarder worden geschat door het gemiddelde te berekenen van de endogene creatinine- en ureumklaring.

2.6.2 Plasma cystatine C

Gezien de beperkingen van creatinine en ureum wordt momenteel veel onderzoek verricht naar alternatieve endogene markers waarmee de GFR nauwkeuriger kan worden geschat. De belangrijkste en meest onderzochte alternatieve marker voor de GFR is cystatine C. Cystatine C wordt geproduceerd door alle cellen die een celkern bevatten, deze productie is relatief constant en wordt niet beïnvloed door het dieet. Een formule gebaseerd op de cystatineconcentratie lijkt daarom een betere schatting van de GFR te geven. Toch is ook de plasmacystatine C-concentratie niet alleen afhankelijk van de GFR. De cystatine C-productie en -concentratie worden eveneens beïnvloed door ras, geslacht, leeftijd en lichaamsbouw. Bovendien is gebleken dat de plasmacystatine C-concentratie verhoogd is bij adipositas, inflammatie, diabetes mellitus, hyperthyreoïdie, maligniteiten en het gebruik van corticosteroïden. Dit leidt tot onnauwkeurigheid van alleen op cystatine C gebaseerde formules. Nieuwe studies suggereren dat formules gebaseerd op creatinine en cystatine C de werkelijke GFR iets nauwkeuriger schatten. Het is mogelijk dat zo'n formule in de toekomst de huidige, op plasmacreatinineconcentratie gebaseerde formules gaat vervangen.

Kernpunten

- In de dagelijkse praktijk wordt met 'de nierfunctie' de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) bedoeld.
- De plasmacreatinineconcentratie *alleen* is géén betrouwbare maat voor de GFR.
- Formules voor schatting van de GFR zijn niet betrouwbaar bij patiënten met een abnormale lichaamsbouw.
- De endogene creatinineklaring kan meerwaarde hebben bij patiënten met een verminderde spiermassa.
- De eGFR op basis van de MDRD- en CKD-EPI-formule wordt uitgedrukt in ml/min/1,73 m². Deze uitkomst dient voor farmacokinetische doeleinden of vergelijking met de (geschatte) endogene creatinineklaring vermenigvuldigd te worden met de factor lichaamsoppervlakte/1,73 m² (zie ook deel 2).

Literatuur

1. Wetzels JFM, Willems HL, Heijer M den. Age- and gender-specific reference values of estimated glomerular filtration in a Caucasian population: results of the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int.* 2008;72(5):657–8.
2. Floege J, Johnson RJ, Feehally J. Renal anatomy, Renal physiology en Assessment of renal function. In Floege J, Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th edition. Philadelphia: Mosby, 2011:3–38.
3. Inker LA, Perrone RD. Assessment of kidney function. *UptoDate*.
4. Verhave JC, Wetzels JFM, Bakker SJL, Gansevoort RT. Schatting van de nierfunctie met een formule – een bijdrage aan bewustwording van het probleem van chronisch nierfalen. *Huisarts Wet.* 2007;50(2):50–7.
5. Zwam M van, Wetzels JFM, Willems HL. Als je creatinine laat bepalen, dan ook altijd ureum? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013;157:3–7.

Inzichten in de nefrologie

Voor de huisartspraktijk

van den Bosch, W.J.H.M.; Wetzels, J.F.M. (Eds.)

2014, X, 138 p., Softcover

ISBN: 978-90-368-0837-8