

## Leeftijdsafhankelijke referentiewaarden van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid voor een betere inschatting van de nierfunctie

P. ENGBERS-BUIJTENHUIJS<sup>1</sup>, A.K. BOER<sup>3</sup>, R.M.L. BROUWER<sup>2</sup> en C.J.A. DOELMAN<sup>1</sup>

Zowel nationaal als internationaal wordt geadviseerd om bij elke creatinine-uitslag van serum of plasma een schatting van de glomerulaire filtratie snelheid ('glomerular filtration rate', GFR) te rapporteren op basis van de formule van de 'Modification of diet in renal disease' (MDRD)-studie. GFR-waarden nemen af met de leeftijd maar kunnen ook afnemen als gevolg van bijvoorbeeld atherosclerose, hartfalen of diabetes. Het is daarom moeilijk leeftijdsafhankelijke referentiewaarden vast te stellen op een conventionele manier waarbij een gezonde studiepoulatie moet worden gedefinieerd. Doel van het hier beschreven onderzoek is het bepalen van leeftijdsafhankelijke referentiewaarden voor de geschatte GFR met behulp van de indirecte methode volgens Bhattacharya. Op deze manier kan het probleem van het definiëren van een gezonde studiepoulatie worden omzeild doordat mathematisch onderscheid wordt gemaakt tussen de gezonde en pathologische poulatie. Naar onze mening dragen de berekende leeftijdsafhankelijke referentiewaarden bij aan het vroegtijdig detecteren van chronische nierziekte.

*Trefwoorden: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid; MDRD; nierfunctie; referentiewaarden*

Onlangs zijn verschillende publicaties verschenen over de schatting van de nierfunctie met behulp van formules (1-3). De formule die naast de gebruikelijke Cockcroft-Gault-formule (4) steeds meer algemeen geaccepteerd wordt, is de formule van de 'Modification of diet in renal disease' (MDRD)-studie (5). Deze laatste formule is empirisch bepaald uit gegevens van een studiepoulatie van 1628 blanke en negroïde volwassenen. Met behulp van de oorspronkelijke formule kan op basis van leeftijd, geslacht, ras en creatinine-, ureum- en albumineconcentratie in serum of plasma een schatting gemaakt worden van de glomerulaire filtratiesnelheid ('glomerular filtration rate', GFR) die genormaliseerd is ten opzichte van het standaard lichaamsoppervlak (1,73 m<sup>2</sup>). Omdat voor deze formule met 6 variabelen zowel de creatinineconcentratie als de ureum- en albumineconcentratie in serum of plas-

ma bepaald moeten worden, wordt meestal gebruik gemaakt van de vereenvoudigde formule met 4 variabelen. In deze formule worden de parameters leeftijd, geslacht, ras en creatinineconcentratie in serum of plasma gebruikt (6, 7). Omdat voor de MDRD-formule (in tegenstelling tot de Cockcroft-Gault-formule) geen gewicht van de patiënt nodig is, is deze formule praktisch en bruikbaar voor screeningsdoeleinden (2). In praktijkrichtlijnen van de Amerikaanse 'National Kidney Foundation' wordt aanbevolen om de MDRD-formule te gebruiken en standaard een schatting van de GFR te rapporteren bij elke aanvraag van creatinine (8, 9). Deze rapportage heeft als doel een vermindering van de nierfunctie in een vroeg stadium te herkennen. Dit zou moeten leiden tot het voorkomen en/of uitstellen van nierinsufficiëntie (8-10). Tevens blijkt dat verlaagde geschatte GFR-waarden geassocieerd zijn met een hoger risico op cardiovasculaire aandoeningen (11). Door het vroegtijdig herkennen en adequaat vervolgen van een chronische nierziekte, kunnen eerder maatregelen worden genomen om het risico op bijkomende cardiovasculaire aandoeningen te beperken. Hierbij is het noodzakelijk dat de getalswaarde van de geschatte GFR goed geïnterpreteerd kan worden.

GFR-waarden > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> geven een optimale nierfunctie aan en een grens van 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wordt aangehouden om chronische nierziekte te definiëren (9, 10). Er is onduidelijkheid over de klinische betekenis van een GFR-waarde tussen 60 en 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dit heeft een tweetal oorzaken:

In de eerste plaats is de MDRD-formule bepaald uit gegevens van patiënten met chronische nierziekte (5). Dit houdt in dat de formule niet geschikt is voor het schatten van de nierfunctie bij gezonde mensen omdat dit een extrapolatie van de studiegegevens inhoudt (9, 10). Tevens is de onnauwkeurigheid groter voor lage creatinineconcentraties dus voor hoge waarden van de geschatte GFR (9). Om deze redenen geven de richtlijnen van de Amerikaanse 'National Kidney Foundation' aan dat GFR-waarden boven 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> moeten worden gerapporteerd als > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zonder een exacte waarde te geven (8, 9). De Engelse richtlijnen houden hiervoor een grens van 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aan (10). De reden die hiervoor aangegeven wordt is dat een vermindering in één individu tussen 60 en 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wel degelijk een vermindering van de nierfunctie kan aangeven ongeacht het feit dat de formule in dit gebied niet is gekalibreerd en de onnauwkeurigheid van de schatting in dit gebied groter is. Dit laatste kan tot een minimum beperkt worden indien de creatininebepaling gekalibreerd

*Medisch Spectrum Twente, Afdeling Laboratorium<sup>1</sup> en Afdeling Nefrologie<sup>2</sup>, Enschede; Catharina Ziekenhuis, Afdeling Laboratorium<sup>3</sup>, Eindhoven*

Correspondentie: dr. P. Engbers-Buijtenhuijs, Medisch Spectrum Twente, Afdeling Laboratorium, Postbus 50.000, 7500 KA Enschede  
E-mail: p.engbers@ziekenhuis-mst.nl

wordt aan de referentiemethode 'isotope dilution mass spectrometry' (IDMS).

Een tweede oorzaak voor de moeilijke interpretatie van de GFR tussen 60 en 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> is het feit dat bij de meeste mensen de nierfunctie vermindert met de leeftijd (12). Dit betekent dat vele ouderen een GFR kleiner dan 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hebben (13, 14). Men kan dit interpreteren ofwel als een verminderende nierfunctie die het gevolg is van specifieke factoren zoals atherosclerose, hartfalen of diabetes, die in de oudere populatie in toenemende mate voorkomen, of als een vermindering die nu eenmaal behoort bij een 'normaal' verouderingsproces (3). De kernvraag is uiteindelijk of de achteruitgaande GFR behandeld dient te worden om nierinsufficiëntie uit te stellen of te voorkomen.

Zowel de Amerikaanse als de Engelse richtlijnen gebruiken een afkapgrens van 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> om chronische nierziekte te definiëren (9, 10). Er wordt hierbij geen rekening gehouden met het feit dat de nierfunctie achteruit kan gaan met het ouder worden. Om een redelijke inschatting te kunnen maken is het ons inziens duidelijker om een, bij een screening gevonden GFR, te vergelijken met waarden die in de grote meerderheid van een referentiegroep van vergelijkbare individuen worden aangetroffen. De genoemde grenzen van 60 en 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zijn te ruw. Men kan immers niet tot op hoge leeftijd de nierfunctie van een jonge volwassene behouden. Wetzels et al. (15) hebben recent leeftijds- en geslachtsafhankelijke referentiewaarden voor de geschatte GFR gepubliceerd. Deze waarden zijn gebaseerd op gezonde mannen en gezonde vrouwen (n = 6097) waarbij door middel van een vragenlijst deelnemers als 'gezond' zijn gedefinieerd. De auteurs geven zelf al aan dat hierin een beperking van het onderzoek ligt aangezien gezonde deelnemers onbewust een onderliggende comorbiditeit zouden kunnen hebben en hierdoor niet als gezond gedefinieerd zouden mogen worden. Leeftijdsafhankelijke referentiewaarden worden conventioneel op deze directe manier bepaald. Met behulp van de indirecte methode volgens Bhattacharya (16) kan het probleem van het definiëren van 'gezond' worden opgelost. Er wordt daarbij gebruik gemaakt van een grote dataset van alle, zowel gezonde als pathologische, patiënten van de referentiegroep. Wanneer men ervan uitgaat dat de pathologische populatie aanmerkelijk kleiner is dan de niet-pathologische, kunnen de twee mathematisch van elkaar worden gescheiden: de pathologische populatie wordt in feite weggefilterd (16). Een voorwaarde hierbij is dat de overblijvende gegevens, die van de 'normalen', een Gauss- of gamma-verdeling laten zien. Doel van de hier beschreven studie is leeftijdsafhankelijke referentiewaarden van de geschatte GFR op deze indirecte manier vast te stellen.

### Methode

Voor het bepalen van leeftijdsafhankelijke referentiewaarden zijn alle creatinine-uitslagen gebruikt die in 2005 van eerstelijnspatiënten binnen ons laboratorium zijn bepaald. In totaal waren dat creatinineconcentraties van 39.549 volwassen personen (> 20 jaar, maximaal 1 waarde per persoon). De patiënten

zijn verdeeld in leeftijdscategorieën van 10 jaar. De creatinineconcentraties zijn bepaald met behulp van de gecompenseerde Jaffé-methode van Roche Diagnostics (GmbH, Mannheim, Duitsland) welke is gekalibreerd aan de referentiemethode IDMS. De GFR bij deze patiënten werd geschat met behulp van de IDMS-herleidbare MDRD-formule met 4 variabelen (6, 7):  
$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Cr}/88,4)^{-1,154} \times (\text{leeftijd})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (indien vrouw)}$$
, met Cr = creatinineconcentratie in serum of plasma in µmol/l. Er werd hierbij geen rekening gehouden met etniciteit. In onze studiepopulatie is minder dan 2% afkomstig van het negroïde ras en wij kunnen in ons laboratoriumsysteem geen onderscheid maken tussen etnische verschillen. Uit de verkregen data werden enkelzijdige referentiewaarden (95<sup>e</sup> percentiel) berekend met behulp van de Bhattacharya-methode (16). Hiervoor werd eerst bekeken of er per leeftijdscategorie sprake was van een Gauss- of gamma-verdeling van de studiegegevens.

### Resultaten en discussie

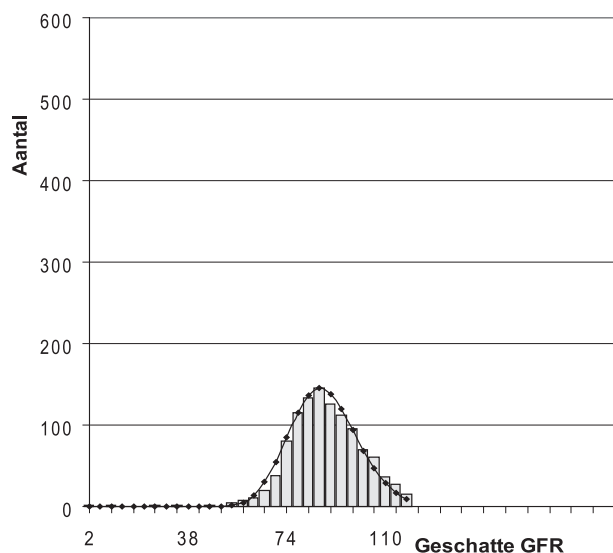
Voor elke leeftijdsgroep werd een gamma-verdeling van de berekende GFR-waarden gevonden. Op basis van deze verdeling kon de Bhattacharya-methode gebruikt worden voor het bepalen van leeftijdsafhankelijke referentiewaarden (16). Figuur 1 geeft een visuele indruk van de procedure: voor de leeftijdsgroep van 30 tot 39 jaar wordt, voor zowel mannen als vrouwen, een mooie gamma-verdeling gevonden van de geschatte GFR-waarden. Er bestaat voor beide groepen geen (zichtbare) pathologische populatie die buiten deze gamma-verdeling valt. Bij de leeftijdsgroep van 70 tot 79 jaar is, bij zowel mannen als vrouwen, aan de linkerkant van de curve een kleine pathologische populatie waarneembaar die buiten de berekende gamma-verdeling valt. Deze populatie wordt niet meegenomen met het bepalen van de referentiewaarden van deze leeftijdsgroep. Ook kan in de figuur gezien worden dat het gemiddelde van de geschatte GFR-waarden in deze oudere groep lager ligt dan in de jongere groep. Dit geldt eveneens zowel voor mannen als voor vrouwen. Tabel 1 geeft een overzicht van de berekende referentiewaarden per leeftijdscategorie voor mannen en vrouwen. Tevens worden de aantallen genoemd waaruit de verschillende groepen bestaan. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de gemiddelde geschatte GFR achteruitgaat met de leeftijd. Dit is in overeenstemming met het algemeen geaccepteerde feit dat de GFR achteruitgaat met 1 ml/min/jaar (12, 14) en met de studieresultaten van Wetzels et al. (15). Onze resultaten kunnen gezien worden als een bevestiging van de resultaten van de laatstgenoemde studie. Gezien het feit dat de studie van Wetzels et al. (15) een beperking kent zoals hierboven beschreven (de gezonde populatie is gedefinieerd met behulp van vragenlijsten), heeft onze statistische benadering voor het bepalen van leeftijdsafhankelijke referentiewaarden een toegevoegde waarde. Wij hebben op basis van een grotere dataset (n = 39.818 in vergelijking met n = 6.097), de pathologische populatie mathematisch gescheiden van de gezonde. Hiermee hebben wij de beperking van de studie van Wetzels et al. (15) omzeild.

**Tabel 1.** Berekende enkelzijdige referentiewaarden (95<sup>e</sup> percentiel) van mannen en vrouwen voor de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) per leeftijdscategorie, met een verdeling van het aantal waarden per leeftijdscategorie waaruit de referentiewaarden zijn bepaald

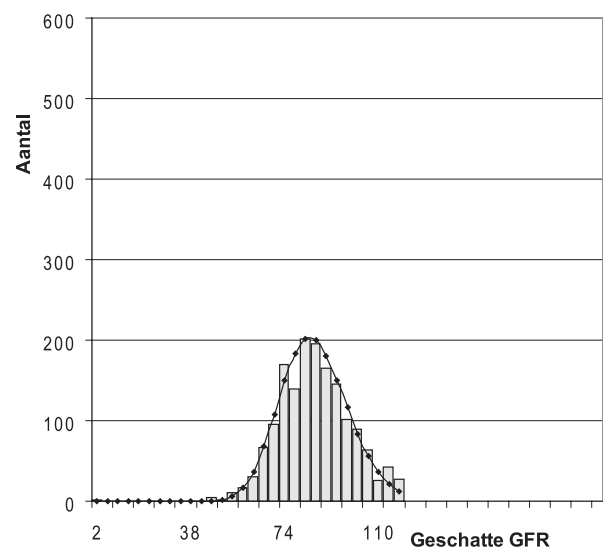
Leeftijd (jaren)	Mannen		Vrouwen	
	Aantal	Geschatte GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Aantal	Geschatte GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
20 - 29	547	> 76	1010	> 71
30 - 39	1134	> 69	1657	> 66
40 - 49	2277	> 64	2538	> 62
50 - 59	4146	> 60	4073	> 55
60 - 69	4742	> 56	4744	> 52
70 - 79	3677	> 51	4795	> 48
> 80	1445	> 41	2764	> 38

Er kan, indien de leeftijdsafhankelijke referentiewaarden gehanteerd worden, meer informatie over de nierfunctie gehaald worden dan wanneer alleen een grens van 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wordt aangehouden om chronische nierziekte te definiëren. Zo kan een GFR-waarde > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> toch een aanleiding zijn tot extra zorg voor de patiënt. Een voorbeeld verduidelijkt dit: een geschatte GFR tussen 60 en 71 ml/min/1,73m<sup>2</sup> voor een vrouw in de leeftijdscategorie van 20 - 29 jaar geeft een mindere nierfunctie aan in vergelijking met 95% van haar leeftijdsgenoten. Nader onderzoek, zoals laboratoriumonderzoek naar microalbuminurie of proteïnurie, is gerechtvaardigd om nierschade uit te sluiten dan wel aan te tonen. Een geschatte GFR-waarde tussen 71 en 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> voor een vrouw van dezelfde leeftijd geeft daarentegen aan dat de nierfunctie niet minder is dan een ruime meerderheid van haar

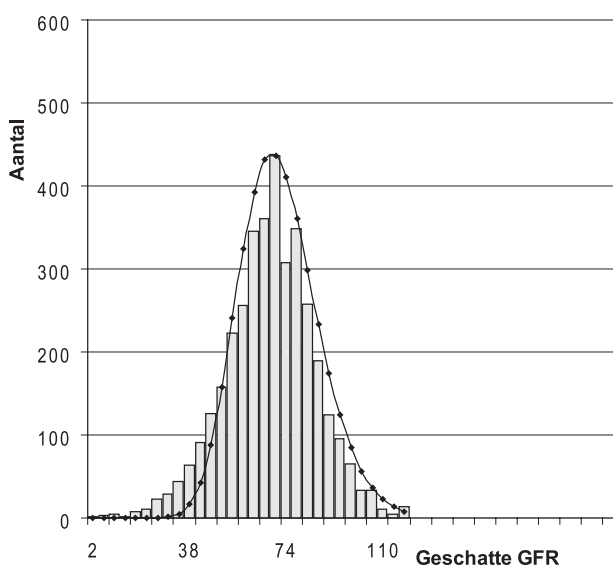
**A: Mannen 30 - 39 jaar**



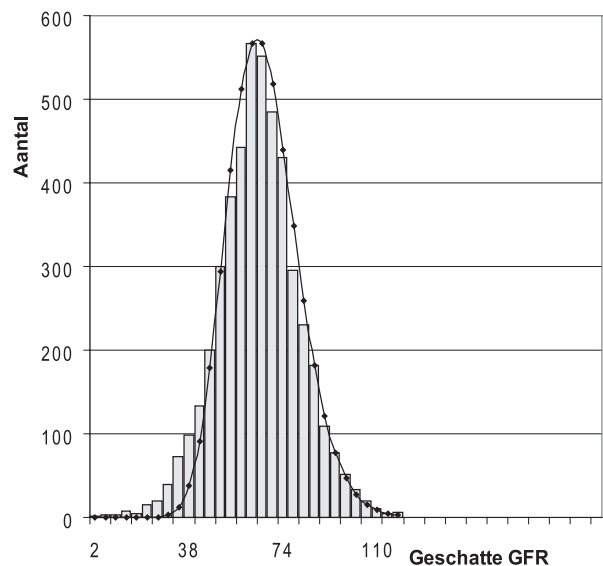
**B: Vrouwen 30 - 39 jaar**



**C: Mannen 70 - 79 jaar**



**D: Vrouwen 70 - 79 jaar**



**Figuur 1.** Gamma-verdeling van geschatte GFR-waarden (in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) van: A. Mannen in de leeftijdscategorie van 30 tot 39 jaar, B. Vrouwen in de leeftijdscategorie van 30 tot 39 jaar, C. Mannen in de leeftijdscategorie van 70 tot 79 jaar, D. Vrouwen in de leeftijdscategorie van 70 tot 79 jaar.

leeftijdsgenoten. Weliswaar is volgens de bestaande richtlijnen de GFR in dit geval niet 'optimaal', maar de vraag is of een behandeling gerechtvaardigd is. Men zou dan immers als consequentie zeer veel leeftijdsgenoten ook moeten behandelen. Er moet echter wel rekening worden gehouden met de grotere onnauwkeurigheid van de geschatte GFR in dit hoge gebied, maar aangezien onze creatinine bepaling gekalibreerd is aan de referentiemethode IDMS, is deze onnauwkeurigheid minimaal. Bij twijfel zal nader onderzoek gebruikt moeten worden om nierschade uit te sluiten dan wel aan te tonen. Daarnaast moet erop gewezen worden dat een sterke GFR-daling kan wijzen op een vermindering van de nierfunctie omdat creatinineconcentraties in één individu in korte tijd stabiel behoren te zijn. Zo kan een daling van de geschatte GFR van 90 naar 72 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bij een jonge gezonde vrouw (20 - 29 jaar, zonder veranderingen van externe factoren), aanleiding zijn tot extra zorg ondanks het feit dat beide waarden binnen het referentiegebied vallen.

De berekende leeftijdsafhankelijke referentiewaarden geven ook extra informatie over de GFR-waarden in het verlaagde gebied < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Een voorbeeld hiervan is dat een 42-jarige man met een geschatte GFR van 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> een mindere nierfunctie heeft in vergelijking met zijn leeftijdsgenoten terwijl een 75-jarige man met eenzelfde GFR-uitslag een vergelijkbare nierfunctie in vergelijking met zijn leeftijdsgenoten heeft. Mede gezien het feit dat de nierfunctie achteruitgaat met de leeftijd (12) is in het laatste geval geen vervolgonderzoek nodig indien er geen nadere klinische aanwijzingen voor nierschade zijn.

## Conclusie

Wij zijn van mening dat de leeftijdsafhankelijke referentiewaarden van de geschatte GFR bijdragen aan het vroegtijdig opsporen van chronische nierinsufficiëntie. Door het vergelijken van de GFR-waarden van een patiënt met die van leeftijdsgenoten kan beter onderscheid worden gemaakt dan met gebruik van bestaande richtlijnen, tussen een slechte nierfunctie en een, door welke oorzaak dan ook, verminderde nierfunctie die bij de leeftijdsgroep past. Tevens kunnen de leeftijdsafhankelijke referentiewaarden gebruikt worden als klinische beslisgrenzen voor het al dan niet behandelen van een patiënt. Wij geven in dit artikel enkele voorbeelden waaruit blijkt dat de rapportage van leeftijdsafhankelijke referentiewaarden voor de geschatte GFR van groot klinisch belang is.

## Referenties

1. Verhave JC, Wetzels JFM, Bakker SJJ, Gansevoort RT. Schatting van de nierfunctie met behulp van formules. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 1002-4.
2. Apperloo JJ, Gerlag PGG, Beerenhout CH, Vader HL. Schatting van de nierfunctie op grond van de creatinineklaring: bruikbaarheid van enkele formules en correcties bij obese patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 1016-23.
3. Bilo HJG, Logtenberg SJJ, Dikkeschei LD, Kleefstra N, Wolffenbuttel BHR. Bepaling van de nierfunctie volgens de NHG-standaard 'Diabetes mellitus type 2': kans op overschatting van het aantal diabetespatiënten met nierfunctieproblemen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 1024-28.

4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
6. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2000; II: A0828.
7. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53: 766-72.
8. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
9. Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the laboratory working group of the national kidney disease education program. *Clin Chem* 2006; 52: 5-18.
10. Lamb EJ, Tomson, CRV, Roderick, PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 321-45.
11. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *New Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
12. Brenner BM. Assessment of the patient with renal disease in: *The Kidney*, third edition. Oxford University Press 2005; 75-83.
13. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278-85.
14. Lindeman RD. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 275-82.
15. Wetzels JFM, Kiemeny LALM, Swinkels DW, Willems HL, Heijer M den. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: The Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int* 2007; 72: 632-7.
16. Bhattacharya C. A simple method of resolution of a distribution into Gaussian components. *Biometrics* 1967; 23: 115-35.

## Summary

*Engbers-Buijtenhuijs P, Boer AK, Brouwer RML, Doelman CJA. The estimated glomerular filtration rate: reference intervals by age. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 48-51.

Reporting estimated glomerular filtration rate (GFR) according to the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation may detect chronic kidney disease early and facilitates prevention of total kidney failure. GFR values > 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> reflect optimal kidney function and GFR values < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> are defined as chronic kidney disease. GFR declines with age but can also decline due to specific factors like atherosclerosis, heart failure or diabetes. Therefore, defining reference intervals by age in a conventional way by defining a healthy population is difficult. We defined reference intervals by age with use of the indirect method of Bhattacharya. In this way, the pathological population is mathematically differentiated from the healthy one.

Calculated estimated GFR reference values provide additional information about kidney function and can help to detect decreased kidney function which cannot be attributed to the effect of aging. Reporting estimated GFR values and reference intervals by age contribute to a better interpretation of creatinine results.

*Keywords: Estimated glomerular filtration rate; MDRD; kidney-function; reference intervals*