

Meten van de glomerulaire filtratiesnelheid in de praktijk: voorwaarden voor rapportage d.m.v. de MDRD-formule

J.L. WILLEMS¹, G. VERVOORT² en J.F.M. WETZELS²

De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) is de belangrijkste parameter van de nierfunctie. Recent onderzoek heeft aangetoond dat een verminderde GFR een onafhankelijke risicofactor is voor het optreden van hart- en vaatziekten. Richtlijnen adviseren om patiënten met een verlaagde GFR in een vroege fase te identificeren. In de dagelijkse praktijk wordt het serumcreatinine gebruikt als maat voor de GFR. Recent is een formule ontwikkeld voor de schatting van de GFR op basis van serumcreatinine, geslacht, leeftijd en ras. Deze MDRD ('modification of diet in renal disease')-formule blijkt een waardevolle aanwinst voor het schatten van de GFR en maakt het mogelijk om patiënten met nierinsufficiëntie in een vroegere fase te herkennen. Vele laboratoria ondernemen stappen om naast het serumcreatinine routinematig de uitslag van de geschatte GFR te rapporteren. Hoewel dit veel voordelen heeft is het van belang dat men zich realiseert welke de voorwaarden zijn waaraan voldaan moet worden voor een accurate rapportage. Dit betreft o.a. het harmoniseren en kalibreren van de creatininebepaling. Ook is het goed dat men zich rekenschap geeft van de beperkingen van het gebruik van de MDRD-formule, zoals de toepassing bij kinderen en invloed door medicatie of dieet op de secretie van creatinine.

Trefwoorden: nierfunctie, creatinine, MDRD, GFR

De nier heeft vele functies gericht op het handhaven van het 'milieu interieur' en het uitscheiden van afvalstoffen. Deze functies worden mogelijk gemaakt door processen van glomerulaire filtratie en tubulaire secretie en reabsorptie. Het filtratieproces vindt plaats in de glomerulus. Het glomerulaire filter is ondoorgankelijk voor cellen en grootmoleculaire eiwitten. Nierschade kan zich uiten door een vermindering van de glomerulaire filtratiesnelheid ('glomerular filtration rate': GFR) of een verhoogde doorlaatbaarheid van het filter, hetgeen leidt tot eiwitverlies of erythrocyturie. De laatste jaren is er veel aandacht voor vroege herkenning van nierschade. Patiënten met tekenen van

nierschade hebben namelijk een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (1, 2). Daarnaast hebben deze patiënten ook meer kans op progressief nierfunctieverlies (3).

In 2000 werd een indeling van stadia van nierschade opgesteld door het 'Kidney Disease Outcome Quality Initiative' (K/DOQI) van de Amerikaanse National Kidney Foundation (NKF) (4). Deze indeling is gebaseerd op de aanwezigheid van tekenen van nierschade in de vorm van proteïnurie en/of een verminderde nierfunctie (tabel 1). Door de NIV zijn richtlijnen gepubliceerd voor de behandeling van patiënten met een GFR < 60 ml/min (5).

Het meten van de nierfunctie

De GFR is de hoeveelheid ultrafiltraat die per tijdseenheid wordt gevormd. De GFR kan nauwkeurig worden bepaald d.m.v. invasieve metingen, waarbij de renale klaring wordt berekend van een stof die ongehinderd wordt gefiltreerd en niet in de niertubulus wordt teruggeresorbeerd of gesecreteerd. Deze metingen zijn invasief, duur en tijdrovend en worden dan ook niet toegepast in de doorsnee patiëntenzorg. In de dagelijkse praktijk wordt endogeen creatinine het meest gebruikt als marker voor de GFR (6). Creatinine wordt niet aan eiwit gebonden, wordt volledig gefiltreerd, niet gereabsorbeerd, maar wel gedeeltelijk door de proximale niertubulus actief uitgescheiden.

De GFR kan dus geschat worden door het berekenen van de klaring van creatinine. Hiertoe moet een in de praktijk vaak 24-uursurine worden verzameld. Daarnaast wordt bloed afgenomen voor bepaling van serumcreatinine. De klaring van creatinine wordt dan berekend door de formule: $(U_{\text{creat}} \cdot V) / P_{\text{creat}}$, waarbij U_{creat} staat voor de urinecreatinineconcentratie (in $\mu\text{mol/l}$), V voor het volume per tijdseenheid van de urine en P_{creat} voor de plasmacreatinineconcentratie ($\mu\text{mol/l}$). De uitkomst wordt uitgedrukt in ml/min.

De creatinineklaring is een redelijke maat voor de GFR. De meting vraagt echter tijd en is sterk afhankelijk van de betrouwbaarheid van de urineverzameling. Hoewel velen de 24-uursurineverzameling beschouwen als de beste methode voor het bepalen van de creatinineklaring en de schatting van de GFR, is inmiddels wel aangetoond dat de variabiliteit van deze methode, zeker als slechts éénmalig wordt verzameld, erg hoog is (7). Daarnaast overschat de creatinineklaring de GFR vanwege de tubulaire secretie.

Universitair Medisch Centrum St Radboud: Afdelingen Klinische Chemie¹ en Nierziekten²

Correspondentie: prof.dr. J.L. Willems, Afdeling Klinische Chemie, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
E-mail: j.l.willems@akc.umcn.nl

Tabel 1. Stadia van chronische nierziekte zoals gedefinieerd in de K/DOQI-richtlijnen

Stadium	Omschrijving	GFR (ml/min/1.73m ²)	Persisterende albuminurie > 30 mg/24hr
1	Nierschade met normale of verhoogde GFR	≥ 90	Ja
2	Nierschade met mild verlaagde GFR	60-89	Ja
3	Matig verlaagde GFR	30-59	Ja/Nee
4	Ernstig verlaagde GFR	15-29	Ja/Nee
5	Nierfalen	< 15 of dialyse	Ja/Nee

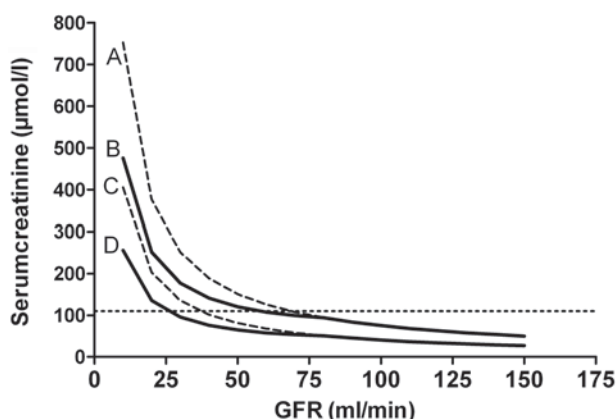
Nierschade is gedefinieerd als aanwezigheid van afwijkingen in de urine zoals microalbuminurie of proteïnurie.

De overschatting bedraagt bij normale GFR ongeveer 20%. De tubulaire secretie wordt kwantitatief belangrijker bij afname van GFR, de overschatting neemt dan dus toe (tot wel 100%) (6).

De formule $U \cdot V / P$ beschrijft de relatie tussen de GFR en het serumcreatinine. Het is duidelijk dat deze relatie (een hyperbool) mede afhankelijk is van de hoeveelheid creatinine ($U \cdot V_{\text{creatinine}}$) die dagelijks wordt geproduceerd. Daarnaast wordt de relatie beïnvloed door de variabiliteit van het secretieproces. In figuur 1 is de relatie weergegeven tussen de serumcreatinineconcentratie en de GFR voor personen met een creatinine-uitscheiding van 7 respectievelijk 13 mmol/l, rekening houdend met een constante tubulaire secretie van 20% of een secretie die, naarmate de GFR daalt, toeneemt tot 100%. Uit deze figuur blijkt duidelijk dat de serumcreatinineconcentratie een slechte voorspeller is van de GFR.

GFR geschat met de formules

Aangezien het meten van GFR middels exogeen toegediende markerstoffen niet eenvoudig is en bepaling van een 24-uurscreatinineklaring tijd vergt en onnauwkeurig en belastend is, wordt in de klinische praktijk en in epidemiologische studies tegenwoordig



Figuur 1. Hypothetische relatie tussen de serumcreatinineconcentratie en de GFR voor personen met een creatinine-uitscheiding van 7 (curve C en D) of 13 mmol/24 uur (curves A en B). Bij de berekening is rekening gehouden met een vaste creatininesecretie van 20% (curves A en C) of een variabele creatininesecretie die oploopt van 20% bij een normale GFR tot 100% bij een GFR van 20 ml/min (curves B en D). Een serumcreatinineconcentratie van 110 µmol/l kan dus passen bij een waarde van de GFR die varieert tussen de 25 en 68 ml/min.

meer en meer gebruik gemaakt van formules om de nierfunctie te schatten.

Er zijn tientallen formules in de literatuur te vinden die met behulp van de serumcreatinineconcentratie de GFR trachten te schatten, waarbij ze corrigeren voor factoren die van invloed zijn op de spiermassa zoals geslacht, leeftijd, lichaamsbouw en ras. Tot nu toe was de formule van Cockcroft en Gault (CG) de meest gebruikte (8). Deze formule werd in 1976 ontwikkeld als schatting voor de creatinineklaring. De CG-formule gaat uit van een normale lichaamsbouw en zou dan ook niet moeten worden toegepast bij overgewicht. Bij overgewicht leidt toepassing van de formule tot overschatting (9). De belangrijkste beperking is het feit dat de CG-formule is ontwikkeld voor de schatting van de creatinineklaring en niet voor schatting van de GFR. Inherent hieraan is dus het gegeven dat de CG-formule, net als de gemeten creatinineklaring, onbetrouwbaarder wordt als maat voor de GFR bij slechter wordende nierfunctie.

Recent is een nieuwe formule ontwikkeld voor de schatting van de werkelijke GFR (10, 11). Voor de ontwikkeling van de formule werd gebruik gemaakt van data van de 'Modification of Diet in Renal Disease Study' (MDRD). In deze studie werd bij 1628 patiënten met een chronische nierziekte de GFR gemeten mbv ¹²⁵I-iothalamaat. De eerste beschreven MDRD-formule maakte gebruik van 6 variabelen, namelijk leeftijd, geslacht, ras, serumcreatinine, serumalbumine en serumureum (tabel 2). Inmiddels is een eenvoudiger formule (4-punts MDRD-GFR) gepubliceerd, waarvan de betrouwbaarheid ongeveer even

Tabel 2. Formules voor schatting van de GFR

Cockcroft-Gault formule (uitgedrukt in ml/min)

$$[(140 - \text{leeftijd (in jaren)}) \times \text{gewicht (in kg)}] / 0,81 \times (\text{serumcreatinine (in } \mu\text{mol/l)}) \times 0,85 \text{ indien vrouw.}$$

MDRD-formule (6-punts, in ml/min/1,73m²)

$$170 \times (\text{serumcreatinine (in } \mu\text{mol/l)}) / 88,4^{-0,999} \times (\text{leeftijd (in jaren)})^{-0,176} \times (\text{ureum (in mmol/l)} \times 2,8)^{-0,170} \times (\text{albumine/10})^{+0,318} \times 1,18 \text{ indien negroïde ras} \times 0,762 \text{ indien vrouw}$$

MDRD-formule (4-punts, in ml/min/1,73m²)

$$186 \times (\text{serumcreatinine (in } \mu\text{mol/l)}) / 88,4^{-1,154} \times (\text{leeftijd (in jaren)})^{-0,203} \times 1,212 \text{ indien negroïde ras} \times 0,742 \text{ indien vrouw}$$

groot zou zijn. De formele vergelijking is echter slechts in 'abstract'-vorm gepubliceerd (11). Er is tot nu toe geen literatuur beschikbaar over gebruik van de 6-punts-MDRD versus de 4-punts-MDRD voor de berekening van de GFR. Wel wordt nu al allerwegen geadviseerd, o.a. door de National Kidney Foundation in de VS, de 4-punts-MDRD formule te gebruiken voor de indeling van patiënten met nierschade.

Het gebruiken van de MDRD-formule leidt ondubbelzinnig tot een betere en vroegere herkenning van een gestoorde GFR. Er zijn na introductie van de MDRD-formule vele publicaties verschenen waarin wordt gewezen op mogelijke onbetrouwbaarheid van de MDRD-formule. In veel gevallen lijkt dit te berusten op de verschillen tussen de gebruikte assays voor de bepaling van serumcreatinine (12, 13). Inmiddels is dus wel duidelijk dat accurate rapportage van de MDRD-GFR een goede harmonisatie van de creatinineassays vereist (14).

MDRD-GFR: het belang van kalibratie van serumcreatinine

De creatininebepaling in de klinisch-chemische laboratoria is qua methodiek in te delen in de HPLC-methode, de enzymatische methode, de alkalische picraat(Jaffé-)methode met een eindpunt, de kinetische alkalische picraatmethode zonder compensatie, de kinetische alkalische picraat met compensatie (een correctie voor niet-creatinine-chromogenen) en tenslotte de droge chemie.

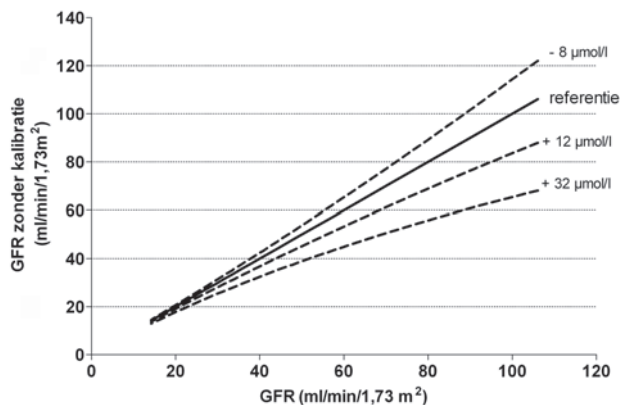
De MDRD-formule is ontwikkeld op basis van het serumcreatinine bepaald in het MDRD-laboratorium in Cleveland (USA), gebruik makend van een gemodificeerde kinetische alkalische picraatmethode. De verschillende bepalingsmethoden geven onderling verschillende resultaten. Daarom vereist het gebruik van de MDRD-formule kalibratie van de lokale bepaling van serumcreatinine tegen de bepaling zoals uitgevoerd door het laboratorium in Cleveland.

Het belang van kalibratie is recent sterk benadrukt. In de Verenigde Staten zijn de verschillen tussen de laboratoria onderzocht in een survey van het College of American Pathologists in 1994 (15). Het gemiddelde

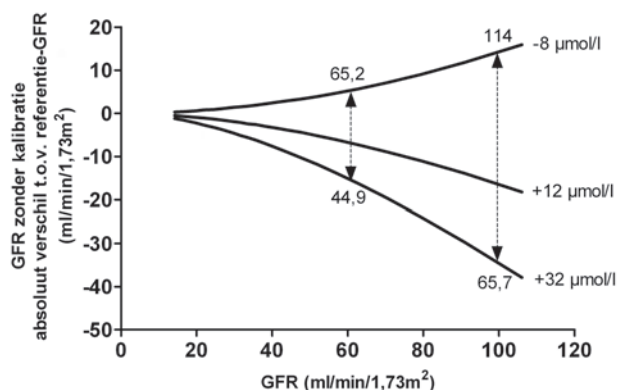
verschil in de creatinewaarde tussen de deelnemende laboratoria en het referentielaboratorium bedroeg $12,4 \mu\text{mol/l}$ (95% CI: $- 8,0 \mu\text{mol/l}$ tot $+ 32,7 \mu\text{mol/l}$). De effecten van dergelijke verschillen op de berekening van de GFR zijn beschreven door Murthy et al. (16), en worden geïllustreerd in de figuren 2 en 3. Voor een persoon met een berekende MDRD-GFR van $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ zal de schatting van de GFR in verschillende laboratoria die het serumcreatinine bepalen zonder harmonisatie variëren van 45 tot $65 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Figuur 2 laat ook duidelijk zien dat de afwijking groter wordt naarmate de geschatte GFR hoger (en het gemeten creatinine dus lager) is. Vandaar het advies in recente richtlijnen om een GFR $> 60 \text{ ml/min}$ niet als absoluut getal te rapporteren (14). De verschillen tussen de laboratoria in de VS zijn de afgelopen jaren niet verminderd. In een recente survey in 2003 werd een referentiemonster rondgestuurd met een serumcreatinine bepaald met isotoopdilutie-massaspectrometrie (IDMS; gouden standaard) (17). De gevonden afwijking varieerde van $-5,3$ tot $+ 27,4 \mu\text{mol/l}$.

Het effect van kalibratieverschillen blijkt ook uit berekeningen van het voorkomen van nierfalen in epidemiologische studies (18,19). In de VS zijn gegevens verzameld in het kader van de 'National Health and Nutrition Examination Survey' (NHANES). Op basis van de gemeten creatinines in de derde survey (NHANES III) werd berekend dat 12,5% van de personen tussen de 20 en 85 jaar zonder diabetes stadium-3-nierfalen had ($\text{GFR } 30\text{-}60 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Nadere analyse toonde aan dat de creatininebepaling door het laboratorium dat verantwoordelijk was voor de NHANES-III-bepalingen een hogere waarde gaf dan het laboratorium verantwoordelijk voor de MDRD-studie, met een verschil van $0,23 \text{ mg/dl}$ ($20 \mu\text{mol/l}$). Bij een hernieuwde berekening, na correctie van het serumcreatinine voor dit kalibratieverschil, bleek het percentage personen met stadium-3-nierfalen 3,2% te zijn!

Voor Nederland kunnen we op basis van gegevens van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML) enige conclusies trek-



Figuur 2. Effect van verschillen in creatininebepaling op de berekende GFR. Weergegeven zijn de waarden van de GFR berekend zonder kalibratie op basis van creatininebepalingen die resp $- 8$, $+ 12$ en $+32 \mu\text{mol/l}$ afwijken van de referentiewaarde. Aangepast naar (16).

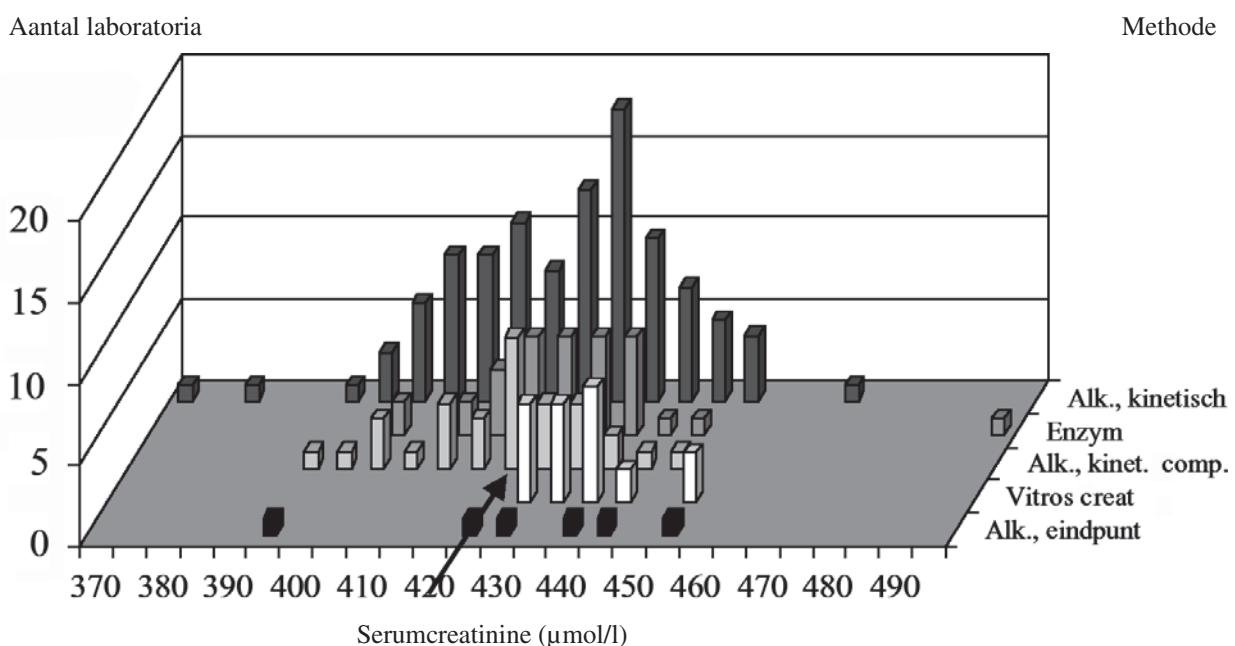
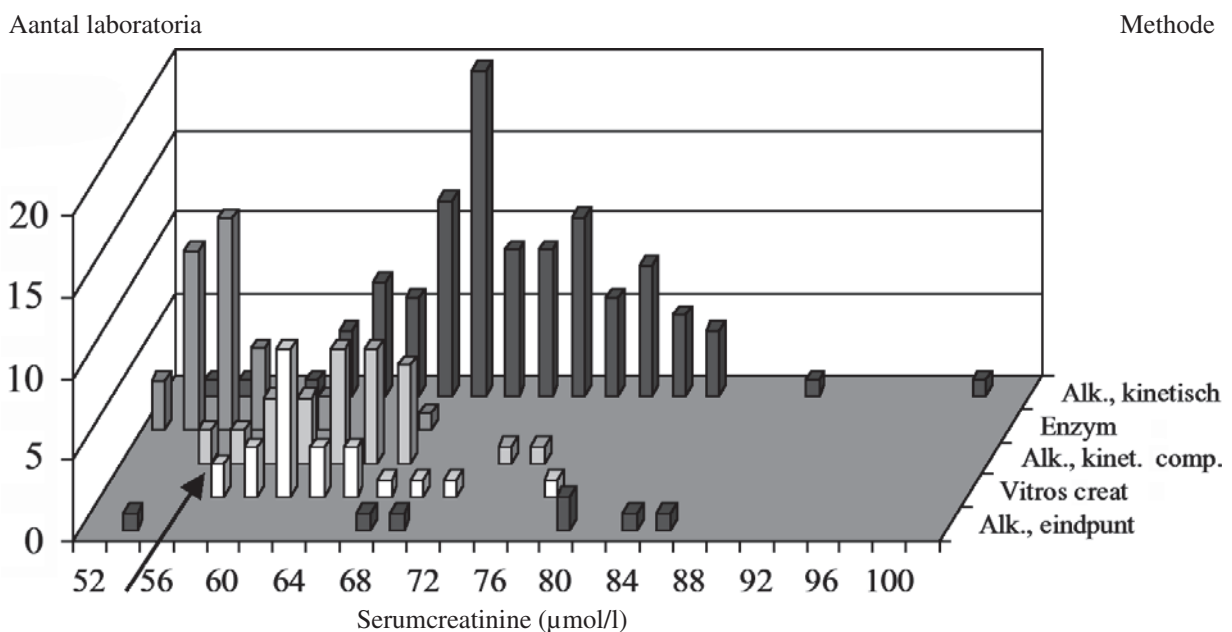


Figuur 3. Effecten van verschillen in creatininebepaling op de berekende GFR. Weergegeven is het absolute verschil tussen de berekende GFR en de werkelijke GFR voor methodes met een systematisch verschil van resp -8 , $+12$ en $+32 \mu\text{mol/l}$. De afwijkingen worden groter naarmate GFR toeneemt. Aangepast naar (16).

ken met betrekking tot de creatininebepaling. Figuur 4 geeft een overzicht van de gebruikte bepalingen en de bias ten opzichte van een standaardmonster (geijkt met de HPLC-techniek). In de deelnemende klinisch-chemische laboratoria wordt het meest de kinetische Jaffé-methode zonder compensatie toegepast, gevolgd door de enzymatische methode. Zoals verwacht geeft de gecompenseerde Jaffé-methode lagere waarden dan de ongecompenseerde omdat er wordt gecorrigeerd voor het pseudo-creatinine-effect. In Nederland scoren de enzymatische en drogechemie-methodieken het best voor wat betreft de precisie en wel tussen de 2% en 5% (bron: Combi-enquête 2005 van de SKML). De alkalische picraatmethoden heb-

ben een interlaboratorium-CV tussen 5 en 10%. Daarnaast zijn er nog verschillen in bias tussen de laboratoria in vergelijking met bijvoorbeeld de HPLC-referentietechniek.

Zoals blijkt uit bovengenoemde berekeningen is de invloed van verschillen in de creatininebepaling op de geschatte MDRD-GFR groot. Miller berekende dat als geaccepteerd wordt dat de maximale fout in de GFR 15% mag bedragen, er maar 18% van de laboratoria die deelnamen aan het onderzoek daaraan konden voldoen op basis van de kwaliteit in de creatininebepaling, uitgedrukt in de optelsom van een systematische bias en SD van de creatininebepaling (14). Ook onze eigen ervaring laat zien dat het over-



Figuur 4. Weergave van de door Nederlandse laboratoria gerapporteerde waarde voor creatinine en de waarde bepaald met de referentiemethode (HPLC). Weergegeven zijn data voor laboratoria die gebruik maken van de alkalischpicraatmethode-kinetisch, kinetisch met compensatie, of eindpunt, een enzymatische creatininebepaling of de droge chemie (Vitros). De pijl geeft de referentiewaarde weer van resp. 56 en 420 $\mu\text{mol/l}$.

gaan van de alkalische picraat- naar de enzymatische methode grote gevolgen heeft voor de berekening van de GFR. Kalibratie van de enzymatische methode op de Jaffé-methode leverde de volgende vergelijking: y (enzymatisch creatinine) = $1,266 * (\text{Jaffé-creatinine}) - 29$. In een eerdere studie rapporteerden wij over de afwijkingen van de MDRD-GFR t.o.v. de gemeten GFR (inulineklaring) (20). Toepassing van de nieuwe bepalingmethode leidde tot duidelijke verschillen (tabel 3).

Het is daarom van groot belang dat er een harmonisatie komt van de creatininebepaling. Vorig jaar is er op initiatief van de EC4-werkgroep voor creatinine in samenwerking met de SKML een rondzending georganiseerd op Europees niveau. Deze rondzending is met commuteerbare sera uitgevoerd, waarin het creatinine is gestandaardiseerd met de isotoopdilutie-massaspectrometrie (IDMS)-referentiemethode. De resultaten van deze rondzending zullen apart worden gerapporteerd. De EC4 werkgroep werkt hierbij nauw samen met de Amerikaanse collegae, waar hetzelfde probleem speelt. Het zal in de nabije toekomst mogelijk zijn om in het laboratorium geharmoniseerde creatinineconcentraties te rapporteren, die gebaseerd zijn op primaire standaarden, waaraan door de IDMS-methodiek een concentratie aan creatinine is toegekend.

MDRD-GFR: beperkingen

Invoering van de MDRD-formule heeft geleid tot een veelheid aan publicaties over de betrouwbaarheid van de formule voor het schatten van de GFR in verschillende populaties. Vele studies wijzen erop dat de geschatte GFR afwijkt van de gemeten GFR. Deze studies zouden o.i. ten onrechte kunnen leiden tot negatieve conclusies over de waarde van de MDRD-formule. Men moet echter bedenken dat: 1, de meeste studies geen gebruik gemaakt hebben van kalibratie van de creatininebepaling, 2, de studies geen rekening houden met het feit dat de gebruikte referentiemethodes voor meting van de GFR ook een grote CV hebben van ongeveer 10%, 3, de tot nu gebruikte maat voor schatting van de nierfunctie, namelijk het plasmacreatinine, veel meer beperkingen heeft. Inmiddels is wel duidelijk dat de MDRD-formule de GFR van met name jongere vrouwen (< 65 jaar) met een GFR > 60 ml/min systematisch onderschat, met een gemiddelde relatieve fout van 10% (9). Van belang is ook dat men zich realiseert dat de MDRD-formule niet geschikt is voor schatting van de GFR bij kinderen en niet bruikbaar is in situaties waarin de secretie van creatinine wordt beïnvloed door bijvoorbeeld medicatie of dieet (6). Wij hebben aangetoond dat de creatininesecretie toegenomen is bij patiënten met een nefrotisch syndroom (21). Gebruik van met name de 4-punts-MDRD-formule leidt dan tot een overschatting van de werkelijke GFR. Tot slot moet men er op bedacht zijn dat de MDRD-formule onvoldoende is gevalideerd bij personen met sterk afwijkende spiermassa, of onverwachte afwijkingen in de serumalbumine- of -ureumconcentratie. Ons is gebleken dat bij patiënten met een nefrotisch syndroom de 4-punts-MDRD sterk afwijkt van de 6-punts-MDRD,

Tabel 3. Effect van verandering in creatinine assay op het verschil tussen de gemeten GFR (inulineklaring) en berekende GFR (MDRD formule). Waardes in ml/min/1,73m².

	GFR (inuline- klaring)	MDRD-GFR (Jaffé methode)	MDRD-GFR (enzymatische methode)
Proefpersonen	107 ± 11	103 ± 13	112 ± 17
Patiënten met diabetes M	122 ± 18	108 ± 18	121 ± 23

omdat in de laatste berekening rekening wordt gehouden met een lage albumineconcentratie. In dergelijke gevallen blijft het meten van de creatinineklaring zinvol.

We concluderen dat de MDRD-formule een belangrijke aanwinst in de dagelijkse praktijk is. Toepassing van deze formule en rapportage van de MDRD-GFR wordt dan ook aanbevolen. Voorwaarde voor een goede, accurate berekening is kalibratie van het serumcreatinine. Naar verwachting zal harmonisatie van de creatininebepaling in Nederland in 2007 kunnen worden geëffectueerd.

Literatuur

- Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47-55.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
- Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1468-1474.
- National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): S1-S266
- Ter Wee PM, Jorna AT. Patiënten met chronische nierinsufficiëntie: richtlijnen voor internisten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 719-724.
- Wetzels JF, Huysmans FT, Koene RA. Creatinine as a marker of glomerular filtration rate. *Neth J Med* 1988; 33: 144-153.
- Coresh J, Eknoyan G, Levey AS. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2810-2811.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763-773.
- 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. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
- Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. Simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A.

12. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F 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.
13. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 84-93.
14. 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.
15. Ross JW, Miller WG, Myers GL, Praestgaard J. The accuracy of laboratory measurements in clinical chemistry. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 587-608
16. Murthy K, Stevens LA, Stark PC, Levey AS. Variation in the serum creatinine assay calibration: a practical application to glomerular filtration rate estimation. *Kidney Int* 2005; 68: 1884-1887.
17. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, Siekmann L. Creatinine measurement. State of the art in accuracy and interlaboratory harmonisation. *Arch pathol Lab Med* 2005; 129: 297-304.
18. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2811-2816.
19. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
20. Vervoort G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 1909-1913.
21. Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 707-711.

Summary

Measurement of the glomerular filtration rate in daily practice: prerequisites for reports with the MDRD formula. J.L. Willems, G. Vervoort and J.F.M. Wetzels. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 306-310.

The glomerular filtration rate (GFR) is the most important parameter of renal function. Patients with even moderately decreased GFR are at risk for cardiovascular morbidity and mortality. There is growing awareness that these patients should be identified. Serum creatinine is used as marker of GFR, however it is not a suitable one to detect patients with moderately decreased GFR. Recently a formula has been developed for the calculation of GFR. This MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formula provides better estimates of true GFR, thus allowing better recognition of patients with renal dysfunction. Many laboratories have started to report calculated GFR based on the MDRD formula, in addition to serum creatinine. Although advantageous, it is important to be aware of the pitfalls involved in using this formula. Harmonisation and calibration of the creatinine assay is the most important step towards an improved calculated GFR using the MDRD formula. One should realise that there are limitations in using the MDRD formula, such as the application for children, and influence by medication or diet on the secretion of creatinine.

Key words: creatinine, GFR, MDRD, renal function