

## COMMENTAAR

# Aandachtspunten bij het gebruik van creatinine als maat voor de nierfunctie

I. (Iefke) Drion, M.J. (Marion) Fokkert en H.J.G. (Henk) Bilo

**+** GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A5944

In dit tijdschrift beschrijven Van der Meijden en Smak Gregoor een patiënt bij wie de serumcreatininewaarde fors steeg door gebruik van een specifiek creatinepreparaat, in de vorm van een creatine-ethylester.<sup>1</sup> De verhoogde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) suggereerde een aanzienlijke nierfunctiestoornis, wat de alarmbellen deed afgaan. De theoretische achtergrond van deze onverwacht verhoogde creatinineconcentratie wordt in dat artikel uitstekend verklaard, en benadrukt eens te meer de noodzaak kritisch te kijken naar nierfunctiewaarden die zijn berekend met de 'Modification of diet in renal disease'(MDRD)-formule.<sup>2,3</sup> Naast het gebruik van creatinepreparaten is er nog een aantal andere mogelijke oorzaken van afwijkende creatininewaarden.

## AFWIJKENDE CREATININEWAARDE

Creatinine wordt endogeen gemetaboliseerd uit creatine in de skeletspieren. Het eten van vlees vormt voor mensen ook een exogene bron van creatinine, direct of na de omzetting van creatine. De afgifte van creatinine door de skeletspieren naar de circulatie is redelijk constant. Uitscheiding vindt met name plaats in de nier (10-40%), zowel glomerulair als tubulair.<sup>4</sup> Daarmee is de creatinineuitscheiding eigenlijk de eerste redelijk betrouwbare maat voor de nierfunctie.

Bij een verminderde nierfunctie zal het aandeel van de tubulaire secretie gaandeweg toenemen om het verlies in glomerulaire functie te compenseren. In deze fase kan ook bij een min of meer gelijkblijvende serumcreatinineconcentratie toch sprake zijn van een daling van de GFR, een bepaling die vaak als maat wordt genomen voor de nierfunctie. Bij creatininewaarden hoger dan 132-175

µmol/l kan echter datgene wat aan glomerulaire functie verloren gaat niet meer tubulair gecompenseerd worden. Boven 132-175 µmol/l geeft een stabiele creatininewaarde dan ook een stabiele nierfunctie weer.<sup>4</sup> Bij een extreem slechte nierfunctie (eGFR: < 15 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>) kan creatinine in de darmen worden omgezet door bacteriële overgroei en een verhoogde bacteriële creatinaseactiviteit; dit resulteert dus in lager dan verwachte serumcreatinineconcentraties.

Daarnaast zijn er endo- en exogene factoren die van invloed zijn op de creatininewaarde, zoals een verhoogde dan wel verlaagde creatinineproductie of -uitscheiding, een exogene creatininebron of beïnvloeding van de creatininebepaling zelf (tabel). Dit kan leiden tot een onjuiste weergave van de nierfunctie. Daarom is het goed onderscheid te maken tussen een reële testuitslag, waarbij de creatininewaarde een betrouwbare weergave is van de werkelijke creatinineconcentratie, en een afwijkende uitslag, waarbij de bepalingstechniek en dus de gerapporteerde waarde wordt beïnvloed door andere stoffen dan creatinine.

## BEÏNVLOEDING DOOR BEPALINGSTECHNIEK

Het is van belang te weten welke bepalingstechniek wordt gehanteerd om de creatininewaarde te meten. De belangrijkste bepalingmethoden die in de dagelijkse praktijk worden gebruikt, zijn de al dan niet gemodificeerde Jaffé-techniek en de enzymatische bepalingmethoden. Alle bepalingen hebben hun sterke en zwakkere kanten. De Jaffé-techniek kent meer problemen dan de enzymatische bepalingmethoden, omdat dit een relatief specifieke bepalingmethode is als het gaat om standaardisatie en beïnvloeding.<sup>5</sup> Zo kan bij gebruik van de Jaffé-techniek een fout-verhoogde creatininewaarde worden gerapporteerd bij patiënten met diabetische ketoacidose of met sterk verhoogde glucosewaarden, bij hemolyse of bij patiënten die medicamenten gebruiken als cefoxitine en flucytosine (zie de tabel). Hyperlipidemie en hyperbilirubinemie daarentegen kunnen leiden tot een fout-verlaagde waarde.<sup>6-9</sup>

Bij het gebruik van een enzymatische bepalingstechniek is de kans op beïnvloeding beduidend kleiner, maar ook hierbij kunnen storingen optreden door onder andere de aanwezigheid van bilirubine, dopamine, ascorbinezuur

Diabetes Kenniscentrum, Zwolle.

Drs. I. Drion, arts-onderzoeker en huisarts in opleiding;  
ing. M.J. Fokkert, klinisch-chemisch analist (tevens: Isala klinieken,  
afd. Klinische Chemie, Zwolle); prof.dr. H.J.G. Bilo, internist (tevens:  
Isala klinieken, afd. Interne Geneeskunde, Zwolle; Universiteit  
Groningen, en UMCG, afd. Interne Geneeskunde, Groningen).  
Contactpersoon: prof.dr. H.J.G. Bilo (h.j.g.bilo@isala.nl).

**TABEL** Oorzaken van een afwijkende serumcreatininewaarde\***oorzaken****verhoogde creatinineproductie of -uitscheiding**

verhoogde creatinineproductie

- vergroete spiermassa (bodybuilding, zware lichamelijke inspanning)
- snel spierversval (rabdomyolyse) met vrijkomen van veel spierafvalproducten

verhoogde creatinine-uitscheiding (hyperfiltratie)

- verhoogde bloedglucosewaarden of diabetes mellitus
- obesitas

**verlaagde creatinineproductie of -uitscheiding**

verlaagde creatinineproductie in de skeletspieren (lagere serumwaarden)

- verminderde spiermassa, bijvoorbeeld bij inactiviteit, amputaties, slechte voedingstoestand met 'wasting' (hogere serumwaarden)

verlaagde of geblokeerde tubulaire creatininesecretie

- gebruik van bepaalde medicijnen, zoals cimetidine (in mindere mate ranitidine en famotidine), trimethoprim, dronedaron en tenofovir

**verhoogde creatininewaarde door exogene creatininebron**

bepaalde creatinepreparaten

vlees, met name stoofvlees (acute stijgingen van 44-88  $\mu\text{mol/l}$ )

**beïnvloeding door bepalingstechniek**

Jaffé-techniek†

verhogend

- bij diabetische ketoacidose (acetoacetaat herkend als chromogeen; stijging 44-176  $\mu\text{mol/l}$ )

hogere glucosewaarden

eiwitten (in serum een overschatting van 15-25%)

bepaalde medicijnen, zoals cefoxitine en flucytosine

hemolyse (verhoging chromogeen)

verlagend

hyperlipidemie

hyperbilirubinemie

enzymatische techniek‡

\* Tabel is mede gebaseerd op Inker et al.,<sup>6</sup> Myers et al.,<sup>7</sup> Cobbaert et al.<sup>8</sup> en Weber et al.<sup>9</sup>

† Er kan gecorrigeerd worden voor hemolyse, hyperlipidemie en hyperbilirubinemie.

‡ Beduidend minder beïnvloeding van de bepaling dan bij de Jaffé-techniek; storingen kunnen echter optreden door onder andere bilirubine, dopamine, ascorbinezuur of sarcosine

of sarcosine (zie de tabel). De richting van de afwijking (verhoogd of verlaagd) kan daarbij afhangen van de gebruikte enzymatische bepalingstechniek.<sup>6-9</sup>

**AFWIJKENDE CREATININEPRODUCTIE OF -UITSCHIEDING**

Ook moet men extra alert zijn bij de interpretatie van creatininewaarden bij mensen met een afwijkend postuur door obesitas, cachexie, bodybuilding of het volgen van een afwijkend dieet, en bij mensen met een acute achteruitgang in de nierfunctie. Bij deze populaties moet worden nagegaan of de creatinineconcentratie past bij het postuur of het dieet van de persoon, of dat er sprake is van een pathologische afwijking. Een betere indruk van de nierfunctie kan dan nog altijd verkregen worden door ook de creatininewaarde in de 24-uursurine te bepalen en op de klassieke manier de creatinineklaring te berekenen. Overigens moet men dan bij de uiteindelijke interpretatie ook rekening houden met de spiermassa.

**CONCLUSIE**

Er zijn vele endo- en exogene factoren die de serumcreatininewaarde kunnen beïnvloeden. Hiermee moet men rekening houden bij het gebruik én het interpreteren van formules of van uitkomsten van formules voor het schatten van de nierfunctie. Een afwijkende eGFR-waarde moet dus reden zijn om eerst na te denken en niet voetstoots aanvaard worden als een vaststaande waarde en waarheid.

Dr. R.J. (Robbert) Slingerland, klinisch chemicus, leverde commentaar op een eerdere versie van dit artikel.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 24 april 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A6230

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/OPINIE**

## LITERATUUR

- 1 Van der Meijden WAG, Smak Gregoor PJH. Verminderde nierfunctie: denk aan exogene factoren. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2013;157:A5944.
- 2 Drion I, Joosten H, Groenier KH, et al. Equations estimating renal function in patients with diabetes. *Neth J Med.* 2011;69:455-60.
- 3 Drion I, Joosten H, van Hateren KJJ, et al. Consequenties van leeftijdsgebonden afkappunten voor nierfunctie op de belasting van de eerste- en tweedelijnsgezondheidszorg. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2011;155:A3091.
- 4 Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28:830-8.
- 5 Drion I, Cobbaert C, Groenier KH, et al. Clinical evaluation of analytical variations in serum creatinine measurements: why laboratories should abandon Jaffe techniques. *BMC Nephrol.* 2012;13:133.
- 6 Inker LA, Perrone RD. Drugs that elevate serum creatinine production. UptoDate. [www.uptodate.com/contents/drugs-that-elevate-the-serum-creatinine-concentration](http://www.uptodate.com/contents/drugs-that-elevate-the-serum-creatinine-concentration), geraadpleegd op 7 mei 2013.
- 7 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.
- 8 Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. *Clin Chem.* 2009;55:549-58.
- 9 Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem.* 1991;37:695-700.