

IDMS-traceable Creatinine

Ingaande op 12 juni 2007 zal het laboratorium van de dienst Laboratoriumgeneeskunde van de UZ Leuven een herkalibratie van de methode voor bepaling van creatinine in plasma en in urine uitvoeren.

Deze herkalibratie zal ervoor zorgen dat de creatinine resultaten gerapporteerd vanaf 12 juni as. zogenaamd 'IDMS traceable' zijn (IDMS: Isotope Dilution Mass Spectrometry).

Deze herkalibratie gebeurt na ruim overleg met, en mede op advies vanwege, de nefrologen in de diensten IG-Nefrologie en Kindergeneeskunde van de UZ Leuven.

De herkalibratie wordt ook tegelijk doorgevoerd in de andere Klinische Biologie laboratoria van de regio Leuven, nl. van het H.Hart ziekenhuis Leuven en van het Medisch Centrum Huisartsen Leuven.

- Voor **plasma creatinine** is de regressie vergelijking tussen de 'huidige' (gerapporteerd voor 12 juni 2007) creatinine waarden en de 'IDMS-traceable' creatinine concentraties als volgt:
'IDMS-traceable' creatinine concentratie (mg/dL) = $1,154 * \text{huidige creatinine conc. (mg/dL)} - 0,29$.
- Voor **urine creatinine** is de regressie vergelijking tussen de 'huidige' (gerapporteerd voor 12 juni 2007) creatinine waarden en de 'IDMS-traceable' creatinine concentraties als volgt:
'IDMS-traceable' creatinine concentratie (mg/dL) = $1,18 * \text{huidige creatinine conc. (mg/dL)} + 0,06$.

Concreet betekent dit dat voor serum creatinine, de resultaten gerapporteerd vanaf 12 juni as. lager zullen zijn in vergelijking met de resultaten gerapporteerd voorafgaande aan 12 juni 2007 ingeval de plasma creatinine concentratie < 2 mg/dL is en hoger zullen zijn voor plasma creatinine concentraties > 2 mg/dL. Het verschil zal groter zijn naarmate de concentratie verder verwijderd is van 2 mg/dL.

Voor urine creatinine zullen de resultaten gerapporteerd vanaf 12 juni as. steeds ongeveer 15% hoger zijn in vergelijking met de resultaten gerapporteerd voorafgaande aan 12 juni 2007.

Waarom NU deze herkalibratie van creatinine resultaten?

Deze herkalibratie wordt nu doorgevoerd omwille van twee ontwikkelingen op internationaal niveau.

- Enerzijds heeft een Europese richtlijn m.b.t. In Vitro Diagnostica de leveranciers van diagnostische apparatuur en reagentia genoodzaakt om de kalibratie materialen analytisch traceerbaar te maken naar internationale standaarden, dit om op internationale schaal de vergelijkbaarheid van de testresultaten gerapporteerd door klinische laboratoria na te streven. Voor creatinine heeft dit ertoe geleid dat een herkalibratie noodzakelijk werd.
- Anderzijds heeft het zgn. National Kidney Disease Education Program (NKDEP) van NIH in de V.S.A. een project doorgevoerd om meer onderbouwde methode te ontwikkelen voor inschatting van de glomerulaire filtratie snelheid ('estimated glomerular filtration rate', afgekort als eGFR) uitgaande van creatinine bepalingen (zie hiervoor http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm). Concreet heeft dit project o.a. geleid tot de ontwikkeling en validatie van de zgn. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation voor berekening van eGFR uitgaande van plasma creatinine concentratie geldend voor testpersonen > 18 jaar en in steady state omstandigheden. De 'original' MDRD Study equation werd ontwikkeld met een creatinine bepalingmethode die onvoldoende traceerbaar was naar een internationale kalibratie standaard (dus niet 'IDMS-traceable' was). Dit probleem werd door NKDEP recent rechtgezet, door de ontwikkeling en validatie van een zgn. IDMS-traceable MDRD Study equation voor berekening van eGFR (zie http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/idms_con.htm).

Ingaande op 12 juni 2007 zullen volgende wijzigingen optreden, samengaand met de herkalibratie van de plasma creatinine en urine creatinine resultaten:

- De referentie (zgn 'normale') waarden voor plasma creatinine die mede gerapporteerd worden ingaande op 12 juni 2007, worden aangepast als volgt:

Aanvraagtest – analyse : Creatinine (plasma)

geslacht	leeftijd	referentiewaarden		eenheid
		van	tot	
*	0 D-1M	0.31	0.88	mg/dL
*	1M - <12M	0.16	0.39	mg/dL
*	1J - <3J	0.18	0.35	mg/dL
*	3J - <5J	0.26	0.42	mg/dL
*	5J - <7J	0.29	0.47	mg/dL
*	7j - <9J	0.34	0.53	mg/dL
*	9J - <11J	0.33	0.64	mg/dL
*	11J - <13J	0.44	0.68	mg/dL
*	13J - <15J	0.46	0.77	mg/dL
M	>=15J	0.67	1.17	mg/dL
V	>=15J	0.51	0.95	mg/dL

Bron: Schlebusch H, Liappis N, Klein G. Creatinine and ultrasensitive CRP Reference intervals from Infancy to Childhood. Clin Chem Lab Med 2001;39 Special Supplement pp S346, may 2001; PO-T042.

- Ingeval het gaat over een testpersoon > of = 18jaar zal samen met het gerapporteerde plasma creatinine resultaat meteen ook een eGFR gerapporteerd worden, conform de richtlijnen van NKDEP. De berekening van eGFR gebeurt d.m.v. de IDMS-traceable MDRD Study equation. Rekening houdende met advies vanwege NKDEP zullen eGFR waarden > 90 mL/min/1,73 m² niet als een exact resultaat maar als '> 90 mL/min/1,73 m²' worden gerapporteerd.
- Aangezien de MDRD Study equation voor berekening van eGFR niet gevalideerd is voor testpersonen < 18 j. zal voor dergelijke testpersonen geen eGFR worden gerapporteerd. NKDEP adviseert om voor personen < 18 j. eGFR te berekenen d.m.v. de zgn. Schwarz formule: zie http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/gfr_children.htm
Omdat de Schwarz methode ontwikkeld werd voor creatinine methoden waarvoor de traceerbaarheid naar internationale standaarden niet gedocumenteerd is moet de Schwarz methode voor GFR inschatting voorlopig als ongevalideerd beschouwd worden voor 'IDMS-traceable' creatinine resultaten.
- The Cockcroft-Gault equation wordt momenteel beschouwd als iets minder precies en juist om een inschatting van GFR te verrichten, maar wordt als aanvaardbaar beoordeeld voor medicatie dosage aanpassing in functie van nierfunctie. Wel wordt geadviseerd (zie Ann Intern Med 2006;145:247-254) met een aangepaste berekeningsformule te werken, nl. de Cockcroft-Gault equation 'corrected for bias with respect to the MDRD Study sample'. Deze correctie factor t.o.v. de 'klassieke' Cockcroft-Gault equation bedraagt 0,80.

Overigens werd, na overleg met een aantal medische stafleden (Vergote, Wildiers), voorgesteld om ook in deze gevallen (voor medicatie dosage aanpassing in functie van nierfunctie) de MDRD formule te hanteren eerder dan de Cockcroft-Gault formule om eGFR te berekenen. Omwille van de onzekerheid bij elk van de huidige formules voor eGFR berekening ingeval van eGFR waarden >90 mL/min/1,73 m² moet men desnoods beroep doen op directe meting van GFR, d.m.v. bv. de Cr-EDTA methode.

- De referentie (zgn 'normale') waarden voor urine creatinine, die mede gerapporteerd worden ingaande op 12 juni 2007, worden aangepast als volgt:

Aanvraagtest – analyse : Creatinine (urinedebiet)

geslacht	leeftijd	referentiewaarden		eenheid
		van	tot	
M	=> 18 J	1.04	2.35	g/24h
V	=> 18 J	0.74	1.57	g/24h

Bron: Junge W, Wilke B, Halabi A, Klein G. Determination of Reference intervals Using a Specific Enzymatic and a Modified Jaffé Method. Clinica Chimica Acta 344 (2004) 137-148.

Aanvraagtest – analyse : Creatinine (urinestaal)

geslacht	leeftijd	referentiewaarden		eenheid	commentaar
		van	tot		
M	=> 18 J	40	260	mg/dL	Ochtendurine
V	=> 18 J	30	220	mg/dL	Ochtendurine

Bron: Junge W, Wilke B, Halabi A, Klein G. Determination of Reference intervals Using a Specific Enzymatic and a Modified Jaffé Method. Clinica Chimica Acta 344 (2004) 137-148.

Aanvraagtest – analyse : Creatinine klaring

geslacht	leeftijd	referentiewaarden		eenheid
		van	tot	
*	=> 18 J	71	151	mL/min

Bron: Junge W, Wilke B, Halabi A, Klein G. Determination of Reference intervals Using a Specific Enzymatic and a Modified Jaffé Method. Clinica Chimica Acta 344 (2004) 137-148.

- Ook voor de resultaten van urinaire bepalingen waarvoor de resultaten genormaliseerd worden naar creatinine concentratie (bv. calcium/creatinine verhouding,) zal een wijziging in de resultaten optreden, tengevolge van de 17% hogere IDMS-traceable creatinine concentraties in vergelijking met de concentraties gerapporteerd voorafgaande aan 12 juni 2007.

Ter aanvulling van de uitgebreide informatie beschikbaar via de NKDEP website kan U bijkomende beschouwingen en kritische bemerkingen vinden in een zgn. Critically Appraised Topic document dat beschikbaar is via de website van de dienst Laboratoriumgeneeskunde: zie http://w1.uzleuven.be/labo/Leermodule/EBLM_CAT/doc/CAT_051115_GFR.pdf

Wij raden ook ten zeerste volgend artikel aan, voor een state-of-the art toelichting omtrent biochemische inschatting van GFR:

Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. Levey et al, Ann Intern Med 2006;145:247-254.

Voor verdere toelichting en voor vragen kan U ook terecht bij de vaste stafleden van de dienst Laboratoriumgeneeskunde, vakgroep Algemene Chemie, nl. Prof. Dr. N. Blanckaert (016-347020), Prof. Dr. Z. Zaman (016-347013), en Ir. G. Claeys (016-347025).