

Is een urineteststrookje voldoende accuraat voor de diagnose van albuminurie?

Duiding: S. Leconte, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie: White SL, Yu R, Craig JC, et al. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in the general community. *Am J Kidney Dis* 2011;58:19-28.

Klinische vraag

Wat is de diagnostische waarde van een urineteststrookje in vergelijking met het bepalen van de albumine/creatinine ratio voor het opsporen van proteïnurie in een algemene populatie?

Achtergrond

Het aantal patiënten met chronische nierziekte neemt wereldwijd toe. Onafgezien van de oorzaak spreekt men van chronisch nierlijden vanaf een drie maanden durende albuminurie (of proteïnurie) of een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <60 ml/min/1,73 m². Chronisch nierlijden komt voor bij 10% van de bevolking in Frankrijk¹. Deze aandoening presenteert zich altijd door een proteïnurie. Verder weten we ook dat deze proteïnurie een maatstaaf is voor de prognose van de ziekte en eveneens gepaard gaat met een toename van het risico van cardiovasculaire aandoeningen². Een urineteststrookje is goedkoop en overal beschikbaar en wordt daarom vaak gebruikt om proteïnurie op te sporen. We beschikken echter over weinig bewijs over de diagnostische waarde van deze methode in de eerste lijn.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- volledige gegevens van 10944 op 20347 volwassenen uit de AusDiab-studie (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study), een representatieve steekproef van niet-geïnstitutionaliseerde Australiërs ouder dan 25 jaar
- gemiddelde leeftijd 51,6 +/- 14,4 jaar, 45,3% mannen.

Onderzoekopzet

- cross-sectionele, diagnostische cohortstudie
- evaluatie van de afkapwaarden van de resultaten van het urineteststrookje (indextest) in vergelijking met deze van de albumine/creatinine ratio (ACR, referentietest), allebei gemeten op hetzelfde urinestaal.

Uitkomstmeting

- midstream ochtendurinestaal nuchter afgenomen (niet voor vloeistoffen), koel bewaard en binnen de 24 uur verstuurd voor albuminebepaling
- indextest: urineteststrookje (Bayer Multistix 10SC) met semi-kwantitatieve bepaling van het proteïnegehalte; evaluatie van twee drempelwaarden voor een positieve test: ≥1+ voor proteïne (0,3 g/l) en spoor eiwit (≥0,1 g/l)
- referentietest: bepalen van de ACR; twee drempelwaarden voor positieve test: 30 mg/g (micro-albuminurie) en 300 mg/g (macro-albuminurie); geen meting van urinaire pH, dus geen controle van urineconcentratie
- uitkomstmaten: sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde, kenmerken van de ROC-curves voor de twee drempelwaarden van het urineteststrookje en de twee drempelwaarden van de ACR-resultaten

- logistische regressie-analyses voor de evaluatie van de interacties tussen risicofactoren (leeftijd, diabetes, hypertensie, chronisch nierlijden, voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte, glomerulaire filtratiesnelheid, geslacht) en de resultaten van het urineteststrookje.

Resultaten

- 6,6% van de cohort had een albumine/creatinine ratio ≥30 mg/g en 0,8% >300 mg/g
- urineteststrookje: spoor eiwit bij 8% en ≥1+ voor proteïne bij 8,1% van de patiënten
- bij de patiënten van het volledig cohort met een urineteststrookjeresultaat ≥1+ had 52,8% een ACR lager dan 30 mg/g (vals-positief)
- accuraatheid van urineteststrookje: zie tabel
- de diagnostische waarde veranderde niet in de subgroepen van patiënten met diabetes of hypertensie, of de patiënten met cardiovasculair lijden of een glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 60 ml/min, of naargelang de leeftijd. Alleen geslacht had een invloed op de diagnostische waarde van het urineteststrookje met een lagere sensitiviteit bij vrouwen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een urineteststrookje met <1+ proteïne of zonder spoor eiwit, een hoge negatieve voorspellende waarde heeft met een minimaal risico om de diagnose van macro-albuminurie bij de algemene bevolking te missen. Door het grote aantal vals-positieven is laboratoriumbevestiging van de positieve resultaten noodzakelijk.

Tabel. Diagnostische accuraatheid van het urineteststrookje: sensitiviteit, specificiteit, **negatieve voorspellende waarde (NPV)**, **positieve voorspellende waarde (PPV)**, uitgedrukt in % (met 95% BI) en **aantonende kracht (AK)** en **ontkennende kracht (OK)**.

	Sensitiviteit in % (BI)	Specificiteit in % (BI)	NPV in % (BI)	PPV in % (BI)	AK	OK
Opsporen ACR ≥30 mg/g						
urineteststrookje ≥1+	57,8% (54,1-61,4)	95,40% (95,0-95,8)	97,00% (96,6-97,3)	47,2% (43,9-50,5)	12,57	2,26
urineteststrookje ≥ spoor	69,4% (65,9-72,7)	86,80% (86,1-87,4)	97,6% (97,2-97,9)	27,1% (25,1-29,2)	5,25	2,84
Opsporen ACR ≥300 mg/g						
urineteststrookje ≥1+	98,9% (92,1-100)	92,6% (92,0-93,3)	100% (99,9-100)	10,0% (7,6-12,8)	13	84
urineteststrookje ≥ spoor	100% (94,3-100)	83,7% (82,8-84,6)	100% (99,9-100)	4,8% (3,6-6,2)	6	83,7

Methodologische beschouwingen

We evalueerden de kwaliteit van deze studie aan de hand van de Quadas-vragenlijst³. Is de onderzochte populatie representatief voor de doelpopulatie waarbij we proteïnurie wensen op te sporen? Het gaat hier om een populatie die representatief is voor de algemene bevolking, zonder specifiek risico van nierlijden en de geëvalueerde test is een test die gebruikt kan worden voor massascreening. De auteurs beschreven de selectiecriteria in een vorige publicatie. Vermits hierover geen exacte informatie beschikbaar is, weten we dus niet of er sprake is van **selectiebias**. Als standaard referentietest gebruikten ze de ACR. Deze test toonde een uitstekende correlatie aan met de 24-uur-urinecollectie en kan deze dus redelijkerwijs vervangen¹. De keuze voor het bepalen van proteïnurie gebeurde op basis van een bewezen prognostische waarde². Voor de gekozen drempelwaarden (30 mg/g voor micro-albuminurie en 300 mg/g voor macro-albuminurie), kunnen we ons afvragen welke het meest relevant is voor massascreening. In de richtlijn van NICE stelt men de test als positief voor vanaf 30 mg/mmol (=300 mg/g)⁴. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) stelt op basis van consensus een classificatie voor met intermediair risico tussen 30 en 300 mg/g⁵. Het resultaat van het urineteststrookje werd in de hier besproken studie onmiddellijk en geautomatiseerd gelezen (betrouwbaarder, maar verder af van de huisartspraktijk), waarna hetzelfde urinestaal gekoeld en binnen de 24 uur naar het laboratorium is gestuurd. De analyses met de index- en de referentietest gebeurden op hetzelfde urinestaal en de tijd tussen de analyses geeft geen aanleiding tot bias. Het is correct dat voor alle urinestalen dezelfde referentietest is gebruikt en dat de twee testen zijn toegepast op alle urinestalen, onafgezien van het resultaat van de eerste test. De berekenings- en uitvoeringswijze van de standaard referentietest is eveneens duidelijk beschreven. De ACR werd bepaald zonder kennis van de urineteststrookresultaten. De auteurs vermelden niet of er resultaten waren die niet interpreteerbaar waren, maar ze beschrijven wel in detail de ontbrekende gegevens. De methodologische kwaliteit van deze studie lijkt goed. Er is discussie mogelijk over de representativiteit van de onderzochte populatie, het nut van het systematisch bepalen van proteïnurie en de gebruikte drempelwaarden.

Resultaten in perspectief

De auteurs stellen het urineteststrookje voor als triagemiddel om bij een populatie zonder specifieke risico's proteïnurie op te sporen, waarna de positieve testresultaten in het labo kunnen bevestigd worden. Voor de opsporing zijn de sensitiviteit en de ontkennende kracht het meest belangrijk (wie ziek is, is zeker test positief). Voor de confirmatietest is de specificiteit belangrijk (wie gezond is, is zeker test negatief en je houdt de zieken over). De sensitiviteit van het urineteststrookje is uitstekend (100% (94,3-100)) voor het opsporen van macro-albuminurie. Voor het opsporen van micro-albuminurie is de sensitiviteit (spoor of +) echter geringer (69,4% (95% BI van 65,9 tot 72,7)). Volgens onze berekeningen bedraagt de ontkennende kracht van het urineteststrookje (spoor of +) 2,26 en de aantoonende kracht 5,25. Deze test voldoet dus niet om in aanmerking te komen als eerste triagetest om micro-albuminurie op te sporen. Hij voldoet wel voor het opsporen van macro-albuminurie (ontkennende kracht van 84 en 83,7). Uit de tabel kunnen we aflezen dat de negatieve voorspellende waarde van het urineteststrookje voor een drempelwaarde van de ARC ≥ 30 mg/g (micro-albuminurie) hoog is bij een populatie met een lage prevalentie van nierlijden: 97,0 (96,36–97,3). Wanneer de screening van micro-albuminurie gebeurt bij risicogroepen mogen we verwachten dat deze waarde

zal dalen. Het urineteststrookje zal dus voor het opsporen van micro-albuminurie bij risicopatiënten tot teveel vals-negatieve testresultaten leiden, maar zou bij deze populatie redelijkerwijs een macro-albuminurie kunnen uitsluiten.

Andere studies

In een consensusrapport (2011) stelt KDIGO een classificatie voor die rekening houdt met de glomerulaire filtratiesnelheid, de albuminurie en de klinische context⁵. De nadruk ligt dus vooral op het opsporen van albuminurie, omdat deze samengaat met een verhoogd risico van de cardiovasculaire mortaliteit. Voor de classificatie besloot deze consensusvergadering om drie albuminuriestadia toe te voegen (<30 mg/g, tussen 30 en 299 mg/g, >300 mg/g). Een meta-analyse van cohortstudies toonde aan dat micro-albuminurie de mortaliteit beïnvloedt⁶. Patiënten in een eerste stadium van chronisch nierlijden evolueren niet altijd naar nierinsufficiëntie, maar het toegenomen cardiovasculaire risico is wel aangetoond. Bij deze patiënten raden richtlijnen aan om de cardiovasculaire risicofactoren te controleren om het risico van progressie van nierlijden te verminderen⁴. Er is weinig bewijs dat therapeutische interventies effectief zijn in de eerste stadia van nierlijden zonder andere aandoeningen⁷. Dat is ook de reden waarom praktijkrichtlijnen op dit ogenblik geen opsporing van proteïnurie aanbevelen bij populaties zonder specifiek risico^{4,8,9}. Bij patiënten met diabetes of hypertensie heeft de behandeling van proteïnurie daarentegen wel een bewezen nut. We kunnen de resultaten van deze studie niet extrapoleren naar het opsporen van proteïnurie bij risicopopulaties, zoals men tegenwoordig aanbeveelt. Ook over de doelmatigheid van het systematisch opsporen kunnen we geen uitspraak doen.

Besluit Minerva

Deze studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat een negatief resultaat op een urineteststrookje voor proteïnurie toelaat om macro-albuminurie uit te sluiten, maar de ontkennende kracht (2,8) volstaat niet om de test toe te passen voor het opsporen van micro-albuminurie. De positieve voorspellende waarde van het urineteststrookje is daarentegen gering (47,2); een positief resultaat vraagt om bevestiging in het labo.

Voor de praktijk

Klinische praktijkrichtlijnen stellen voor om bij risicopopulaties chronisch nierlijden op te sporen aan de hand van de ACR en het bepalen van de glomerulaire filtratiesnelheid. De KDIGO-consensus stelt voor om het risico op te splitsen in stadia in functie van de gemeten proteïnurie, de glomerulaire filtratiesnelheid en de klinische context. Bij risicopopulaties raadt men aan om micro-albuminurie op te sporen. Deze studie laat niet toe om te besluiten dat men bij risicopopulaties in de eerste lijn de bepaling van de ACR zou mogen vervangen door de resultaten van een eenvoudig urineteststrookje.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Financiering van de studie: Australian Government National Health, Medical Research Council en AusDiab Kidney Study (die steun kreeg van Amgen Australia, Kidney Health Australia en The Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australië); de sponsors zijn in geen enkel stadium van het onderzoek of van de publicatie tussengekomen.

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen relevante belangenconflicten te hebben.