

dat een volle serie moet worden opgebouwd zoals bij agarosegel elektroforese. Dit betekent bij overduidelijke banden dat de immunotypering direct kan worden afgewerkt. Bij de beoordeling van capillaire eiwitpatronen wordt de aanwezigheid van monoklonale bandjes minder vaak herkend dan bij agarosegelelektroforese. Bij de agarosegelelektroforese zijn bij de 593 negatief beoordeelde eiwitspectra geen bandjes gemist; in voorgaande studies zijn slechts enkele bandjes gemist omdat deze met een lage concentratie M-proteïne onder een β -band vielen (2, 3). Met capillaire elektroforese blijken vaker kleine bandjes gemist te worden (3). Opvallend is in deze studie het grote aantal verdenkingen op een mogelijk M-proteïne met capillaire elektroforese, zeker wanneer dit wordt vergeleken met een vorige studie (3). Dit wordt vermoedelijk veroorzaakt door een aantal technische problemen met de V8 tijdens dit onderzoek, waardoor monsters na ontdooien te lang hebben gestaan. Het gevolg hiervan is dat complement ontleeft waardoor er extra bandjes in het β - γ gebied ontstaan die leiden tot een verdenking op een mogelijk M-proteïne.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2012; 37: 214-216

Nierinsufficiëntie na hart-chirurgie: heeft meten van NGAL zin?

A.J. BAKKER¹, L. de BOER¹, H.SYPERDA¹, M. KOOPMANS² en M.A KUIPER²

Vroegtijdige herkenning van patiënten die acuut nierfunctiestoornissen ontwikkelen is belangrijk omdat tijdige interventie de prognose kan verbeteren. De tot dusverre gebruikte biomerkers (zoals serum kreatinine) wordt niet alleen gekenmerkt door een zekere maat van imprecisie (Jaffé gebaseerde testen), maar ook door de vertraagde reactie (ze stijgen pas nadat nierfunctiestoornissen zijn opgetreden) zodat effectieve therapie niet tijdig ingesteld kan worden. Nadat in een muismodel is gebleken dat NGAL (Neutrofiel Gelatinase-Associated Lipocalin) één van de meest gereguleerde genen was in de vroege post-ischemische muizenier, wordt NGAL gezien als een veelbelovende parameter om vroegtijdig die patiënten te herkennen die at risk zijn voor de ontwikkeling van acute nierfunctiestoornissen (1). Tot voor kort viel het meten van NGAL buiten het bereik van de routinelaboratoria omdat voor de analyse ELISA technieken werden gebruikt. Deze laten zich niet gemakkelijk gebruiken in een routinesetting waar een dergelijke test 24 uur per dag 7 dagen in de week beschikbaar moet zijn. Met de komst van commerciële kits, die op routine ana-

Concluderend heeft bij de eerste screening gericht op het uitsluiten van M-proteïnemie de V8 capillaire elektroforese uit logistiek oogpunt de voorkeur, maar dit gaat ten koste van de sensitiviteit, met name monoklonale bandjes met geringe concentratie M-proteïne worden vaker gemist.

Referenties

1. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Monoklonale gammopathie (paraproteïnemie). Utrecht: CBO; 2001.
2. Bakker AJ, Bierman-Ram A, Elderman-van der Werf C, Strijdhartig ML, van Zanden JJ. Screening for M-proteinemia: Serum protein electrophoresis and free light chains compared. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47: 1507-1511.
3. Bakker AJ, Elderman-van der Werf C, Herrarti L, van Abbema T, Springer MA, McLaughlin PMJ, van Zanden JJ. Screening op M/proteïne vergelijking agarosegel/eiwit-elektroforese met capillaire eiwitelektroforese. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2010; 35: 168-170.

lyzers kunnen worden geadapteerd, is de meting van NGAL geschikt geworden voor de dagelijkse klinische praktijk.

In dit onderzoek is het mogelijke gebruik van NGAL onderzocht bij patiënten die een open hart operatie hadden ondergaan, met als doel die patiënten te selecteren die ten gevolge van de operatie een nierinsufficiëntie ontwikkelen (2). Omdat het door de leverancier aanbevolen EDTA plasma voor deze test om logistieke redenen minder gewenst is voor de routine chemie analyzer, is tevens de geschiktheid van heparine-plasma voor de meting van NGAL onderzocht.

Methoden

Voor dit onderzoek werd EDTA-plasma voor onderzoek op NGAL ingevroren van 192 opeenvolgende patiënten. Bloed werd afgenomen zodra de patiënten na de hartoperatie op de IC werden opgenomen. Tevens werd op de ochtend na de hartoperatie bloed afgenomen. Het uit dit EDTA-bloed bereide EDTA-plasma werd ingevroren bij -30°C tot analyse. Voor de beoordeling of zich nierfunctiestoornissen ontwikkelden werd kreatinine middels een Jaffé gebaseerde test geanalyseerd met de modular P analyzer (methode: rate-blanked, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Duitsland). Voor de vergelijking van EDTA-plasma en Heparineplasma is gelijktijdig afgenomen EDTA-

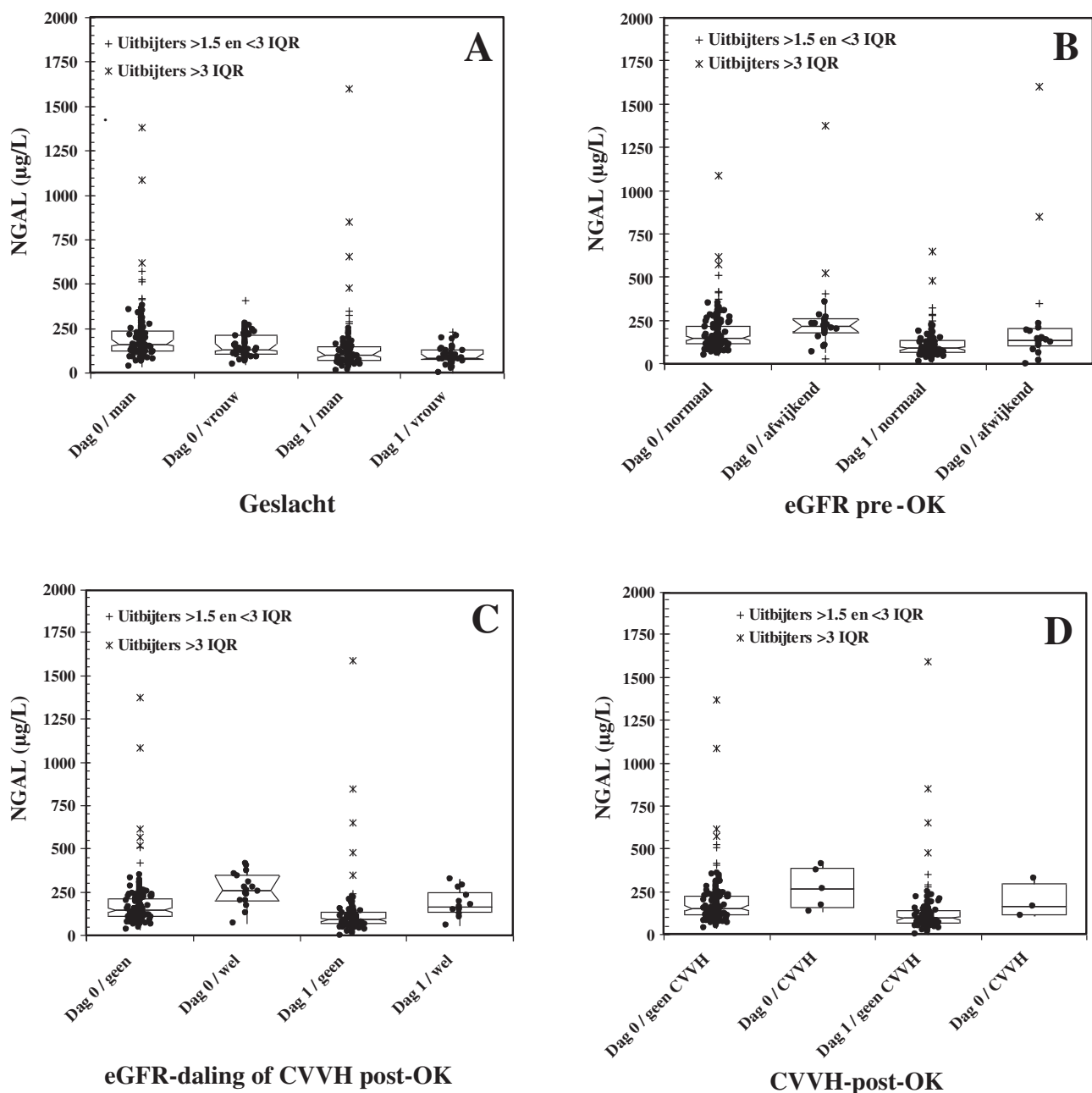
St. Klinisch Chemisch Laboratorium¹, Leeuwarden en Intensive Care, Medisch Centrum Leeuwarden², Leeuwarden.

E-mail: a.j.bakker@kcl.znb.nl

bloed en Heparinebloed van zowel IC- als dialysepatiënten gebruikt. Deze analyses van NGAL werden op de dag van de bloedafname verricht. NGAL werd gemeten met de modular P analyzer (Roche Diagnostics) met de turbidimetrische kit (prod.no.: ST001RA) van Bioporto Diagnostic A/S (Gentofte, Denemarken) conform de instructies van de leverancier. Tijdens dit onderzoek is de test 4x gecalibreerd en dagelijks gecontroleerd met 2 door de leverancier verstrekte controles (prod.no.: ST003RA). Voor de statistische verwerking van de resultaten is de Analyse-It software voor Excel-2003 gebruikt.

Resultaten

Met één lotnummer van het reagens bleek de test zeer reproduceerbaar: QC_{laag} : gemiddelde: $196 \pm 6,7 \mu\text{g/l}$, $VC_{\text{laag}} = 3,4\%$; QC_{hoog} : gemiddelde: $492 \pm 13,3 \mu\text{g/l}$, $VC_{\text{hoog}} = 2,7\%$; $N = 36$. Uit de vergelijking van de resultaten van het simultaan afgenomen heparine- en EDTA-plasma (methode Passing-Bablok) blijkt een prima overeenstemming gevonden te worden (3): $NGAL_{\text{heparine}} = 1,01 \times NGAL_{\text{EDTA}} + 5,6$; 95%-range helling = $1,00 - 1,02$; 95%-range asafsnede = $1,3 - 9,0$; $R = 0,9978$; bias (heparin-EDTA) = $10,4$; 95%-range van bias = $3,3 - 17,6$. De resultaten bij de patiënten die



Figuur 1. Overzicht van NGAL uitslagen bij 192 patiënten die een hartoperatie ondergingen op het moment van opname postoperatief op de ICU (dag 0) en op de daaropvolgende ochtend (dag 1). De resultaten zijn gerelateerd aan A: geslacht ($p_{\text{dag 0}}: 0,0277$; $p_{\text{dag 1}}: 0,2217$), B: nierfunctie voorafgaand aan de operatie ($p_{\text{dag 0}}: 0,0040$; $p_{\text{dag 1}}: 0,0091$), C: afnemende nierfunctie, d.w.z. de eGFR in postoperatieve verloop daalt met $>10 \text{ ml/min}$ onder de referentiewaarde of t.o.v. de pre-operatieve eGFR pre-OK of er is CVVH-behoefte (CVVH: Continue Venovenueuze Hemodialyse) ($p_{\text{dag 0}}: <0,0001$; $p_{\text{dag 1}}: 0,0002$) en D: CVVH noodzaak in de postoperatieve fase ($p_{\text{dag 0}}: 0,0622$; $p_{\text{dag 1}}: 0,0690$).

een hartoperatie hadden ondergaan worden getoond in figuur 1. De resultaten zijn gerelateerd aan geslacht (figuur 1A, $p_{\text{dag } 0}$: 0,0277 ; $p_{\text{dag } 1}$: 0,2217), de nierfunctie (eGFR) voor de operatie (figuur 1B, $p_{\text{dag } 0}$: 0,0040 ; $p_{\text{dag } 1}$: 0,0091) en het verloop van de nierfunctie na de operatie, waarbij zowel een daling van de eGFR (> 10 ml/min onder de referentiewaarde of ten opzichte van pre-OK eGFR) als de noodzaak tot CVVH (Continue Venovenueuze Hemodialyse) als achteruitgang van de nierfunctie zijn beschouwd (figuur 1C, $p_{\text{dag } 0}$: $<0,0001$; $p_{\text{dag } 1}$: 0,0002). Tot slot is de voorspellende waarde van NGAL voor de noodzaak tot CVVH bekeken (figuur 1D, $p_{\text{dag } 0}$: 0,0622; $p_{\text{dag } 1}$: 0,0690).

Conclusies

De bepaling van NGAL is met de komst van een immunoturbidimetrische test binnen het bereik gekomen van het routinelaboratorium. De reproduceerbaarheid van de NGAL test zoals die in dit onderzoek zijn gemeten komt overeen met de gegevens zoals die in de bijsluiter van de kit zijn vermeld. In het klinisch belangrijke gebied rond de cut-off waarden voor het aantonen/uitsluiten van acute nierinsufficiëntie is deze reproduceerbaarheid als uitstekend te kwalificeren(2). Het monstermateriaal dat voor deze test door de leverancier wordt aanbevolen is EDTA-plasma. Voor de logistiek is dit monstermateriaal echter minder geschikt, omdat normaliter serum of heparineplasma voor de routinechemie wordt gebruikt. Daarom is bekeken in hoeverre heparineplasma dat routinematig voor de chemieanalyzers wordt gebruikt ook geschikt is voor de NGAL meting. Uit de goede overeenstemming van de resultaten verkregen met gelijktijdig afgenomen EDTA-plasma en heparineplasma blijkt dat ook heparineplasma zonder problemen gebruikt kan worden als alternatief voor EDTA-plasma.

NGAL is bij patiënten die een hartoperatie hebben ondergaan bekeken. Daarbij is gebleken dat de NGAL waarden die na de operatie bij binnenkomst op de ICU gemeten zijn hoger zijn dan de waarden die de volgende ochtend gemeten zijn. Bovendien lijken de NGAL

waarden die kort na de operatie zijn gemeten meer discriminerend vermogen te hebben dan de NGAL waarden die de volgende dag zijn gemeten. Bij de patiënten blijkt uit de verhouding man/vrouw (5/2), dat de vrouwen wat ondervertegenwoordigd zijn. NGAL lijkt geen significante geslachtsafhankelijke verschillen ($p = 0,0277$) te vertonen. Ook is er geen verschil in NGAL tussen de patiënten die vooraf wel of geen nierfunctiestoornissen hadden op basis van de eGFR voor de operatie. Tot slot is beoordeeld of de NGAL een voorspellende waarde heeft voor de ontwikkeling van nierfunctiestoornissen (eGFR daalt met >10 ml/min ten opzichte van de voor de leeftijd afhankelijke referentiewaarde of ten opzichte van de uitgangswaarde van de eGFR bij gestoorde nierfunctie of bij dialyse behoefte) of bij uitsluitend dialyse behoefte. Hoewel NGAL voor de groep patiënten die nierfunctiestoornissen ontwikkelt wel een significant hogere waarde heeft, lijkt voor de individuele patiënt de meting van NGAL geen indicatie voor de ontwikkeling van nierfunctiestoornissen gezien de volledige overlap met de groep patiënten die geen nierfunctiestoornissen ontwikkeld.

Concluderend is NGAL betrouwbaar turbidimetrisch te meten uitgaande van heparineplasma. Echter voor de individuele patiënt lijkt NGAL geen goede voorspeller voor de ontwikkeling van nierfunctiestoornissen.

Referenties

1. Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology*. 2010; 15: 419-428.
2. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 1012-1024.
3. Bakker AJ, Syperda H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: comparison of the use of EDTA and heparin plasma. *Clin Chem Lab Med*. 2012 (geaccepteerd voor publicatie).