

Evidencetabel Proteïnuriebepaling

Zoekvraag: Wat zijn de testeigenschappen van eiwitbepaling in de urine?

"hypertension, pregnancy-induced"[majr] AND (sensitivity and specificity[mh] OR (predictive[tw] AND value[tw]) OR diagnosis[sh] OR "reproducibility of results"[mh] OR "mass screening"[mh]) AND "proteinuria"[majr] AND (("1994"[EDat]:"2009"[EDat]) AND (Humans[Mesh]) AND (Female[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Dutch[lang]))

Opbrengst: 36 artikelen. Na selectie van titels en abstracts op relevantie bleven 12 artikelen over (zie referentielijst, art 1 t/m 12), waarvan 3 reviews. Het lezen van de referenties leverde nog een extra artikel op {Waugh¹³, J 638/id}. Deze 13 artikelen werden beoordeeld op kwaliteit en bruikbaarheid.

Geëxcludeerd werden de volgende artikelen:

Chappel, 2008 ⁵ {349/id}	geen onderzoek, maar editorial.
Kyle, 2008 ¹¹ {140/id}	onderzoekt 2 ^e test bij zwangeren die al 1+ waren getest met dipstick.
Chan, 2005 ¹ {309/id}	gaat niet over wijze waarop eiwit bepaald kan worden, maar of mate van eiwitverlies een voorspelling kan doen over slechte maternale of foetale uitkomsten
Waugh, 2005 ⁷ {351/id}	Gaat niet over wijze waarop eiwit in urine bepaald kan worden, maar of het afkappunt van 0,5 g/24uur beter klinische uitkomsten voorspelt dan het afkappunt 0,3g/24uur. Exclusie want 0,3 g/24 uur is opgenomen in definitie van deze richtlijn, in overeenstemming met richtlijn NVOG en internationale richtlijnen.
Airoldi, 2007 ³ {328/id}	is review artikel over klinische significantie van proteïnurie. Geeft achtergrond info, geen data.
Valerio, 2005 ⁸ {352/id}	Prospectief cohort. Is opgenomen in systematic review van Coté.
Schubert, 2006 ⁶ {350/id}	Vergelijkt 12 uren urine met 24 uren urine. Studie met slechts 15 inclusies.
Gangaram, 2005 ⁹ {353/id}	Vergelijkt beoordeling van de uitslag van de dipstick door verloskundige met beoordeling door een laboratorium. Beantwoordt niet de searchvraag, geeft wel achtergrondinfo.

Uiteindelijk bleven er 5 artikelen over, 2 over de testeigenschappen van de dipstick, en 3 over EKR bepaling (zie referentielijst, art. 2,4,10,12 en 13).

Gezocht werd naar mogelijkheden van het testen van urine op eiwit zowel voor screening als voor aanvullende diagnostiek. De search leverde geen bruikbare resultaten op voor een test over screening op eiwit in de urine in de zwangerschap.

Alle gevonden artikelen behandelen vooral het testen van urine op eiwit als aanvullende diagnostiek, dus nadat een stijging van de bloeddruk of hypertensie was vastgesteld.

Testeigenschappen van de dipstick.

1 ^e auteur Jaar	Type Studie	Populatie	N	Doel van de studie	Beschrijving van de test	Referentie standaard (met standaard cutoff waarde)	Uitkomst maat	Resultaten	Conclusies	Bewijs niveau
Waugh J 2004 {638/id}	Systematische review	6 prospectieve studies, 5 van deze studies uitgevoerd bij hypertensieve zwangeren. 1 studie onbekende mix van hypertensief/ongecompliceerd	230+690+ 300+150+ 197+ 171=1738	De accuraatheid schatten van de dipstick om significant eiwitverlies te voorspellen	Visuele dipstick $\geq 1+$ vs totale proteïne uitscheiding van 300 mg/24uur	24-uurs urine Significant eiwitverlies =300mg/24 uur	Se, Sp en LR	Se 0.55 (375/680) Sp 0.84 (892/1058)	Accuraatheid is matig, daarom is gebruik in de kliniek gelimiteerd. Weinig info over performance van deze diagnostische test als screening, in een ongeselecteerde populatie	A1
Waugh {354/id} 2004	Prospectieve vergelijkende studie	171 zwangeren met 'nieuwe' hypertensie. 58% nulli.	171	Vergelijken van visueel afgelezen dipstick met automatisch aflezen. Van 2 soorten dipstick: op eiwit (Multistix, Bayer) en op microalbumen /creatinine ratio. Beide testen worden bekeken tov de standaard: 24 uurs urine	Dipstick op eiwit en op EKR visueel afgelezen en automatisch aflezen met Clinitek 50.(Bayer)is analyseapparaat , duurt 1 min,geprinte uitslag)	24-uurs urine Significant eiwitverlies =300mg/24 uur	Se, Sp, PPV, NPV, LR ROCcurve	77 hadden proteinurie(45%). Visuele dipstick: Se 51%, Sp 78%. LR+ 2.27 LR- 0.653.Autom dipstick: Se 82%, Sp 81%. LR+ 4.27 LR- 0.255 (bij afkappunt 1+). Dipstick voor EKR bepaling verbetert detection rate niet (geldt zowel voor autom. als voor visueel). EKR bepaling in het lab voldeed significant meer: LR+14.6 LR- 0.069 ROC AUC: Visuele dipstick 0.67, autom dipstick 0,84. Visuele EKR dipstick 0,67, autom EKR dipstick 0,72.	Autom. dipstickbepaling is een meer accurate screeningstest dan visueel testen. Dipstick voor EKR verbetert de detectie van significant eiwitverlies niet.	B

Bespreking resultaten

Methodologische overwegingen

Van de review van Waugh¹³ zijn de search en data extractie goed uitgevoerd. Alle studies >90% follow-up(compleet voor analyse); 4 studies geblindeerd voor resultaten, 1 studie niet, 1 studie niet gerapporteerd. Alle studies voldoende rapportage over techniek. Aangezien het bij 5 van de 6 studies om hypertensieve zwangeren ging, is er sprake van relatief hoge prevalenties namelijk: 53,7,81,5,70,45; overall 39%. Info vooral verkregen uit data van zwangeren met hypertensie. Beperkte info over Se en Sp in ongeselecteerde populatie zwangeren. Alle studies gebruikten dezelfde dipstick: de Multistix van Bayer.

De studie van Waugh uit 2004 vergelijkt het visueel aflezen van de (Bayer)dipstick met automatisch aflezen van 2 soorten dipsticks: op eiwit (Multistix, Bayer) en op microalbumen/creatinine ratio. Als monster voor dipstick werd een sample van 10 cc van de bijna voltooide 24 uren urine genomen. Monster zoals in de studie genomen komt niet overeen met dagelijkse praktijk waarin dipstick op een random sample getest wordt. Cut off werd vooraf gedefinieerd. Volledige follow-up en opeenvolgende (consecutieve) inclusies. Conclusie van dit artikel: Automatische dipstickbepaling is een meer accurate screeningstest dan visueel testen. Door automatisch aflezen verbeteren de sensitiviteit en de specificiteit van de dipstick, ten opzichte van visueel aflezen. Dipstick voor EKR verbetert de detectie van significant eiwitverlies niet.

Testeigenschappen

In de review van Waugh worden de testeigenschappen van de Bayerdipstick geëvalueerd, de multistix {Waugh, 2004 638/id}. De sensitiviteit (Se) van deze dipstick is 0,55. Dat betekent dat de Bayerdipstick 55% van de zwangeren met proteïnurie identificeert. Maar het betekent ook dat 45% van de zwangeren met proteïnurie niet wordt geïdentificeerd en dus ten onrechte niet zal worden verwezen naar de tweede lijn.

De specificiteit (Sp) van de Bayer dipstick is 0,84. Dat betekent dat 84% van de zwangeren zonder proteïnurie door de test wordt aangewezen als negatief. Zestien procent van de zwangeren zonder proteïnurie krijgt ten onrechte een positieve testuitslag. Dit zijn de vals positieven die ten onrechte zullen worden verwezen naar de tweede lijn. Zij zullen waarschijnlijk later weer terug verwezen worden naar de eerste lijn.

Belangrijk is de voorspellende waarde van een diagnostische test, in dit geval de dipstick. De voorspellende waarde geeft aan welk deel van de zwangeren met een positieve testuitslag proteïnurie heeft. De voorspellende waarde hangt mede af van de prevalentie van de ziekte waarop getest wordt. Als

uitgangspunt werd een Nederlands onderzoek in een laagrisicopopulatie gebruikt, waarin ongeveer 8% van de hypertensieve nulliparae een PE ontwikkelde. {Knuist, 1998 58/id} .

Uitgaande van een sensitiviteit van 55% en een specificiteit van 84% zou in deze populatie de positief voorspellende waarde 23% zijn, en de negatief voorspellende waarde 96% (zie rekenvoorbeeld). Daarmee is de urine dipstick van Bayer een diagnostische test met een zeer matige positief voorspellende waarde.

Rekenvoorbeeld van de negatief en positief voorspellende waarde van de Bayer dipstick (sensitiviteit 55% en specificiteit 84%), bij een prevalentie van 8% Pre-eclampsie				
	Proteïnurie +	Proteïnurie -	totaal	
Dipstick +	55% (a) *80=44	16% (b)=147 Vals positief	191 (a+b)	Pos pred waarde = 23%
Dipstick -	45% (c)*80=36 Vals negatief	84% (d)=773	809 (c+d)	Neg pred waarde= 96%
	80 (a+c)	920 (b+d)	1000 (a+b+c+d)	

Wat betekent dit voor de praktijk? De hoge specificiteit van de Bayer dipstick kan geruststellen bijvoorbeeld wanneer een bloeddruk gemeten is van 140/90, zonder klachten en met een negatieve testuitslag. Het aanbevolen beleid volgens de VIL: “afwachten en de bloeddruk (RR) na 4 uur weer meten” kan gevolgd worden. In de praktijk is echter de voorspellende waarde eveneens van belang.

Conclusies

Niveau 1 De sensitiviteit van de Bayer dipstick is 55% en de specificiteit is 84%.

A1 Waugh, 2004 {638/id}

Niveau 1 De positief voorspellende waarde van de Bayer dipstick is 23%, uitgaande van een prevalentie van pre-eclampsie van 8% in een Nederlandse laagrisicopopulatie van nulliparae waarbij hypertensie werd vastgesteld. De negatief voorspellende waarde is 96%.

A1 Waugh, 2004 {638/id}

Overige overwegingen:

Routinematig testen of op indicatie?

Het belang dat gehecht wordt aan de testeigenschappen van een diagnostische test hangt samen met het gebruik waarvoor deze test bestemd is. Voor **aanvullende diagnostiek** (testen op indicatie) wil je liever een test met een hogere **sensitiviteit** en weinig vals negatieven. Je wilt liever geen ziektegevallen missen. Voor toepassing van een test als **screeningsinstrument** (routinematig bij ieder controle) in een gezonde populatie zou de voorkeur eerder uitgaan naar een test met **hogere specificiteit**. Je wilt zo min mogelijk **vals positieve uitslagen**, die onterechte verwijzingen tot gevolg hebben.

Op dit moment is het volgens de VIL aanbevolen om na het vaststellen van hypertensie de urine te controleren op eiwitverlies. Sommige praktijken controleren de urine ook bij het vaststellen van een stijging van de bloeddruk. In verschillende recente artikelen wordt aanbevolen om frequenter dan nu in de praktijk gebeurt, de urine te controleren op eiwit {Zwart /id, Schutte /id, Franx/id}. Dit omdat in het achteraf analyseren van de zorg bij eclampsie naar voren is gekomen dat in 45% van de gevallen de urine niet gecontroleerd is terwijl dit wel aangewezen was. Ook diverse richtlijnen waaronder de NICE guideline 'antenatal care' bevelen aan om bij elke prenatale controle de urine op eiwit te controleren {Nice /id}.

Een rekenvoorbeeld kan illustreren dat routinematig gebruik, bij elke prenatale controle, van de Bayerdipstick tot onnodig veel vals positieve uitkomsten kan leiden. De Sp van de Bayerdipstick is 0,84, en de kans op een vals positieve uitslag bij een eenmalige test bij een gezonde zwangere is dus 16%. Bij tienmaal routinematig testen, leert kansberekening ons dat de kans op tenminste eenmaal een vals positieve uitslag bij een gezonde zwangere veel groter is, namelijk ruim 80%! (toelichting voor de liefhebber: deze kans is hetzelfde als 1- de kans op tienmaal een terecht negatieve uitslag = $1 - (0,84)^{10} = 1 - 0,175 = 0,825$. Met andere woorden, de kans dat een gezonde zwangere bij tien routinecontroles tenminste eenmaal een vals positieve uitslag heeft is dus meer dan 82,5%.

Ook in de literatuur vonden we aanwijzingen voor het vals-positief testen, deze onderzoeken gaven wel lagere kansen dan de kans in ons rekenvoorbeeld: Uit onderzoek van Murray et al {Murray N, Homer CSE, Davis GK, Curtis J, Mangas G, Brown MA. The clinical utility of routine urinalysis in pregnancy: a

prospective study. Med J Aust 2002; 177: 477-480} blijkt dat 3.8% van de studiepopulatie (913 zwangeren) positief testen (dipstick autom. afgelezen) bij intake en 40,8% minimaal 1 keer pos testen ($\geq 1+$) op dipstick (autom. afgelezen). Een andere studie, die van Gribble et al {Gribble RK, Meier PR, Berg RL. The value of urine screening for glucose at each prenatal visit. Obstet Gyn 1995; 85: 405-410} vindt 9,8% van de 3122 zwangeren (gezonde zwangeren, eenlingzwangerschap) die minimaal 1 maal pos. testen voor eiwit ($\geq 1+$).

Vooralsnog lijkt het verstandiger om de dipstick alleen op indicatie in te zetten, dat wil zeggen wanneer de zwangere klachten heeft, de bloeddruk verhoogd is (140/90) of bij plotselinge gewichtstoename, alhoewel dit laatste lastig vast te stellen is. Deze conclusie is in overeenstemming met de huidige VII. Hierbij dient voor elke individuele cliënte rekening gehouden te worden met het aanwezig zijn van mogelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van een hypertensieve aandoening. Bij het aanwezig zijn van een of meerdere risicofactoren op het ontwikkelen van PE, kan overwogen worden frequenter de urine te controleren op eiwit.

Factoren die de uitkomst van de dipstick beïnvloeden

Diverse factoren kunnen de uitslag van de dipstick beïnvloeden. Als de dipstick automatisch beoordeeld wordt (mbv instrument, toegepast in ziekenhuizen) verbetert dit de Se en de Sp enigszins {Waugh, 2004 638/id} (minder afleesfouten). Vermenging met vaginale afscheiding of bij sterk geconcentreerde urine kan ten onrechte een positieve uitslag geven {Sibai, 1996 22/id}. {Misdraji J Nguyen PL. Urinalysis: When-and when not-to order. *Postgrad Med.* 1996 Jul; 100(1):173-6, 181-2, 185-8 *passim*} {Sibai BM. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *Amer J Ob Gyn* 1996; 3: 26-31} {Kuo VS, Koumantakis G, Gallery EDM. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 723-728}.

Welke dipstick gebruiken

Voor het controleren van de urine op eiwitverlies wordt een dipstick gebruikt. Er worden in de praktijk diverse dipsticks gebruikt waaronder de multistix, een dipstick van Bayer. Dit is de dipstick die in de review van Waugh besproken wordt. In Nederland wordt deze dipstick niet vaak gebruikt. Uit navraag bij Vermeulen blijkt dat de meeste Nederlandse verloskundigen werken met een goedkopere dipstick, door Vermeulen geïmporteerd vanuit Duitsland, en volgens Vermeulen geproduceerd in China: de Ultimed dipstick (door Vermeulen genoemd "de Chinese versie"). Deze controleert op eiwit en glucose. De Multistix van Bayer controleert daarnaast nog op een aantal aanvullende zaken, zoals pH, bloed, nitriet, leucocyten en mate van concentratie. (Prijs Ultimed € 6,95 voor 100 stuks; prijs Multistix € 35,00 voor 100 stuks). Het literatuuronderzoek leverde geen studies op naar de testeigenschappen van de Ultimed dipstick. Ook bij Vermeulen zijn de testeigenschappen van deze goedkopere dipstick niet bekend. De bijsluiter vermeldt niets over de testeigenschappen van deze dipstick. We hebben tot tweemaal toe de Duitse leverancier van deze dipsticks benaderd, maar helaas geen antwoord op onze vraag naar de testeigenschappen ontvangen.

Mening werkgroep

Ook in de werkgroep is gesproken over het testen van de urine op eiwit. De werkgroep is van mening dat er niet te terughoudend omgegaan moet worden met controleren van de urine op eiwit, ondanks de beperkte waarde van de diagnostische test. Opgemerkt wordt wel dat men zich dit goed moet realiseren! Van doorslaggevend belang in de discussie van de werkgroep waren de resultaten uit de recente artikelen die laten zien dat er onvoldoende zorg is geweest in de eerstelijns, in 40% van de gevallen van maternale sterfte veroorzaakt door een hypertensieve aandoening. De werkgroep zou geen bezwaar hebben tegen routinematig stikken vanaf een bepaalde amenorroeduur, en op indicatie bij cliënten met een hoger risicoprofiel, naast het stikken bij een hypertensie, een tensiestijging, klachten en plotselinge gewichtstoename.

Verder van belang

Het is van belang zich te realiseren dat een diagnose stellen niet alleen wordt gedaan door te testen op proteïnurie. Proteïnurie is slechts een van de klinische bevindingen die een rol spelen bij het stellen van de juiste diagnose. Het controleren van de urine op eiwit kan beschouwd worden als een aanvullende diagnostische test.

Conclusies

- Niveau 4 Routinematig controleren op proteïnurie met behulp van de Bayer dipstick leidt tot een groot aantal vals positieve uitslagen.
- Niveau 4 Vooral nog lijkt het verstandiger om de dipstick alleen op indicatie in te zetten, dat wil zeggen wanneer de zwangere klachten heeft, de bloeddruk verhoogd is (140/90) of bij plotselinge gewichtstoename
- Niveau 4 In Nederland wordt door verloskundigen vooral gebruik gemaakt van de Ultimed dipstick waarvan de testeigenschappen onbekend zijn.
- Niveau 4 De werkgroep is van mening dat er, ondanks de matige testeigenschappen van de dipstick, niet te terughoudend omgegaan moet worden met het controleren van de urine op eiwitverlies.
- Niveau 4 De werkgroep zou geen bezwaar hebben tegen routinematig stikken vanaf een bepaalde amenorroeduur, en op indicatie bij cliënten met een hoger risicoprofiel, naast het op indicatie stikken bij een hypertensie, een tensiestijging, klachten en plotselinge gewichtstoename.

Testeigenschappen van de Eiwit/Kreatinineratio

EKR is de eiwit/kreatinineratio. Bij deze bepaling wordt de verhouding (ratio) berekend tussen eiwit en kreatinine in een portie urine. Op deze manier wordt als het ware gecorrigeerd voor de mate van concentratie van de urine. Iemand met zeer geconcentreerde urine kan met gewone dipstickbepaling sneller vals positief testen (geldt bijv. voor ochtendurine). En als er sprake is van zeer laag geconcentreerde urine kan de uitslag van de dipstick negatief zijn, door de verdunning, terwijl er in wezen wel sprake is van significant eiwitverlies.

EKR wordt in Nederland veelal uitgedrukt in mg/mmol. Een EKR van 30 mg/mmol komt overeen met 300 mg eiwitverlies in 24 uren urine. De EKR kan ook in een andere eenheid weergegeven worden, namelijk mg/g (of g/g). Voor het omrekenen van EKR in mg/g naar mg/mmol dient de gevonden waarde vermenigvuldigd te worden met 0.113. Een rekenvoorbeeld: Een EKR van 30 mg/mmol komt overeen met een EKR van 265 mg/g.

We hebben in de studies gekeken naar de resultaten van de testeigenschappen bij een afkappunt van de EKR van 30 mg/mmol (komt overeen met een EKR van 265 mg/g).

1 ^e auteur, Jaar	Type Studie	Populatie	N	Doel vd studie	Beschrijving van de test	Standaard	Uitkomstmaat	Resultaten	Conclusies	Bewijsniveau
Coté 2008 {327/id}	systematische review	13 studies (prospectief/crossectioneel), 1214 zwangeren waarvan minmaal 80% zwangerschapshypertensie had	1214	review over de accuratesse van de EKR bepaling in een random portie urine als diagn. test voor het vaststellen van significante proteïnurie.	EKR bepaling bij hypertensieve zwangeren. Cut-off waarde 30 mg/mmol	24-uurs urine Significant eiwitverlies =300mg/24 uur	Gepoolde Se, Sp en LR	EKR uitgedrukt in mg/mmol. Gepoolde Se 83.6 (95%CI 77.5-89.7) Gepoolde Sp 76.3 (95%CI 72.6-80.0) Gepoolde pos. LR 3.53 (2.83-4.49) en neg. LR 0.21 (0.13-0.31)	EKR redelijk goede rule-out test om significant ($\geq 0.3g/24uur$) eiwitverlies op te sporen.	A1
Papanna 2008 {329/id}	Systematische review	7 studies (prospectief/crossectioneel), 1717 zwangeren met vermoeden op pre-eclampsie. Exclusie van studies met zwangeren met uitsluitend chron.ische hypertensie en/of DM	1717	Een uitspraak doen over de accuraatheid van de EKR uitslag om 300mg/24uurs urine te voorspellen bij zwangeren met vermoeden op PE.	EKR bepaling	24-uurs urine Significant eiwitverlies =300mg/24 uur	Se, Sp en LR van elke studie bekeken per groep. Indien mogelijk data poolen.	Methode is geen resultaat: Verdeeld in 2 groepen; groep 1: studies met gezonde zwangeren, met vermoeden op PE.(3 studies) Groep 2: Studies met zowel gezonde zwangeren als chron. zieke zwangeren: diab.mell, chr. hypertensie Er was sprake van heterogeniteit. Daarom geen meta-analyse uitgevoerd Voor EKR van 300mg/g(=33.9mg/mmol) Se 81-98% en Sp 52-99%.	EKR is geen ideale diagnostische test om de 24-uurs urine te vervangen. Maar de test zou wel als screeningstest gebruikt kunnen worden.	A1
Saikul {370/id} 2006	diagnostische test	52 zwangeren met zwangerschapshypertensie, 74 met vermoeden op milde PE, 38 met ernstige PE.	164	De diagn. accuraatheid onderzoeken van de EKR bepaling van urine in de eerste 4 uur (van 24 uur verzamelde urine).	EKR van eerste 4 uur verzamelde urine	24 uurs urine eiwitbepaling	Se, Sp, PPV, NPV, ROC curve	EKR van 0.3 geeft Se 81%, Sp 88% (0,3mg/mg=33.9mg/mmol)	EKR bepaling van 4uur verzamelde urine is een acceptabele voorspeller van significant eiwitverlies (300mg in 24 uurs urine).	B

Bespreking resultaten

Methodologische overwegingen

Twee systematische reviews zijn gevonden, een van Coté {327/id} en een van Papanna {329/id}, beide uit 2008. In beide reviews zijn de search en data-extractie goed beschreven. Opvallend is wel dat Papanna in zijn review deels dezelfde studies als Coté heeft opgenomen, maar dat ook andere studies zijn opgenomen. Ook zijn studies die Coté wel opgenomen had, door Papanna geëxcludeerd. Beide reviews hebben de exclusie van studies goed beschreven. In de review van Coté was variatie in het afkappunt toegestaan. Heterogeniteit werd statistisch getest (met de Littenberg and Moses regression method). Er was geen significante heterogeniteit, zodat de resultaten gepoold konden worden. In de review werd de follow-up niet gerapporteerd, en opgemerkt werd dat lab-onderzoek vaak niet goed beschreven werd in de studies. Resultaten Coté: Gepoolde Se 83.6 (95%CI 77.5-89.7) en Sp 76.3 (95%CI 72.6-80.0). Conclusie van deze review is dat de EKR een redelijk goede rule out test is om significant ($\geq 0.3\text{g}/24\text{uur}$) eiwitverlies op te sporen. Onder een rule out test wordt een test verstaan met een hoge sensitiviteit, om het op te sporen “ziektebeeld” uit te kunnen sluiten. Een test met een hoge sensitiviteit heeft een laag aantal vals negatieve. Negatieve testuitslag betekent in zo’n geval dan ook echt dat ziekte niet aanwezig is.

In tegenstelling tot Coté heeft Papanna geen meta-analyse uitgevoerd omdat er hier wel sprake was van heterogeniteit volgens de I^2 test. Papanna gaf er voorkeur aan om per afkappunt een uitspraak te doen. Voor deze bespreking zijn alleen de resultaten van het afkappunt 30 mg/mmol opgenomen. Prevalentie van PE varieerde bij de review van Papanna tussen de studies van 14-76 %. Voor PE werd dezelfde definitie aangehouden als in deze standaard: $RR \geq 140/90$ en sprake van proteïnurie. Voor EKR van 300mg/g (=33.9 mg/mmol) vond de review een Se 81-98% en Sp 52-99%. Conclusie van Papanna is dat de EKR geen ideale diagnostische test is om de 24-uurs urine te vervangen. Maar de test zou wel als screeningstest gebruikt kunnen worden, vanwege de hoge sensitiviteit. Hierbij noteert de auteur de opmerking dat vrijwel alle patiënten in de studies, waren opgenomen in het ziekenhuis, en dat de resultaten wellicht niet toepasbaar zijn in de eerstelijns (outpatient settings)

Als we uitgaan van de gepoolde resultaten voor de EKR bepaling uit de review van Coté, heeft de EKR bepaling een sensitiviteit (Se) van 0,84. Dat betekent dat de EKR bepaling 84% van de zwangeren met proteïnurie identificeert. Van de zwangeren met proteïnurie wordt 16% niet geïdentificeerd.

De studie van Saikul heeft als doel na te gaan of de accuraatheid van een EKR bepaling kan verbeteren indien men deze test uitvoert in gedurende 4 uur verzamelde urine, i.p.v. in een random portie urine. Gedachte hierachter is de wetenschap dat de eiwitexcretie kan variëren over de dag. Dit onderzoek gaat daarom uit van een bepaling in 4-uurs verzamelde urine om de invloed van variatie te verminderen en tot een meer accurate diagnostische test te komen. Blindering werd in de studie niet genoemd. De studie werd uitgevoerd onder zieke zwangeren, die opgenomen waren vanwege een hypertensieve

aandoening. Resultaten van dit onderzoek (Se 81%, Sp 88%) verschillen nauwelijks van resultaten uit de reviews. Over patiënten die niet opgenomen zijn, doet deze studie geen uitspraak. Niet duidelijk is of deze bepaling zinvol is om als screening toe te passen in de eerstelijns.

Ook van de EKR bepaling hebben we een rekenvoorbeeld opgenomen om de positief en negatief voorspellende waarde te beoordelen. We hebben de gepoolde resultaten van de review van Coté als uitgangspunt genomen: Se 84% en Sp 76%.

Rekenvoorbeeld van de negatief en positief voorspellende waarde van de EKR bepaling (sensitiviteit 84% en specificiteit 76%), bij een prevalentie van 8% pre-eclampsie				
	Proteïnurie +	Proteïnurie -	totaal	
EKR + (= ≥ 30 mmol/mg)	84% (a) *80=67	24% (b)=221 Vals positief	288 (a+b)	Pos pred waarde =23 %
EKR – (= < 30 mmol/mg)	16%(c)*80=13 Vals negatief	76% (d)=699	712 (c+d)	Neg pred waarde=98 %
	80 (a+c)	920 (b+d)	1000 (a+b+c+d)	

Overige overwegingen

De sensitiviteit en de specificiteit van het bepalen van de EKR om significant eiwitverlies te voorspellen, zijn beter dan de testeigenschappen van de dipstick. De Bayer dipstick heeft een Se van 55% en een Sp van 84%. De EKR bepaling heeft een Se van 84% en een Sp van 76% (gepoolde Se en Sp uit review van Coté). Toch is ook de positief voorspellende waarde (PPW) van de EKR bepaling matig te noemen. De PPW hangt af van de prevalentie van de ziekte. De PPW zal beter zijn in een populatie met een hogere prevalentie.

De EKR-bepaling is een laboratoriumbepaling, en wordt momenteel vooral in de tweedelijns zorg ingezet. De testuitslag is niet meteen bekend, bepaling van de EKR duurt ongeveer 1 tot 2 uur. Dit belet niet om de mogelijkheden van toepassing in eerstelijns te onderzoeken, wat de test kost, en of de verloskundige deze test kan aanvragen.

De NVOG concludeert in haar richtlijn “Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap” ook dat de EKR een betere voorspellende waarde heeft om proteïnurie vast te stellen of uit te sluiten dan de dipstick. De NVOG baseert dit op een artikel van Robert (Robert M, Sepandj F, Liston RM, Dooley KC.

Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 893-5). Dit artikel is opgenomen in de review van Papanna (maar niet in de review van Coté). Niet in elk Nederlands ziekenhuis wordt een EKR bepaling uitgevoerd bij het vermoeden op PE.

Een dipstick die de EKR bepaalt, en die in de eerstelijns ingezet zou kunnen worden, zou wellicht, mits met goede testeigenschappen, een optie kunnen zijn voor de toekomst. De studie van Waugh, 2004 (zie evidencetabel 1) laat zien dat een huidige beschikbare dipstick voor een EKR bepaling, niet veel beter presteert dan de Bayer dipstick op proteïnurie. Op dit moment kan het gebruik van de dipstick op EKR niet aanbevolen worden.

Conclusie

- | | |
|----------|---|
| Niveau 1 | Een EKR bepaling in het laboratorium heeft een hogere sensitiviteit (80-90%) dan de Bayer dipstick. Bepaling van een eiwit/creatinine-ratio (mg/mmol) is een betere test op proteïnurie om pre-eclampsie vast te stellen/uit te sluiten dan de dipstick. verbetert niet of nauwelijks |
| Niveau 4 | De voorspellende waarde van een EKR bepaling toegepast in een laagrisicopopulatie, is niet of nauwelijks beter dan de voorspellende waarde van de Bayer dipstick. |
| Niveau 3 | Een dipstick test om de EKR mee te bepalen verbetert de opsporing van proteïnurie niet. |

Referentielijst

1. Chan P, Brown M, Simpson J, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? *BJOG* 2005;112:280-285. {309/id}
2. Côté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, Magee LA. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):1003-6. {327/id}
3. Airoidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2007 Feb;62(2):117-24. {328/id}
4. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2008 Jul;112(1):135-44. {329/id}
5. Chappell LC, Shennan AH. Assessment of proteinuria in pregnancy. *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):968-9. {349/id}
6. Schubert FP, Abernathy MP. Alternate evaluations of proteinuria in the gravid hypertensive patient. *J Reprod Med*. 2006 Sep;51(9):709-14. {350/id}
7. Waugh J, Bell SC, Kilby MD, Lambert P, Shennan A, Halligan A. Urine protein estimation in hypertensive pregnancy: which thresholds and laboratory assay best predict clinical outcome? *Hypertens Pregnancy*. 2005;24(3):291-302. {351/id}

8. Gonsales Valério E, Lopes Ramos JG, Martins-Costa SH, Müller AL. Variation in the urinary protein/creatinine ratio at four different periods of the day in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy*. 2005;24(3):213-21. {352/id}
9. Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, Maharaj D. The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2005;24(2):117-23. {353/id}
10. Waugh JJ, Bell SC, Kilby MD, Blackwell CN, Seed P, Shennan AH, Halligan AW. Optimal bedside urinalysis for the detection of proteinuria in hypertensive pregnancy: a study of diagnostic accuracy. *BJOG*. 2005 Apr;112(4):412-7. {354/id}
11. Kyle P, Fielder J, Pullar B, Horwood L, Moore M. Comparison of methods to identify significant proteinuria in pregnancy in the outpatient setting. *BJOG* 2008;115:523-527. {140/id}
12. Saikul S, Wiriyasirivaj B, Charoenchinont P. First 4-hour urinary protein – creatinin ratio for diagnosis of significant proteinuria in preeclampsia. *J Med Assoc Thai* 2006;89 (Suppl 4):S42-6. {370/id}
13. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 769-77. {638/id}