

# La misura: confronto fra strisce reattive

Dott.ssa **Francesca Nembrini**  
Laboratorio Analisi Chimico  
Cliniche  
ASST Papa Giovanni XXIII  
Bergamo

24 Settembre 2020

# URINOLOGY

EVENTO PROMOSSO DA



## URITECH 2020

Al tempo del  
COVID



SEDE  
CONGRESSUALE  
HOTEL GALILEO  
Via Venezia, 30

**PADOVA**



LIVE STREAMING  
SU

[www.digitalurinology2020.it](http://www.digitalurinology2020.it)



# LA MALATTIA RENALE IN CIFRE-1

**700 milioni**

**persone nel mondo affette da  
malattia renale ai primi stadi.**

**1,2 milioni**

**decessi a causa di  
patologie del rene e delle  
vie urinarie.**

Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, 2020 Feb 29;

# LA MALATTIA RENALE IN CIFRE - 2



**Circa 4 milioni**

**pazienti con insufficienza renale.**

**Circa 50.000**

**pazienti in dialisi.**

**Circa 10.000**

**nuovi dializzati ogni anno.**

**40.000**

**costo euro/anno di un paziente  
dializzato.**

# I RENI SONO MUTI...MA LE URINE PARLANO!

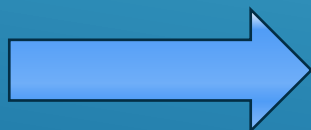


La **CREATININEMIA** è marker di  
**FUNZIONE** renale.  
La **PROTEINURIA** è marker di  
**DANNO** renale.



Il **DANNO** può  
manifestarsi

**PRIMA**



che venga  
intaccata la

**FUNZIONE** renale.

LA PROTEINURIA  
E' L'ESAME CHIAVE  
NELLA DIAGNOSI  
PRECOCE DI MRC !



**Fig.1 Gradi di rischio di mortalità ed evoluzione della MRC**

**Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category**

| Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012        |     |                                  |       | Persistent albuminuria categories<br>Description and range |   |  |
|---|-----|----------------------------------|-------|--|---|--|
|   |     |                                  |       | A1   | A2  | A3   |
|   |     |                                  |       | Normal to mildly increased<br><br><30 mg/g<br><3 mg/mmol   | Moderately increased<br><br>30-300 mg/g<br>3-30 mg/mmol | Severely increased<br><br>>300 mg/g<br>>30 mg/mmol |
| GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )<br>Description and range | G1  | Normal or high                   | ≥90   |  |   |  |
|   | G2  | Mildly decreased                 | 60-89 |  |   |  |
|   | G3a | Mildly to moderately decreased   | 45-59 |  |   |  |
|   | G3b | Moderately to severely decreased | 30-44 |  |   |  |
|   | G4  | Severely decreased               | 15-29 |  |   |  |
|   | G5  | Kidney failure                   | <15   |  |   |  |

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

- ▶ Il danno renale è rilevabile PRIMA della perdita di funzione.
- ▶ ACR tra 10 e 30 mg/g è da ritenersi lievemente patologica.

# COMPOSIZIONE DELLA PROTEINURIA



**Glomerulare**

**Albumina**

**Tubulare**

Proteine a basso PM:  
Alfa-1-microglobulina,  
Beta-2-microglobulina,

**Da sovraccarico**

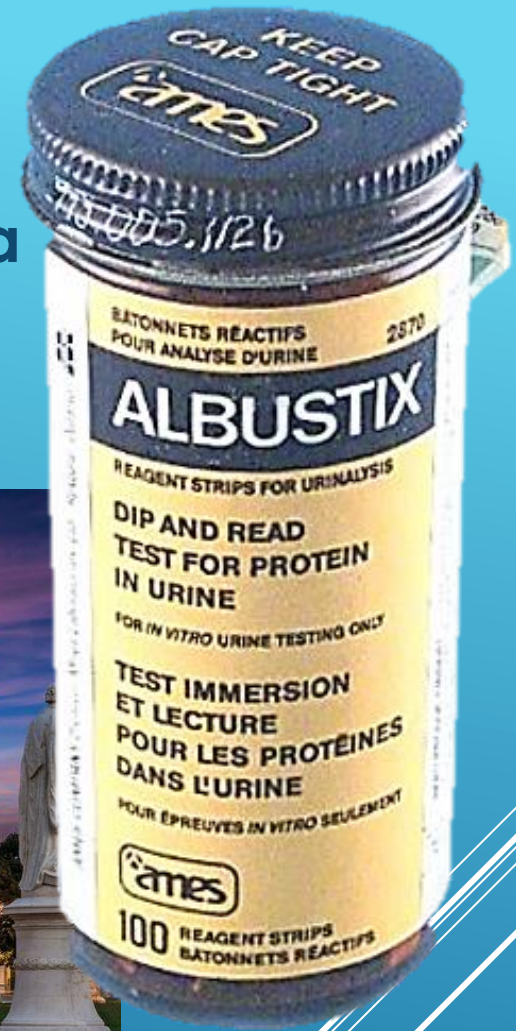
Catene leggere (BJ), lisozimi,  
mioglobina, emoglobina

**Benigna**

Glomerulare + tubulare:  
in corso di episodi febbrili,  
esercizio fisico, ortostatismo.

# Un po' di storia...

Il primo prodotto commerciale risale al 1957 ed era costituito da una singola area reattiva per la determinazione della sola **ALBUMINA.**



**MISURA DELLA PROTEINURIA**

# Oggi...

Strisce reattive multiparametriche (fino a 12 parametri) a lettura...



**manuale**



**automatizzata**





- rileva quasi esclusivamente l'albumina (pochissima sensibilità per globuline, quasi nulla per catene leggere)
- **bassa sensibilità, anche a valori di ACR > 30 mg/g;**
- interferenti: pH basico, sostanze ossidoriducibili, muco;
- **misura in valore assoluto, senza correlazione con la concentrazione del campione (FP in urine concentrate, FN in urine diluite).**

- **misura semiquantitativa;**

## **Limiti del metodo**



## Comparison of Several Methods for Semiquantitative Determination of Urinary Protein

William L. Gyure

Il dipstick è sempre stato uno strumento inadeguato per la valutazione della proteinuria!

40 anni fa...

**Table 1. Method Responses to Various Urine Proteins**

|                     | Albumin (mg/liter) |       |       |       |     |      |          |
|---------------------|--------------------|-------|-------|-------|-----|------|----------|
|                     | 0                  | 50    | 100   | 150   | 200 | 1000 | 3000     |
| Albustix            | 0                  | trace | trace | trace | +1  | +2   | +3       |
| Chemstrip           | 0                  | trace | trace | +1    | +1  | +2   | +2 to +3 |
| Sulfosalicylic Acid | 0                  | trace | +1    | +1    | +1  | +2   | +3       |

|                     | $\gamma$ -Globulin (mg/liter) |       |       |       |
|---------------------|-------------------------------|-------|-------|-------|
|                     | 0                             | 500   | 1000  | 2000  |
| Albustix            | 0                             | trace | trace | trace |
| Chemstrip           | 0                             | 0     | 0     | 0     |
| Sulfosalicylic acid | 0                             | +1    | +2    | +2    |

|                     | Bence Jones proteins (mg/liter) |     |      |
|---------------------|---------------------------------|-----|------|
|                     | 0                               | 410 | 1500 |
| Albustix            | 0                               | 0   | 0    |
| Chemstrip           | 0                               | 0   | 0    |
| Sulfosalicylic acid | 0                               | +1  | +2   |

# Dalla letteratura recente...



[PLoS One](#). 2017 Feb 2;12(2):e0171106. doi: 10.1371/journal.pone.0171106. eCollection 2017.

## Comparison of urine dipstick and albumin:creatinine ratio for chronic kidney disease screening: A population-based study.

[Park JI](#)<sup>1</sup>, [Baek H](#)<sup>1</sup>, [Kim BR](#)<sup>1</sup>, [Jung HH](#)<sup>1</sup>.

⊕ [Author information](#)

Prevalence estimates of  $ACR \geq 30$  mg/g and  $>300$  mg/g vs dipstick  $\geq$ trace and  $\geq 1+$  in adults aged  $\geq 20$  years were 7.2% and 0.9% vs 9.1% and 1.2%, respectively. For  $ACR \geq 30$  mg/g detection, the sensitivity, specificity, and positive/negative predictive values of dipstick  $\geq$ trace were 43.6%, 93.6%, 34.6%, and 95.5%, respectively. When risk categories created based on dipstick cutoffs were compared

# DIPSTICK VS ACR

# Dalla letteratura recente...



› Tokai J Exp Clin Med. 2019 Dec 20;44(4):118-123.

## Relationship between a Urine Protein-to-creatinine Ratio of 150 mg/gram Creatinine and Dipstick Grade in the Health Checkup: Substantial Number of False-negative Results for Chronic Kidney Disease

**Results:** Sensitivity, specificity, and the positive likelihood ratio to detect proteinuria of 30 mg/dL by 1+ were 90.3%, 97.8%, and 41.9, whereas 150 mg/gCr by  $\pm$  were 45.3%, 81.4%, and 2.4, respectively. Therefore, screening for 150 mg/gCr by dipstick grade  $\pm$  had a false-negative rate of 54.7% and false-negative rate was significantly higher in women (8.0%) than in men (1.7%) ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusions:** Although the dipstick assay is useful to detect clinically significant proteinuria, substantial numbers of false-negative results occur in checkups for identifying subjects with a risk of CKD.

# DIPSTICK VS PCR



# La nostra esperienza a Bergamo

|                             | CS 1200<br>(n° 69424) | ADVIA 1800<br>(n° 59495) |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------------|
| ACR >30 mg/g                | 12.6%                 | 15.4%                    |
| PCR >200 mg/g               | 14.0%                 | 13.3%                    |
| Proteine dipstick >20 mg/dL | 6,4%                  | 6.7%                     |
| SS dipstick vs ACR          | 50.9%                 | 43.3%                    |
| SP dipstick vs ACR          | 98.8%                 | 99.1%                    |
| SS dipstick vs PCR          | 45.8%                 | 50.0%                    |
| SP dipstick vs PCR          | 99.0%                 | 99.2%                    |

**Confronto tra dipstick e ACR/PCR in chimica liquida  
su 159756 campioni**



|   | CS 1200<br>(n° 69424) | ADVIA 1800<br>(n° 59495) |
|---|-----------------------|--------------------------|
| ACR >30 mg/g  | 12.6%                 | 15.4%                    |
| PCR >200 mg/g                                       | 14.0%                 | 13.3%                    |
| <b>Proteine dipstick <math>\geq 10</math> mg/dL</b> | <b>10.5%</b>          | <b>12.3%</b>             |
| SS dipstick vs ACR                                  | 83.6%                 | 69.7%                    |
| SP dipstick vs ACR                                  | 96%                   | 96.8%                    |
| SS dipstick vs PCR                                  | 75.1%                 | 80.4%                    |
| SP dipstick vs PCR                                  | 96.3%                 | 96.8%                    |

La scelta del cut-off

è

fondamentale!



## Per valori di ACR compresi tra 10 e 30 mg/g

|                                   | CS 1200<br>(n° 7468) | ADVIA 1800<br>(n° 6194) |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------------|
| ACR 10-30 mg/g                    | 7468 (10,8%)         | 6194 (10,4%)            |
| SS dipstick<br>(cut-off 20 mg/dL) | 4.5%                 | 3.3%                    |
| SS dipstick<br>(cut-off 10 mg/dL) | 11%                  | 9.4%                    |

La nostra esperienza a Bergamo

# 130 campioni consecutivi di urina del mattino con richiesta di ECMU e che rispondessero ai seguenti criteri:

- ▶  $ACR < 30 \text{ mg/g}$
- ▶  $PCR > 200 \text{ mg/g}$
- ▶ primo riscontro
- ▶ nessun'altra alterazione dei parametri dell'ECMU (i.e. IVU, ematuria, contaminazione...)

La nostra esperienza a Bergamo



sono stati sottoposti ad approfondimento mediante **immunofissazione**, con i seguenti risultati:

- ❑ **105 proteinurie TUBULARI**
- ❑ **10 proteinurie di BENCE JONES**
- ❑ **15 non confermate all'immunofissazione (interferenza?)**







## La nostra esperienza a Bergamo

|                                 | Cut off Dipstick<br>> 20 (mg/dL) | Cut off Dipstick<br>> 10 (mg/dL) |
|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>Proteinuria Tubulare</b>     | <b>16/105 (15,2%)</b>            | <b>33/105 (31,4%)</b>            |
| Proteinuria BJ                  | 1/10 (10%)                       | 2/10 (20%)                       |
| Proteinuria con<br>interferenza | 5/15 (33,3%)                     | 9/15 (60%)                       |
| <b>Totale</b>                   | <b>22/130 (17%)</b>              | <b>44/130 (34%)</b>              |

# CONFRONTO CON IL DIPSTICK



# A prospective study of the impact of automated dipstick urinalysis on the diagnosis of preeclampsia

Lorna K Phelan<sup>1</sup>, Mark A Brown, Gregory K Davis, George Mangos



## PROTEINURIA IN GRAVIDANZA

**Results:** False positive dipstick tests ranged from 7% at 3 + level to 71% at 1 + proteinuria level while false negative rates were 7% for "nil" and 14% for "trace" proteinuria, 9% overall. Accepting the dipstick proteinuria result at face value led to an incorrect diagnosis of preeclampsia or gestational hypertension in 85 (50%) women. Dipstick proteinuria was significantly more likely to be correct (true positive/true negative) if diastolic blood pressure was elevated > 90 mmHg ( $p = 0.032$ ) and in the

# PROTEINURIA NEL BAMBINO



Dosando quasi esclusivamente l'albumina, **il dipstick risulta inadeguato nel bambino**, dove si manifestano con più frequenza **patologie tubulari** rispetto alle glomerulari.

# Esame fisico, chimico e morfologico delle urine proposta di linee guida per la fase analitica del Gruppo Intersocietario Analisi delle Urine (GIAU)

2015



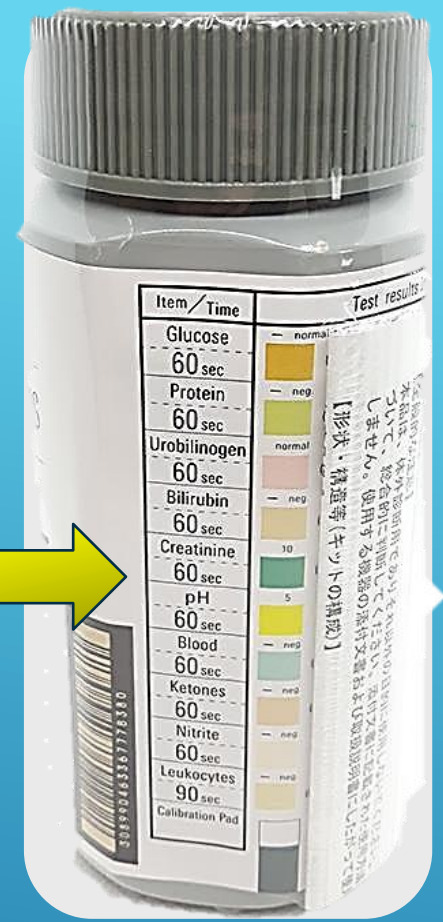
Per il Gruppo Intersocietario Analisi delle Urine: Fabio Manoni<sup>1</sup>, Gianluca Gessori<sup>2</sup>, Giovanni Battista Fogazzi<sup>3</sup>, Maria Grazia Alessio<sup>4</sup>, Alberta Caleffi<sup>5</sup>, Giovanni Gambaro<sup>6</sup>, Maria Grazia Epifani<sup>6</sup>, Barbara Pieretti<sup>7</sup>, Angelo Perego<sup>7</sup>, Cosimo Ottomano<sup>8</sup>, Graziella Sacconi<sup>9</sup>, Sara Valverde<sup>10</sup>, Sandra Secchiero<sup>11</sup>

## Raccomandazioni:

- È fortemente raccomandata la determinazione dell' albumina nelle urine. Nei bambini, è fortemente raccomandata la determinazione delle proteine totali. In entrambi i casi, è raccomandato l'utilizzo di metodi quantitativi, a elevata sensibilità e specificità, che non risentano della influenza del pH e il cui valore venga normalizzato in funzione della concentrazione delle urine (rapporto albumina/creatinina o proteine/creatinina). La rilevazione della proteinuria con il dipstick dovrebbe essere limitata alle sole situazioni di indisponibilità di strumentazione idonea all'analisi in chimica liquida.

Per migliorare la  
sensibilità  
contenendo i costi...

NUOVO  
DIPSTICK  
ACR/PCR



| Item/Time              | Test results |
|------------------------|--------------|
| Glucose<br>60 sec      | — normal     |
| Protein<br>60 sec      | — neg        |
| Urobilinogen<br>60 sec | normal       |
| Bilirubin<br>60 sec    | — neg        |
| Creatinine<br>60 sec   | 10           |
| pH<br>60 sec           | 5            |
| Blood<br>60 sec        | — neg        |
| Ketones<br>60 sec      | — neg        |
| Nitrite<br>60 sec      | — neg        |
| Leukocytes<br>90 sec   | — neg        |
| Calibration Pad        |              |



# La letteratura....

Clin Nephrol. 1999 Apr;51(4):220-7.

## Performance of a reagent strip device for quantitation of the urine albumin: creatinine ratio in a point of care setting.

Parsons M<sup>1</sup>, Newman DJ, Pugia M, Newall RG, Price CP.

### ⊕ Author information

#### Abstract

**AIM:** We have evaluated the performance of a reagent strip (Clinitek, Bayer plc, Newbury) incorporating a novel dip and read device for the quantitation of the albumin: creatinine ratio together with their individual concentrations in urine.

block. When considering the albumin: creatinine ratio with a cut off of  $< 30$  mg/g the Clinitek gave a sensitivity of 76.3% with a specificity of 89.1% and a positive predictive value of 89.7%.

Per valori di  $ACR \geq 30$  mg/g

SS 76,3%

SP 89,1%



# La nostra esperienza a Bergamo

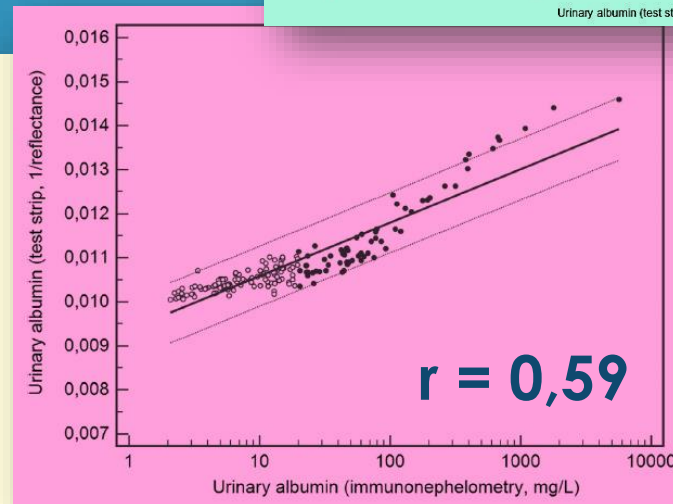
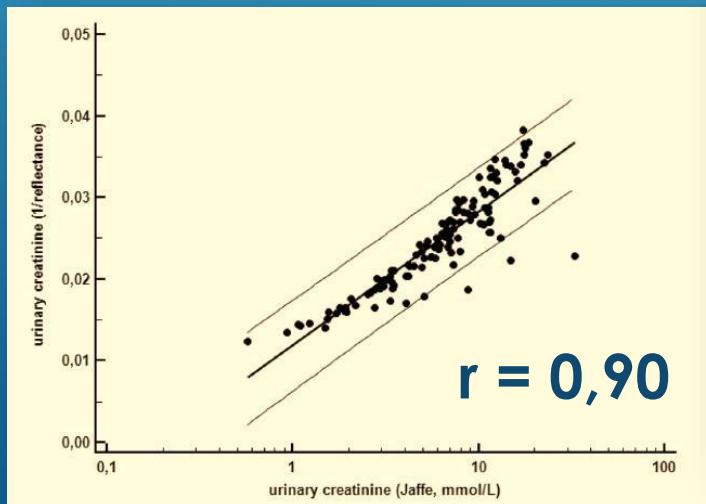
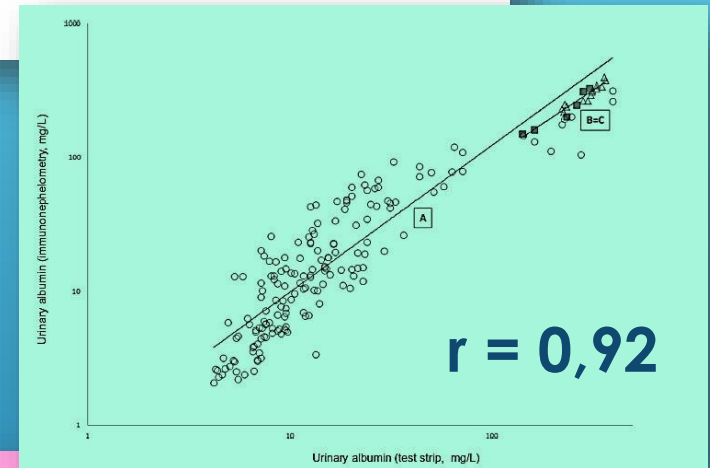
|        |     | DIRUI 1200        | SS (%) | SP (%) |
|--------|-----|-------------------|--------|--------|
| Arkray | ACR | vs ACR > 30 mg/g  | 78.4   | 88.8   |
|        |     | vs ACR > 10 mg/g  | 64.0   | 94.0   |
| Eiken  | ACR | vs ACR > 30 mg/g  | 90.9   | 86.4   |
|        |     | vs ACR > 10 mg/g  | 82.7   | 92.1   |
|        | PCR | vs PCR > 200 mg/g | 82.0   | 91.5   |

Confronto ACR/PCR su dipstick e in chimica liquida  
(250 campioni)

# Sensitive albuminuria analysis using dye-binding based test strips

Joris R Delanghe <sup>1</sup>, Jonas Himpe <sup>2</sup>, Naomi De Cock <sup>2</sup>, Sigurd Delanghe <sup>3</sup>, Kevin De Herde <sup>2</sup>, Veronique Stove <sup>2</sup>, Marijn M Speeckaert <sup>3</sup>

Mediante lettore automatizzato  
con tecnologia CMOS,  
**LOD= 5 mg/L** per l'albumina.





# Indagine stato dell'arte oggi

Dal questionario conoscitivo somministrato a tutti i laboratori italiani nel 2019.

Nell'ECMU utilizzate il rapporto Albumina/Creatinina?

|              |     |       |
|--------------|-----|-------|
| SI           | 44  | 15.5% |
| NO           | 240 | 84.5% |
| Risp. totali | 284 | 100%  |

**553 risposte** (288 da soci SIBioC e 265 da soci SIPMeL)

Se si, specificare il metodo...

|                 |    |       |
|-----------------|----|-------|
| Chimica liquida | 21 | 47.7% |
| Dipstick        | 23 | 52.3% |
| Risp. totali    | 44 | 100%  |



#nonvamtobene



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!