

Foutief verlaagde kreatinineconcentratie door interferentie van dobutamine

K. van den HURK¹, G.H.M. PONJEE², N.F. SCHROTEN³, M. TRESKES¹ en M.M.L. DECKERS¹

Een 65-jarige vrouw werd opgenomen op de CCU van ons ziekenhuis vanwege hartfalen. Gedurende haar opname had zij een verhoogde kreatinineconcentratie variërend van 88-209 $\mu\text{mol/l}$ (ref: 45-84 $\mu\text{mol/l}$). Dit correspondeerde met een eGFR (CKD-EPI) van 21-59 ml/min/1,73 m² (ref: > 90 ml/min/1,73 m²). Onverwacht toonde zij een sterke verbetering van haar nierfunctie, haar eGFR steeg in 24 uur tijd van 48 naar 97 ml/min/1,73 m² (Tabel 1). Deze verbetering was echter niet gerelateerd aan klinische vooruitgang. Analytisch gezien waren er geen redenen om deze uitslag te verwerpen. Pre-analytische factoren waren aanwezig die deze discrepantie wel zouden kunnen verklaren. Het bloed werd afgenomen uit een dubbel-lumen perifeer ingebrachte centrale katheter (PICC-lijn) met dobutamine (infusconcentratie van 5 mg/ml) en ciprofloxacine (infusconcentratie 2 mg/ml) infusie. Significante verdunning kon op basis van overige uitslagen als oorzaak worden uitgesloten (Tabel 1). Opvallend was echter dat de kreatinineconcentratie in een herhaalde veneuze afname onveranderd verhoogd was (Tabel 1). Bijmenging van infuusvloeistof uit de katheter zou de oorzaak kunnen zijn van negatieve interferentie in de kreatinine-assay. Interferentie door dobutamine en/of ciprofloxacine stond echter niet vermeld in de bijsluiters van de kreatininetest (CREP2, Cobas 6000, Roche Diagnostics). Het is beschreven dat dobutamine kan interfereren in de enzymatische kreatinine-assay en overige peroxidase-gemedieerde (Trinder) reacties (1, 2). De Trinder-reactie is de peroxidase-gemedieerde omzetting van 4-aminophenozone in een gekleurd (quinonimine) substraat in de aanwezigheid van waterstofperoxide (H₂O₂). Interferentie van dobutamine in de Trinder-reactie leidt tot depletie van H₂O₂ en verminderde omzetting van substraat (3). Dit resulteert in een foutieve verlaging van de kreatinineconcentratie. Deze studie had tot doel om de mate van interferentie van dobutamine op kreatinine en andere Trinder-gebaseerde testuitslagen bij bloedafname uit de katheter nader te onderzoeken.

Methoden

Dobutamine hydrochloride (Centrafarm, 12,5 mg/ml) werd verdund met 0,9% NaCl (B. Braun) tot een oplossing met een eindconcentratie van 5 mg/ml. Plasmamonsters (Li-heparine) werden gepoold voor

het verkrijgen van een kreatinine-eindconcentratie van ~100 $\mu\text{mol/l}$ en ~300 $\mu\text{mol/l}$. Tevens werden fluoride-plasmamonsters gepoold voor het verkrijgen van een eindconcentratie lactaat van 1,7 mmol/l. Ieder gepoold plasmamonster werd gespiked met 100 $\mu\text{g/ml}$ dobutamine of als controle hetzelfde volume 0,9% NaCl. Vervolgens werd het dobutamine-arme plasma aan het dobutamine-rijke plasma toegevoegd in een verhouding van 4:0 - 3:1 - 2:2 - 1:3 - 0:4. De kreatinineconcentratie (CREA2) uit de 100 $\mu\text{mol/l}$ en 300 $\mu\text{mol/l}$ kreatinine plasmamonsters werd bepaald op tijdstip 0, 4, 24 en 48 uur. Het lactaat (LACT2) werd bepaald op tijdstip 0 uur. Uit de 300 $\mu\text{mol/l}$ kreatinine plasmamonsters werden tevens de triglyceriden (TRIGL), urinezuur (UA2) en cholesterol (CHOL2) concentratie bepaald op tijdstip 0. Alle metingen werden uitgevoerd op de Cobas 6000 (Roche Diagnostics).

Resultaten

Dobutamine interferentie in de enzymatische kreatinine-assay

Het toevoegen van dobutamine aan plasma leidde tot een sterke dosis-afhankelijke afname van de kreatinineconcentratie (Figuur 1A). Een halvering van de kreatinineconcentratie, de mate van interferentie zoals gemeten bij onze patiënt, trad op bij de aanwezigheid van circa 25 $\mu\text{g/ml}$ dobutamine bij een kreatinineconcentratie van 100 $\mu\text{mol/l}$ en 50 $\mu\text{g/ml}$ dobutamine bij een kreatinineconcentratie van 300 $\mu\text{mol/l}$. Dit komt overeen met 0,5-1% bijmenging van 5 mg/ml dobutamine bevattende infuusvloeistof. De interferentie was *in-vitro* nagenoeg stabiel in de tijd (data niet getoond).

Tabel 1. Laboratoriumuitslagen

	Eenheid	Referentiewaarden	Veneus	PICC-lijn	Veneus
			23-9-'15 10:48u	24-9-'15 06:00u	24-9-'15 08:32u
<i>Hematologie</i>					
Hb	mmol/l	7,5 - 10,0	-	6,1	6,4
MCV	fl	80 - 100	-	80	80
Leukocyten	E09/l	4,0 - 10,0	-	10,1	10,2
Trombocyten	E09/l	150 - 400	-	157	158
<i>Chemie</i>					
Natrium	mmol/l	135 - 147	129	127	126
Kalium	mmol/l	3,5 - 5,0	3,0	3,4	3,6
Kreatinine	$\mu\text{mol/l}$	45 - 84	105	50	101
eGFR (CKD-EPI)	ml/min/1,73m ²	>90	48	97	50
Ureum	mmol/l	2,1 - 7,1	11,5	10,5	10,7
CRP	mg/l	< 10	206	180	192

Klinisch Laboratorium¹, Ziekenhuisfarmacie² en Interne Geneeskunde³, OLVG, locatie West, Amsterdam

E-mail: k.vandenhurk@olv.nl

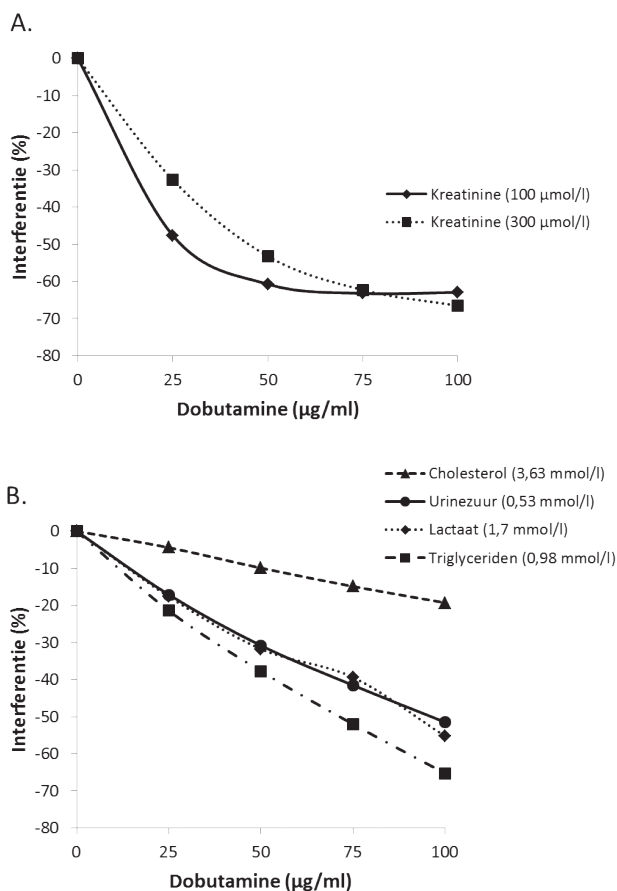
Dobutamine interferentie in overige Trinder-gebaseerde testen

Naast de enzymatische kreatinine-assay worden onder meer de concentratie cholesterol, urinezuur, triglyceriden en lactaat bepaald met behulp van een Trinder-reactie. Dobutamine veroorzaakt een negatieve interferentie in deze bepalingen (Figuur 1B). Eén procent bijmenging van 5 mg/ml dobutamine bevattende infuusvloeistof (50 µg/ml) resulteerde in een verlaging variërend van 10-38%. In tegenstelling tot de interferentie in de kreatinine-assay was de interferentie in deze bepalingen recht evenredig met de concentratie dobutamine; in het onderzochte concentratiebereik werd dus geen maximale interferentie gemeten.

Discussie en conclusie

Dobutamine veroorzaakt snel flebitis en wordt daarom bij voorkeur toegediend over een centrale lijn, zoals een PICC-lijn. Omwille van patiëntvriendelijkheid wordt de toegang ook gebruikt voor bloedafname voor laboratoriumonderzoek. Bloedafname uit een katheter waarover ook dobutamine wordt gegeven, kan leiden tot foutief verlaagde uitslagen van Trinder-gebaseerde testen zoals kreatinine.

Onze studie toont aan dat 0,5-1% bijmenging van 5 mg/ml dobutamine infuusvloeistof in een bloedmonster leidt tot een halvering van de kreatinineconcentratie.



Figuur 1. Effect van dobutamine op de enzymatische kreatinine-assay (A) en overige Trinder-gebaseerde testen; triglyceriden, cholesterol, urinezuur en lactaat (B). Alle bepalingen zijn uitgevoerd op de Cobas 6000 (Roche Diagnostics). Een dobutamine concentratie van 0-100 µg/ml komt overeen met 0-2% infuusbijmenging (infuusvloeistof bevat 5 mg/ml dobutamine).

Deze daling is in overeenstemming met de beschreven casus en is eerder beschreven in de literatuur (1). Saenger *et al.* rapporteerde dat de interferentie met dobutamine instabiel is en dat kreatinine-uitslagen binnen 48 uur normaliseren (2). Uit onze studie bleek echter dat de interferentie in het bloedmonster stabiel was. Dobutamine ontleedt door oxidatie en onder invloed van licht (4). Onze monsters werden in het donker opgeslagen, wat mogelijk niet het geval was bij de studie van Saenger *et al.* (2). Ook met andere Trinder-gemedieerde testen werd een interferentie van dobutamine waargenomen, hetzij in minder sterke mate. Dit kan mogelijk worden verklaard door de mate van H₂O₂ vorming in de reactie. Cholesterol is in plasma in een relatief hoge concentratie aanwezig. Hierdoor zal in deze reactie meer H₂O₂ gevormd worden waardoor het negatieve effect van dobutamine kleiner wordt. In de bijsluiters van klinisch chemische testen van Roche Diagnostics worden enkel interferenties van medicamenten met een normale therapeutische dosis gerapporteerd. Interferenties bij bloedafname uit de katheter veroorzaakt door bijmenging van het medicament in het monster kunnen hierdoor gemist worden. Naast dobutamine is het beschreven dat overige catecholamines, dopamine, adrenaline en noradrenaline, tevens interfereren in Trinder-reacties (2, 3, 5). Onverwachte uitslagen bij patiënten die met deze medicijnen behandeld worden dienen altijd hiervoor onderzocht te worden. Een nauwe samenwerking tussen de medisch specialist en het klinisch chemisch laboratorium is daarbij van belang voor de juiste interpretatie van laboratoriumuitslagen. Samenvattend dient bij patiënten met dobutamine (en overige catecholamine) infusie het bloed via een standaard venapunctie afgenomen te worden om interferentie met peroxidase-gemedieerde (Trinder) reacties in klinisch chemische testen te voorkomen. Een goed omschreven protocol en intercollegiaal overleg over de valkuilen bij bloedafname uit de PICC-lijn achten wij raadzaam. Daarnaast adviseren wij signalering via het EPD/LIS en een waarschuwing in de bijsluiters van de Trinder-gebaseerde testen.

Referenties

1. Daly TM, Kempe KC, Scott MG. "Bouncing" creatinine levels. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1749-1750.
2. Saenger AK, Lockwood C, Snozek CL, Milz TC, Karon BS, Scott MG, Jaffe AS. Catecholamine interference in enzymatic creatinine assays. *Clin Chem.* 2009; 55: 1732-1736.
3. Karon BS, Daly TM, Scott MG. Mechanisms of dopamine and dobutamine interference in biochemical tests that use peroxide and peroxidase to generate chromophore. *Clin Chem.* 1998; 44: 155-160.
4. Patel N, Taki M, Tunstell P, Forsey P, Forbes B. Stability of dobutamine 500 mg in 50 ml syringes prepared using a Central Intravenous Additive Service. *EJHP.* 2012; 19: 52-56.
5. Koprowicz KT, Ooi DS, Donnelly JG. Influence of dopamine on peroxidase-based assays. *Clin Chem.* 1996; 42: 1502.