



Zin en onzin van de gecorrigeerde anion gap voor albumine

Thomas Pilate
1^{ste} jaar ASO klinische biologie
Jessa ziekenhuis, Hasselt
Promotor: Prof. Apr. P. Declercq

Waarom?

Beste collega's

Wil er iemand antwoorden op de onderstaande vragen van collega Koen Stas (nefrologie)

"Afgelopen maandagavond heb ik een voordracht gehouden voor de assistenten over zuur-base, en daar werden enkel vragen gesteld:

- welke aniongap krijgen we aangeleverd: met of zonder Kalium?*
- is deze aniongap gecorrigeerd voor serumalbumine?*
- kunnen we d-lactaat bepalen?*
- kunnen we 5-oxoproline bepalen?*

goede morgen

Koen"

Waarom?

Beste collega's

Wil er iemand antwoorden op de onderstaande vragen van collega Koen Stas (nefrologie)

"Afgelopen maandagavond heb ik een voordracht gehouden voor de assistenten over zuur-base, en daar werden enkel vragen gesteld:

- welke aniongap krijgen we aangeleverd: met of zonder Kalium?

- is deze aniongap gecorrigeerd voor serumalbumine?

- kunnen we d lactaat bepalen?

- kunnen we 5-oxoprolin bepalen?

goede morgen

Koen"

Anion gap

- $AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ (mmol/L)
- Zuur-base verstoringen
- Differentiaaldiagnose metabole acidose:
pH < 7,35 en $[HCO_3^-] < 24$ mmol/L
- Acidose met normale anion gap: hyperchloremische acidose
- Acidose met verhoogde anion gap: toename anionen, exc. chloor → “ongemeten anionen”

Normale anion gap acidose

- Verlies HCO_3^- met stijging van $\text{Cl}^- \rightarrow$ elektroneutraliteit bewaard \rightarrow "hyperchloremische acidose"
- Gastro-intestinaal verlies van HCO_3^- :
 - Diarree
 - Fistels
- Renaal verlies van HCO_3^- :
 - RTA

High anion gap acidose

- Overproductie van zuren:
 - L-lactaatacidose:
 - Hypoxie
 - Medicatie: o.a. metformine en isoniazide
 - Intoxicatie: salicylaten, ethyleenglycol, propyleenglycol, methanol, toluen en paraldehyde
 - Ketoacidose: diabetes
 - D-lactaatacidose: short bowel syndroom
- Excretie↓ van zuren: gevorderd nierfalen
- Massieve cellysis: rhabdomyolyse

Anion gap

- Gevoelige parameter voor hyperlactatemie?
- Studie bij 498 IZ patiënten: AG & lactaat
- Bovengrens anion gap: 14 mmol/L

Table 2 Sensitivity, specificity, and positive *PPV* and negative *NPV* predictive values of an elevated anion gap as an indicator of hyperlactatemia for different lactate concentration threshold values. Results are proportions (95% CI)

	Threshold lactate concentration (mmol/l)		
	2.5	5	10
Sensitivity (%)	44 (38 to 50)	67 (58 to 75)	93 (78 to 98)
Specificity (%)	91 (87 to 94)	83 (79 to 87)	76 (72 to 80)
PPV (%)	86 (79 to 90)	53 (44 to 61)	20 (14 to 27)
NPV (%)	58 (53 to 63)	90 (86 to 93)	99 (98 to 100)

- Specificiteit >>> sensitiviteit

Levrant J et al. Reliability of anion gap as an indicator of blood lactate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997

Meetonzekerheid anion gap

$$AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-] \text{ (mmol/L)}$$

Ion	Gemiddelde (mmol/L)	Between run CV (%)	SD (mmol/L)
Natrium	141	0,89	1,25
Kalium	4,0	0,98	0,04
Chloor	105	0,91	0,96
Bicarbonaat	25	3,56	0,89

Totale SD anion gap = $\sqrt{(1,25^2 + 0,04^2 + 0,96^2 + 0,89^2)} = 1,81$

Bij AG van 12 mmol/L: CV = 15%

95% range: 8,4 mmol/L (-2 SD) tot 15,6 mmol/L (+2 SD)

Anion gap

- $AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ (mmol/L)
- Equivalentie: maat voor het aantal ionische ladingen
- mEq: mmol x lading
 - Monovalente ionen: 1 mmol/L = 1 mEq/L
 - Divalente ionen: 1 mmol/L = 2 mEq/L
- $AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ (mEq/L)

Anion gap

- $AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ (mEq/L)
- Principe van elektroneutraliteit
- $[Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] = [Cl^-] + [HCO_3^-] + [Albumine^{z-}] + [Ongemeten\ anionen^{z-}]$ (mEq/L)
- $AG = [Albumine^{z-}] + [Ongemeten\ anionen^{z-}] - [Ca^{2+}] - [Mg^{2+}]$ (mEq/L)

Anion gap

- $AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ (mEq/L)
- Principe van elektroneutraliteit
- $[Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] = [Cl^-] + [HCO_3^-] + [Albumine^{z-}] + [Ongemeten\ anionen^{z-}]$ (mEq/L)
- $AG = [Albumine^{z-}] + [Ongemeten\ anionen^{z-}] - [Ca^{2+}] - [Mg^{2+}]$ (mEq/L)
- Hypoalbuminemie → anion gap ↓

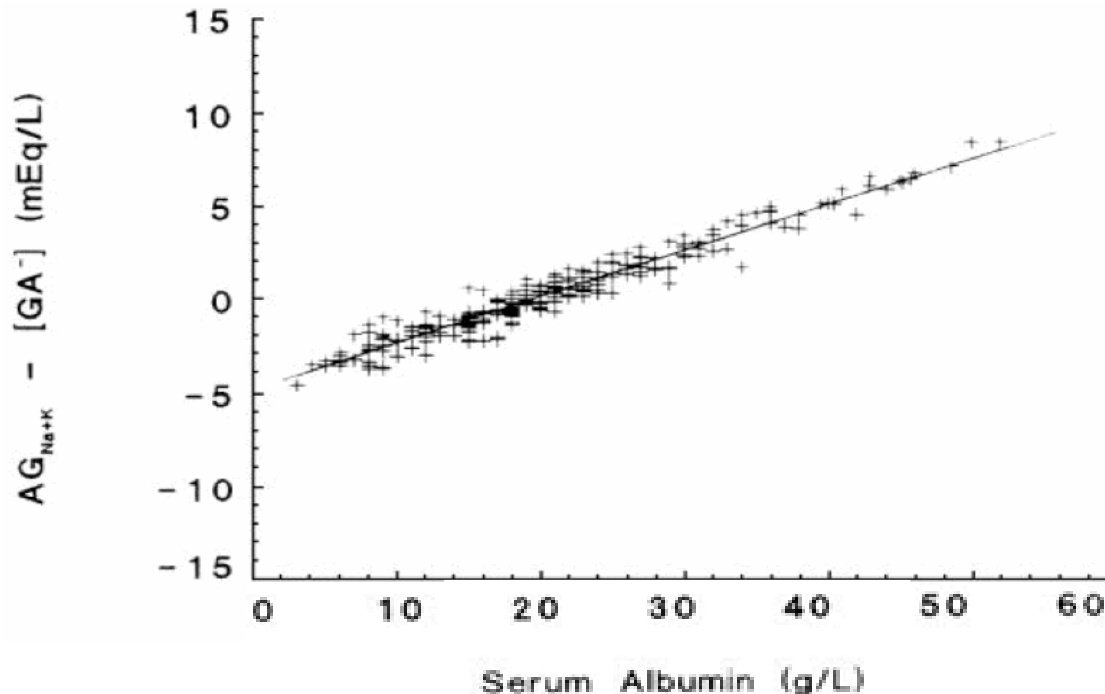
Figge 1998



- AG correctiefactor voor de albuminemie
- Studie bij 152 kritisch zieke patiënten
- Simultane bepaling elektrolyten, albumine & pH

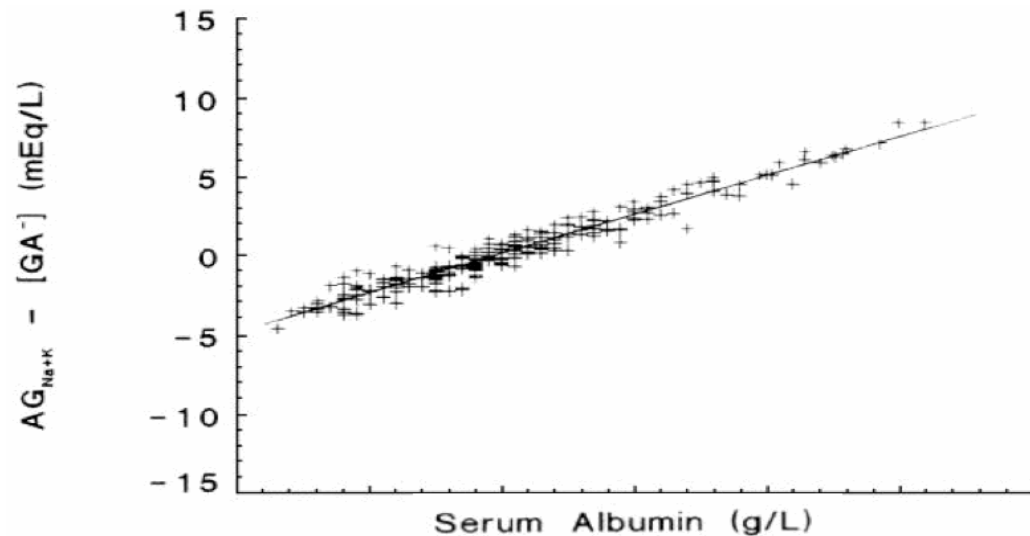
Figge 1998

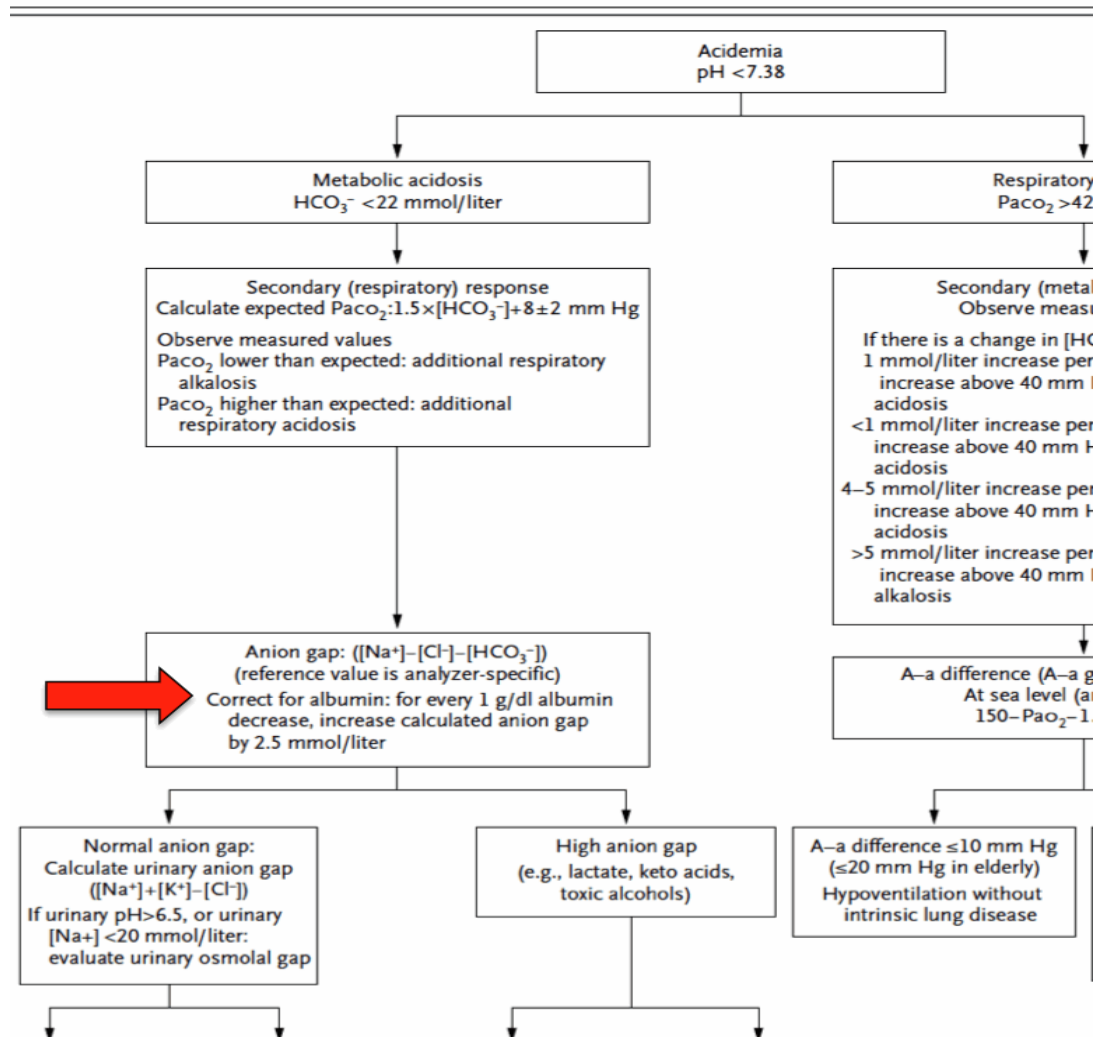
- X-as: albuminemie (g/L)
- Y-as: verschil tussen AG & equivalentie van de "ongemeten anionen" (mEq/L)



Figge 1998

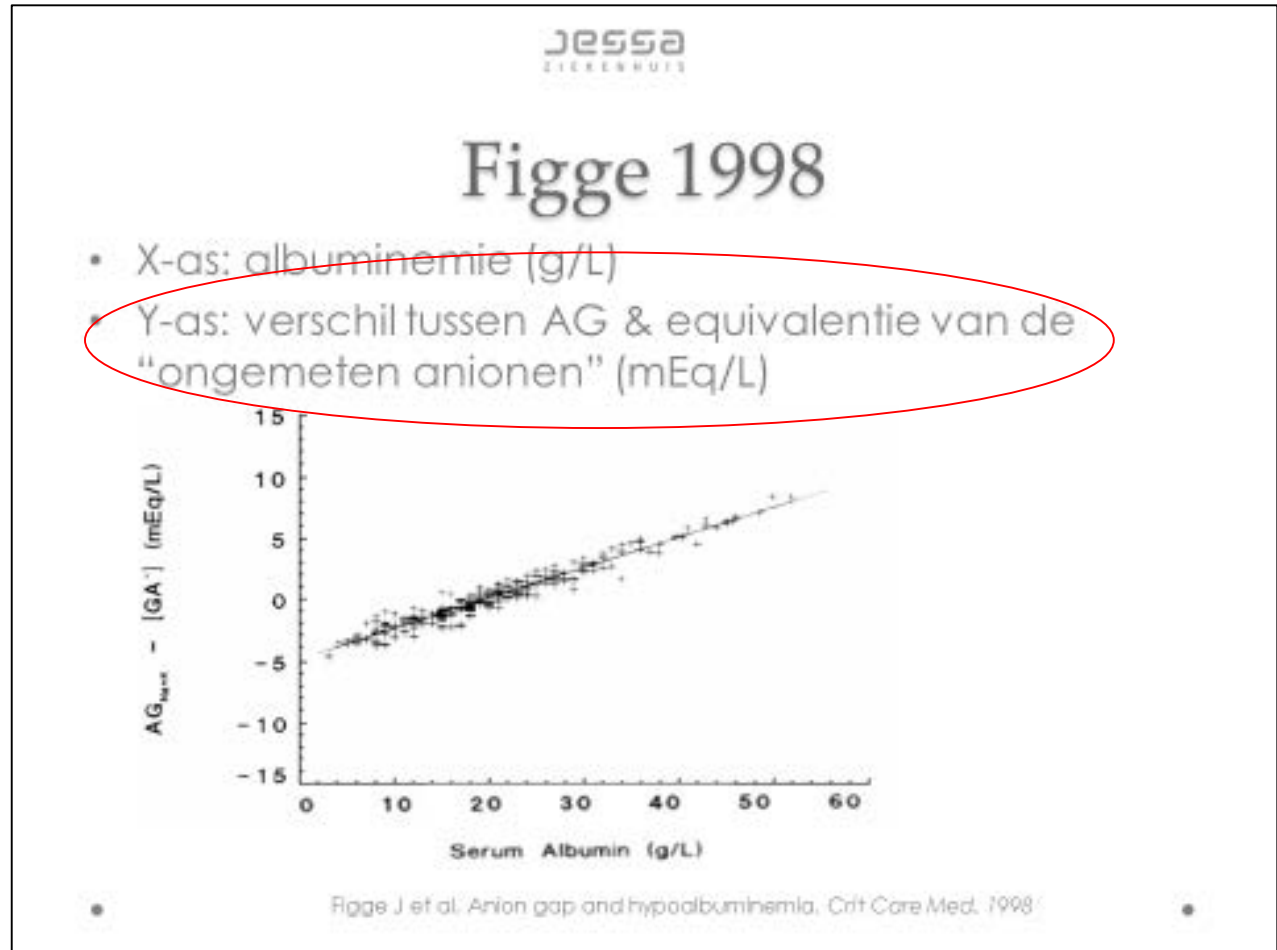
- Sterke correlatie: $r = 0,97$
- Correctiefactor gebaseerd op helling curve: 0,25
- Corrected AG = $AG + 0,25 \times (40 - [\text{Albumine in g/L}])$
- Vaak geciteerd
 - NEJM
 - UpToDate
 - ...





Figge 1998

- Maar...

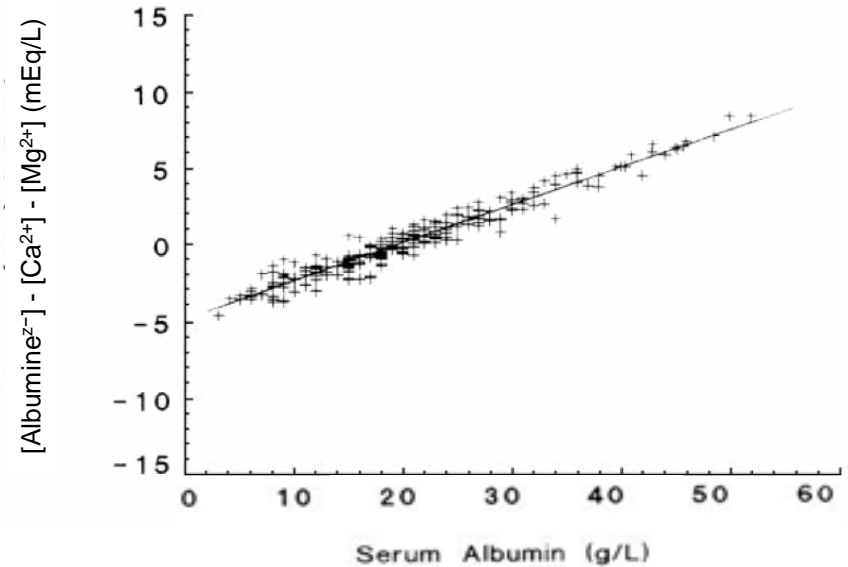
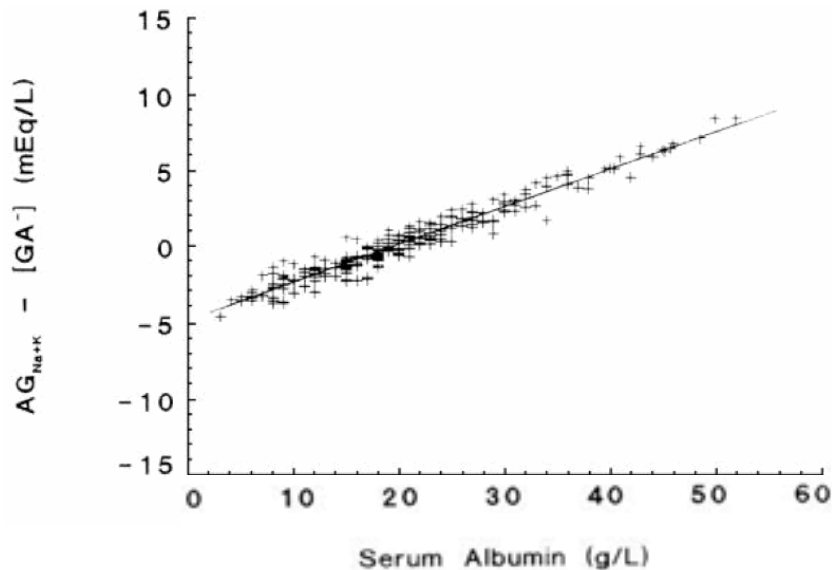


Figge 1998

- Maar... verschil tussen anion gap & equivalentie van de "ongemeten anionen"???
- $AG + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] = [Albumine^{z-}] + [Ongemeten\ anionen^{z-}]$ (mEq/L)
- $AG - [Ongemeten\ anionen^{z-}] = [Albumine^{z-}] - [Ca^{2+}] - [Mg^{2+}]$ (mEq/L)

Figge 1998

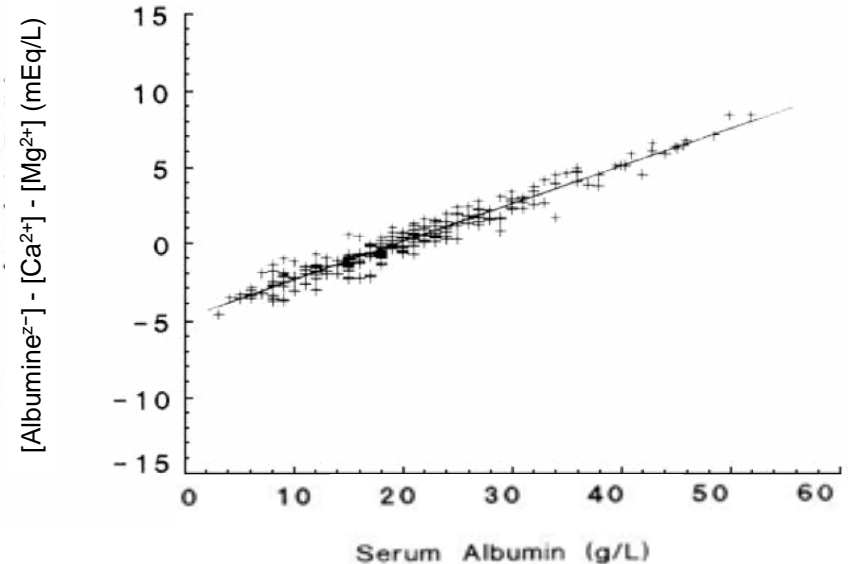
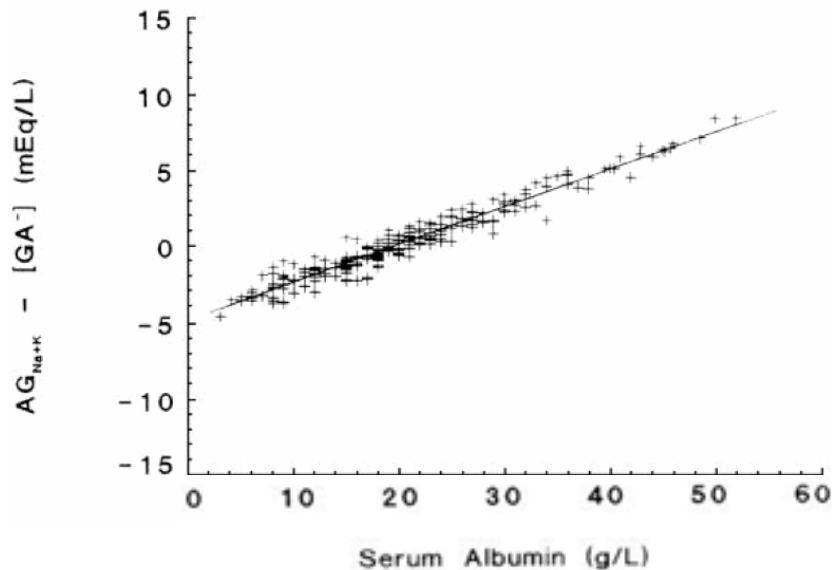
$AG - [Ongemeten\ anionen^{z-}] = [Albumine^{z-}] - [Ca^{2+}] - [Mg^{2+}]$ (mEq/L)



$[Albumine^{z-}]$ (mEq/L) = [Albumine in g/L] x (0,1204 x pH - 0,625)

Figge 1998

$AG - [\text{Ongemeten anionen}^{z-}] = [\text{Albumine}^{z-}] - [\text{Ca}^{2+}] - [\text{Mg}^{2+}] \text{ (mEq/L)}$



$[\text{Albumine}^{z-}] \text{ (mEq/L)} = [\text{Albumine in g/L}] \times (0,1204 \times \text{pH} - 0,625)$

Bij pH 7,35: $[\text{Albumine}^{z-}] \text{ (mEq/L)} = [\text{Albumine in g/L}] \times 0,25$

Literatuuroverzicht

- Lineaire regressieanalyse anion gap t.o.v. albumine
 - Carvounis 2000
 - Feldman 2005
 - Dinh 2006
- Test performantie gecorrigeerde anion gap
 - Dinh 2006

Literatuuroverzicht

- **Lineaire regressieanalyse anion gap t.o.v. albumine**
 - Carvounis 2000
 - Feldman 2005
 - Dinh 2006
- **Test performantie gecorrigeerde anion gap**
 - Dinh 2006

Gecorrigeerde anion gap

- Carvounis 2000

- 432 labo's van IZ patiënten
- Lineaire regressie: AG t.o.v. albumine
- Zwakke correlatie: $r = 0,11$
- Correctiefactor afhankelijk van $[\text{HCO}_3^-]$
- Bij normale $[\text{HCO}_3^-]$: $\text{cAG} = \text{AG} + 0,15 \times (40 - [\text{Albumine in g/L}])$

Table 2. Correlation between Δ (albumin) and Δ anion gap

	Low tCO ₂	Normal tCO ₂	High tCO ₂
Anion gap =	$19 - 1.89 \times \Delta$ (albumin)	$10.6 - 1.46 \times \Delta$ (albumin)	$8.7 - 1.47 \times \Delta$ (albumin)
r (correlation)	0.26 (g/dL)	0.39 (g/dL)	0.37 (g/dL)
r ² (predictability)	0.07	0.15	0.14
p	<0.05	<0.001	<0.001

Gecorrigeerde anion gap

- **Feldman 2005**
 - 5328 labo's van gehospitaliseerde patiënten
 - Lineaire regressie: AG t.o.v. albumine
 - Correlatie: $r = 0,48$
 - Correctiefactor = 0,23
 - $cAG = AG + 0,23 \times (40 - [\text{Albumine in g/L}])$

Gecorrigeerde anion gap

- **Dinh 2006**
 - 639 labo's van gehospitaliseerde patiënten
 - Lineaire regressie: AG t.o.v. albumine
 - Correlatie: $r = 0,16$
 - Correctiefactor = 0,12
 - $cAG = AG + 0,12 \times (40 - [\text{Albumine in g/L}])$

Gecorrigeerde anion gap

- Figge 1998
 - $r = 0,97$
 - Correctiefactor = 0,25
- Carvounis 2000
 - $r = 0,11$
 - Correctiefactor afhankelijk van $[\text{HCO}_3^-]$ (0,15-0,19)
- Feldman 2005
 - $r = 0,48$
 - Correctiefactor = 0,23
- Dinh 2006
 - $r = 0,16$
 - Correctiefactor = 0,12

Literatuuroverzicht

- Lineaire regressieanalyse anion gap t.o.v. albumine
 - Carvounis 2000
 - Feldman 2005
 - Dinh 2006
- **Test performantie gecorrigeerde anion gap**
 - Dinh 2006

Performantie gecorrigeerde AG

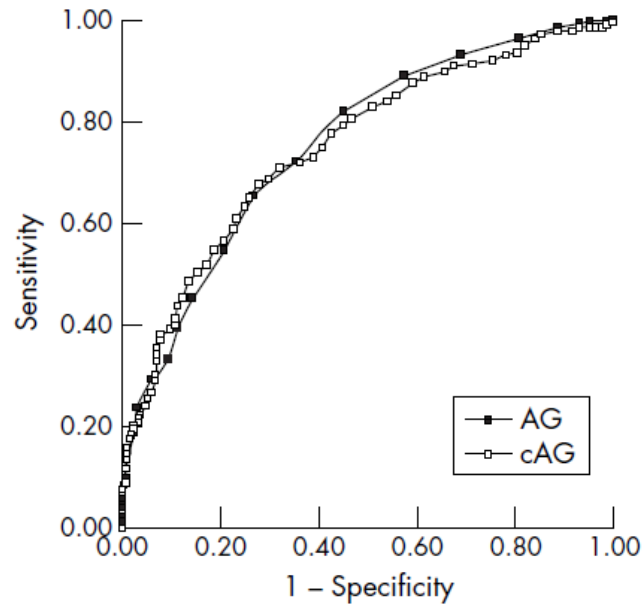


Figure 1 Receiver operator curves for anion gap (AG) and corrected anion gap as an indicator of hyperlactataemia (lactate ≥ 2.5 mmol/l).

Table 2 Sensitivities, specificities, and predictive values for anion gap (AG) and corrected anion gap (cAG) in detecting hyperlactataemia

	Hyperlactataemia (lactate ≥ 2.5 mmol/l)	
	AG (threshold 12)	cAG (threshold 12)
Spearman's correlation (r^2)*	0.49	0.50
ROC†	0.757	0.750
Sensitivity	39%	75%
Specificity	89%	59%
Positive predictive value	79%	66%
Negative predictive value	58%	69%

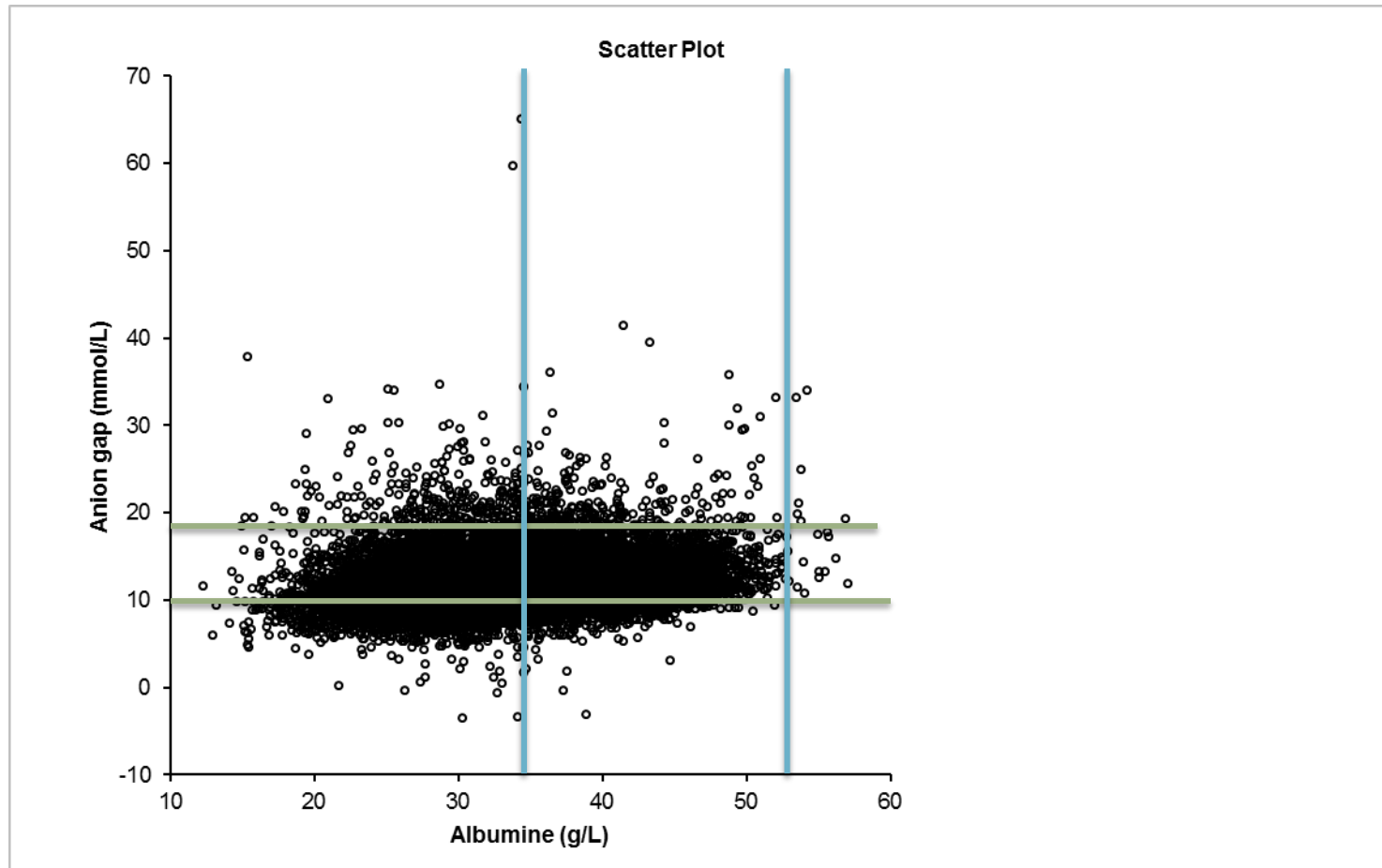
*Linear correlation between lactate versus anion gap, lactate versus cAG expressed as Spearman's correlation r^2 . All values were significant with $p < 0.001$.

†ROC, receiver operator characteristics. The value given is the area under the curve (AUC).

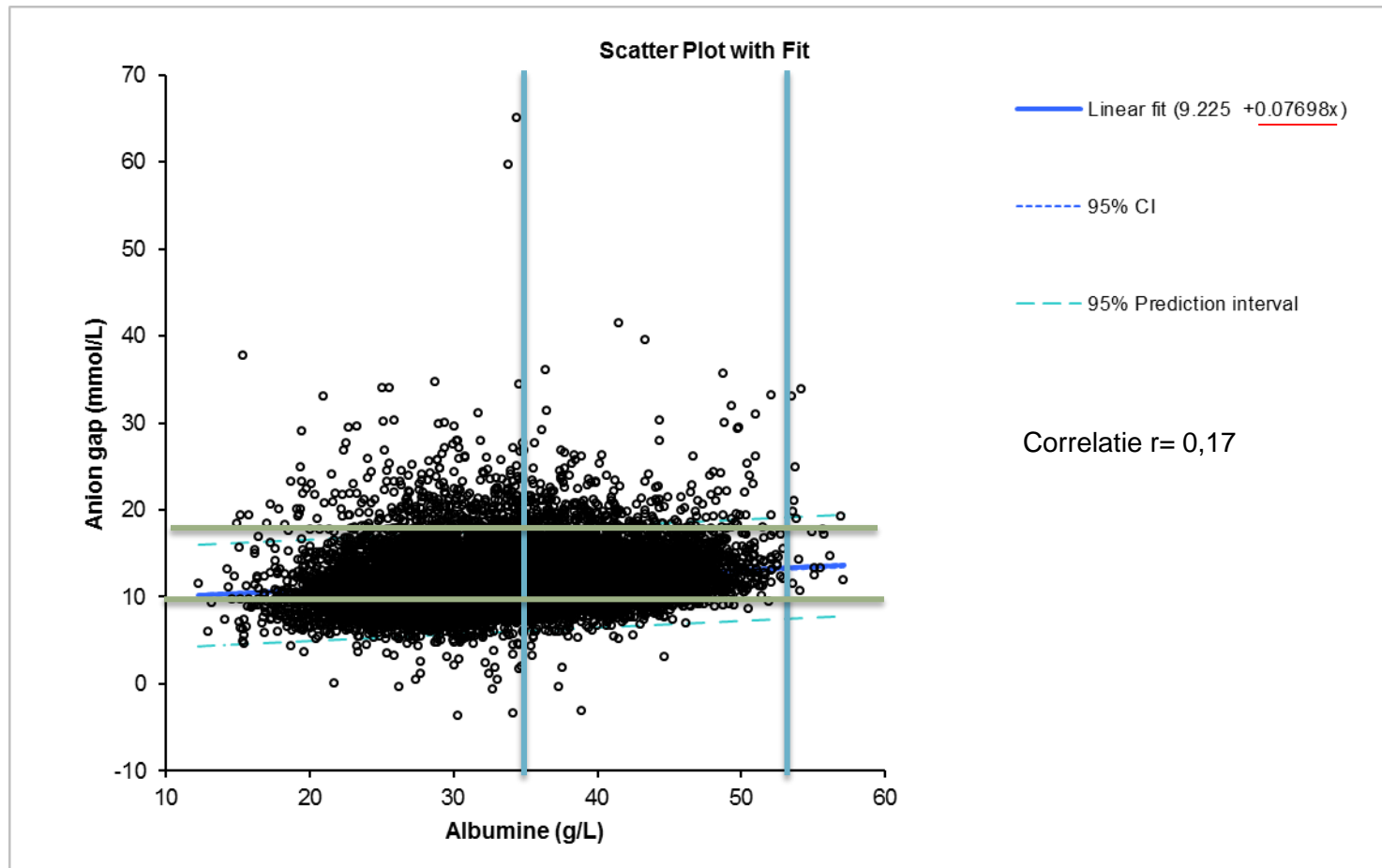
Studie Jessa

- Query tussen 05/05/2015 en 06/11/2015 (geen selectie)
- 17750 stalen: AG en albumine
- Gemiddelde albuminemie = 34,4 g/L
- Gemiddelde AG = 11,9 mmol/L
- Lineaire regressie AG t.o.v. albuminemie
- Correctiefactor?

Lineaire regressie



Lineaire regressie



Gecorrigeerde anion gap

- Figge 1998
 - $r = 0,97$
 - Correctiefactor = 0,25
- Carvounis 2000
 - $r = 0,11$
 - Correctiefactor afhankelijk van $[\text{HCO}_3^-]$ (0,15-0,19)
- Feldman 2005
 - $r = 0,48$
 - Correctiefactor = 0,23
- Dinh 2006
 - $r = 0,16$
 - Correctiefactor = 0,12
- **Jessa 2015**
 - $r = 0,17$
 - Correctiefactor = 0,08

Gecorrigeerde anion gap

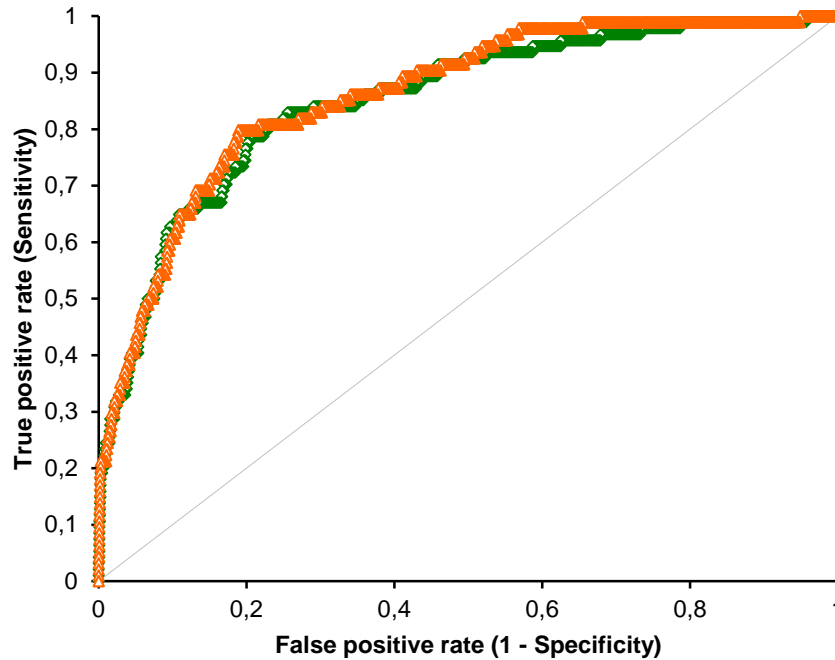
Auteur	AG (mmol/L)	Albumine (g/L)	Gecorrigeerde AG (mmol/L)
Figge 1998	16	28	19,0
Carvounis 2000	16	28	17,8
Feldman 2005	16	28	18,8
Dinh 2006	16	28	17,4
Jessa 2015	16	28	17,0

Meetfout ↑ door albumine mee te nemen

Studie Jessa

- Query tussen 05/05/2015 en 06/11/2015
- 1099 labosets:
 - Plasma: anion gap, albumine
 - Arterieel bloed: lactaat, pH
- ROC curves: beste screeningsmethode voor hyperlactatemie ($> 2,5$ mmol/L)
 - Anion gap
 - Corrected anion gap volgens Figge: factor 0,25

ROC curves



Test	Area	95% CI	SE	Hyperlactatemia = 1
Anion gap	0,86	0,82 to 0,90	0,020	have higher values
Corrected anion gap volgens Figge	0,85	0,81 to 0,89	0,021	have higher values

Sensitiviteit & specificiteit

93 stalen met lactaat > 2,5 mmol/L	
Anion gap	Gecorrigeerde anion gap volgens Figge
2 (2,2%): AG <10	0: cAG <10
50 (53,8%): nl. AG	30 (32,3%): nl. cAG
41 (44,1%): AG >18	63 (67,8%): cAG >18
Sensitiviteit	44% 68%

1006 stalen met lactaat < 2,5 mmol/L	
Anion gap	Gecorrigeerde anion gap volgens Figge
245 (24,4%): AG <10	28 (2,8%): cAG <10
711 (70,7%): nl. AG	843 (83,8%): nl. cAG
50 (5,0%): AG >18	135 (13,4%): cAG >18
Specificiteit	95% 87%

Reden discordantie?

- Daling albumine = daling negatieve ladingen
- Principe elektroneutraliteit: compensatie door
 - Toename andere negatief geladen moleculen?
 - Daling positief geladen moleculen?
- Doch: bijna geen verandering in anion gap

Reden discordantie?

- Daling albumine = daling negatieve ladingen
- Principe elektroneutraliteit: compensatie door
 - Toename andere negatief geladen moleculen?
 - Daling positief geladen moleculen?
- Doch: bijna geen verandering in anion gap
 - Rol van andere moleculen?
 - Lading van albumine in vivo kleiner?
 - $[\text{Albumine}^{z-}] \text{ (mEq/L)} = [\text{Albumine in g/L}] \times (0,1204 \times \text{pH} - 0,625)$

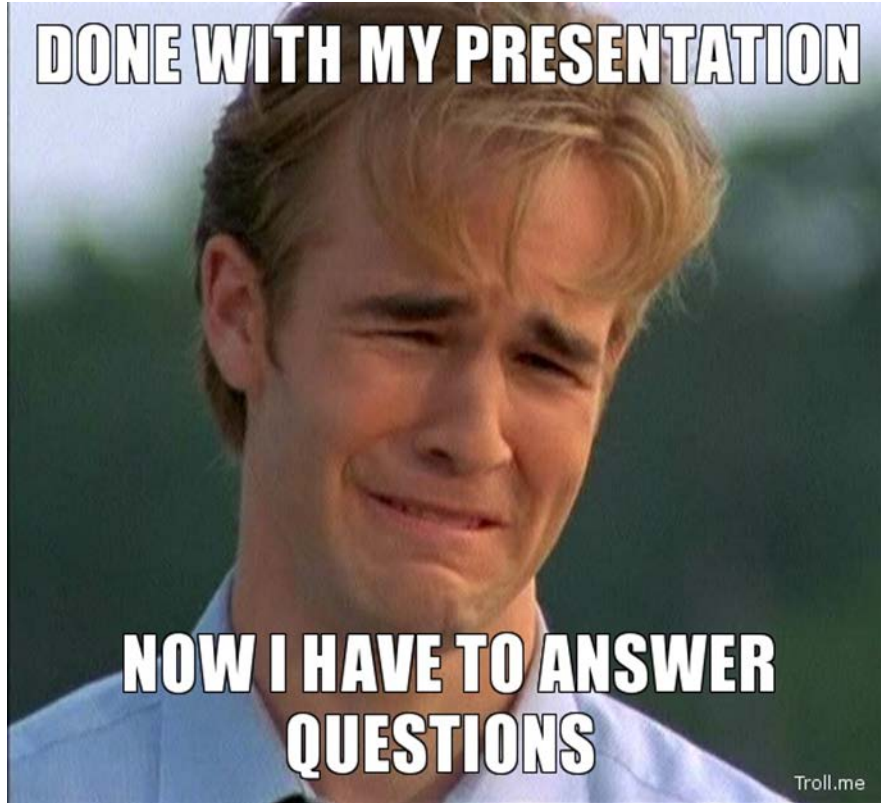
Conclusie

- Huidig gebruikte correctiefactor van 0,25 gebaseerd op theoretisch model Figge
- Zeer zwakke correlatie tussen AG en albumine met variabele correctiefactoren
- Geen betere performantie van gecorrigeerde AG voor detectie hyperlactatemie

- Nut?



DONE WITH MY PRESENTATION



**NOW I HAVE TO ANSWER
QUESTIONS**

Troll.me