

Regionale uniformering van hematologische referentiewaarden

C. J. PRONK-ADMIRAAL¹, J.M. van ALPHEN-JAGER² en M.H. HERRUER³

Nadat de regio Kennemerland/Noord-Holland noord besloten had om de leukocytenpopulaties te rapporteren in absolute aantallen, is een commissie benoemd met als opdracht een voorstel te doen voor uniforme referentiewaarden. Uitgaande van literatuurgegevens, eigen onderzoek en in de instellingen gebruikelijke referentiewaarden heeft de commissie hieraan gevolg gegeven. In de loop van 1997 zal in alle deelnemende instellingen in de regio de "absolute diff" worden gerapporteerd en zullen uniforme referentiewaarden zijn ingevoerd.

Trefwoorden: referentiewaarden; celtellers; leukocyten-differentiatie; leukocyten; erythrocyten; erythrocyten-indices; trombocyten.

In de regio Kennemerland/Noord-Holland noord is evenals in andere regio's in Nederland besloten de leukocytenpopulaties niet meer als percentage van het totaal aantal leukocyten maar in absolute aantallen te rapporteren. De argumenten voor deze keuze zijn bekend (1). De aan het overleg deelnemende laboratoriumspecialisten hebben zich ertoe verplicht de wijziging op of zo spoedig mogelijk na 1 januari 1997 in te voeren.

Om de regionale consensus te benadrukken werd een commissie in het leven geroepen die, uitgaande van de nieuwe vorm van rapportage, als opdracht had een voorstel te doen voor regionaal in te voeren referentiewaarden zowel voor de leukocytenpopulaties afzonderlijk als ook voor het totaal van de witte bloedcellen, de rode bloedcellen, het hemoglobinegehalte, de hematocriet, MCV, MCH, MCHC, trombocyten en reticulocyten.

Bij literatuuronderzoek blijkt dat veel opgaven van referentie-intervallen zijn terug te voeren op een gering aantal publicaties, hetgeen de behoefte deed ontstaan om de validiteit van deze intervallen te toetsen. Hierbij werd nadrukkelijk getracht te komen tot een referentiegebied dat gebaseerd zou zijn op eigen onderzoek, op referentiewaarden uit de literatuur en op de in de deelnemende instellingen gebruikelijke referentiewaarden. De inspanningen van de commissie resulteerden in wat betiteld zou kunnen worden als "ratio-

nele referentiewaarden" die vervolgens zijn voorgelegd aan de deelnemers aan het overleg. De commissie ziet haar inspanningen als een eerste stap op weg naar een wenselijk geachte regionale database.

MATERIAAL en METHODEN

De instellingen die deelnemen aan het regionale overleg zijn vermeld in tabel 1. Samen hebben de instellingen een adherente bevolking van ca. 1 miljoen personen. Alle hemocytometrische bepalingen werden uitgevoerd op twee H*1 hematologie apparaten (Bayer, Mijdrecht). Microscopische leukocytendifferenties werden niet in het onderzoek betrokken. De apparaten werden lege artis gekalibreerd, en waren op de gebruikelijke wijze onderworpen aan interne en externe kwaliteitsborging.

Van 1 juni 1995 tot 1 juni 1996 werden alle kinderen van 0,5 tot 15 jaar bij wie door de huisarts bij het Artsenlaboratorium hemocytometrisch onderzoek was aangevraagd in het onderzoek betrokken. Pathologie in de leukocytendifferentie vormde geen exclusie-criterium. Uitgesloten werden slechts kinderen bij wie een huisbezoek was aangevraagd. Aangezien in de huisartspraktijk zelden onderzoek bij zuigelingen jonger dan 0,5 jaar wordt aangevraagd ontbreekt deze leeftijdsgroep in het eigen onderzoek. Voor wat betreft deze groep is uitgegaan van literatuurgegevens en van reeds vigerende referentiewaarden. Met betrekking tot referentiewaarden voor (jong)volwassenen zijn in de literatuur voldoende gegevens bekend (2,3,4). Een aantal volwassenen werd in het onderzoek betrokken om gegevens over het witte bloedbeeld te verkrijgen en om na te gaan of de in de literatuur vermelde referentiewaarden voor het rode bloedbeeld en trombocyten compatibel waren met onze gegevens. Aangezien dit het geval bleek, zijn gegevens voor het rode beeld van volwassenen ontleend aan de literatuur en aan reeds in de instellingen vigerende referentiewaarden.

Tabel 1. Instellingen die in het regionaal overleg Kennemerland/Noord-Holland noord vertegenwoordigd zijn

Medisch Centrum Alkmaar
Rode Kruis Ziekenhuis Beverwijk
Psychiatrisch Ziekenhuis Duin en Bosch Castricum
Gemini Ziekenhuis den Helder
Kennemer Gasthuis Haarlem/Velsen
Spaarne Ziekenhuis Haarlem/Heemstede
Stichting Artsenlaboratorium Haarlem
Psychiatrisch Centrum Willibrord Heiloo
Westfries Gasthuis Hoorn

Medisch Centrum Alkmaar¹, Alkmaar; Stichting Artsenlaboratorium Haarlem², Haarlem en Spaarne Ziekenhuis³, Haarlem

Correspondentie: C.J. Pronk-Admiraal, KCHI, Medisch Centrum Alkmaar, Postbus 501, 1800 AM Alkmaar
Ingekomen: 20.02.97

Tabel 2. Aantal patiënten per leeftijdsklasse

Leeftijdsklasse	n
0,5 – 2 jaar	210
3 – 6 jaar	279
7 – 15 jaar	469
> 15 jaar	434

Voor de statistische evaluatie van de onderzoeksgegevens werd gebruik gemaakt van SPSSPC 4.01 software (SPSS inc., Chicago, Ill. USA). Leeftijdsklassen werden gekozen op grond van literatuurgegevens (5,6). In tabel 2 zijn de steekproefgrootten van de verschillende leeftijdsgroepen vermeld. Er werd geen differentiatie naar geslacht aangebracht.

Met gebruikmaking van gegevens uit de literatuur, de in de instellingen vigerende referentiewaarden en de op bovenvermelde wijze verkregen referentiewaarden, werden “nieuwe” referentiewaarden opgesteld door de commissie waarbij bizarre getallen en abrupte overgangen tussen de leeftijdsklassen vermeden werden. Frequent werd teruggekoppeld naar de plenaire regiovergadering. In de loop van 1996 werd consensus bereikt over de referentiewaarden en over de ingangsdatum (1 januari 1997). Een tekst ter informatie van de aanvragers werd opgesteld. De deelnemers aan het regionale overleg konden deze brief naar vorm aanpassen aan de eigen huisstijl maar verplichtten zich de inhoud ongemoeid te laten.

RESULTATEN

Referentiewaarden voor het witte bloedbeeld zijn weergegeven in tabel 3. Bij vergelijking van de waarden met die van regio Oost valt op dat alleen het aantal neutrofiële granulocyten duidelijk afwijkt. Dit kan te maken hebben met een verschil in onderzoekspopulatie, een verklaring die ook de auteurs (1) aanvoeren.

Tabel 3. Referentiewaarden ($\times 10^9/l$) voor de leukocytdifferentiatie per leeftijdsklasse

	Neonaten	Leeftijd (jaren)				
		<0,5	0,5-2	3-6	7-15	>15
Leukocyten	12-24	6-17	4-16	4-15	4-14	4-10
Eosinofiele granulocyten	<2,0	<2,0	<0,8	<0,8	<0,5	<0,5
Basofiele granulocyten	<1,0	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2
Neutrofiële granulocyten	5,0-20,0	1,0-8,5	1,0-9,0	1,5-9,0	1,5-8,0	1,5-7,5
Lymfocyten	2,0-10,0	4,0-13,5	1,5-8,0	1,0-6,5	1,0-5,0	1,0-3,5
Monocyten	<2,0	0,1-1,0	0,1-1,0	0,1-1,0	0,1-1,0	0,1-1,0

Tabel 4. Referentiewaarden rode bloedbeeld en trombocyten per leeftijdsklasse

	Neonaten	Leeftijd (jaren)					
		<0,5	0,5-2	3-6	7-15	vrouwen>15	mannen>15
Hb (mmol/l)	8,5-12,5	6,0-9,0	6,0-9,0	6,0-9,0	6,5-10,0	7,5-10,0	8,5-11,0
Ht (l/l)	0,45-0,65	0,30-0,42	0,30-0,42	0,30-0,42	0,35-0,50	0,35-0,45	0,40-0,50
Erythrocyten ($10^{12}/l$)	4,0-6,0	3,0-4,5	3,5-5,3	3,5-5,3	3,8-5,6	4,0-5,0	4,5-5,5
MCV (fl)	100-120	75-110	70-85	70-90	75-95	80-100	80-100
MCH (fmol)	1,9-2,3	1,6-2,2	1,4-1,8	1,5-1,9	1,5-2,0	1,7-2,1	1,7-2,1
MCHC (mmol/l)	19,0-23,0	19,0-23,0	19,0-23,0	19,0-23,0	19,0-22,5	19,0-22,5	19,0-22,5
Trombocyten ($10^9/l$)	150-600	150-600	150-600	150-600	150-450	150-400	150-400

De referentiewaarden voor het rode bloedbeeld zijn weergegeven in tabel 4.

Tabel 5 geeft de referentiewaarden voor reticulocyten voor verschillende leeftijdsgroepen weer. Deze zijn ontleend aan de literatuur (7,8,9,10) en verkregen met behulp van een Sysmex R-3000 (Charles Goffin, Tiel). Voor zover de telling niet automatisch verricht wordt, worden de resultaten zoals vanouds weergegeven als een promillage, terwijl een instrumenteel verkregen resultaat wordt weergegeven als $n \times 10^9/l$. Met de nieuwere analyse-apparatuur is de instrumentele telling van reticulocyten binnen ieders bereik gekomen; binnen de regio bestaat consensus over de wenselijkheid de “handmatige” telling op zo kort mogelijke termijn te verlaten.

Over de rapportage van eventueel voorkomende jonge of pathologische cellen (blasten, promyelocyten, myelocyten en metamyelocyten) zijn de volgende afspraken gemaakt: Aantallen $< 0,1 \times 10^9/l$ worden gerapporteerd als “+”. Wanneer deze waarde wordt bereikt of overschreden worden absolute (kwantitatieve) getallen gerapporteerd. Voor kernhoudende rode bloedcellen (NRBC) gelden dezelfde afspraken.

DISCUSSIE

De komende decade zal een verdergaande automatisering van het laboratorium en van de contacten met aanvragers te zien geven. In de Amerikaanse literatuur wordt een beeld geschetst van laboratoriumnetwerken bestaande uit gerobotiseerde laboratoria, die zich niet noodzakelijkerwijs op het grondgebied van een ziekenhuis behoeven te bevinden, met schaars bemande “point of care” satellieten. Hoewel de situatie in ons land wezenlijk verschilt van die in de USA moet met een dergelijke ontwikkeling ook hier rekening worden gehouden.

Tabel 5. Referentiewaarden reticulocyten

<i>Handmethode</i> (microscop)		8-30/1000 erythrocyten
<i>Instrumentele telling</i>		
Neonaten (prematuur)		15-130 x 10 ⁹ /l
Neonaten (a terme)		25-125 x 10 ⁹ /l
< 15 jaar		30-85 x 10 ⁹ /l
volwassenen	mannen	30-90 x 10 ⁹ /l
	vrouwen	25-85 x 10 ⁹ /l

Daarnaast is het in een stedelijke regio als de randstad gebruikelijk dat patiënten "shoppen" voor medische zorg en dus in meerdere ziekenhuisbestanden voorkomen. Het verdient daarom aanbeveling om te komen tot een regionale database die, binnen de kaders daarvoor aangegeven door de Wet Persoons Registratie, door gezondheidszorgwerkers kan worden geconsulteerd. Steiner (11) is van mening dat patiënten (of hun verzekeraars) zullen gaan eisen dat laboratoriumgegevens afkomstig van verschillende instellingen volledig compatibel en vrijelijk raadpleegbaar zullen zijn, om een maximale bewegingsvrijheid op de gezondheidszorgmarkt tegen minimale kosten mogelijk te maken. Uniformering van laboratoriumresultaten en een zo ruim mogelijke toegang tot de gegevensbestanden dient het streven naar doelmatigheid en komt de geloofwaardigheid van ons vakgebied ten goede.

Toen dan ook de wenselijkheid van het rapporteren van de differentiatie van het witte bloedbeeld in absolute getallen in de regiovergadering ter sprake kwam, is in de regio Kennemerland/Noord-Holland noord besloten om tevens de referentiewaarden en de wijze van rapportage van reticulocyten, jonge en pathologische witte cellen en - op termijn- van kernhoudende rode bloedcellen te uniformeren. Hierbij is gebruik gemaakt van een lopend onderzoek naar referentiewaarden bij kinderen dat in het Artsenlaboratorium werd verricht.

Gezien de geringe discrepanties tussen uitslagen verkregen met verschillende fabrikaten hemocytometrische analyse-apparatuur konden deze resultaten algemeen geldend worden verklaard. Dit geldt waarschijnlijk niet voor de reticulocytentelling zoals de eerste resultaten van SKZL enquêtes doen vrezzen. Overigens is de commissie van mening dat ook bij de aanschaf van apparatuur regionale afstemming dient plaats te vinden; in de "subregio" Kennemerland heeft dit geleid tot de aanschaf van eenzelfde hematologisch analyse-apparaat door 4 instellingen op 7 locaties.

Achteraf is het verbazingwekkend dat de rapportage van leukocytenpopulaties als percentage van het totaal aantal leukocyten zo lang na de introductie van hematologische analyse-automaten heeft stand gehouden. Het vertrouwde karakter van de procentuele differentiatie en het conservatisme de mens eigen zijn hier ongetwijfeld debet aan. Overigens blijken de bezwaren van aanvragers in goed overleg meestal wel overkomelijk en is de periode van gewenning doorgaans kort. Het verdient zeker aanbeveling de intro-

ductie in de kliniek voor te bespreken met de meest betrokken klinici; onze indruk daarbij is dat het regionale karakter van de transitie faciliterend werkt. De commissie is geen voorstander van het toepassen van beide rapportagevormen gedurende enige tijd, aangezien dit meestal leidt tot het negeren van de nieuwe presentatievorm ten gunste van de oude.

Samenvattend kan worden gesteld dat in het geval van de regio Kennemerland/Noord-Holland noord het besluit tot invoering van de "absolute diff" en de daaraan gekoppelde uniformering van referentiewaarden en wijze van rapportage de homogeniteit van de groep laboratoriumspecialisten in belangrijke mate heeft bevorderd.

Literatuur

1. Keijzer M de, Sluijs Veer G van der. Regionale invoering van de leucocytendifferentiatie in absolute eenheden. *Tijdschr NVKC* 1994; 19: 166-168.
2. Hematology. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ and Lichtman MA (ed). Mc Graw-Hill, New-York 1983; 18.
3. Clinical Haematology. Eastham (ed). Wrights PSG, Bristol 1984: 162-163.
4. Swaanenburg JCJM, Rutten WPF, Holdrinet ACJM, Strik R van. The determination of reference values for hematologic parameters using results obtained from patient populations. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 182-191.
5. Compendium Kindergeneeskunde: diagnostiek en behandeling. Derksen-Lubsen G, Steensel-Moll HA, Visser HKA (redactie). Bohn Stafleu Van Lochem, Houten 1994: 746-750.
6. Nelson textbook of pediatrics. Behrman RE, Kliegman M and Marvin AM (ed). Saunders, Philadelphia 1995: 1379.
7. Houte AJ van, Bartels PCM, Schoorl M, Mulder M. Methodology-dependent variations in reticulocyte counts using a manual and two different flow cytometric procedures. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 859-863.
8. Tarallo P, Humbert JC, Mahassen P, Fournier B, Henny J. Reticulocytes: biological variations and reference limits. *Eur J Haematol* 1994; 53: 11-15.
9. Bock A, Herkner KR. Reticulocyte maturity pattern analysis as a predictive marker of erythropoiesis in paediatrics. *Clin Lab Haemat* 1994; 16: 247-251.
10. Castriota-Scanderberg A, Pedrazzi G, Mercadant M, Stapano I, Butturini A, Izzi G. Normal values of total reticulocytes and reticulocyte subsets in children and young adults. *Haematologica* 1992; 7: 363-364.
11. Steiner JW, interview in: *Clinical Laboratory Strategies* 1996; 1: 3.

Summary

Uniformity in hematological reference values to be used in a vast region. Pronk-Admiraal CJ, Alphen-Jager JM van, Herruer MH. Ned Tijdschr Klin Chem 1997; 22: 192-194.

The region Kennemerland/Noord-Holland noord is an urban area with hospitals serving about 1 million people.

After a decision had been made to report the various leukocyte populations in absolute quantities rather than as percentages of the total leukocyte count, a committee was formed to produce age related reference values based on patient data collected in the region, data from the literature and reference values already in use in the participating hospitals.

Starting January 1997 all hospitals in the region will report differential counts as absolute quantities as well as a uniform set of reference values, to be used in a regional data base in the future.

Key-words: reference values; cell counters; differential count; leukocytes; erythrocytes; red cell indices; thrombocytes