

Stand van zaken

De adviescommissie PPS onderschrijft de wens van de ziekenhuislaboratoria de uitslag van de uittypering van de irregulaire antistoffen van de zwangeren in hun databestand te willen hebben. Zij wensen echter slechts éénmaal een uittypering te vergoeden en geven de voorkeur aan een centrale uittypering in een tweetal gerenomeerde instituten, namelijk CLB en BIBO. De belangrijkste redenen zijn een centraal databestand en een en dezelfde methodiek ter bepaling van de erythrocytenantilichamen. In een tussentijdse evaluatie melden CLB en BIBO dat van de bloedmonsters, die vanuit de periferie zijn ontvangen als "positieve" screeningen, er bij het uittyperen circa 25% vals positief zijn. Het aantal klinisch belangrijke antistoffen wordt geschat op 2,4 ‰. Dit betekent dat ongeveer 1 ‰ screeningen van de inzendende laboratoria vals positief zou zijn. Helaas is onvoldoende onderzocht in hoeverre door logistieke en/of analytische onvolkomenheden zoveel vals positieven zijn gevonden. Aangezien het slechts om een gering aantal positieve monsters gaat, is het aan te bevelen dat elk laboratorium de zwangere opnieuw oproept ter bevestiging van een positieve IEA screening. Indien de zwangere wederom positief is bevonden, dan dient materiaal ter uittypering naar CLB/BIBO verzonden te worden,

zoals afgesproken in de VHL vergadering. Tevens is het mogelijk de uittypering ook zelf uit te voeren, helaas dan wel op eigen kosten. De dan verkregen uitslag kan tezamen met het op te sturen materiaal naar CLB of BIBO verzonden worden. Op deze manier heeft het inzendend laboratorium en het CLB/BIBO de uittypering in het eigen bestand.

Algemene stand van zaken

De overige beroepsverenigingen en instituten, die betrokken zijn bij het nationale programma pre- en postnatale screening zwangeren, hebben ook de nodige knelpunten ingediend. Deze zijn eveneens besproken in de adviescommissie PPS. De bijeenkomsten van de adviescommissie PPS zijn de afgelopen jaren frequent geannuleerd. Een van de redenen hiervan is dat momenteel een platform een voorstel ontwerpt voor zowel de procesevaluatie als de kosten-effectiviteitsanalyse van de IEA-screening en de antenatale anti-Rh(D) profylaxe. De vertegenwoordigers van de eerste- en tweedelijnslaboratoria hebben geen zitting in dit platform. Bij de adviescommissie PPS is aangedrongen voor onze vertegenwoordiging in dit platform zorg te dragen, zodat de inbreng vanuit de laboratoriumdiagnostiek op het meest effectieve moment plaatsvindt.

Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 41-43

De zin van de bepaling van myoglobine in urine

P.M.W. JANSSENS

Myoglobine (Mb) is het zuurstofbindende eiwit dat in grote hoeveelheden voorkomt in spieren, zowel de hartspier als skeletspieren. Het is een relatief klein eiwit (MW 17.800 D), verwant aan de subunits van hemoglobine (dat zelf uit vier subunits is opgebouwd). Het grootste deel van het myoglobine in plasma (50-85%) is gebonden aan haptoglobine. Het resterende vrije myoglobine is echter dusdanig klein, dat het zonder veel problemen gefiltreerd wordt door de glomerulus in de nier. De geringe hoeveelheid myoglobine die onder normale omstandigheden wordt gefiltreerd, wordt gereabsorbeerd door de tubuluscellen, en daarin afgebroken, zodat myoglobine niet zichtbaar in de urine verschijnt. Wanneer echter de serumconcentratie van (vrij) myoglobine fors is toegenomen (> 5-15 mg/l) wordt de nierdrempel voor myoglobine overschreden en verschijnt er, mede afhankelijk van de glomerulaire filtratiesnelheid en de

urinestroomsnelheid, meetbaar myoglobine in de urine (1,2,3).

Oorzaken en gevolgen van de toename van myoglobine in serum en urine

De myoglobineconcentratie in serum neemt toe bij ernstige schade aan de spieren (rhabdomyolyse). Het myoglobine dat vrijkomt bij schade aan de hartspier is een van de vroegst zichtbare biochemische veranderingen in het bloed na een myocard infarct. Werkelijk aanzienlijke hoeveelheden myoglobine kunnen echter alleen vrijkomen door beschadiging of verval van skeletspieren. Dergelijke hoeveelheden myoglobine veroorzaken nierschade. Oorspronkelijk dacht men dat dit kwam door het verstopt raken van de niertubuli, als gevolg van zwelling en afsterven van tubuluscellen en obstructie door myoglobinebevattende cilinders (1,5). Recent is echter meer en meer duidelijk geworden dat een primaire rol in het schadeveroorzakende proces wordt gespeeld door de renale vasoconstrictie geïnduceerd door volumedepletie plus myoglobine bij zure pH en de lipidenperoxidatie gekatalyseerd door het zich ophopende myoglobine (4).

Afdeling Klinische Chemie, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem.

Correspondentie: Dr. P.M.W. Janssens, Afdeling Klinische Chemie, Ziekenhuis Rijnstate, Postbus 9555, 6800 TA Arnhem.

Het klarend vermogen van de nier gaat hierbij verloren en er treedt een oligurie op. De hoeveelheid myoglobine die vrij moet komen om tot nierschade te leiden komt naar schatting overeen met het verval van tenminste ca. 5 g spier, waarschijnlijk zelfs nog veel meer (1,6). Een myocard infarct betreft zelden zo veel spiermassa.

Aanzienlijke spierschade waarbij het optreden van nierbeschadiging reëel moet worden geacht komt voor bij spiertraumata, verbranding en bevriezing en bij niet-traumatische oorzaken van rhabdomyolyse, zoals infecties, alcoholoverdosis, heroïneverslaving en enkele erfelijke metabole ziekten. Een opsomming van de verschillende oorzaken van myoglobinurie is gegeven in tabel 1 (1,7,8). Het niveau van myoglobine in urine waarboven rekening gehouden moet worden met nierbeschadiging is > 15 mg/l. Omdat vrij aanzienlijke myoglobinurie op zich soms niet leidt tot acute nierinsufficiëntie wordt aangenomen dat additionele factoren een belangrijke rol hebben bij het ontstaan van nierschade, met name hypovolemie en hypotensie (1,6).

Nader onderzoek van een myoglobinurie

Het zuurstofbindende myoglobine bezit evenals de hemoglobine subunits een haemgroep. Zodoende zijn de dipsticktests voor urine, die in de eerste plaats worden gebruikt om bloed en hemoglobine aan te tonen door middel van een peroxidase-reactie, ook gevoelig voor myoglobine. Voor de diagnose en therapie is het van groot belang onderscheid te maken tussen positieve reacties als gevolg van erythrocyten/hemoglobine en myoglobine. Dit onderscheid is niet mogelijk aan de hand van de kleur van de urine (donkerbruin tot rood, oftewel een cola-achtige kleur). Afwezigheid van erythrocyten in het urinesediment bij een positieve dipsticktest voor bloed/hemoglobine is echter suggestief voor de aanwezigheid van myoglobine of vrij hemoglobine. Er zijn op het klinisch-chemisch laboratorium eenvoudige tests voorhanden om verder onderscheid te maken. Overigens zij opgemerkt dat onderscheid vaak reeds is te maken op basis van de klinische symptomen en anamnestiche gegevens, terwijl ook aan de hand van het totaal serum creatine kinase (CK) niveau al veel gezegd kan worden over de waarschijnlijke herkomst van een positieve dipsticktest. Indien het CK > 40 maal de bovengrens van normaal is, is het aannemelijk dat er sprake is van rhabdomyolyse. Een CK < 10 maal de bovengrens suggereert hemolyse (6). Tegelijk met het myoglobine verschijnen er bruine, myoglobinebevattende cilindres in de urine.

Het is van belang op te merken dat de gevoeligheid van de meeste dipsticktests zodanig hoog is dat een positieve test nog geen klinisch relevante myoglobinurie hoeft te betekenen. Om hier nader inzicht in te krijgen is het zinvol de positieve test te herhalen in een verdund urinemonster, om duidelijk te krijgen of het myoglobineniveau in de urine > 15 mg/l is.

Terwijl een verhoogd serum-CK iets zeggen kan over de betekenis van een positieve dipsticktest en de kans op myoglobinurie, kan het omgekeerde niet zonder meer gezegd worden. Serum-CK, zeker bij seriële

Tabel 1. Oorzaken van myoglobinurie (1,7,8)

-
- trauma en ischemie: spiessamendrukking of beschadiging, langdurige operatie, arteriële ischemie en/of trombose aan extremiteiten, ernstige brandwonden, bevriezing, blootstelling aan hoogvoltage elektrische stroom
 - zware lichaamsbelasting
 - stofwisseling: alcoholische myopathie, hypokaliëmie, diabetes mellitus, zonnesteek
 - toxinen en geneesmiddelen: opiaten, w.o. heroïne, dierlijke vergiften, koolmonoxide, cholesterol-syntheseremmers, bijv. Simvastatine® (soms pas in combinatie met andere middelen)
 - erfelijk: sommige enzymdeficiënties in de vetzuuroxidatie, de glycolyse en de suikerstofwisseling en glycogenosen, myotonia atrophica, maligne hyperthermie
 - ontsteking: influenza, bacteriële infectie door *Streptococcus* en *Salmonella* soorten, dermatomyositis, polymyositis, status epilepticus: convulsies
-

meting, is zeer goed bruikbaar om de grootte van een spiesschade vast te stellen, maar of er ook myoglobinurie en mogelijk acute nierinsufficiëntie zal optreden valt op basis van alleen het serum-CK niet goed te voorspellen. Of myoglobine na een spiesschade in de urine zal verschijnen wordt namelijk tevens door de nierperfusie en hydratatie van de patiënt bepaald, gegevens die bij louter een CK-resultaat ontbreken. Zodoende verdient het aanbeveling onder condities met een reële kans op myoglobinurie en acute nierinsufficiëntie niet alleen CK, maar direct het schadeveroorzakende agens te meten, oftewel het myoglobine in urine.

Behandeling acute nierinsufficiëntie als gevolg van myoglobinurie

Volstaan wordt hier met enkele opmerkingen betreffende de behandeling van acute nierinsufficiëntie, vooral bedoeld om aan te geven waarom een snelle diagnose van de oorzaak van een oligurie, ergo onderkenning van een aanwezige myoglobinurie van groot belang is. Acute nierinsufficiëntie veroorzaakt door myoglobinurie behoeft niet tot blijvende nierinsufficiëntie te leiden, doch is bij bijtijds ingestelde, adequate therapie reversibel. Beslissend is dat de urineflow snel wordt hersteld, c.q. goed in stand wordt gehouden met behulp van ruime hydratatie en een basische diurese. Door alkaliseren van de urine met bicarbonaat wordt de myoglobine geïnduceerde lipidenperoxidatie onderdrukt en lossen myoglobinebevattende cilindres op (4). Mannitol kan in de vroege fase van een acute nierinsufficiëntie verder worden toegepast als snelwerkend, osmotisch diureticum en renale vasodilatator (1). Gebruik van lis-diuretica kan overwogen worden, doch men dient zich te realiseren dat deze middelen wel tot ongewenste verzuring van de urine kunnen leiden. Het moge duidelijk zijn dat stimulatie van diurese feitelijk geen zin meer heeft zodra de urineproductie geheel tot staan is gekomen. Nu duidelijk is geworden dat het niet de (door mannitol weggevangen) hydroxylradicalen zijn die van betekenis zijn in het pathologische proces, doch andere hydroperoxides gevormd onder invloed van myoglobine (4), zou er in de nabije toekomst ook een rol

kunnen zijn weggelegd voor specifieke middelen die de lipidenperoxidatie tegengaan.

Conclusie

Myoglobine is toxisch voor de nieren. De belangrijkste reden om myoglobine in de urine te bepalen is dan ook om vast te stellen in hoeverre de nieren gevaar lopen beschadigd te raken. Het aantonen van myoglobine in urine, waarmee onderscheid gemaakt wordt met hemoglobine, ondersteunt de diagnose rhabdomyolyse en heeft therapeutische consequenties. In de praktijk doet deze vraag naar een myoglobinebepaling in urine zich in twee typen situaties voor:

- bij een reeds onderkende opgelopen spierschade, waarbij er sprake is (geweest) van aanzienlijk bloedverlies, verminderde hydratatie en/of nierperfusie. Hier is meting van myoglobine in urine nuttig om het risico in te schatten op het ontstaan van acute nierinsufficiëntie als gevolg van myoglobinurie.
- bij onduidelijkheid over de oorzaak van een oligurie, en/of een donker rood-bruin verkleurde urine, die in een dipsticktest op bloed/hemoglobine/myoglobine een positieve reactie geeft. In deze situatie helpt een myoglobinebepaling in urine bij de differentiatie tussen een hematurie/hemoglobinurie en

een myoglobinurie. Verdere ondersteuning van een diagnose myoglobinurie door rhabdomyolyse kan verkregen worden door meting van het serum creatine kinase.

Literatuur

1. Slater MS and Mullins RJ. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. *J Am Coll Surg* 1999; 186: 693-716.
2. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of clinical chemistry*, 3. ed. pp. 1689-90. Philadelphia: Saunders company, 1999.
3. Pekelharing JM, et al. (red.). *Handboek klinisch-chemische tests*. Hoofdstuk 150, Myoglobine. Utrecht: Wet. Uitg. Bunge, 1995.
4. Holt S and Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Exp Nephrol* 2000; 8: 72-76.
5. Bruining HA, et al. *Intensive care*. Hoofdstuk 4-4, Acute nierinsufficiëntie. Utrecht: Wet. Uitg. Bunge 1991.
6. Hamilton RW, Hopkins MB, Shaihab ZK. Myoglobinuria, hemoglobinuria and acute renal failure. *Clin Chem* 1989; 35: 1713-20.
7. Friedman RB, Young DS. *Effects of disease on clinical laboratory tests*, 2-nd. ed.. Washington: AACC press, 1989.
8. *The Metabolic basis of inherited disease*, CD-ROM, version 1.0. Table 5-16 e.a. McGraw-Hill Companies, 1997.

Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 43-47

Opzet van een kostprijsmethodiek voor laboratoriumactiviteiten

F.A.J.T.M. van den BERGH¹, P.C.M.BARTELS² en G.J.WILDEBOER³

Enkele jaren geleden is binnen de NVKC de Projectgroep Bedrijfsvoering opgericht met het oogmerk meer inzicht te verkrijgen in de bedrijfsvoering van het laboratorium. De definitieve samenstelling van de projectgroep was als volgt:

Dr. P.C.M. Bartels, Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar

Dr. P. Bijster, Martini Ziekenhuis, Groningen

Dr. J.C. Fischer, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Drs. P.H. Trienekens, Stg. Trombosedienst & Artsenlaboratorium, Rotterdam

Dr. F.A.J.T.M. van den Bergh, Medisch Spectrum Twente (tevens voorzitter)

Laboratorium, Medisch Spectrum Twente¹, Enschede; Laboratorium, Medisch Centrum Alkmaar², Alkmaar; Bedrijfseconomisch adviesbureau BefA³, Putten

Eindverslag van de Projectgroep Bedrijfsvoering van de NVKC

Correspondentie: Dr. F.A.J.T.M. van den Bergh, Laboratorium, Medisch Spectrum Twente, Postbus 50 000, 7500 KA Enschede. E-mail: labmst@euronet.nl

G.J. Wildeboer, Bedrijfseconomisch Adviesbureau BefA, Putten

Ten behoeve van een optimale bedrijfsvoering is inzicht nodig in de gemaakte kosten, de opbouw van het budget en de samenstelling van de diverse kosten-categorieën. Onderlinge vergelijkbaarheid van relevante kengetallen inzake de bedrijfsvoering, de gemaakte kosten en de samenstelling van het analysepakket kan bijdragen tot een verbetering van de efficiency op het laboratorium. Een voorbeeld hiervan zijn de pilot-onderzoeken die recent zijn uitgevoerd binnen de keten van laboratoria van STZ-ziekenhuizen om de bedrijfsresultaten onderling te kunnen vergelijken. De gepubliceerde jaaroverzichten werden gebruikt voor inventarisatie van aard en omvang van de productie alsmede de exploitatiekosten. Nadere evaluatie op grond van onderlinge vergelijking resulteerde in een groot aantal opvallende discrepanties en storende fouten. Aan het betreffende laboratorium werd vervolgens verzocht om de gesignaleerde discrepanties nader te onderzoeken. Veelal betrof het een storende onvolkomenheid op basis van een onjuiste rubricering van een bepaalde kostensoort of indeling van analyses in verkeerde categorieën. Het 'pilot' onderzoek heeft