

Ingezonden

Citraat, het wiel en de ontknoping van het Westergren-sprookje

Ph. JACOBS

Aangetoond wordt, dat de jarenlange discussies rond de juiste c.q. beste concentratie van natriumcitraat-oplossingen als anticoagulans in het pre-analytische traject van hematologische en bloedstollingsbepalingen geheel op een sprookje berusten. Daarbij staat het magische getal 3,8% centraal.

Het sprookje behelst het gebruik van een 3,8% oplossing van Natriumcitraat.2H₂O. Westergren is in 1921 echter uitgegaan van 3,8% Natriumcitraat.5,5H₂O. Het sterkteverschil tussen die oplossingen bedraagt ruim 20%. Tengevolge van de 3,8-mythe is door de jaren zeer veel overbodig en foutief werk en onderzoek verricht.

Trefwoorden: Natriumcitraat; stollingsbepalingen; Westergren

Al tientallen jaren wordt er gediscussieerd over de meest geschikte concentratie van natriumcitraat-oplossingen voor de diagnostiek bij hematologische en vooral bloedstollingsbepalingen. Een recent voorbeeld daarvan in dit tijdschrift is het artikel van Castel (1). Hierin wordt o.i. opnieuw het wiel uitgevonden, of hooguit een spaakje daaraan toegevoegd. Een complete literatuurlijst over dit thema zou vele pagina's beslaan en daaraan zullen wij dan ook maar niet beginnen. Doel van dit commentaar is erop te wijzen, dat aan de oorzaak van de citraatdiscussie door vrijwel alle auteurs voorbij wordt gegaan. In twee artikelen, uit 1968 en 1973, hebben wij de historische achtergrond o.i. afdoende uit de doeken gedaan, kennelijk zonder succes! (2,3). Het lijkt dan ook helaas noodzakelijk de drie kernpunten van die publicaties nog eens voor het voetlicht te brengen.

3,8% citraat

Dit welhaast magische percentage, d.w.z. 3,8 gram "Natriumcitraat", opgelost en aangevuld tot 100 ml met water en dan aangeduid als g/v% of w/v%, is in 1921 ingevoerd door Westergren voor de door hem bedachte bepaling van de bloedbezinkingssnelheid

Ph. Jacobs is oud-ziekenhuisapotheker en klinisch chemicus

Correspondentie: Ph. Jacobs, Oostmaaslaan 256, 3063 DC Rotterdam.

E-mail: filippjacob@cs.com.

(4). Let wel: Westergren gebruikte daarbij het toentertijd in farmacie en handel gangbare citraat, te weten trinatriumcitraat C₆H₅O₇Na₃.5,5H₂O (M_r 357). Deze aldus 0,106 molaire oplossing leverde volgens eigen metingen van Westergren een vloeistof, die isotoon was met bloed, vriespuntsdaling 0,56°. Isotonie met bloed beschouwde Westergren essentieel voor de bezinking i.v.m. het behoud van vorm en volume van de erythrocyten, zeg de correcte hematocrietwaarde.

Handelsvormen van citraat

Volgens diverse nationale en internationale farmacopees en bij de gebruikelijke chemicaliënleveranciers is trinatriumcitraat met verschillend kristalwatergehalte verkrijgbaar, nl:

Na₃citraat .0H₂O (M_r 258)

Na₃citraat .2H₂O (M_r 294)

Na₃citraat .5H₂O (M_r 348)

Na₃citraat .5,5H₂O (M_r 357)

De onderzoekers

Uit de gepubliceerde onderzoeken blijkt steeds weer, dat door het veronachtzamen van bovengenoemde twee punten totaal overbodige c.q. foute resultaten geboekt worden. Die 8 van Westergrens 3,8% is een eigen leven gaan leiden, zonder aandacht voor het kristalwatergehalte van het gebruikte trinatriumcitraat. Een frappant voorbeeld daarvan is het in het artikel van Castel geciteerde onderzoek van Adcock c.s. (5), in zekere zin uitgangspunt voor de inhoud van het artikel van Castel.

Adcock c.s. vergeleken 3,2% g/v Na₃citraat.2H₂O met 3,8% Na₃citraat.2H₂O, een oplossing die 0,129 molair is en dus hypertoon en die relatief ongeveer 20% in sterkte verwijderd is van de oorspronkelijk bedoelde "3,8%"-sterkte (0,106 molair). Zelfs bij ICSH, NCCLS en ECCLS schijnt dit historische Westergren-misverstand niet te zijn doorgedrongen. Anders zou de gehele notie van 3,8% van het 2H₂O-zout allang van het toneel verdwenen zijn. De thans meest gangbare en aanbevolen natriumcitraatoplossing van 3,2% g/v van het 2H₂O-zout wijkt in molariteit nog + 0,003 van Westergrens 0,106 molaire oplossing af, maar dát verschil blijkt inderdaad van geen invloed op de uitkomsten van het stollingsonderzoek. Vanzelfsprekend is absolute eenduidigheid betreffende de gebruikte chemicaliën bij het verrichten van (stollings-)onderzoek een eerste vereiste, zeker in het

pre-analytische traject. Molaire aanduiding van oplossingssterkte, hoewel zo'n getal lastiger is af te wegen, verdient de voorkeur boven g/v-aanduidingen; men lette vooral ook op citraat in reeds gecitreeerde afnamesystemen!

Literatuur

1. Castel A. Invloed van verschillende citraatconcentraties op stollingsbepalingen: pre-analytische voorschriften Subcommissie Stolling aangepast. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000; 25: 296-299.
2. Jacobs Ph. De sterkte van natriumcitraatoplossing voor bloedonderzoek. *Pharmaceutisch Weekblad* 1968; 103: 337-339.
3. Jacobs Ph. Letter to the Editor: Concentration of Citrate Anticoagulant. *Am J Clin Pathol* 1973; 60: 941.
4. Westergren AV. *Acta Med Scand* 1921; 54: 247. Studies of the suspension stability of the blood in pulmonary tuberculosis. En: *Die Senkungsreaktion. Ergebn Inn Med Kinderheilk* 1924; 26: 577-732.
5. Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA. Effect of 3,2% vs 3,8% sodiumcitrate concentration on routine coagulation testing. *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 105-110.

Summary

Jacobs Ph. Citrate, the Wheel, and the unravelling of the Westergren myth. Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 58-59.

The discussions of many years around the most adequate concentration of sodiumcitrate anticoagulant in the pre-analytical phase of haematological and coagulation tests are based on a myth. The magic figure 3.8% originates with Westergren and is the pivot of this bias. As a result solutions of 3.8% of the salt Trisodiumcitrate.2H₂O are used, whereas Westergren back in the twenties in his ESR studies introduced and used the salt with 5.5H₂O, a difference of 20% in M_r. As a result of this 3.8%-bias much superfluous and even faulty work and investigations have been performed over the years.

Key-words: Sodium citrate; Coagulation tests; Westergren

Collega Jacobs heeft natuurlijk gelijk. Hij legt in zijn commentaar heel duidelijk uit hoe een afwijkende citraatconcentratie (0,129 M) ten onrechte wijd en zijd in gebruik is geraakt. Deze ontwikkeling is mede in de hand gewerkt door het feit dat belangrijke leveranciers van vacuüm bloedafnamesystemen als Becton Dickinson en Terumo deze concentratie al tientallen jaren op de markt hebben gebracht. Helaas plukt de huidige generatie onderzoekers de wrange vruchten van de fouten die in het verleden zijn gemaakt.

Twee jaar geleden heeft de Stichting Subcommissie Stolling een enquête uitgevoerd onder de deelnemende Nederlandse Laboratoria. Uit de reacties bleek, dat de concentratie 0,129 of 0,130 M nog door de overgrote meerderheid van de ziekenhuizen werd gebruikt (tabel 1). Het algemene beeld was overigens nogal heterogeen. Het valt wellicht te overwegen om deze enquête over enige tijd te herhalen, om na te gaan of de huidige aanbevelingen hierin een verandering teweeg hebben gebracht (1).

Helaas wordt het werk van Adcock c.s. en andere onderzoekers door Jacobs ten onrechte als overbodig bestempeld. Juist deze onderzoekers hebben de foute

concentratie van 0,129 M opnieuw onder de aandacht gebracht en mede dankzij de publikatie van Adcock c.s. is er nu eindelijk beweging in de zaak gekomen. Zowel de World Health Organization als het College of American Pathologists hebben nu richtlijnen gepubliceerd, waarin uitsluitend het gebruik van 0,109 M citraat voor stollingsonderzoek wordt aanbevolen (2,3). Het kleine verschil met de indertijd door Westergren gebruikte concentratie van 0,106 M blijkt voor de praktijk verwaarloosbaar klein (4).

De publicatie van Jacobs in het *Pharmaceutisch Weekblad* in 1968 en zijn letter to the Editor in het *American Journal of Clinical Pathology* in 1973 omtrent dit onderwerp lijken inderdaad door de internationale onderzoekerswereld onvoldoende op waarde te zijn geschat. Dat blijft jammer.

Met veel dank aan collega Dr. A.M.H.P. van den Besselaar.

Literatuur

1. Castel A en Besselaar AMHP van den. Pre-analytische voorschriften voor stollingsbepalingen. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000; 25: 293-295.

Tabel 1. Resultaten van de enquête over bloedafnamesystemen voor stollingsonderzoek (November 1998)

| Fabrikant | 0,105 M | 0,106 M | 0,109 M | 0,11 M | 0,129 M | 0,13 M |
|------------------|---------|---------|---------|--------|---------|--------|
| BD glas | 29 | | | | 52 | |
| BD plastic | | | | | 1 | |
| Terumo glas | | | | | | 11 |
| Terumo plastic | | | | | | 13 |
| Sarstedt plastic | | 10 | | | | |
| Greiner plastic | | | 5 | | | |
| Sherwood glas | | | | | 3 | |
| Eigen citraat | | | | 1 | 1 | |

Aantal ontvangen formulieren: 126

2. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy. WHO Technical Report Series, No 889, 1999.
3. Fairweather RB. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 768-781.
4. Besselaar AMHP van den, Chantarangkul V, Tripodi A. A comparison of two sodium citrate concentrations in two evacuated blood collection systems for prothrombin time and ISI determination. Thromb Haemost 2000; 84: 664-667.

A. Castel
Den Haag, december 2000