

Hemoglobinopathiediagnostiek: de toegevoegde waarde van 'reflecterend testen' door laboratoriumspecialisten

W.P.H.G. VERBOEKET-van de VENNE, W.P. OOSTERHUIS, M.P.G. LEERS en H.A. KLEINVELD

Inleiding

Eén van de vormen van consultverlening door het klinisch-chemisch laboratorium betreft het toevoegen van testen en/of commentaar aan een laboratoriumaanvraag (1). Bij deze werkwijze interpreteert de laboratoriumspecialist afwijkende uitslagen en beoordeelt of aanvullende testen nodig zijn. De doelstelling van deze werkwijze is om de diagnostiek op zinvolle wijze te completeren. Bovendien kunnen aanvullende testen vaak worden uitgevoerd in het al aanwezige bloedmonster, zodat een tweede bloedafname achterwege kan blijven. In het Verenigd Koninkrijk beschouwt men deze procedure (ook wel 'reflective testing' of 'reflecterend testen' genoemd) als integraal onderdeel van de dienstverlening (2, 3). In juni 2006 is de Afdeling Klinische Chemie en Hematologie van het Atrium Medisch Centrum Parkstad in Heerlen gestart met het aanbieden van deze service bij laboratoriumaanvragen van huisartsen.

Onderzoek heeft aangetoond dat huisartsen in oostelijk Zuid-Limburg het op prijs stellen dat ons laboratorium het initiatief neemt om testen en commentaren toe te voegen (4). Bovendien wordt deze werkwijze vrijwel altijd als zinvol ervaren. Volgens de betreffende huisartsen wordt het patiëntbeleid in meer dan de helft van de gevallen op een positieve manier beïnvloed, bijvoorbeeld door een snellere diagnose of behandeling, eerdere verwijzing naar een specialist, of aanpassing van medicatie.

Hemoglobinopathieën zijn een groep van erfelijke aandoeningen waarbij de aanmaak en/of functie van het hemoglobinemolecuul verstoord is. Door mutaties in de globinegenen kan de genexpressie verminderd zijn, zoals bij de α - en β -thalassemieën. Daarnaast kan ook de structuur van de betreffende genproducten, de globinen, zijn aangetast, waardoor abnormale hemoglobinen ontstaan, zoals HbS, HbC, HbD en HbE. Verschillende combinaties van deze relatief vaak voorkomende erfelijke kenmerken veroorzaken de ernstige sikkelcelziekte en β -thalassemia major. Hemoglobinopathieën zijn endemisch in landen rond de Middellandse Zee, Zuidoost-Azië, het Midden-Oosten en Afrika. Door migratie worden ze echter steeds va-

ker ook in ons land gezien. Vroegtijdige en correcte diagnosestelling, ook van de heterozygote vorm, is belangrijk. Dit voorkomt de vaak onnodige en soms schadelijke toediening van ijzerpreparaten. Bovendien vormt het de basis voor een genetisch advies aan families ten behoeve van primaire preventie.

Onderzoek naar hemoglobinopathie wordt door huisartsen meestal aangevraagd op basis van een belaste familieanamnese met betrekking tot hemoglobinopathieën. In de huidige studie hebben we onderzocht of de procedure 'reflecterend testen' meerwaarde heeft bij het opsporen van patiënten met een hemoglobinopathie. De belangrijkste voorwaarden voor aanvullend onderzoek naar hemoglobinopathie zijn een persistent microcytair bloedbeeld, al dan niet in combinatie met een normaal of verhoogd ferritinegehalte, zoals beschreven in het door ons laboratorium gehanteerde alternatieve stroomschema voor anemie (5). Bovendien is er vaak, maar niet altijd, sprake van allochtone herkomst.

Methode

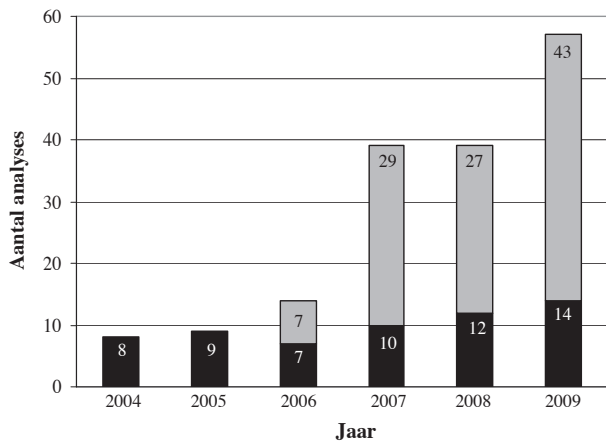
Uit ons laboratoriuminformatiesysteem (LIMS) zijn eerstelijns aanvragen in de periode 2004-2009 geselecteerd waarbij typering van hemoglobine in bloed is aangevraagd. Tot en met 2008 is dit uitgevoerd middels HPLC (JASCO-200 serie voor HPLC, HPLC-kolom PolyCAT A Chromsystems GmbH); vanaf 2009 met behulp van capillaire elektroforese (Capillarys 2, Sebia). Indien de resultaten hier aanleiding voor gaven, is aanvullend DNA-onderzoek ingezet (Sanquin Diagnostiek Amsterdam, Leids Universitair Medisch Centrum), meestal naar α -thalassemie. Hierbij werd het bloed van de patiënt onderzocht op de zeven meest voorkomende deletietypen voor α -thalassemie. Bij analyse van de resultaten is vervolgens onderscheid gemaakt tussen een gerichte aanvraag (via de huisarts) of een door het laboratorium geïnitieerde aanvraag (door tussenkomst van de laboratoriumspecialist).

Resultaten

Het totale aantal hemoglobinopathieanalyses neemt toe sinds de invoering van het 'reflecterend testen' in 2006 (figuur 1). Het aantal aanvragen via de huisarts vertoont een lichte stijging, terwijl het aantal door de laboratoriumspecialist geïnitieerde aanvragen aanzienlijk toeneemt: dit bedraagt 50% van het totale aantal analyses in 2006 (7/14), 74 % in 2007 (29/39), 69 % in 2008 (27/39) en 75 % in 2009 (43/57).

Afdeling Klinische Chemie en Hematologie, Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen

E-mail: wvenne@atriummc.nl



Figuur 1. Het aantal hemoglobinepathieanalyses naar aanleiding van een gerichte aanvraag van de huisarts of een door het laboratorium geïnitieerde aanvraag (door tussenkomst van de laboratoriumspecialist); □ klinische chemie, ■ huisarts.

Behalve het aantal uitgevoerde hemoglobinepathieanalyses is ook onderzocht wat de uitkomst van de analyses was. Met andere woorden: bij hoeveel van de uitgevoerde analyses is daadwerkelijk een hemoglobinepathie vastgesteld? In de periode 2004 – 2009 werd bij 52 patiënten een heterozygote β -thalassemie aangetoond (tabel 1; HA: huisarts, KC: klinische chemie), het overgrote deel hiervan (n=44; 85 %) op initiatief van de laboratoriumspecialist. De diagnose α -thalassemie (homozygoot type 2, heterozygoot type 2 of heterozygoot type 1) werd bij 13 patiënten vastgesteld; wederom in 85% (n=11) van de gevallen na

tussenkomst van de laboratoriumspecialist. In totaal werd 14 keer een Hb-variant gevonden: heterozygoot HbC, HbE, Hb Lepore of HbS. Bij 7 patiënten werd een Hb-variant in combinatie met α -thalassemie gevonden. Bij 20% (12/60) van de aanvragen afkomstig van de huisartsen werden geen afwijkingen vastgesteld, in tegenstelling tot 7% (7/106) van de aanvragen geïnitieerd door de laboratoriumspecialist. Ten slotte kon bij 56 patiënten (nog) geen diagnose vastgesteld worden. Dit had te maken met het feit dat huisartsen geen nader onderzoek hebben ingezet (of de patiënt zelf wenst geen nader onderzoek), ondanks het advies van de laboratoriumspecialist.

Discussie

De procedure ‘reflecterend testen’ leidt tot een aanzienlijke toename van het aantal uitgevoerde hemoglobinepathieanalyses en het aantal gevonden hemoglobinepathieën. Met name β -thalassemie en α -thalassemie, al dan niet in combinatie met een Hb-variant, worden veelvuldig opgespoord door tussenkomst van de laboratoriumspecialist. Deze resultaten zijn in overeenstemming met een onderzoek van Adriaansen et al. (6), waarbij het effect van interpretatie van resultaten van het anemieprotocol door een laboratoriumspecialist werd bestudeerd. Zij beschreven een verdriedoubling van het aantal hemoglobinepathieanalyses ten behoeve van de eerste lijn, door tussenkomst van de laboratoriumspecialist. Bij deze additionele hemoglobinepathieanalyses werd bovendien veel vaker een hemoglobinepathie gevonden (73%, 2008) dan bij de door de huisarts zelf aangevraagde hemoglobinepathie-analyses (32%, 2008; 39%, 2007). In onze

Tabel 1. Aantal gevonden hemoglobinepathieën in de periode 2004-2009 in het adherentiegebied van het Atrium Medisch Centrum Parkstad in Heerlen. HA: huisarts; KC: klinische chemie.

		2004	2005	2006	2007	2008	2009
β -thalassemie	HA	2	2	1	2		1
	KC			4	16	10	14
α -thalassemie	HA					2	
	KC			1	2	2	6
Hb-variant	HA				1	2	3
	KC				2	1	5
Hb-variant en α -thalassemie	HA		1				
	KC				2	2	2
Overige	HA		2			1	
	KC			1		1	
Geen afwijkingen	HA			1		1	10
	KC				2	3	2
Geen diagnose te stellen (verder onderzoek noodzakelijk)	HA	6	4	5	7	6	
	KC			1	5	8	14

evaluatie over de periode 2004-2009 vinden we eenzelfde trend: het percentage van gevonden hemoglobinopathieën door de laboratoriumspecialist bedroeg 67% (71/106) ten opzichte van 33% bij aanvragen van huisartsen (20/60). In een studie van Lansbergen et al. (7) werd over een periode van 12 jaar (1996-2008) bij 2426 patiënten hemoglobinopathieanalyse aangevraagd. Bij 27% (649/2426) van de patiënten werd inderdaad een hemoglobinopathie gevonden. Bij dit onderzoek werden ook de hemoglobinopathieanalyses meegenomen die verricht zijn naar aanleiding van HbA_{1c}-metingen. In ons onderzoek is deze categorie buiten beschouwing gelaten, aangezien de primaire indicatiestelling in dat geval verschilde.

Concluderend kunnen we zeggen dat de procedure 'reflecterend testen' van grote toegevoegde waarde kan zijn in het kader van hemoglobinopathiediagnostiek, gezien de toename van het aantal gevonden hemoglobinopathieën. Een belangrijk verbeterpunt voor ons laboratorium, dat inmiddels is ingevoerd, betreft het toevoegen van DNA-onderzoek naar α -thalassemie aan het hemoglobinopathieonderzoek. Hierdoor wordt het aantal patiënten waarbij (nog) geen diagnose is gesteld hoogstwaarschijnlijk minder. Met deze aanpassing hopen we de hemoglobinopathiediagnostiek bij eerstelijns patiënten uit de regio oostelijk Zuid-Limburg verder te optimaliseren.

Referenties

1. Oosterhuis WP, Raijmakers MTM, Leers MPG, Keuren JFW, Verboeket-van de Venne WPHG, Munnix ICA, Kleinveld HA. Consultfunctie: van klinisch chemicus naar laboratoriumspecialist. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2009; 34: 214-218.
2. Le Roux CW, Bloom SR. Clinical authorisation: what is best for the patient? *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 113-114.
3. Simpson WG, Twomey PJ. Reflective testing. *J Clin Pathol* 2004; 57: 239-240.
4. Oosterhuis WP, Keuren JFW, Verboeket-van de Venne WPHG, Soomers FLM, Stoffers HEJH, Kleinveld HA. Eigen inbreng van het laboratorium. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009; 153: 2138-2144.
5. Oosterhuis WP, Van der Horst M, Van Dongen K, Ulenkate HJLM, Volmer M, Wulkan RW. Prospectieve vergelijking van het stroomschema voor laboratoriumonderzoek van anemie uit de NHG-standaard 'Anemie' met een eigen, inhoudelijk en logistiek alternatief stroomschema. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007; 151: 2326-2332.
6. Adriaansen HJ, Remijn JA, Leurdijk HJ, Van Suijlen JDE. Interpretatie van resultaten van het anemieprotocol door een laboratoriumspecialist resulteert in een sterke toename van het aantal nieuw gevonden patiënten met een hemoglobinopathie. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2009; 34: 90.
7. Lansbergen GWA, Van Rooyen-Nijdam IH, Versteegh FG, Kok PJMJ, Thomas JMMH, Giordano PC. Evaluatie van hemoglobinopathiediagnostiek in de regio Midden Holland. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2009; 34: 91.