

Artikelen

Voorspellende waarde van de directe antiglobuline test in navelstrengbloed

L.A.F.E. van GEELKERKEN¹, M. MANTEL² en A.M. OUDESLUYS-MURPHY¹

Dit retrospectieve onderzoek richt zich op de betekenis (voorspellende waarde) van de directe antiglobuline test (DAGT) in navelstrengbloed bij pasgeborenen bij wie kans bestaat op een Rhesus- of ABO-antagonisme. Van 143 pasgeborenen die in 1996 in het Zuiderziekenhuis geboren werden en bij wie een hyperbilirubinemie ten gevolge van een bloedgroepenantagonisme zou kunnen ontstaan, werd achterhaald of deze kinderen fototherapie en/of een wisseltransfusie hadden ondergaan. Van de 7 pasgeborenen met een positieve DAGT bleek slechts 1 kind behandeling voor hyperbilirubinemie te hebben ondergaan in de vorm van fototherapie en een wisseltransfusie. Daarentegen ondergingen 6 patiënten fototherapie en 1 patiënt fototherapie en een wisseltransfusie bij een negatief uitgevallen DAGT in navelstrengbloed. Ons inziens is het zeer nuttig een vergelijkbaar onderzoek prospectief te herhalen, daar wij verwachten dat een kosten-baten-analyse van de DAGT in navelstrengbloed dan ten nadele van deze bepaling uitvalt.

Trefwoorden: directe antiglobuline test; directe Coombs test; navelstrengbloed

Kostenbeheersing vormt een cruciaal aandachtspunt binnen onze gezondheidszorg. De politiek stelt dat er schaarste is aan middelen en begrenst hetgeen beschikbaar is voor de gezondheidszorg (1). Het doel is de kosten terug te dringen zonder de patiënt tekort te doen (2). Artsen kunnen hierbij helpen door aan te geven wat verantwoorde medische zorg is (1).

Ons onderzoek richtte zich op het nut van de directe antiglobuline test (DAGT), ook wel directe Coombs test genoemd, in navelstrengbloed indien er kans bestaat op een rhesusantagonisme of ABO-antagonisme. Reden hiervoor was de verwachting dat een kosten-baten-analyse niet in het voordeel van de bepaling zou uitvallen.

Afdeling kindergeneeskunde¹ en Klinische chemie², Zuiderziekenhuis, Rotterdam

Correspondentie: Mw. L.A.F.E. van Geelkerken, assistent-geneeskundige afdeling kindergeneeskunde, Zuiderziekenhuis, Groene Hilledijk 315, 3075 EA Rotterdam.
Ingekomen: 22.01.99

In het algemeen wordt gekozen voor navelstrengbloed om hieprikken bij de zuigeling te voorkomen. Dit geeft echter een vergrote kans op bepalingfouten: vals positieve reacties ten gevolge van de Whartonse gelei waarna bevestiging door middel van een hiepriek nodig is.

In de literatuur wordt vooralsnog geadviseerd deze bepaling wel uit te voeren (3, 4) omdat moeder en kind frequent binnen 24 uur post partum uit het ziekenhuis ontslagen worden en klinische observatie ten aanzien van het ontstaan van hyperbilirubinemie van de pasgeborene hiermee vervalt. In Nederland zijn de nacontroles van moeder en kind na ontslag uit het ziekenhuis echter goed geregeld. Ook is onze gezondheidszorg zo ingericht dat moeders met een rhesus D negatieve bloedgroep vroegtijdig in de zwangerschap bekend worden en na de partus vindt bij hen rhesusimmunisatie plaats. Ook vindt screening op irregulaire antistoffen reeds tijdens de zwangerschap plaats. Daarnaast kan bij een ABO-antagonisme de DAGT negatief blijven door de zwakkere binding van het IgG-anti-A aan de erythrocyt.

Onze analyse heeft als doel te bekijken in hoeveel en welke gevallen de uitslag van de bepaling van de DAGT in navelstrengbloed correleerde met het later gevolgde beleid en of afschaffing van de DAGT in navelstrengbloed, met als gevolg een niet geringe kostenbesparing, een verantwoord beleid is: per bepaling f 30, op jaarbasis uitgerekend 2,5 miljoen gulden uitgaande van 190.000 partussen per jaar waarvan 45% van de moeders een rhesusnegatieve bloedgroep of bloedgroep O heeft.

METHODEN

In ons ziekenhuis werd zowel na klinische als poliklinische bevallingen de DAGT verricht in navelstrengbloed van pasgeborenen van moeders met de bloedgroepen O Rhesus positief en A/B/AB/O Rhesus negatief.

Van 1-1-1996 t/m 31-12-1996 werden van alle kinderen bij wie een DAGT in navelstrengbloed was bepaald de resultaten van deze bepalingen geanalyseerd en het klinisch beloop in kaart gebracht. Statussen van moeder en kind werden gelicht. De ouders werden schriftelijk en zo nodig in tweede instantie telefonisch benaderd met de vraag of hun kind in de eerste

twee weken na de geboorte "geel" had gezien en of al dan niet een behandeling in de vorm van fotherapie en/of wisseltransfusie had plaatsgevonden. Als de ouders hierop het antwoord niet wisten werd met hun toestemming aanvullende informatie via de huisarts opgevraagd om een eventueel in een ander ziekenhuis plaatsgevonden behandeling te kunnen achterhalen.

De DAGT werd binnen zes uur na afname uitgevoerd zoals beschreven in het boek Bloedgroepenonderzoek van Overbeeke en Engelfriet (5). De DAGT werd als volgt geïnterpreteerd:

0: geen agglutinatie, slechts cellen, door het laboratorium afgegeven als een "negatieve" test.

1: enkele kleine klompjes in niet heldere vloeistof, veel losse cellen, door het laboratorium afgegeven als "twijfelachtig" of als "niet te beoordelen".

2: meerdere kleine klompjes in heldere vloeistof, enkele losse cellen, door het laboratorium afgegeven als "zwak positief".

3: enkele grote klompjes in heldere vloeistof of één grote klomp in heldere vloeistof, geen losse cellen, afgegeven als "positief".

Aflezingen 1, 2 en 3 leidden tot herhaling van de DAGT in perifere bloed van het kind.

RESULTATEN

In de genoemde periode vielen 197 moeders in de onderzoeksgroep. Van deze groep kon in 143 gevallen (72,6%) het beloop achterhaald worden. Van de andere 34 was er geen reden om aan te nemen dat de uitkomst anders zou zijn.

Van de onderzochte groep hadden 106 vrouwen de bloedgroep O Rhesus D positief, 21 vrouwen de bloedgroep O Rhesus D negatief en 16 vrouwen de bloedgroep A/B/AB Rhesus D negatief.

Van de 143 bepalingen was de navelstreng DAGT 7 keer positief. Een hierop volgende DAGT uit perifere bloed was 4 keer positief. Van deze kinderen onderging één kind fotherapie en een wisseltransfusie ten gevolge van een AO-antagonisme. De DAGT in perifere bloed was 2 keer negatief en er bleek ook geen behandeling nodig te zijn geweest. In één geval werd de DAGT niet herhaald en bleek ook geen therapie nodig te zijn geweest.

Van de 143 bepalingen werden 5 bepalingen uit navelstrengbloed afgegeven als zwak positief. Bij 4 kinderen werd de DAGT uit perifere bloed herhaald en van deze was één wederom zwak positief en de overigen negatief. Bij één kind werd geen DAGT in het perifere bloed bepaald. Alle 5 kinderen hadden geen therapie gehad.

Van de 143 bepalingen werden 12 afgegeven als twijfelachtig of niet te beoordelen en zij werden in 9 gevallen in perifere bloed herhaald en waren 9 keer negatief. Alle 12 kinderen hadden geen therapie gehad.

Van de 143 bepalingen was de DAGT 119 keer negatief. In deze groep overleed één kind enkele uren postpartum ten gevolge van een triploidie, één kind bleek behalve fotherapie ook een wisseltransfusie ondergaan te hebben ten gevolge van een BO-antagonisme. Verder hadden 6 kinderen fotherapie gehad waarvan één kind ten gevolge van een AO-antago-

Tabel 1. Van 197 kinderen in de onderzoeksgroep werd bij 143 de navelstreng DAGT en het beloop t.a.v. een hyperbilirubinemie achterhaald. In de tabel weergegeven: navelstreng DAGT, DAGT in perifere bloed, therapie of geen therapie.

Navelstreng DAGT (143)	Perifere DAGT	Therapie	Geen therapie
7 pos	4 pos	1	3
	2 neg		2
	1 niet bepaald		1
5 zw. pos	1 zw. pos		1
	3 neg		3
	1 niet bepaald		1
12 twijfelachtig	9 neg		9
	3 niet bepaald		3
119 neg	119 niet bepaald	7	112

nisme en één kind ten gevolge van een cephaal hematoom na vacuümextractie bij lichte perinatale asfyxie. Er waren drie kinderen prematuur zonder dat andere onderliggende factoren ten aanzien van hyperbilirubinemie een rol speelden en er werd bij één kind geen oorzaak gevonden.

Discussie

Van de 143 neonaten die volledig vervolgd werden ondergingen 6 kinderen fotherapie en 2 kinderen fotherapie en een wisseltransfusie. In deze categorie patiënten was in slechts 1 geval de DAGT in het navelstrengbloed positief en betrof het een patiënt met een AO-antagonisme.

De DAGT in navelstrengbloed was 6 keer vals positief, 5 keer vals zwak positief en 12 keer niet te beoordelen. In alle gevallen was geen behandeling nodig.

In de categorie patiënten die behandeling ondergingen zonder dat de DAGT in navelstrengbloed positief was, werd als oorzaak voor de hyperbilirubinemie gezien: AO-antagonisme, cephaal hematoom na vacuümextractie en lichte asfyxie, prematuritas of er werd geen duidelijke pathogenese achterhaald.

Het zou zeer wenselijk zijn om bovenstaande analyse prospectief te herhalen in een grotere populatie. De verwachting is echter gezien onze eerste aanzet dat het rendement van de DAGT in navelstrengbloed ter discussie komt te staan. Dit kan tot een zinvolle kostenbesparing leiden zonder een nadelige invloed op de patiëntenzorg te hebben.

Literatuur

1. Bruijn EM de, Klazinga NS, Dillmann RJM. Passend kiezen in de gezondheidszorg; Wie maakt uiteindelijk de keuzen? Med Contact 1998; 17: 586-589.
2. Leistikow EA, Collin MF, Savastano GD, Sierra TM de, Leistikow BN. Wasted health care dollars: Routine cord blood type and Coombs' testing. Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149: 1147-1151.
3. Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG. Neonatology, pathophysiology and management of the newborn. 4e ed. Philadelphia: Lippincott, Raven Publishers 1994; 304.

4. Oski FA. Principles and practice of pediatrics. 2e ed. Philadelphia: Lippincott, Raven Publishers 1994; 450.
5. Overbeeke MAM, Engelfriet CP. Bloedgroepenonderzoek Theorie en Praktijk. Uitg. Bohn, Scheltema, Holkema 1989; 123-124.

Summary

Predictive value of the direct antiglobulin test in cordblood. Geelkerken LAFE van, Mantel M and Oudesluys-Murphy AM. Ned Tijdschr Klin Chem 1999; 24: 324-326

This retrospective survey considers the significance (predictive value) of the direct antiglobulin test (DAGT) in cordblood of newborns with an increased risk of Rhesus- or ABO-antagonism. A population of 143 neonates born in 1996 in our hospital

prone to develop hyperbilirubinemia as a consequence of bloodgroup incompatibility with the maternal bloodtype, was checked for having undergone treatment with phototherapy and/or an exchange transfusion. Of the 7 newborns with a positive result of the DAGT in cordblood, only one infant needed phototherapy and an exchange transfusion because of hyperbilirubinemia. On the other hand 6 patients needed phototherapy and one patient needed phototherapy and an exchange transfusion despite a negative result of the DAGT in cord blood.

In our opinion it would be very useful to repeat a similar but prospective study. We expect a cost-profit-analysis of the DAGT in cord blood not to be in favour of the test.

Key-words: direct antiglobulin test, direct Coombs test, cord-blood.

Ned Tijdschr Klin Chem 1999; 24: 326-328

Kanttekeningen bij de bepaling van vrij T4

T. BRUIN¹, H.J. HUIJGEN¹ en E. ENDERT²

Bij de immunologische bepaling van vrij T4 met 2-staps methoden kunnen vals verhoogde resultaten worden verkregen als de eerste incubatiestap bij kamertemperatuur wordt uitgevoerd. Om deze reden is een referentiemethode, de symmetrische dialyse, voor de bepaling van vrij T4 opgezet en vergeleken met onze huidige vrij T4-bepaling, de Delfia methode. Bij de vergelijking is gebruik gemaakt van plasma van 30 patiënten met een verschillende vrij T4- en TBG-concentratie, waarbij de Delfia assay (y) systematisch lagere waarden geeft dan de symmetrische dialyse (x) ($y = 0,68x + 0,48$). Bovendien is de vrij T4-concentratie met de Delfia-methode bij de 3 patiënten met een volledige TBG-deficiëntie 2-3 maal hoger dan bij de dialyse-methode. Als de eerste incubatiestap in de Delfia assay bij 37°C i.p.v. kamertemperatuur gebeurt, zijn de verschillen in vrij T4 bij de TBG-deficiënte monsters minder groot. Er zijn 50 monsters met de Delfia-methode gemeten, waarbij de eerste incubatiestap bij kamertemperatuur of bij 37°C gebeurde. De correlatie tussen de 2 methoden is goed ($r^2 = 0,99$), terwijl er wel een systematisch verschil is ($y = 0,89x + 0,19$). Uit de resultaten van deze studie blijkt dat de incubatie van het monster met T4-antilichaam bij de Delfia methode, en mogelijk ook bij andere 2-staps methoden, bij voorkeur bij 37°C moet gebeuren omdat bij patiënten met een TBG-deficiëntie de kans op vals verhoogde vrij T4-concentraties groot is.

Trefwoorden: vrij T4; symmetrische dialyse; thyroxine bindend eiwit.

In de diagnostiek naar schildklierafwijkingen wordt in eerste instantie het TSH bepaald (1). Als patiënten met een schildklierziekte behandeld worden, is de meting van de vrije T4-concentratie in combinatie met T3 of TSH de aangewezen test (2). In ons land worden diverse assay concepten gebruikt voor de bepaling van vrij T4, waaronder de 2-staps immunoassay.

Een aantal jaren geleden zijn er enkele artikelen verschenen waarin werd aangetoond dat, als de eerste incubatiestap in de vrij T4-bepaling bij kamertemperatuur werd uitgevoerd, vals verhoogde vrije T4-waarden gevonden konden worden. Dit effect trad vooral op in monsters met een zeer lage TBG concentratie (3,4). Verhoging van de incubatietemperatuur naar 37°C deed deze verschillen grotendeels verdwijnen. Een en ander heeft zijn oorsprong in de vermindering van de binding van T4 aan TBG als de temperatuur stijgt (5). Het gevolg is een verdubbeling van de vrije T4-concentratie als de temperatuur van 20°C naar 37°C stijgt (4).

Bij het opzetten van een referentiemethode voor vrij T4 (de symmetrische dialyse) in ons laboratorium hebben wij deze methode vergeleken met de Delfia assay die routinematig gebruikt wordt. Bovendien is in de Delfia assay de temperatuurafhankelijkheid van de eerste incubatiestap m.b.v. plasmamonsters met verschillende TBG-concentratie onderzocht. Ondanks eerdere publicaties over dit onderwerp leek het ons goed om middels onze bevindingen nog eens op deze problematiek van de vrij T4-assay te wijzen.

Laboratorium voor Algemene Klinische Chemie¹ en Laboratorium voor Endocrinologie en Radiochemie², Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie: Dr. T. Bruin, Laboratorium voor Algemene Klinische Chemie, AMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam. Ingekomen: 23.07.99