

Discussie

Inventarisatie van anemieprotocollen voor de eerste lijn in Nederland wees uit dat 64% van de laboratoria de mogelijkheid heeft tot het aanvragen van een anemieprotocol (1). In 26% van de laboratoria was geen protocol voorhanden en in 10% van de laboratoria werd geen diagnostiek voor de eerste lijn uitgevoerd. Bij 27% van de laboratoria met een anemieprotocol voor de eerste lijn werden de resultaten voorzien van interpretatief commentaar. Deze studie benadrukte de noodzaak voor harmonisatie en uniformiteit. Aangezien het stroomschema van de NHG-Standaard Anemie in de praktijk moeilijk te implementeren is in laboratoria, met grote verschillen gebruikte stroomschema's tot gevolg, is het naar onze mening van belang dat er een richtlijn vanuit het specialisme laboratoriumgeneeskunde wordt opgesteld. De nog te ontwikkelen NVKC richtlijn anemiediagnostiek heeft als uitgangspunt dat elk laboratorium een protocol anemiediagnostiek (cascadeonderzoek) kan aanbieden. De inhoud van dit protocol zal per laboratorium kunnen variëren, zolang aan enkele randvoorwaarden wordt voldaan. Zo dient men allereerst vast te stellen of te bevestigen dat een patiënt inderdaad een verlaagd Hb heeft. Vervolgonderzoek zal ten minste onderzoek naar de verschillende oorzaken van anemie omvatten: ijzergreep, ontsteking/chronische ziekte, nierfalen of vitamine B12/foliumzuurtekort. Ten slotte worden de

onderzoekresultaten door een laboratoriumspecialist voorzien van een interpretatief commentaar, met eventueel aanbevelingen voor aanvullend onderzoek zoals beenmergonderzoek, flowcytometrie, Hb-elektroforese of onderzoek naar coeliakie en stollingsstoornissen. Concluderend kunnen we stellen dat het beknopte anemieprotocol in staat is om het grootste deel van de oorzaken van een anemie te achterhalen. Dit protocol kan mogelijk een basis vormen voor de nog te ontwikkelen NVKC richtlijn anemiediagnostiek.

Referenties

1. Verboeket van de Venne WPHG, Oosterhuis WP, Kleinveld HA, Leers MPG. Anemieprotocollen voor de eerste lijn in Nederland. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2010; 35: 111.
2. van Wijk MAM, Mel M, Muller PA, Silverentand WGJ, Pijnenborg L, Kolnaar BGM. NHG-Standaard Anemie (M76). *Huisarts Wet.* 2003; 46: 21-29.
3. 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.
4. Thelen MHM, Wielders JPM, Oosterhuis WP, Ulenkate HJLM, Ruiters C, Burgers J, Jansen RTP. Symposiumverslag – Vrijdagsmiddagsessie 'Richtlijnen' NVKC-congres 2010. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2010; 35: 244-249.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2011; 36: 276-278

Groot verschil in vrij T4 tussen Immulite/Vista en Vitros ECi: bevindingen bij neonaten

F. WEERKAMP en R.W. WULKAN

Schildklierhormonen zijn essentieel voor de groei van neonaten, voor de ontwikkeling van de hersenen en als regulatoren van het metabolisme (1). Neonatale hyperthyreoïdie, vaak veroorzaakt door maternale antistoffen die de TSH-receptor stimuleren, geeft klinische verschijnselen van hypermetabolisme. Dit ziektebeeld kent, indien onbehandeld, een hoge mortaliteit. Neonatale hypothyreoïdie die te laat behandeld wordt, kan leiden tot een psychomotorische ontwikkelingsachterstand. Omdat neonatale hypothyreoïdie klinisch moeilijk te herkennen is, is vroegtijdige opsporing en monitoring door middel van meting van vrij T4 (FT4) van groot belang.

In het Maasstad Ziekenhuis wordt FT4 bepaald op de Dimension Vista en vóór april 2010 op de Immulite 2500 (beide van Siemens Healthcare Diagnostics).

Monsters van neonaten worden daarnaast opgestuurd naar het Erasmus MC, voor bepaling van FT4 met de Vitros ECi (Ortho Clinical Diagnostics). De reden hiervoor was dat de kinderartsen in het Maasstad Ziekenhuis verzochten om bepaling van FT4 via evenwichts-dialyse, die wordt beschouwd als de gouden standaard (2). Evenwichts-dialyse was vanwege de hoge kosten en bewerkelijke techniek niet wenselijk, maar als alternatief werd aangeboden om de monsters te meten op de Vitros, die goed correleert met de dialysemethode (3). Omdat aanzienlijke verschillen bleken te bestaan tussen de uitslagen van de Immulite en de Vitros, worden sindsdien de eerste (en soms meerdere) FT4 aanvragen van neonaten met beide methodes bepaald. Deze grote serie neonatale uitslagen van beide methodes werd benut voor deze studie.

Methode

In totaal werden 132 monsters van 90 patiënten gemeten op zowel de Immulite of Vista en de Vitros.

MaasstadLab, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam

E-mail: wulkanr@maasstadziekenhuis.nl

Metingen waren uit hetzelfde monster of uit bloedafnames met maximaal 4 uur tijdsverschil. In het Maasstad Ziekenhuis werden 112 monsters gemeten op de Immulite 2500 en 20 op de Dimension Vista, sinds april 2010 het platform voor FT4 in het Maasstad Ziekenhuis. Hoewel de meetprincipes van beide apparaten verschillend zijn, was de correlatie tussen de apparaten (bepaald bij de validatie ten behoeve van de overgang naar de Vista) goed: Passing-Bablok regressie analyse liet een helling zien van 1,047 (95% betrouwbaarheidsinterval (CI) 0,973 tot 1,155), een intercept van -0,295 (95% CI -1,795 tot 0,669) en een correlatiecoëfficiënt (R^2) van 0,9594. Ook in de huidige studie werd geen significant verschil gevonden tussen de beide apparaten: het gemiddelde verschil tussen Immulite en Vitros was 9,1 pmol/l en tussen Vista en Vitros 7,8 pmol/l (niet getoond). Van de monsters waren er 113 afkomstig van neonaten tot 1 maand oud, 17 van kinderen van 1 maand tot 16 jaar oud en 2 van volwassenen. Naast deze serie werden later 8 monsters van volwassenen geselecteerd op basis van hun FT4 uitslag op de Vista. Uitslagen van de FT4 rondzendingen van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML) in 2009 en 2010 werden geanalyseerd.

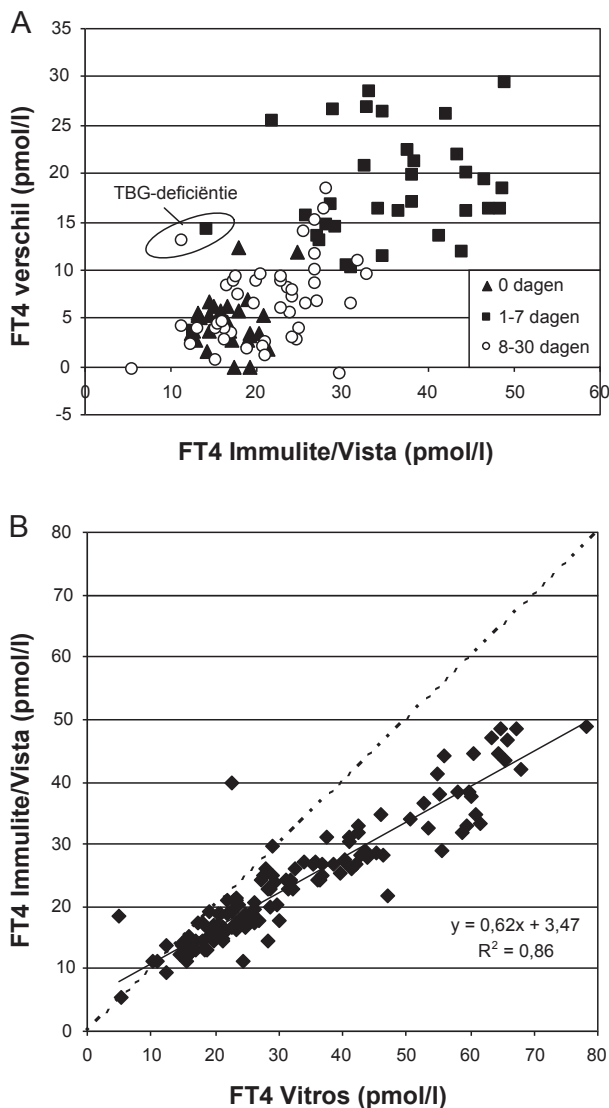
Resultaten

Omdat er aanzienlijke verschillen leken te zijn tussen de FT4 uitslagen bij neonaten van de Immulite of Vista enerzijds en de Vitros anderzijds, werd gekeken of deze verschillen samenhangen met de leeftijd van de neonaten. In tabel 1 is per leeftijdscategorie het verschil in FT4 waarde tussen de Immulite of Vista en de Vitros weergegeven. Een duidelijke leeftijdsafhankelijkheid is zichtbaar. In kinderen van 0 dagen oud (meestal navelstrengbloed) is het verschil tussen Immulite of Vista en Vitros relatief klein, mediaan verschil 4,6 pmol/l (tabel 1). Het mediane verschil is het grootst bij kinderen tussen 1 en 7 dagen oud (16,6 pmol/l) en neemt daarna geleidelijk af tot 3,8 pmol/l in kinderen van 15 tot 30 dagen oud. Desalniettemin wordt bij alle leeftijdscategorieën een consistent verschil gevonden tussen Immulite of Vista en Vitros: de Vitros meet aanzienlijk hogere FT4 waardes. Om te onderzoeken of de leeftijd van de neonaten inderdaad van invloed is op het verschil tussen de meetmethodes, werd in figuur 1A het verschil tussen Immulite of Vista

en Vitros uitgezet tegen de absolute FT4 waarde. Opnieuw is te zien dat het verschil varieert per leeftijdscategorie. Maar het wordt nu duidelijk dat het verschil tussen de meetmethodes groter wordt naarmate de absolute waarde van FT4 groter is. De leeftijdscategorie met de hoogste FT4 waardes (kinderen van 1 tot 7 dagen oud) laat daardoor ook het grootste verschil tussen de meetmethodes zien. Twee punten, omcirkeld in figuur 1A, zijn afkomstig van een neonat met een complete deficiëntie van het thyroxine-bindend globuline (TBG). In deze monsters is het verschil tussen Vista en Vitros groot (14 pmol/l), terwijl de absolute FT4 waarde, gemeten op de Vista, laag-normaal is. De normale TSH waarde (niet getoond) en het feit dat er klinisch geen tekenen waren van hypothyreoïdie, suggereren dat bij deze neonat de Vitros een juistere FT4 waarde weergeeft. Bij TBG-deficiëntie is het niveau van totaal T4 sterk verlaagd, terwijl FT4 normaal is. In figuur 1B is de methodevergelijking tussen Immulite of Vista en Vitros weergegeven voor 132 monsters, variërend van pasgeborenen tot volwassenen. De richtingscoëfficiënt van 0,62 (Passing-Bablok) demonstreert dat de Vitros hogere FT4 waardes geeft, bij sommige punten zelfs een factor 2 hoger. In twee monsters (in figuur 1B punt (Vitros 4,8; Immulite/Vista 18,4) en punt (Vitros 22,7; Immulite/Vista 39,9)) werden op de Immulite duidelijk hogere waardes gemeten dan op de Vitros. Voor deze gevallen was geen verklaring te vinden. Mogelijk betrof het hier een meetfout op één van beide apparaten of was er sprake van interferentie, hoewel de aanwezigheid van antistoffen in jonge kinderen onwaarschijnlijk is. Deze twee uitbijters zijn in tabel 1 en figuur 1A buiten beschouwing gelaten. Er is in figuur 1B geen verschil tussen de monsters afkomstig van neonaten en die van de oudere kinderen en twee volwassenen (niet apart aangegeven). Ook de nieuw gemeten serie monsters van volwassenen met uiteenlopende FT4 waardes laat hetzelfde beeld zien (niet getoond). Dit suggereert dat het verschil tussen beide meetmethodes niet specifiek is voor jonge kinderen, maar optreedt onafhankelijk van de leeftijd van de patiënt. Dit werd bevestigd in de rondzendingen van de SKML. In de rondzendmonsters met een lage FT4 concentratie werd weinig verschil gevonden tussen de methodes, maar in de monsters met hoog FT4 meet de Vitros aanzienlijk hogere waardes (niet getoond).

Tabel 1. FT4 waardes gemeten op de Vitros en de Immulite of Vista en de absolute (gemiddelde, mediaan, minimum en maximum waarde) en relatieve (berekend ten opzicht van Vitros) verschillen in FT4 tussen de apparaten in 9 leeftijdscategorieën.

Leeftijd	N	Gemiddeld FT4 (pmol/l)		FT4 verschil (pmol/l)				FT4 verschil (%)
		Vitros	Imm/Vista	Gem.	Mediaan	Min.	Max.	
0 dgn	30	21,3	16,7	4,6	4,6	-0,2	12,2	22
1 dag	10	51,8	34,0	17,8	16,5	3,6	29,4	34
2 dgn	17	56,2	38,0	18,2	18,5	11,4	26,5	32
3-7 dgn	7	48,1	30,1	17,9	16,1	13,1	26,3	37
8-14 dgn	27	31,5	23,4	8,1	8,2	-0,7	18,3	26
15-30 dgn	19	23,2	18,5	4,7	3,8	0,6	9,6	20
1 mnd-1 jr	12	22,3	17,5	4,7	3,2	-1,4	12,4	21
1-18 jr	5	16,0	14,8	1,1	0,5	-1,3	5,4	7
> 18 jr	10	45,8	29,3	16,5	16,4	1,7	34,7	36



Figuur 1. A) Het verschil in FT4 tussen Immulite/Vista en Vitros uitgezet tegen de absolute FT4 waarde in neonaten. Symbolen geven de verschillende leeftijds categorieën aan. De omcirkelde punten zijn afkomstig van een kind met een absolute TBG-deficiëntie. $R^2 = 0,53$. B) Methodevergelijking tussen Immulite/Vista en Vitros. De stippellijn geeft $y=x$ weer. Helling en intercept van de regressielijn (Passing-Bablok) en correlatiecoëfficiënt zijn in de figuur weergegeven.

Discussie

In deze studie laten we zien dat er aanzienlijke verschillen bestaan in de FT4 waarden die worden gemeten door de Immulite of de Vista en de Vitros: de Vitros meet consistent hogere waarden. Hoewel het verschil tussen de meetmethodes aanvankelijk samen leek te hangen met de leeftijd van de neonaten, bleek dit een consequentie te zijn van een methodeverschil in samenhang met de hoogte van FT4 op verschillende leeftijden. De grote fluctuatie van dag tot dag in FT4 niveaus in neonaten is fysiologisch (1). Stress en kou

bij de geboorte veroorzaken een sterke TSH-afgifte uit de hypofyse. Hierdoor neemt FT4 snel toe en bereikt een piek na 24 tot 36 uur na de geboorte. Daarna neemt FT4 geleidelijk af tot volwassen waarden.

Een verklaring voor de gevonden verschillen tussen de meetmethodes is voornamelijk niet gevonden. Nader onderzoek is nodig om deze discrepantie te duiden. Opmerkelijk is dat het verschil tussen de meetmethodes extra groot is in de monsters van een kind met TBG-deficiëntie. Het is bekend dat diverse meetmethodes in verschillende mate worden beïnvloed door de concentratie bindingseiwitten (5). De verschillen in FT4 die wij vinden tussen Immulite/Vista en Vitros bij neonaten worden gereflecteerd door de sterk verschillende referentiewaarden die worden gehanteerd. Een recent Duits proefschrift geeft neonatale FT4 referentiewaarden voor de Immulite 2000 (6): 0-7 dagen: 6-44 pmol/l, 8-28 dagen: 7-31 pmol/l. Voor de Vitros geldt 1-5 dagen: 17-63 pmol/l; 6-28 dagen: 15-42 pmol/l (bron: Erasmus MC). De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde geeft geen referentiewaarden voor kinderen jonger dan een week en hanteert 12-30 pmol/l voor kinderen 8-30 dagen, gebaseerd op een negental studies uitgevoerd met 8 verschillende apparaten, waaronder geen Vitros (7). In onze populatie vonden we 13-49 pmol/l (2,5-97,5^e percentielen) voor 0-7 dagen en 11-32 pmol/l voor 8-30 dagen met de Immulite/Vista. Op basis van deze gegevens hebben wij gekozen om onze FT4 meetwaarden voor neonaten niet aan te passen, maar de referentie-intervallen van de Vitros om te rekenen naar de door ons gevonden waarden.

Referenties

1. Williams F, Hume R. The measurement, definition, aetiology and clinical consequences of neonatal transient hypothyroxinaemia. *Ann Clin Biochem.* 2011; 48: 7-22.
2. Nelson JC, Wilcox RB. Further studies on thyroxin-binding globulin-dependence in equilibrium dialysis assays of free thyroxin. *Clin Chem.* 1991; 37: 128-129.
3. Christofides ND, Wilkinson E, Stoddart M, Ray DC, Beckett GJ. Assessment of serum thyroxine binding capacity-dependent biases in free thyroxine assays. *Clin Chem.* 1999; 45: 520-525.
4. Ghosh S, Howlett M, Boag D, Malik I, Collier A. Interference in free thyroxine immunoassay. *Eur J Intern Med.* 2008; 19: 221-222.
5. Sapin R, d'Herbomez M. Free thyroxine measured by equilibrium dialysis and nine immunoassays in sera with various serum thyroxine-binding capacities. *Clin Chem.* 2003; 49: 1531-1535.
6. Kirchgassner C. Bestimmung von Referenzbereichen für die Schilddrüsenhormonparameter TSH, fT3 und fT4 bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen. Thesis 2010.
7. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Sectie Endocrinologie. Werkboek Congenitale Hypothyreoïdie. 4^e herziene uitgave, 2010.