

Sikkelcelvlag op de ADVIA 2120i

L. IJSSELSTIJN¹, J. de NOOIJER-de JONG¹, P.H. TAAL², R.W. WULKAN¹ en F. WEERKAMP¹

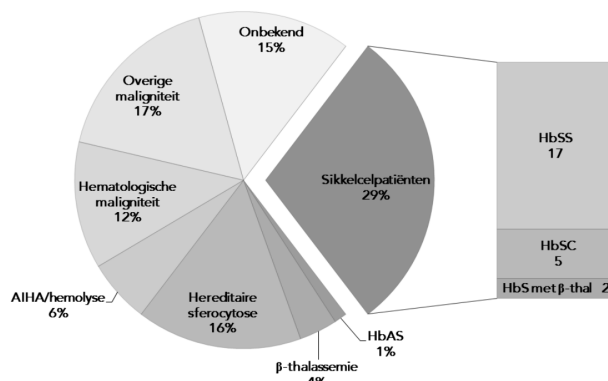
Het herkennen van onbekende patiënten met sikkelcelanemie kan leiden tot een vroegtijdige verklaring voor onbegrepen symptomen, adequatere behandeling van de sikkelcelziekte en preventie van sikkelen tijdens een ingreep of narcose. Om deze reden wilden we een vlag ontwikkelen voor de routine hematologie apparatuur, in dit geval de ADVIA 2120i, die laagdrempelig de mogelijke aanwezigheid van sikkelcellen aangeeft.

Methode

Er werd een sikkelcelvlag ontwikkeld die wordt getriggerd door de uitslagen van een reticulocytenbepaling. De criteria, gebaseerd op intern onderzoek van Siemens, hiervoor waren leeftijd ≥ 1 jaar, absoluut reticulocytenaantal $>180 \times 10^9/l$ en hyperchrome reticulocyten $>0,5\%$. Indien er geen reticulocytenbepaling aangevraagd was, werd er een eerste selectie gedaan op basis van de complete blood count (CBC) bepaling. Een monster werd opnieuw aan de ADVIA aangeboden voor een reticulocytenbepaling wanneer de CBC-bepaling aan de volgende criteria voldeed: leeftijd ≥ 1 jaar, hemoglobine (Hb) $<6,5$ mmol/l, erythrocytenaantal $<4 \times 10^{12}/l$, RDW $>18\%$, totale percentage micro- én macrocytaire én hypochrome erythrocyten $<20\%$, covariantie <17 (maat voor de volume/hematocriet variatie) en trombocytenaantal $>190 \times 10^9/l$. Een sikkelcelvlag bij dezelfde patiënt binnen een periode van 100 dagen werd automatisch genegeerd. Patiënten met een sikkelcelvlag kwamen in autorisatie, waarop direct in het patiëntendossier werd gekeken of het een sikkelcelpatiënt betrof en/of inlichting van de arts nodig was. Na één jaar werd de werking van de sikkelcelvlag geëvalueerd.

Resultaten

Over een periode van één jaar werd er 109 keer een sikkelcelvlag gegenereerd bij 82 personen. Onder deze 82 personen waren 24 patiënten met sikkelcelanemie (29%), waarvan 17 met genotype HbSS, 5 HbSC en 2 HbS met β -thalassemie. De gevonden sikkelcelpatiënten waren allen reeds bekend in ons ziekenhuis. Naast de sikkelcelpatiënten detecteerde de sikkelcelvlag personen met onder andere sikkelceltrait (HbAS), β -thalassemie, hereditaire sferocytose, hemolyse (onder andere auto-immuun hemolytische anemie) en andere hematologische aandoeningen, zie de figuur.



Figuur 1. Aandoeningen van personen waarbij een sikkelcelvlag gegenereerd werd in percentages. De sikkelcelpatiënten zijn verder uitgesplitst in HbSS, HbSC en HbS met β -thalassemie (in aantallen).

Analyse van de hemoglobinopathie-onderzoeken middels Hb-elektroforese over dezelfde periode liet geen gemiste sikkelcelpatiënten zien, resulterend in een sensitiviteit van 100%.

Bij vergelijking van de monsters van de sikkelcelpatiënten en de overige personen met een sikkelcelvlag werd een significant verschil gevonden in leeftijd, $19,5 \pm 15,0$ jaar voor sikkelcelpatiënten versus $46,6 \pm 27,9$ jaar voor de overige personen (ANOVA, $p < 0,001$), zie de tabel. Daarnaast hadden de sikkelcelpatiënten een significant lager Hb ($5,3 \pm 1,0$ mmol/l versus $6,3 \pm 1,1$ mmol/l) en hoger reticulocytenaantal ($394 \pm 142 \times 10^9/l$ versus $281 \pm 110 \times 10^9/l$).

Van de 109 gegenereerde sikkelcelvlaggen waren er 49 naar aanleiding van een direct aangevraagde reticulocytenbepaling. Bij de overige sikkelcelvlaggen werd een reticulocytenbepaling toegevoegd naar aanleiding van CBC-uitslagen. In totaal werd er bij 438 monsters een reticulocytenbepaling toegevoegd, waarvan uiteindelijk slechts 60 monsters (14%) een sikkelcelvlag kregen.

Discussie

De ontwikkelde sikkelcelvlag had een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 29%. Onder de vals positieve monsters was een groot aantal monsters afkomstig van personen met hereditaire sferocytose. Het Hb van deze monsters verschilde significant van de monsters van sikkelcelpatiënten, $7,2 \pm 1,2$ mmol/l voor sferocytose versus $5,3 \pm 1,0$ mmol/l voor sikkelcel, alle overige parameters lieten geen verschillen zien, zie de tabel. Het uitsluiten van sferocytosepatiënten, wellicht middels een sferocytosevlag, zal de specificiteit verbeteren. In zijn algemeenheid zal het verhogen van

Maasstad Ziekenhuis, afdeling Klinische chemie¹, Rotterdam en Siemens Healthcare Nederland²

E-mail: IJsselstijnL@maasstadziekenhuis.nl

Tabel 1. Gegevens van de monsters waarbij een sikkelcelvlag gegenereerd is, onderverdeeld in monsters afkomstig van sikkelcelpatiënten, overige personen (inclusief sferocytose) en sferocytosepatiënten.

	Sikkelcel	Overig	Sferocytose
Aantal vlaggen	42	67	18
Man/vrouw	20/22	31/36	13/5
Leeftijd (jaren)	19,5 ± 15,0*	46,6 ± 27,9*	24,5 ± 21,0
Hb (mmol/L)	5,3 ± 1,0*†	6,3 ± 1,1*	7,2 ± 1,2†
Reticulocyten (10 ⁹ /L)	394 ± 142*	281 ± 110*	328 ± 140

*De waarden zijn aantallen of gemiddelden ± standaard deviatie. Significante verschillen tussen sikkelcel en overig en sikkelcel en sferocytose zijn respectievelijk aangegeven met * en † (p<0,001, ANOVA).*

de grens voor het minimaal aantal reticulocyten, nu 180 x10⁹/l, en/of het verlagen van de Hb grens, nu 6,5 mmol/l, de specificiteit ook verbeteren. De optimale grenzen zijn echter niet bepaald.

De sikkelcelvlag brengt extra kosten met zich mee. Dit zijn de kosten voor een herhaalde meting, inclusief reticulocytenbepaling en de daarbij behorende handelingen, bij de monsters die voldoen aan de criteria gesteld voor de CBC-bepaling. Het NZa-tarief voor een reticulocytenbepaling bedroeg in 2015 €2,89. Over de periode van één jaar werd er bij 438 monsters

een reticulocytenbepaling toegevoegd. Van deze monsters kregen er 60 een sikkelcelvlag (14%), waarvan 13 bij (bekende) sikkelcelpatiënten. De criteria van de CBC-bepaling aanpassen kan leiden tot kostenreductie. Hierbij kan gedacht worden aan het excluseren van bepaalde afdelingen, zoals de dialyse-afdeling. De kans dat een onbekende sikkelcelpatiënt nierdialyse ondergaat is nihil. Echter er werd wel ruim tien procent van de extra reticulocytenbepalingen gedaan bij monsters afkomstig van de dialyse-afdeling. Ondanks dat de sensitiviteit van de ontwikkelde sikkelcelvlag 100% is en de specificiteit te verbeteren is aan de hand van eerdergenoemde suggesties, zal de sikkelcelvlag in ons laboratorium niet meer worden gebruikt. Dit besluit hangt met name samen met het feit dat er in de geëvalueerde periode van één jaar geen onbekende sikkelcelpatiënten zijn geïdentificeerd. Voor ziekenhuizen waar wel onbekende sikkelcelpatiënten te verwachten zijn, kunnen de hier gepresenteerde data een goede basis voor verdere ontwikkeling zijn.

Conclusie

De ontwikkelde sikkelcelvlag op de ADVIA 2120i had een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 29% en was in staat om sikkelcelpatiënten te identificeren. Naast de sikkelcelpatiënten detecteerde de sikkelcelvlag personen met onder andere HbAS, β-thalassemie en hereditaire sferocytose. Over een periode van één jaar werden echter geen onbekende sikkelcelpatiënten geïdentificeerd, wat ons heeft doen besluiten de sikkelcelvlag niet verder te ontwikkelen en gebruiken.