

## **Doelmatig inzetten van Hb-pathie-onderzoek d.m.v. voorscreening m.b.v. de 'Green and King' regel in de hematologie-analyser**

Dr E. van Mirre, klinisch chemicus, MDC-Amstelland, Amstelveen

### **Introductie**

Hb-pathieën, waarvan sikkelcelziekte de meest bekende is, komen vaker voor dan men veronderstelt. Hb-pathieën zijn een erfelijke vorm van bloedarmoede. Niet langer zijn Hb-pathieën alleen onder specifieke bevolkingsgroepen te vinden, maar in een multiculturele maatschappij zijn Hb-pathieën ook terug te vinden in de autochtone bevolking.

Hb-pathieën leiden vrijwel allen tot een bloedarmoede. De ernst van de bloedarmoede hangt af van het type Hb-pathie, of het een afwijking aan de vorm van het hemoglobine betreft (kwalitatief defect, bijv. sikkelcelziekte) of dat het een afwijking aan de verhouding van de onderdelen waaruit het hemoglobine bestaat betreft (kwantitatief defect, thalassemie).

Daarnaast hangt de ernst van de bloedarmoede ook af van het aantal genen dat is aangedaan. Zo is er voor ouders die beiden een milde vorm van eenzelfde Hb-pathie hebben (allebei slechts 1 gen aangedaan) 25% kans op een kind met een ernstige vorm van Hb-pathie. Dit kan er zelfs toe leiden dat een kind vroegtijdig, soms al voor de geboorte, overlijdt. Indien dit niet geval is, kan het kind levenslang afhankelijk van transfusies zijn. Dit brengt veelal complicaties, zoals ijzerstapeling, met zich mee.

Om definitief vast te stellen of er sprake is van een Hb-pathie is veelal kostbaar onderzoek nodig. De kosten van deze onderzoeken vallen sinds januari 2013 in het eigen risico en worden derhalve niet meer vergoed door de zorgverzekeraar.

De eerste stap die meestal wordt ondernomen is een fractionering van het hemoglobine (Hb-typering; NZa-tarief €12,32). Hiermee kan men kwalitatieve defecten, zoals HbS, HbE, HbC en HbD opsporen alsmede een kwantitatief defect, nl beta-thalassemie. Voor het vaststellen van een andere veel voorkomende Hb-pathie, alfa-thalassemie, is een tweede onderzoek nodig: moleculair genetisch onderzoek (NZa-tarief €185,68).

Met behulp van deze onderzoeken wordt 90-95% van voorkomende Hb-pathieën opgespoord. Voor de zeldzamere varianten is verwijzing naar een gespecialiseerd centrum of het referentie-laboratorium van het LUMC nodig.

Een aantal Hb-pathieën, waaronder thalassemie en de HbE-variant zijn herkenbaar aan het specifieke patroon in de uitslagen van de erythrocytenindices (Hb, erythrocytengetal, MCV, MCH, MCHC en RDW). Dit is een algemeen onderzoek waarbij de aanvrager veel informatie kan verkrijgen over bloedarmoede. De kosten voor de erythrocytenindices zijn laag (NZa-tarief: € 1,71).

Door gebruik te maken van dit specifieke patroon, zou een voorspelling kunnen worden gedaan of er sprake is van een Hb-pathie. M.n. voor zwangeren, maar sowieso voor een ieder in de vruchtbare leeftijd met een kinderwens, kan dit van belang zijn om een inschatting te kunnen maken van het risico voor het nageslacht. Veelal is, bij een bevestigde Hb-pathie, onderzoek bij de partner aangewezen.

## **Methode:**

In deze studie is onderzocht of, op basis van een specifiek patroon, de erythrocytenindices een voorspelling kunnen doen of er een Hb-pathie aanwezig is bij de patiënt. Daartoe is de regel van 'Green and King' geïmplementeerd in de software van de hematologie-analyser. Zodoende wordt bij iedere patiënt, waarbij een volledig bloedbeeld is aangevraagd, gescreend op een mogelijke Hb-pathie. Wanneer een patiënt aan de criteria voldoet, krijgt de analist de melding een uitdraai te maken en deze bij de klinisch chemicus neer te leggen. De klinisch chemicus doet dan een plausibiliteitscontrole en kijkt vervolgens of de patiënt bekend is met een Hb-pathie in het laboratorium informatie systeem (LIS). Indien de patiënt onbekend is in het LIS, wordt contact opgenomen met de aanvrager met de vraag of de patiënt bij de aanvrager bekend is met een Hb-pathie. Wanneer dit niet het geval is, wordt gevraagd of er vervolgonderzoek moet worden ingezet. De klinisch chemici adviseren hierbij eerst een Hb-typering in te zetten, en als hierbij geen afwijkingen worden gevonden, dan vervolgens moleculair genetisch onderzoek. In een aantal gevallen koos de aanvrager ervoor, al dan niet in overleg met de patiënt, om beide onderzoeken tegelijkertijd in te zetten.

## **Resultaten**

Vanaf november 2013 tot en met januari 2014 is onderzocht wat de voorspellende waarde is van de regel van 'Green and King' voor een Hb-pathie. In deze periode zijn er 103 patiënten gevonden die aan de criteria van 'Green and King' voldeden. Van de 103 waren er 16 (15,5%) bekend met een Hb-pathie. Van de 87 onbekende patiënten, werden er bij 46 (53%) patiënten om diverse redenen geen vervolgonderzoek ingezet. In totaal zijn er 57 patiënten geïnccludeerd in deze studie (tabel 1). Van de 41 onbekende patiënten, hadden er 16 (39%) geen afwijkingen in de Hb-typering. In deze groep hadden 14 (87,5%) een afwijking in het moleculair genetisch onderzoek dat overeen kwam met de 7 meest voorkomende vormen van alfa-thalassemie (dit zijn -3,7; -4,2; -20,5; -MED; -SEA; -FIL; -THAI). De 2 patiënten, waarbij geen afwijkingen werden gevonden in beide technieken, zouden dan dus vals-positieve meldingen van de Green and King regel zijn of mogelijk een zeldzame vorm van Hb-pathie kunnen hebben. Echter, hier is geen verder onderzoek naar gedaan, dus worden deze als vals-positief in deze studie beschouwd.

Hiermee wordt de positief voorspellende waarde (PVW) van de regel van 'Green and King' voor een Hb-pathie 96,5%.

Verdere differentiatie naar thalassemie levert een PVW op van 66,7% en voor de kwalitatieve Hb-afwijkingen (m.n. HbC en HbE) een PVW van 29,8%.

## **Conclusie en vervolg**

De regel van 'Green and King' is goed toepasbaar in de praktijk voor de opsporing van Hb-pathieën. Tegen lage kosten kan met een hoge positief voorspellende waarde (96,5%) bezien worden welke patiënten in aanmerking komen voor (duurder) vervolgonderzoek.

Gezien de hoge positief voorspellende waarde wordt de regel van 'Green and King' nu verder doorgevoerd in het laboratorium van MDC-Amstelland. Er is een bovengrens ingesteld voor de leeftijd op 65 jaar, omdat in dit onderzoek bleek dat rondom deze leeftijd de behoefte bij de patient en de aanvrager niet meer bestaat om onderzoek naar een Hb-pathie in te zetten. Daarnaast zal nu een standaardzin aan de rapportage worden toegevoegd indien de regel van 'Green and King' een melding geeft. Deze standaardzin zal de volgende boodschap bevatten: "Op basis van de erythrocyten indices is er een grote waarschijnlijkheid (PVW: 96,5%) dat er een Hb-pathie bij deze patiënt

aanwezig is. Indien dit onbekend is, adviseren wij u een Hb-elektroforese aan te vragen of in overleg met de klinisch chemicus te treden.”

Tevens zullen de aanvragen voor Hb-pathie onderzoek eerst worden gescreend door middel van de ‘Green and King’ regel. Wanneer de regel geen melding geeft, kan duur onderzoek mogelijk bespaard blijven. Dit zal dan altijd in overleg met de aanvrager zijn.

Tabel 1: **verdeling bekende vs onbekende patienten waarbij de regel van ‘Green and King’ een melding gaf.**

	<b>aantal</b>
<b>bekend</b>	<b>16</b>
<b>onbekend</b>	<b>87</b>
Waarbij:	
Geen actie	30
Geen actie ivm leeftijd	12
Geen actie/ zwanger	1
Geen actie ivm uitgebreide oncologische problematiek	3
<b>totaal</b>	<b>103</b>