

Artikelen

Overdraagbaarheid van laboratoriumuitslagen: een studie naar verkleining van de tussen-laboratorium variatie

H. BAADENHUIJSEN¹, H. STEIGSTRA¹, C.W. WEYKAMP² en R.T.P. JANSSEN³

De binnen een laboratorium toegepaste procedure om twee analytische omgevingen op elkaar af te stemmen behelst het analyseren van hetzij kalibratiemonsters of gesplitst patiëntenmateriaal op beide systemen. Op die manier kan het ene systeem op het andere worden afgeijkt. Een soortgelijke procedure is ook toepasbaar tussen laboratoria. Hierbij worden de resultaten van de individuele laboratoria omgerekend naar een centraal juistheidsniveau. Omdat hierbij om praktische redenen minder goed gebruik kan worden gemaakt van onbehandeld patiëntenmateriaal wordt uitgegaan van het analyseren van daarvoor geschikte (drooggevroren) kalibratiesera. Nadat in de inleiding deze procedure ook op principieel metrologische gronden als valide wordt gekenmerkt, wordt verslag gedaan van een experiment waarbij de resultaten van een vijftigtal laboratoria voor en na transformatie met elkaar worden vergeleken. Gemiddeld over de 23 bestudeerde klinisch-chemische parameters wordt een halvering van de tussen-laboratorium spreiding gevonden, tot op het niveau van de binnen-laboratorium spreiding.

Trefwoorden: vaststelling van juistheidsafwijkingen; kalibratie; tussen-laboratorium variatie

Overdraagbaarheid van laboratorium uitslagen was en is een groot probleem. Er moeten dagelijks de nodige inspanningen worden verricht om de uitslagen in het eigen laboratorium binnen het gestelde precisievenster te houden. Hierbij is de correcte definitie van de te stellen precisiedoelen een eerste vereiste (1), waarna vervolgens met behulp van interne kwaliteitsbewaking de procescontrole kan worden uitgevoerd. Een alledaags probleem binnen het eigen laboratorium kan ook de onderlinge afstemming zijn van laboratorium-uitslagen afkomstig van meetresultaten van diverse apparaten die dezelfde bepaling uitvoeren (hoofd- en "backup analyzer"; routine- en cito-laboratorium; laboratorium en "bed-side" chemie-uitslagen).

Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud, Nijmegen¹, Streekziekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk² en St. Anna Ziekenhuis, Geldrop³

Correspondentie: Dr. H. Baadenhuijsen, Academisch Ziekenhuis St. Radboud, 564 Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Ingekomen: 01.11.95

Er van uitgaande dat de betreffende instrumenten stabiel functioneren, is een veelgebruikte aanpak dat deze apparaten onderling afgestemd worden door het uitvoeren van simultane metingen op kalibratiemateriaal of op een serie geselecteerde patiëntenmonsters, goed verdeeld over het gehele meetinterval. Veel instrumenten kunnen door middel van een in te voeren correctie-functie zodoende secundair worden gekalibreerd. Ook is tussen de laboratoria in den lande een goede onderlinge overeenkomst van de uitslagen gewenst.

Dit laatste speelt een rol bij de doorverwijzing van patiënten van het ene naar het andere ziekenhuis, maar ook bij het verzamelen van laboratoriumresultaten in het kader van multi-center studies. Hierbij moet niet alleen gedacht worden aan de door de farmaceutische industrie gesponsorde klinische multi-center trials, maar ook aan het verzamelen van voldoende multi-center gegevens voor het gezamenlijk bepalen van referentiewaarden of bij het gebruik van beslissgrenzen die niet afkomstig zijn van het eigen laboratorium. Voor het vaststellen van de onderlinge vergelijkbaarheid is een op regelmatige basis uitgevoerde externe kwaliteitsbewaking essentieel. Tenslotte dienen de tussen de laboratoria onderling te vergelijken uitslagen op het juiste niveau te liggen. Bij deze laatste eis is de rol van de klassieke externe kwaliteitsbewaking aan discussie onderhevig. Het in externe enquêtes rondgestuurde materiaal is vaak niet van dien aard dat het op alle fronten met natief patiëntenmateriaal is te vergelijken. Het gebruik van niet voldoende specifieke bepalingsmethoden die, in wisselende en onvoorspelbare mate, anders op controle materiaal, dan op natief patiëntenmateriaal reageren is hier in grote mate debet aan.

Voor een meetresultaat y , geldt (2) onder gedefinieerde condities, $y = \mu + \Delta_c + S + \varepsilon$, waarin μ de "true value" als de meest valide weergave van de verwachting van de verdeling van "true values" wordt beschouwd. Hierbij wordt rekening gehouden met het feit dat de echte "true value" nooit beschikbaar is en alleen gekenmerkt kan worden door een waarschijnlijkheidsverdeling van verzamelde resultaten ter schatting van μ . In de praktijk is zelfs deze distributie niet volledig bekend en kan worden gewerkt met het concept "conventional true value" $\hat{\mu}$; Δ_c is laboratorium-"bias", die in zichzelf een som is van δ , de "bias" van de meetprocedure zelf en de laboratorium component van de "bias" B_c . De laboratorium "bias" Δ_c is als zo-

danig een deel van de totale systematische fout. S is een "bias" component afkomstig van een op enigerlei wijze afwijkend monster (niet identiek aan de "bias" van de meetprocedure) en ε is de random error (van een meetresultaat, die optreedt bij elke meting onder zekere herhaalbaarheidscondities). Eén van de belangrijke principes in de metrologie is het gegeven dat elk resultaat gecorrigeerd moet worden voor bekende gedeelten van de systematische afwijkingen. In die zin redenerend mag een meetresultaat pas gerapporteerd worden als het gecorrigeerd is voor bekende afwijkingen. Toepassing van metrologische principes kan derhalve leiden tot een procedure waarin de resultaten van de deelnemende laboratoria worden gecorrigeerd voor afwijkingen in relatie tot een gemeenschappelijke "accuracy-base". In principe kan hierbij een vergelijkbare procedure worden gevolgd als in de beschreven situatie binnen één laboratorium, waar twee analytische omgevingen met elkaar in overeenstemming worden gebracht. Uitgaande van het rondsturen van daartoe speciaal vervaardigd referentiemateriaal (kalibratoren) en de pragmatische toepassing van (methodegroep afhankelijke) consensuswaarden als gemeenschappelijke "accuracy-base" kunnen de individuele laboratorium-uitslagen gecorrigeerd worden via een individuele transformatiefunctie. Een dergelijke procedure werd al eerder beschreven door Groth en de Verdier (3). Een voorwaarde hierbij is de commuteerbaarheid van kalibratie- en natief patiëntmateriaal. In het hiernavolgende doen wij verslag van een begin 1995 uitgevoerd experiment met vijftig laboratoria waarin een dergelijke onderlinge ijking van de deelnemende laboratoria werd toegepast.

MATERIALEN EN METHODEN

Kalibratie sera

Monsters patiëntenserum werden niet langer dan 3 dagen bewaard bij 4°C en gepooled in 200 ml-porties. Elke pool was minimaal afkomstig van 150 patiënten. Voor verder gebruik werd ieder poolserum getest op afwezigheid van HIV, hepatitis B- en C-antigenen. De viraal zuivere 200-ml pools werden samengevoegd tot een masterpool waarvan de ene helft (x) werd verrijkt met enzymen, bilirubine en lithium; de andere sub-pool (y) werd verrijkt met enzymen, bilirubine, lithium, calcium, ureum, kreatinine, glucose en magnesium. Vanwege het kostenaspect waren de enzymen, met uitzondering van amylase van niet-humane oorsprong (Alkalische Fosfatase: runderdarmmucosa, Sigma P5521; ALAT: varkenshart, Sigma G9880; ASAT: varkenshart, Sigma G2751; LD: konijnenspier, Sigma L2500; CK: konijnenspier, Sigma C3755; gamma-GT: rundernier, Sigma G4135; Amylase: humaan speeksel, Sigma A1031). De twee sub-pools werden in vier verhoudingen gemengd: $x; 2/3x+1/3y; 1/3x+2/3y$ en y . De zo ontstane vier mengsels werden in verschillende hoeveelheden (1,6 - 2,4 ml) afgevuuld en hetzij ingevroren (sera E, F, G en H, verder te noemen testsera), danwel drooggevroren (sera A, B, C en D, verder te noemen kalibratiesera).

Testopzet

De sera A t/m H (kalibratiesera A t/m D, testsera E t/m H) werden als enquête monsters naar 55 min of meer willekeurig uit het totale bestand aan deelnemers geselecteerde laboratoria verstuurd met het verzoek om de acht monsters zo mogelijk in viervoud en op de dag van aankomst te analyseren en de (gemiddelde) resultaten conform de procedures van de Combi-enquête (4) via Qbase terug te sturen.

Transformatie

De eigenschappen van de analytische procedures van de deelnemende laboratoria werden beschreven door vastlegging van de individuele transformatiefuncties

$$C_{\text{corr}} = aC_{\text{niet-corr}} + b$$

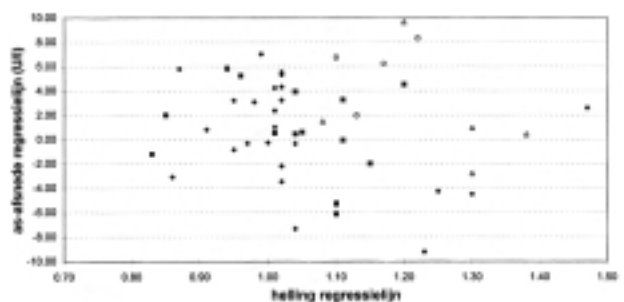
zoals die via lineaire regressie analyse op de resultaten $C_{\text{niet-corr}}$ van de kalibratiesera A t/m D tegen de betreffende berekende (methodegroep afhankelijke) consensuswaarden werden berekend. Gecorrigeerde waarden voor de testsera E t/m H werden berekend met de aldus voor ieder laboratorium berekende "correctie-functie":

$$C_{\text{corr}} = (C_{\text{gemeten}} - b) / a$$

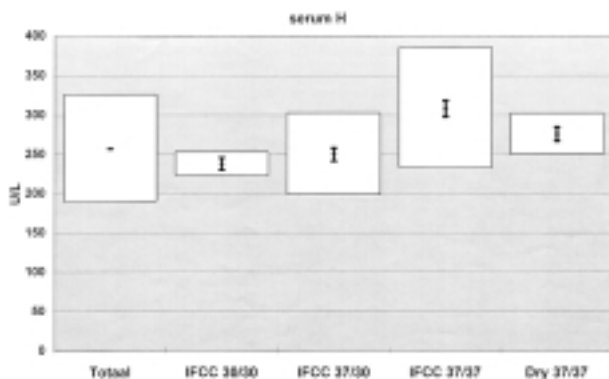
waarbij C_{gemeten} de niet gecorrigeerde waarde in het betreffende serum voor de parameter in kwestie is en a en b respectievelijk de helling en de asafsnede van de voor het laboratorium vastgestelde regressielijn zijn.

RESULTATEN

Aan de hand van een uitgewerkt voorbeeld voor Alkalische Fosfatase zal een inzicht worden gegeven in de bereikte resultaten. Figuur 1 geeft een overzicht van de ligging van de transformatiekenmerken van de deelnemende laboratoria in de vorm van de locatie van de helling en asafsnede zoals die werden berekend via ijking op de kalibratiesera A t/m D op basis van de consensus referentiewaarden van de methodegroep "IFCC meting en rapportage bij 30 °C" (IFCC



Figuur 1. Alkalische Fosfatase. Helling en intercept van de individuele laboratorium regressielijnen van gemeten vs. toegekende kalibratiewaarden. Gesloten vierhoekjes: metingen via de NVKC en IFCC aanbevelingen (30 °C gemeten en 30 °C gerapporteerd); open driehoekjes: AMP buffer (37 °C gemeten en 37 °C gerapporteerd); gesloten vierkantjes: AMP buffer (37 °C gemeten en 30 °C gerapporteerd); open rondjes: droog-chemische methode (37 °C gemeten en 37 °C gerapporteerd).



Figuur 2. Alkalische Fosfatase, serum H. Gemiddelden en spreidingsgebied ± 2 SD van de totale set van waarnemingen en vier methode-afhankelijke subsets, weergegeven door de brede open staven. De bereikte reductie van de tussen-lab variatie wordt, afhankelijk van de toegekende kalibratiewaarden voor de sera A t/m D, weergegeven door de ingetekende getrokken foutenbalken, telkens geldend voor de totale resultaatpopulatie en dus steeds te vergelijken met de aanvankelijke totale spreiding.

30/30). De gemiddelde helling voor de methodes die bij 30 °C meten en rapporteren is weliswaar 1,0, maar de spreiding blijkt groot. Ook is te zien dat de methodes die bij 37 °C rapporteren een duidelijk grotere helling dan 1,0 hebben. Figuur 2 geeft een overzicht van de statistische kenmerken voor het testserum H. De getoonde open balken geven het (tussen-lab) spreidingsgebied van gemiddelde ± 2 SD van de totale alsmede van de, naar methodegroep gedifferentieerde, set van resultaten (IFCC 30/30, IFCC 37/30, IFCC 37/37 en droge chemie 37/37). De ligging van gemiddelde en tussen-lab spreiding na omrekening via de laboratoriumspecifieke transformatiefuncties op basis van de respectievelijke methode-geörienteerde referentiegroepen wordt gegeven door de in de open balken ingetekende foutenbalken. Uit de figuur blijkt het slechts relatieve belang van de keuze van de referentiegroep op basis waarvan getransformeerd wordt. Welke keuze er ook gedaan wordt, de bereikte reductie in tussen-lab spreiding is in alle gevallen even groot. De tussen-lab CV vóór transformatie is, gemiddeld over de testsera E t/m H 13,0%. Ná transformatie is deze gemiddeld 2,3%.

In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de 23 bepalingen waarvan in totaal meer dan tien ingezonden resultaten waren verkregen. Hierin worden voor de testsera E t/m H achtereenvolgens opgave gedaan van het totale, niet naar methode gedifferentieerde gemiddelde (inclusief CV en aantal inzendingen); methode(groep)-afhankelijke gemiddelden van twee verschillende methodes met minimaal 7 inzendingen (inclusief CV en aantallen); gevolgd door de waarden ná transformatie, op basis van kalibratie op de "referentiewaarden" van de kalibratiesera A t/m D verkregen voor de methode(groep) met de meeste deelnemers (methode 1). De statistische kenmerken van de totale set van resultaten wordt opgesteld zonder gebruikmaking van de gebruikelijke uitbijterverwijderingsprocedures omdat in sommige gevallen bij bepaalde parameters geconstateerd werd dat, overigens analytisch valide, resultaten afkomstig van extreem

gelocaliseerde methodes door deze uitbijterverwijderingsprocedure zouden worden verwijderd. De in dit verband geproduceerde resultaten zijn daarom alleen vergelijkbaar als de andere opgaven óók zonder uitbijterverwijdering worden opgegeven. Wel werd het bestand geschoond voor aperte invoerfouten (een kaliumuitslag van 47,0 in serum F werd bijv. vervangen door 4,7). Teneinde de uiteindelijk te bereiken variatiereductie te kunnen beoordelen wordt de tussen-lab variatie ná kalibratie ook opgegeven mét gebruikmaking van uitbijterverwijdering, omdat pas dan de ontstane tussen-lab spreiding kan worden vergeleken met de reeds aanwezige 'state-of-the-art' kengetallen voor binnen-lab (CV_B) en tussen-lab precisie (CV_T). Deze laatstgenoemde precisie-niveaus zijn een consensusweerslag van enerzijds de meest recente gegevens van de Combi-enquête Algemene Chemie en anderzijds van reeds eerder gepubliceerde gegevens (5,6).

De tussen-lab variatie na transformatie, uitgedrukt als CV_C (%) is voor een grote groep van parameters beduidend lager dan de tussen-lab variatie voor transformatie (CV_T , %). Gemiddeld over alle weergegeven bepalingen is het quotiënt CV_C/CV_T : 0,49. De waargenomen reductie was het grootst bij albumine en alkalische fosfatase (CV_C/CV_T : 0,24) en het minst bij de twee transaminasen (0,81 en 0,73 voor respectievelijk ASAT en ALAT). Bij de bestudering van de parameters voor cholesterol bleek dat de acht uitbijters afkomstig waren van laboratoria die reagentia gebruikten van Du Pont, Beckman of Baxter. De CV_C zonder verwijdering van uitbijters, liggend op een niveau van 4,0%, verbetert naar een niveau van 1,5% als die betreffende laboratoria niet in de berekening worden meegenomen. Resumerend kan gesteld worden dat, gemiddeld over de 23 onderzochte parameters de tussen-lab spreiding met een factor twee verkleind werd (CV_C/CV_T : 0,49) en dat de tussen-lab spreiding tot op het niveau van de binnen-lab spreiding kan worden teruggebracht (CV_C/CV_B gemiddeld: 1,03, tabel 1).

Interne validatie

Het gebruikte afvul- en meng procédé (materialen en methoden) gaf de mogelijkheid om de concentraties in de testsera G en H te herleiden uit: $G=2/3E + 1/3F$ en $H=1/3E + 2/3F$. Het verschil tussen de "gemeten" en berekende concentraties van deze twee sera is steeds kleiner dan 1% voor de bepalingen: natrium, kalium, chloride, calcium, fosfaat, magnesium, ureum, kreatinine, glucose, alkalische fosfatase, ASAT, ALAT en γ -GT; voor bilirubine en CK kleiner dan 3% en voor amylase 4%.

DISCUSSIE

Wij menen te kunnen zeggen dat door het toepassen van de beschreven correctieprocedures de onderlinge vergelijkbaarheid van laboratoriumuitslagen in hoge mate wordt verbeterd. Deze verbetering is zelfs van een dusdanige aard dat in veel gevallen de tussen-lab variatie wordt teruggebracht tot het niveau van de binnen-lab spreiding. "Supervised" correctieprocedures

Tabel 1. Overzicht van relevante statistische kenmerken van 23 bepalingen voor en na transformatie. CV waarden in procenten

Bep	Se	Voor kalibratie									Na kalibratie via methode 1						Resumerend				
		Totaal			Methode 1*			Methode 2*			- uitbijterverw.			+ uitbijterverw.			CV _B	CV _T	CV _C	CV _C /CV _T	CV _C /CV _B
		Gem	CV	N	Gem	CV	N	Gem	CV	N	Gem	CV	N	Gem	CV	Nuitb					
Na	E	144	1,4	57	144	1,6	38	144	1,2	8	144	0,8	57	144	0,7	3	0,9	1,3	0,8	0,62	0,89
	F	144	1,8	56	144	1,7	38	144	1,0	8	144	1,6	56	143	0,8	7					
	G	144	1,5	57	145	1,7	38	144	1,1	8	144	1,1	57	144	0,8	5					
	H	145	1,3	57	145	1,4	38	145	1,1	8	145	1,1	57	144	0,9	4					
K	E	4,73	2,2	57	4,76	2,2	38	4,66	1,9	8	4,74	1,3	57	4,74	1,2	2	1,4	1,9	1,2	0,63	0,86
	F	4,72	2,4	56	4,74	2,1	38	4,62	1,4	8	4,74	1,7	56	4,73	1,1	3					
	G	4,73	2,1	57	4,76	2,1	38	4,66	1,4	8	4,74	1,4	57	4,74	1,4	1					
	H	4,73	2,1	57	4,76	2,1	38	4,67	1,5	8	4,74	1,4	57	4,74	1,4	1					
Chl	E	110	3,3	47	111	3,2	30	108	4,2	8	111	2,2	47	110	1,1	1	1,2	2,2	1,1	0,50	0,92
	F	108	2,9	46	109	3,0	30	105	1,5	8	109	1,2	46	108	1,0	3					
	G	110	3,0	47	111	3,2	30	106	0,8	8	110	1,1	47	110	1,1	2					
	H	109	2,9	47	110	3,1	30	106	0,8	8	110	1,2	47	110	1,2	1					
Ca	E	2,85	2,8	57	2,84	2,3	46	2,95	2,4	8	2,84	1,4	57	2,85	0,9	6	1,5	2,8	1,0	0,36	0,67
	F	2,40	3,1	55	2,38	2,5	44	2,50	2,3	8	2,38	1,4	55	2,39	1,1	4					
	G	2,70	3,0	57	2,70	2,7	46	2,81	2,7	8	2,71	1,3	57	2,71	0,9	6					
	H	2,57	3,3	57	2,55	2,9	46	2,68	2,6	8	2,56	1,5	57	2,56	1,0	4					
Fosf	E	1,13	3,7	56	1,12	3,8	40	1,15	2,8	8	1,13	2,6	56	1,12	1,4	6	2,2	4,0	1,6	0,40	0,73
	F	1,14	4,0	56	1,13	3,7	40	1,16	2,1	8	1,13	3,5	56	1,13	1,2	5					
	G	1,14	3,5	56	1,13	3,7	40	1,16	2,3	8	1,14	2,8	56	1,13	1,8	5					
	H	1,13	4,3	56	1,13	4,4	40	1,16	2,4	8	1,13	2,8	56	1,13	2,0	2					
Mg	E	1,19	7,9	29	1,17	8,8	20	1,25	4,0	7	1,18	6,2	29	1,20	2,5	2	2,7	6,5	2,9	0,46	1,07
	F	0,85	5,9	29	0,85	6,8	20	0,85	3,4	7	0,85	3,7	29	0,85	3,3	2					
	G	1,09	5,4	29	1,08	6,1	20	1,10	3,7	7	1,08	3,8	29	1,08	3,0	2					
	H	0,96	6,4	29	0,96	7,3	20	0,98	3,2	7	0,96	4,2	29	0,96	2,9	2					
Fe	E	15,9	9,4	35	15,3	5,2	28	18,4	4,3	7	15,4	4,7	35	15,6	2,2	6	3,0	5,0	2,5	0,50	0,83
	F	16,4	9,0	33	15,8	5,0	26	18,7	6,4	7	15,9	4,4	33	15,9	2,9	4					
	G	16,3	9,1	35	15,7	5,2	28	18,7	4,2	7	15,7	3,8	35	15,7	1,4	8					
	H	16,2	11,3	35	15,5	7,7	28	19,1	3,9	7	15,7	7,1	35	15,8	3,5	4					
Ur	E	16,8	4,3	58	17,0	3,5	46	15,8	2,2	8	16,9	1,9	58	16,9	1,5	3	2,2	4,0	1,7	0,42	0,77
	F	6,6	5,0	57	6,7	3,6	45	6,1	4,8	8	6,7	3,5	57	6,7	1,9	7					
	G	13,5	4,2	58	13,7	3,3	46	12,7	2,2	8	13,6	2,1	58	13,6	1,5	3					
	H	10,0	4,5	58	10,2	3,5	46	9,3	3,3	8	10,1	2,1	58	10,1	1,9	2					
Kr	E	594	6,5	59	584	3,8	34	626	2,4	8	586	2,5	59	585	1,5	5	2,0	5,0	1,9	0,38	0,95
	F	90	8,3	58	91	6,1	34	92	2,5	8	91	4,9	58	91	3,0	3					
	G	428	5,8	59	422	3,4	34	444	2,2	8	423	2,0	59	423	1,7	3					
	H	260	5,5	59	257	3,2	34	267	2,2	8	258	3,1	59	257	1,5	4					
Ur z	E	0,320	5,6	55	0,323	5,3	42	0,313	2,4	8	0,324	4,5	55	0,323	3,2	4	2,2	5,0	2,6	0,52	1,18
	F	0,322	6,2	55	0,325	5,8	42	0,315	2,7	8	0,326	4,1	55	0,324	3,4	4					
	G	0,322	5,9	55	0,326	5,5	42	0,315	2,9	8	0,327	4,8	55	0,325	2,0	10					
	H	0,322	5,9	55	0,325	5,5	42	0,317	3,4	8	0,327	4,7	55	0,325	1,7	13					
TE	E	69,9	2,6	54	70,0	2,8	45	69,4	1,8	8	69,9	1,7	54	70,0	1,4	4	1,5	3,2	1,4	0,44	0,93
	F	70,1	2,5	54	70,1	2,7	45	69,9	1,9	8	70,1	1,6	54	70,1	1,1	6					
	G	70,2	2,5	54	70,2	2,7	45	70,2	1,6	8	70,2	1,9	54	70,1	1,4	4					
	H	70,4	2,7	54	70,4	2,9	45	70,0	1,8	8	70,3	1,8	54	70,2	1,6	2					
Alb	E	42,6	5,6	54	43,3	5,0	32	40,9	4,5	8	43,5	1,7	54	43,7	1,1	7	1,7	5,3	1,3	0,24	0,76
	F	42,6	5,3	53	43,3	4,5	32	41,2	3,5	8	43,5	1,8	53	43,6	1,5	3					
	G	42,9	5,5	54	43,5	5,0	32	41,4	3,6	8	43,8	2,0	54	43,6	1,0	7					
	H	42,8	5,4	54	43,5	4,9	32	41,3	3,4	8	43,7	2,0	54	43,7	1,6	3					
Gluc	E	14,4	5,7	59	14,5	4,2	27	14,4	2,5	13	14,6	5,7	59	14,5	1,8	8	2,1	3,5	1,4	0,37	0,67
	F	6,5	3,7	57	6,5	4,1	26	6,5	2,8	13	6,5	2,6	57	6,5	1,0	12					
	G	11,8	5,0	59	12,0	4,2	27	11,8	2,7	13	11,9	3,1	59	11,9	1,4	7					
	H	9,1	4,9	59	9,2	5,1	27	9,1	3,1	13	9,2	3,0	59	9,2	1,6	7					
Bil	E	20,3	9,3	58	20,1	9,8	44	21,2	7,3	8	20,2	6,3	58	20,4	5,6	3	2,5	8,4	6,2	0,74	2,48
	F	14,8	10,9	57	14,6	11,0	43	16,0	9,7	8	14,9	8,0	57	15,1	6,4	4					
	G	18,1	10,5	57	17,9	10,8	44	19,3	9,4	8	18,1	7,5	58	18,3	6,5	3					
	H	16,3	9,7	58	16,1	9,7	44	17,4	9,2	8	16,4	8,4	58	16,4	6,5	4					

Tabel 1. Vervolg

Bep	Se	Voor kalibratie									Na kalibratie via methode 1						Resumerend				
		Totaal			Methode 1*			Methode 2*			- uitbijterverw.			+ uitbijterverw.			CV _B	CV _T	CV _C	CV _C /CV _T	CV _C /CV _B
		Gem	CV	N	Gem	CV	N	Gem	CV	N	Gem	CV	N	Gem	CV	Nuitb					
Chol	E	5,73	2,8	55	5,74	2,6	45	5,69	4,1	8	5,91	3,8	55	5,85	1,3	8	2,0	3,6	1,6	0,42	0,80
	F	5,75	3,1	55	5,76	3,1	45	5,72	3,7	8	5,93	4,0	55	5,87	1,7	8					
	G	5,77	3,2	55	5,77	3,0	45	5,71	3,9	8	5,94	3,8	55	5,89	1,5	8					
	H	5,80	3,2	55	5,80	3,3	45	5,76	3,1	8	5,97	4,1	55	5,91	1,8	8					
TG	E	1,87	5,5	54	1,88	6,4	31	1,83	2,8	8	1,92	4,4	54	1,91	2,8	2	3,0	6,0	2,9	0,48	0,97
	F	1,88	5,6	52	1,89	6,9	31	1,85	1,9	8	1,93	3,7	52	1,92	3,1	2					
	G	1,88	5,6	53	1,89	6,9	31	1,85	2,2	8	1,93	3,4	53	1,93	2,8	3					
	H	1,88	5,8	53	1,89	6,8	31	1,86	2,1	8	1,93	3,7	53	1,92	2,9	2					
AF	E	336	13,0	57	329	11,1	16	312	3,8	12	332	2,4	57	333	1,6	6	2,2	7,0	1,7	0,24	0,77
	F	216	13,1	57	211	9,6	16	200	3,2	12	212	2,1	57	212	1,9	2					
	G	298	12,9	57	291	10,4	16	276	3,5	12	294	2,2	57	294	1,7	3					
	H	257	13,0	57	250	10,5	16	238	3,1	12	253	2,3	57	253	1,7	4					
ASAT	E	60,2	27,1	56	51,5	4,2	19	53,4	6,1	13	52,2	5,2	56	52,5	3,1	4	2,0	4,2	3,4	0,81	1,70
	F	44,7	27,7	55	38,3	5,2	19	39,8	6,6	12	38,3	5,3	55	38,5	4,0	2					
	G	55,1	27,0	56	47,3	4,6	19	49,2	5,8	13	47,6	7,4	56	48,1	3,1	4					
	H	50,3	28,2	56	43,6	8,5	19	44,4	6,5	13	43,6	5,0	56	43,3	3,6	3					
ALAT	E	51,8	21,8	56	46,8	6,1	18	47,5	9,2	14	48,0	5,8	56	47,4	3,2	5	2,4	4,8	3,5	0,73	1,46
	F	37,1	23,7	55	33,1	6,1	18	34,1	9,8	13	33,7	4,9	55	33,5	3,3	4					
	G	47,4	23,0	56	42,6	6,0	18	43,1	9,7	14	43,7	5,7	56	43,3	3,7	4					
	H	42,3	23,6	56	37,8	6,4	18	38,7	9,7	14	38,9	6,5	56	38,5	3,9	3					
LD	E	500	47,6	58	416	4,4	19	393	4,6	13	422	4,4	58	420	2,1	6	2,2	6,0	2,6	0,43	1,18
	F	386	43,3	57	321	3,7	19	313	4,9	13	325	4,6	57	327	3,2	2					
	G	467	45,8	58	389	4,6	19	369	4,9	13	396	3,3	58	394	2,3	6					
	H	431	44,3	58	361	4,3	19	346	5,6	13	366	3,7	58	364	2,6	5					
γGT	E	106	31,0	58	89	5,6	15	90	9,9	14	89	2,5	58	89	1,6	8	2,0	5,4	2,1	0,39	1,05
	F	71	29,2	57	61	7,6	15	61	8,7	14	61	2,6	57	60	2,4	2					
	G	94	30,6	58	80	5,6	15	80	9,9	14	80	2,5	58	80	1,9	4					
	H	82	29,9	58	70	5,2	15	71	9,0	14	70	2,6	58	70	2,6	1					
CK	E	322	25,2	54	292	5,3	23	287	7,6	15	308	10,5	54	302	7,8	5	5,0	10,0	6,7	0,67	1,34
	F	209	25,4	53	188	4,9	23	188	7,3	14	195	7,2	53	193	6,4	3					
	G	279	25,8	54	254	5,0	23	247	9,5	15	266	9,8	54	260	6,8	6					
	H	241	25,5	54	223	10,0	23	214	9,2	15	225	10,3	54	222	5,7	7					
Amyl	E	148	51,4	54	187	6,8	13				180	10,9	54	186	2,4	2	4,0	7,0	3,6	0,51	0,90
	F	110	49,4	53	137	9,1	13				135	18,3	53	139	4,6	7					
	G	142	50,3	54	178	5,6	13				174	11,2	54	178	2,7	8					
	H	126	49,9	54	160	7,2	13				155	14,2	54	160	4,8	6					

CV_B en CV_T zijn respectievelijk de (methode afhankelijke) binnenlab en tussenlab variatiecoëfficiënten en afkomstig uit literatuur(5,6) en eigen recente enquête-ervaringen, waarbij de CV_T-waarden globaal wel te vergelijken maar niet noodzakelijkerwijs identiek aan de waarden in deze tabel zijn. CV_C is de gemiddelde tussenlab variatiecoëfficiënt na transformatie op de waarden van de kalibratiesera A t/m D. *: Opgave van de respectievelijk onder methode 1 en methode 2 gebruikte methodes: Natrium, Kalium en Chloride: ionselectieve elektrode na verdunning en droogchemische methode; Calcium, Magnesium en IJzer: colorimetrisch automatisch discreet en droogchemische methode; Fosfaat: zonder reductie automatisch discreet en droogchemische methode; Ureum: Urease-GLDH automatisch discreet en droogchemische methode; Kreatinine: zonder frankoniet, alk. pikraat, kinetisch en droogchemische methode; Urinezuur: uricase automatisch discreet en droogchemische methode; Tot Eiwit: biureet automatisch discreet en droogchemische methode; Albumine: broomkresolgroen automatisch discreet en droogchemische methode; Glucose: hexokinase automatisch discreet en droogchemische methode; Bilirubine: Jendrassik-Grof automatisch discreet en droogchemische methode; Cholesterol: enzymatisch automatisch discreet en droogchemische methode; Triglyceriden: enzymatisch geen correctie glycerol automatisch en droogchemische methode; Alkalische Fosfatase: AMP buffer meting bij 37°C/rapportage bij 30°C en idem meting bij 30°C/rapportage bij 30°C; ASAT en ALAT: IFCC meting bij 30°C/rapportage bij 30°C en idem meting bij 37°C/rapportage bij 30°C; LD: SFBC meting bij 30°C/rapportage bij 30°C en idem meting bij 37°C/rapportage bij 30°C; γ-GT: Glupa-c meting bij 30°C/rapportage bij 30°C en idem meting bij 37°C/rapportage bij 30°C; CK: IFCC meting bij 30°C/rapportage bij 30°C en idem meting bij 37°C/rapportage bij 30°C; Amylase: Ethylideen -4-nitrofenylmaltaheptaoside 30°C.

kunnen van groot belang zijn in de volgende situaties: wanneer binnen laboratoria resultaten over de tijd heen en over verschillende apparatuur heen moeten worden vergeleken, wanneer referentiewaarden van of naar andere laboratoria worden geïmporteerd of geëxporteerd en wanneer patiëntendata tussen laboratoria of ziekenhuizen moeten worden uitgewisseld.

In de inleiding hebben we beschreven dat het gebruik van een correctieprocedure zelfs op principieel metrologische gronden te verdedigen is, omdat het gaat om het elimineren van de systematische laboratoriumafwijking ten opzichte van de benadering van de "true value". In het geval van een praktische benadering, zoals in dit experiment beschreven, hebben we

gebruik gemaakt van een tweetal aannames. De eerste aanname is dat de gebruikte drooggevroren kalibratiesera inderdaad als zodanig gebruikt mogen worden. Dit houdt in dat deze sera commuteerbaar moeten zijn met natieve patiëntensera. Uit de bereikte reducties van de tussen-lab variaties menen we in zijn algemeenheid te mogen concluderen dat deze aanname gerechtvaardigd is. De resultaten op detailniveau analyserend zijn hierover nog wel een aantal kanttekeningen te maken. Zoals gemeld zijn de gebruikte sera, om voldoende onderscheid in meetintervallen te creëren, voorzien van enzymtoevoegingen. Deze toegevoegde enzymen zijn echter om financiële overwegingen van niet-humane oorsprong. Dit lijkt op voorhand tot transformatie-risico's te kunnen leiden als verschillende methoden anders reageren op (iso-)enzymen van andere dan humane herkomst. De berekende quotiënten CV_C/CV_B middelen voor de 15 niet-enzym bepalingen (met uitzondering van bilirubine) komen uit op 0,87 terwijl dit voor de zeven enzym bepalingen gemiddeld 1,20 is. Blijkbaar werkt de correctieprocedure voor de enzymbepalingen minder effectief dan voor de niet-enzymbepalingen. Deze gedachte wordt ondersteund door eerdere ervaringen met het werken met enzymstandaarden ter verkleining van de tussenlaboratorium variatie (7). Het gebruik van de juiste iso-enzymen is in dit verband dus van groot belang. Verdere pogingen om wat dit betreft de gebruikte kalibratie-sera te optimaliseren zijn daarom gewenst. Bij de cholesterolbepaling zagen we een sterke afhankelijkheid van de gebruikte reagentia voor het al of niet kunnen terugbrengen van de tussen-lab spreiding. Ook op dit vlak is het gedrag van de kalibratie-sera niet vergelijkbaar met natieve patiëntensera. Kennelijk bestaan er reagensspecifieke applicaties die meer dan wel minder "matrix-robuust" zijn. Zoals eerder beschreven (8), is het toepassen van sucrose (20%) als "cryoprotectant" bij de bereiding van drooggevroren serum een remedie voor dit euvel. Aangezien de op deze manier bereide sera gekenmerkt worden door hogere viscositeit, onfysiologisch hoge osmolaliteit en veranderingen in plasma-waterfractie leidt integrale toepassing van deze sera tot grote methode afhankelijke afwijkingen bij sommige andere bepalingen. Derhalve zouden, zolang niet alle methodes dezelfde specificiteit vertonen, voor cholesterol aparte kalibratiesera moeten worden gebruikt. In het pakket van door de Stichting Kwaliteitsbewaking Klinisch Chemische Ziekenhuis Laboratoria ter beschikking gestelde referentie-preparaten bevinden zich dit soort kalibratie-sera.

Een tweede aanname is dat de toegepaste procedure om de doelwaarden in de kalibratie-sera vast te stellen via het gebruik van methode(groep) afhankelijke consensuswaarden, de juiste waarden in de kalibratiesera voldoende benadert. Aangezien het belang van de herleidbaarheid ("traceability") naar een onbetwist juistheidsniveau, in het kader van certificering en accreditering eerder toe- dan af zal nemen, zou het een principieel betere aanpak zijn om de doelwaarden in de kalibratie-sera voor de daarvoor in aanmerking komende parameters te laten bepalen met behulp van erkende referentie-methodes. Het hieraan uit te geven

geld is echter alleen dan goed besteed als er geen enkele twijfel over de commuteerbaarheid van de kalibratie-sera met patiëntensera bestaat. Gezien de gemaakte kanttekeningen bij de resultaten van de enzymbepalingen en voor cholesterol lijkt het daarom voor het toepassen van referentie-methodes nog te vroeg. Gelukkig zijn er harde bewijzen dat het gebruik van consensuswaarden inderdaad een zeer goede benadering geeft van de waardes, die met referentie-methodes worden gevonden. In een eerdere publikatie (5) gaven wij details van de goede overeenkomst tussen de resultaten van gezamenlijk in Duitsland en Nederland geanalyseerde sera die voor de Duitse doeleinden waren voorzien van referentiewaarden.

Literatuur

1. Stöckl D, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Libeer JC, Hyltoft Petersen P, Ricos C. Desirable routine analytical goals for quantities assayed in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 157-169.
2. Dybkaer R. Result, error and uncertainty. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 97-118.
3. Groth T, Verdier CH de. Transferability of clinical laboratory data. *Upsala J Med Sci* 1993; 98: 259-274.
4. Steigstra H, Jansen RTP, Baadenhuijsen H. Combi scheme: new combined internal/external quality-assessment scheme in the Netherlands. *Clin Chem* 1991; 37: 1196-1204.
5. Baadenhuijsen H, Jansen RTP, Meinders AE, Thijssen JHH. Normen externe kwaliteitsbewaking: uitwerking voor combi-enquête algemene chemie. *Tijdschr NVKC* 1992; 17: 255-261.
6. Jansen RTP, Bullock DG, Vassault A, Baadenhuijsen H, Leenheer A de, Dumont G et al. Between-country comparability of clinical chemistry results: an international quality assessment survey of 17 analytes in six European countries through existing national schemes. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 304-314.
7. Jansen RTP, Jansen AP. Standards versus standardised methods in enzyme assay. *Ann Clin Biochem* 1983; 20: 52-59.
8. Baadenhuijsen H, Demacker PNM, Hessels M, Boerma GJM, Penders TJ, Weykamp C, Willems JL. Testing the accuracy of total cholesterol assays in an external quality-control program. Effect of adding sucrose to lyophilized control sera compared with use of fresh or frozen sera. *Clin Chem* 1995; 41: 724-730.

Summary

Transferability of laboratory results: investigation on lowering of the between-laboratory variation. Baadenhuijsen H, Steigstra H, Weykamp CW and Jansen RTP. Ned Tijdschr Klin Chem 1996; 21: 56-61.

In order to obtain identical results from two different analytical systems, both systems can be tuned by simultaneous measurements on split patient samples or on calibration sera. This analytical bias assessment procedure can also find its application between different laboratories by transforming the individual laboratory's results to a central accuracy base. For practical reasons this is only feasible by using stable (lyophilised) calibration sera. This kind of transformation procedure is also in line with basic metrological principles. An experiment on this bias assessment program with 50 participating laboratories is reported. Averaged over 23 clinical chemical parameters, we found a reduction of about 50% of the between-laboratory variance. The between-laboratory variance reached the same level as the within-laboratory variance.

Keywords: analytical bias assessment; calibration; between-laboratory variance