

dit vlak wordt gedacht aan het opzetten van een expertisecentrum, waarin de volgende activiteiten kunnen worden ondergebracht:

- databank biologische variaties, kritische verschillenwaarden, "state-of-the-art" analytische variatie
- advisering t.a.v. interne controleprogramma's
- advisering kalibratie
- advisering interpretatie externe enquêtes
- evaluatie van gebruikte methoden

Veel aandacht zal moeten worden geschonken aan de verbetering van het gebruikersgemak. Naast de inrichting van een helpdeskfunctie zoals boven omschreven zal ook de interface tussen gebruikers en de SKZL moeten worden vernieuwd. Op dit moment wordt er een nieuwe Qbase gemaakt onder Windows, die door gebruik te maken van nieuwe communicatiemiddelen op initiatief van de deelnemer lokale overzichten kan maken uit de beschikbare gegevens.

Een belangrijke doelstelling voor de komende jaren vormt het kalibratieprogramma 2000. De inhoud van dit programma zal in een aparte presentatie worden toegelicht.

De SKZL wil voor de medische laboratoria de volledige kwaliteitsbewaking verzorgen. Dit kan onder andere worden gerealiseerd door samen te werken met andere aanbieders van externe kwaliteitsbewaking. Zo wordt er op dit moment al samengewerkt met de Subcommissie Stolling van de CCKL, SIHON,

Kalibratie 2000

R.T.P. JANSEN

St. Anna Ziekenhuis, Geldrop

Plenaire voordracht gehouden op het Nationaal congres over kwaliteitsbewaking ter gelegenheid van het 25-jarig bestaan van de Stichting Kwaliteitsbewaking Ziekenhuis Laboratoria

Vijfentwintig jaar geleden werd de SKZL opgericht. Met deze oprichting werd een brug tussen klinisch-chemische laboratoria geslagen. In 25 jaar verandert er veel. Ook de SKZL is veranderd. Elders in dit tijdschrift wordt verslag gedaan van de veranderingen in de naamgeving, passend bij de huidige oriëntatie van de stichting op medisch diagnostische laboratoria, in de structuur en in het beleid. Bij een nieuw beleid past een nieuw plan: Kalibratie 2000, een plan dat beoogt nieuwe bruggen te slaan tussen laboratoria onderling en laboratoria en kliniek.

Strategie

In kalibratie 2000 wordt een landelijk multidisciplinair project gestart met de bedoeling laboratoriumgegevens te harmoniseren. In etappes worden alle secties van de SKZL bij het project betrokken. Ook andere organisaties voor externe kwaliteitsbewaking worden van meet af aan betrokken, zoals de VHL, SKMI en Stichting CCKL subcommissie stolling. In het project wordt gemikt op harmonisatie in alle deelgebieden van de klinische chemie en daarnaast meerdere deelgebieden in de medische diagnostiek.

In de visie van het SKZL bestuur is de tijd rijp voor een dergelijk project. Nu de kwaliteit van laborato-

SKMI en KKGK. Wij zijn van mening dat samenwerking tussen alle kwaliteitsorganisaties in Nederland een toegevoegde waarde heeft voor de deelnemende laboratoria. Samenwerking laat onverlet de eigen inbreng van de expertise binnen de organisatie van de SKZL, zoals die wordt gewaarborgd door de eigen verantwoordelijkheid van de secties.

Voor de komende jaren zal verdere invulling gegeven moeten worden aan de taakgebieden van de diverse secties, die worden ondersteund door professionele organisaties binnen en buiten de NVKC, zowel in bestuurlijke als ook in facilitaire zin.

Conclusie

De SKZL heeft in de periode van 1973 t/m 1998 haar plaats in Nederland als organisatie, die de externe kwaliteitsbewaking verzorgt, verworven. Niet alleen voor de klinisch-chemische laboratoria maar ook voor alle laboratoriumdisciplines, die op de SKZL een beroep doen. Ook zijn vele laboratoria in het buitenland bij de SKZL aangesloten. Het ligt in de verwachting dat deze ontwikkelingen zich zullen voortzetten. Daarom mag van de SKZL verwacht worden dat zij professioneel zal worden geleid. Bestuurlijk en facilitair zijn de noodzakelijke stappen naar deze ontwikkeling gezet. Plannen zijn gemaakt om de communicatie met de laboratoria te vergemakkelijken en de enquêtes waar nodig inhoudelijk te verbeteren.

riumgegevens geborgd wordt via de introductie van integrale kwaliteitssystemen en accreditatie, kan de stap naar harmonisatie van die gegevens gezet worden. De laboratoria lijken bereid tot deze stap en de technische mogelijkheden zijn er.

Het eerste doel is het ontwikkelen van commuteerbare kalibratoren voor meerdere deelgebieden. Er moet commuteerbaarheid op twee niveaus zijn: de kalibratoren moeten commuteerbaar zijn met patiëntenmonsters en tussen methodes. Het tweede doel is het harmoniseren van patiëntengegevens middels kalibratoren. De stabiliteit van de kalibratie moet gecontroleerd worden via de externe kwaliteitsbewakingsenquêtes.

Voorgeschiedenis

Met de introductie van externe kwaliteitsbewaking 25 jaar geleden werd aangetoond dat voor de gangbare bepalingen grote verschillen in resultaten tussen de deelnemende laboratoria bestonden. De introductie van de externe kwaliteitsbewaking startte een bewustwordingsproces van deze verschillen en leidde tot verbetering, verkleining van de tussen laboratorium variatie na verloop van tijd. Maar de verschillen bleven en blijven soms groot. De spreiding die voor de

ALAT-bepaling in 1978 gevonden werd en in 1983 bij een eerste kalibratie experiment voor gamma-GT (1) is groot. Maar ook vandaag de dag is deze nauwelijks kleiner. In het kalibratie-experiment bleek overigens dat voor gamma-GT methodes die gecarboxyleerd γ -glutamyl-4-nitroanilide als substraat gebruiken in verschillende sera niet systematisch dezelfde afwijking vertonen als methodes die het niet gecarboxyleerde substraat gebruiken. Een eerste indicatie dat kalibratie nog zo eenvoudig niet is. Uit zeer recente Combi enquêtes blijkt dat zelfs een "eenvoudige" bepaling als glucose nog altijd grote labverschillen laat zien. Bij een bepaling als cholesterol, waarvoor de combiser met de referentiemethode geanalyseerd worden, is te zien hoezeer individuele laboratoria en/of methoden van deze referentiewaarde af kunnen wijken afhankelijk van het geanalyseerde serum. Opnieuw een indicatie van de problemen die bij een kalibratieprogramma te verwachten zijn. Tenslotte blijkt dat bij de introductie van externe kwaliteitsbewaking bij een bepaling waarvoor die nog niet bestond, zoals voor semenanalyse in 1997, de tussenlab verschillen net zo groot zijn als 25 jaar geleden voor de bepalingen waarmee toen begonnen werd.

Kwaliteit

Er valt dus veel te doen maar in de 50 jaar van haar bestaan heeft de NVKC een situatie gecreëerd die de tijd rijp maakt voor een ambitieus programma.

Kwaliteit is daarbij het sleutelwoord. Kwaliteit in de klinische chemie is gefundeerd in vier niveaus:

- kwaliteit van opleiding en nascholing
- kwaliteit van beroepsuitoefening
- kwaliteit binnen laboratoria
- kwaliteit tussen laboratoria

De opleiding staat garant voor instroom van hooggekwalificeerde, breed geschoolde klinisch chemici. De nascholing, zoals verzorgd door de PAOKC, draagt zorg voor continuïteit van deze kwalificaties.

Om de kwaliteit van de beroepsuitoefening richting aanvrager, patiënt en ziekenhuizen zo goed te houden als deze is, zijn voldoende lokaal werkende klinisch chemici nodig. Centralisatie met een kleine regionaal werkende maatschap is daarvoor volkomen inadequaat.

De kwaliteit binnen de laboratoria wordt verhoogd door de integrale kwaliteitssystemen. Analytische kwaliteit staat echter onder druk van economische en logistieke beslissingen waarbij vaak ingeleverd wordt ten aanzien van imprecisie en juistheid.

Wat betreft de kwaliteit tussen laboratoria is samenwerking beter dan concentratie. Daarbij is concentratie in een klein aantal grote laboratoria ongewenst.

Harmonisatie

In het kader van transmurale zorg is harmonisatie van laboratoriumgegevens gewenst. Externe kwaliteitsbewaking ziet toe op deze harmonisatie. Daarbij wordt vaak gebruik gemaakt van gelyofiliseerd materiaal. Gevonden tussenlab verschillen worden vaak toegewezen aan matrixeffecten van deze materialen. Bedacht moet echter worden dat goede methodes geen

matrixeffecten vertonen. Bovendien worden dezelfde soort materialen gebruikt voor interne controle. Niettemin is het matrixprobleem het grootste probleem dat overwonnen moet worden willen we tot harmonisatie komen. Dit is ook gebleken uit eerdere kalibratiepogingen (1-6). Uit de meer recente onderzoeken, met name dat van Franck e.a. blijkt dat, althans regionaal, harmonisatie voor enzymbepalingen bereikt kan worden. Onderzoek van o.a. Blijenberg laat zien dat voor bijvoorbeeld PSA een reductie van de tussenlab variatie tot 10% mogelijk is, maar niet lager. Mogelijk speelt hier de binnenlab variatie een beduidende rol: de tussenlab variatie kan nooit kleiner worden dan de binnenlab variatie en deze zal dus op verschillende concentratieniveaus bekend moeten zijn voor alle te harmoniseren componenten.

Teruglopen van analytische kwaliteit

Nog ingewikkelder wordt het, als aanvragers en instuutsmanagement ons vak gaan beschouwen als een "knoppendrukdiscipline" (7). De uitslagen zoals deze nu geproduceerd worden zijn goed en betrouwbaar. In hun gedachten wordt deze situatie geëxtrapoleerd naar iedere analytische omgeving: als het nu goed gaat, gaat het altijd goed, ongeacht het gebruikte analytische systeem en degene die de bepaling uitvoert.

Ook zelf zijn we meer en meer geneigd kwaliteit van analytische technieken in te leveren ten gunste van beter gebruiksgemak of handiger logistiek. Dit zal leiden tot de noodzaak van het bijstellen van interpretatie van uitslagen gegeven een slechtere analytische variatie.

Normen

Het is belangrijk daar normen voor te ontwikkelen. Er moeten internationale standaarden komen om de juistheid van methodes en instrumenten aan te kunnen relateren. De precisie moet gerelateerd worden aan de state of the art inclusief de bekende biologische variaties. De tussenlab precisie zal nooit beter worden dan de binnenlab sd. Via standaarden en patiëntenmateriaal moet de matrix(on)gevoeligheid van methodieken worden aangetoond. Hier ligt een taak voor de industrie samen met de professie.

Externe kwaliteitsbewaking is nodig om juistheid en ook precisie te kunnen toetsen. De resultaten moeten meer dan nu het geval is gerelateerd worden aan referentiemethoden. Zo vaak als mogelijk is (haalbaar en betaalbaar) moeten commuteerbare materialen gebruikt worden. Indien noodgedwongen niet commuteerbare materialen ingezet moeten worden dan moeten de te verwachten methode-afwijkingen tevoren bekend zijn, zodat toch een indruk van de kwaliteit van uitslagen verkregen wordt.

De tussenlaboratorium variatie wordt dus veroorzaakt door de gebruikte methodologie, de firma kalibratie, op omrekeningsfactoren die niet gebaseerd zijn op gemeten extinctie (etcetera) coëfficiënten, maar vooral door omrekeningsfactoren voor afijking op de methode die vroeger gebruikt werd. Het doel van Kalibratie 2000 is het wegkalibreren van de onnodige tussenlaboratorium verschillen. Op voorhand is bekend dat er tussen lab variatie zal blijven, veroorzaakt

door bijvoorbeeld antistof/antigeen verschillen, door isoenzymverschillen, door stollingsactivatorverschillen etcetera. Binnen de kaders van het Virtueel Centraal Laboratorium (VCL) in samenwerking met de SKZL, is gebleken dat harmonisatie ook op landelijk niveau benaderd kan worden.

Dit alles in overweging nemende lanceer ik, namens de SKZL, op dit congres bij gelegenheid van het 25 jarig bestaan het plan Kalibratie 2000.

Kalibratie 2000

Dit plan beoogt harmonisatie te bereiken van uitslagen in alle deelgebieden van de laboratoriumdisciplines. De SKZL kan een dergelijk ambitieus project niet zonder steun en medewerking van anderen uitvoeren. Steun is nodig van en is toegezegd door andere organisaties, waaronder de LWBA, de Stichting CCKL Subcommissie stolling, de VHL, de SKMI. Primair is ook de medewerking nodig van klinisch-chemisch Nederland en van andere medische laboratorium disciplines.

Er is een Projectgroep samengesteld die het initiatief gaat uitwerken. Deze projectgroep bestaat uit:

- Dr. H. Baadenhuysen (SKZL)
- Dr. A. van den Besselaar (CCKL Subcommissie Stolling)
- Dr. C.M. Boersma-Cobbaert (SKZL-lipiden)
- Dr. I.S. Klasen (SKMI)
- Dr. M. de Metz (VHL)
- Dr. H.A. Ross (SKZL-LWBA)
- Drs. E.G.W.M. Lentjes (SKZL-LWBA)
- Drs. H. Steigstra (SKZL)
- Dr. C.W. Weykamp (SKZL-MCA)
- Dr. R.T.P. Jansen, voorzitter

Plan van aanpak

Plan van aanpak voor Kalibratie 2000 vormen de volgende zeven punten:

1. Bereiding kalibrator sets
2. Vaststelling commuteerbaarheid
3. Toekennen referentiewaarden
4. Effectmeting
5. Advies invoering
6. Identificatie probleemmethodes
7. Controle met externe kwaliteitsbewaking

Er zullen per bepalingsgroep sets van kalibratoren gemaakt moeten worden. Het gewenste materiaaltype en de bereidingswijze moeten gedefinieerd worden. Vastgesteld moet worden of een één of meerpuntskalibratie vereist is voor elke beoogde groep van bepalingen en welk regressietype toegepast wordt. Er zal voor de bereidingen gebruik gemaakt worden van de bestaande expertisecentra. Het bereidingsproces moet in de toekomst voldoen aan EN en ISO normen. De kalibratorsets moeten aantoonbaar commuteerbaar zijn op twee niveaus, namelijk met patiëntenmonsters en met verschillende methodes. Deze commuteerbaarheid kan vastgesteld worden in labparenstudies waarvan de eerste heeft plaatsgevonden in de Combi enquête van maart/april 1998. In deze studie werden we direct geconfronteerd met de diversiteit van problemen die verwacht kunnen worden.

Een deel van het experiment mislukte vermoedelijk door bacteriële verontreiniging.

Er moeten referentiemethodes vastgesteld worden waarmee de commuteerbare kalibratorsets geanalyseerd gaan worden. Meerdere referentielaboratoria, elk gespecialiseerd op zijn terrein, moeten referentiewaarden vaststellen waarbij, in het geval van wisseling van batch kalibratoren, continuïteitscontrole gedefinieerd en uitgevoerd moet worden.

In labparen studies zal effecttoetsing plaatsvinden. De grootte van de bereikte tussen-laboratorium variatie reductie en tussen-methode variatie reductie kan dan vastgesteld worden. Ook de grootte en de soort van restvariatie moet opgespoord worden. Het gedrag van controlematerialen ten opzichte van de kalibratoren moet getoetst worden. In SKZL enquêtes kunnen deze effecten verder bestudeerd worden door uittreken van de resultaten met en zonder kalibratieomrekening.

Als het beoogde effect bereikt wordt zal advies volgen de kalibratiefactoren in te voeren in de methodieken in de individuele laboratoria. Geadviseerd zal worden geharmoniseerde referentiegebieden in te voeren.

Met behulp van de externe kwaliteitsbewakingsprogramma's en de labparenstudies zullen eventuele probleemmethodes gesignaleerd moeten worden leidend tot advisering aan fabrikanten. Ofschoon naar onze overtuiging door het voorgestelde programma de tussen-laboratorium variatie aanzienlijk gereduceerd kan worden zal blijken dat er altijd wel een methode afwijkend gedrag zal vertonen. Omwille van de uniformiteit en de veiligheid van patiënten in een transmurale omgeving moet dan discontinuering van een dergelijke methode geadviseerd worden.

Via controle met behulp van externe kwaliteitsbewaking zal de stabiliteit van de gekalibreerde uitslagen getoetst worden. Hiervoor zullen geregeld commuteerbare controlemonsters ingezet worden. Voor niet-commuteerbare controles kunnen wellicht stabiele methode afwijkingen gedefinieerd worden, zodat ook deze controles bruikbaar zijn voor detectie van laboratoriumstabiliteit.

Internationaal

Internationale afstemming lijkt bij het invoeren van zo'n programma gewenst. Daarvoor moeten een aantal stappen gezet worden. Met name in EU verband is op termijn harmonisatie wenselijk. Daarin zou EC4 een coördinerende rol kunnen spelen. Voor het ontwikkelen en definiëren van referentiemethodes zijn diverse IFCC werkgroepen actief. Dit geldt ook op het terrein van het ontwikkelen van referentiematerialen. Tenslotte lijkt het voor de hand liggend voorstellen voor normen waaraan de analytische kwaliteit moet voldoen in internationaal verband te formuleren.

Conclusie

Kalibratie 2000 is een programma dat geïnitieerd wordt vanuit kwaliteitsbewakingsorganisaties van verschillende medische laboratoriumdisciplines. Het programma is erop gericht de tussen-laboratorium verschillen in uitslagen te verkleinen in het belang van transmurale patiëntenzorg. Het is een ambitieus

programma, maar met de hulp van de medische laboratoriumspecialisten wordt het naar onze overtuiging een succes.

Literatuur

1. Jansen RTP, Jansen AP. Standard versus standardized methods in enzyme assays. *Ann Clin Biochem* 1983; 20: 52-59.
2. Bullock DG, Moss DW, Whitehead TP. External quality assessment of serum enzyme activity assays and the effect of calibration on interlaboratory concordance. *Ann Clin Biochem* 1986; 23: 577-584.
3. Boerma GJM, Jansen AP, Jansen e.a. Minimizing interlaboratory variation in routine assays of serum cholesterol through the use of serum calibrators. *Clin Chem* 1986; 32: 943-947.
4. Bullock DG, Dumont G, Vassault A et al. Immunochemical assays of serum proteins: a European external quality assessment survey and the effect of calibration procedures on interlaboratory agreement. *Clin Chim Acta* 1990; 187: 21-36.
5. Franck PFH, Steen G, Lombarts AJPF et al. Multicenter harmonization of common enzyme results by fresh patient pool sera. *Clin Chem* 1998; 44: 614-621.
6. Blijenberg BG, van Zelst B, Schröder FM. Standaardisatie van de bepaling van PSA: stand van zaken anno 1997. *NTKC* 1998; 23: 8-12.
7. Hirst AD. External Quality assurance, Personal view. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 12-18.

Workshops

Algemene Chemie

H. BAADENHUIJSEN

CKCL en SKZL, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St Radboud, Nijmegen

Uit de inventarisatie van de belangstelling naar bepaalde onderwerpen diende zich een uitgesproken voorkeur aan voor een (herhaalde) behandeling van de uitleg van het Combi-enquête principe, inclusief het daarin toegepaste scoresysteem. In genoemde inventarisatie konden ook bepalingen aangegeven worden die nog worden gemist in het spectrum van bepalingen die extern door de SKZL worden getoetst. Tezamen met de vraag om stil te staan bij de kwaliteit van de enquêtemonsters vormden deze onderwerpen het hoofdmenu van de workshop.

Wensen met betrekking tot nieuwe bepalingen

Hierbij werden met name de bepalingen CRP, lactaat, CK-MB, lipase, directe bilirubine, cholinesterase en ammoniak het meest frequent genoemd. De enquête-technische verwerking van nieuwe bepalingen is niet het probleem. Het probleem ligt op het vlak van de serummonsters, waar het vaak lastig is om tegen acceptabele kosten of zonder dat de andere componenten daar onder lijden, voldoende interessante concentratieniveaus aan te brengen. Remedie kan zijn om voor enkele van deze bepalingen speciale rondzendingen met specifiek daarvoor gemaakte enquêtemonsters te organiseren. Voor ammoniak zal daar in de naaste toekomst mee worden gestart.

Combi-enquête concept

Ondanks de beschikbaarheid van een handleiding (1) waarin tot op detailniveau het combi-concept wordt uitgelegd, blijkt steeds weer dat de presentatie als erg complex wordt ervaren. In de praktijk behelst het combi-concept het gezamenlijk weergeven van zowel de resultaten verkregen in de toegezonden externe SKZL monsters (frequentie: één per week) als de resultaten van de monsters die worden gebruikt voor de dagelijkse interne kwaliteitsbewaking. Resultaten van de actuele verslagperiode én van de voorgaande 5

enquêteperioden worden op, zoveel mogelijk, grafische wijze gepresenteerd. Cruciaal in het concept is het converteren van de enquêteresultaten van absolute naar relatieve eenheden door ieder resultaat uit te drukken in delen van de state-of-the-art standaarddeviatie (SDSA). Deze SDSA is een vastgelegd niveau van de binnen-lab precisie op een eveneens vastgelegd targetniveau. Voor het kreatinine voorbeeld is dat een binnenlab precisie van 2 $\mu\text{mol/L}$ (CV van 2%) op het niveau van 100 $\mu\text{mol/L}$. Zo ligt voor elke door de combi-enquête ondersteunde bepaling de door de SKZL gebruikte binnen-lab precisie vast. Aangezien de precisie afhankelijk is van de concentratie, wordt de binnen-lab precisie voor concentraties die verwijderd liggen ten opzichte van de targetconcentratie door middel van de bekende "wortelformule" gecorrigeerd. Een aspect wat in de handleiding wellicht te weinig is belicht is het gegeven dat de binnen-lab precisie de eerste jaren van het bestaan van de combi-enquête werd berekend aan de hand van de afwijkingen van de acht resultaten ten opzichte van de consensuswaarden. Hierbij werd geen rekening gehouden met een eventueel bestaande concentratieafhankelijkheid van waargenomen afwijkingen. Sinds 1994 wordt ter berekening van de binnen-lab precisie eerst de laboratoriumspecifieke regressielijn van de externe resultaten t.o.v. de consensuswaarden vastgesteld en vervolgens vormen de afwijkingen van de afzonderlijke resultaten ten opzichte van de eigen regressielijn de basis voor de berekening van de binnen-lab precisie. Met name het laatste aspect zorgt geregeld voor verwarring. De ligging van de externe punten in de bovenste twee grafische balken dienen niet gelezen te worden in relatie tot de consensus nullijn, maar ten opzichte van de horizontale lijn die getrokken gedacht kan worden door het punt dat het gemiddelde van de acht externe resultaten weergeeft.