

a lot of attention to improving our logistics, analytical and IT processes, resulting in operational quiet. A significant elimination of errors by the improvement of processes enhanced patient safety. This subsequently added to the quality, availability and the appraisal of our product by our customers. In 2007 our costs subdue the 'list-price' value of our production by more than 20%, including all overhead. Despite the rigorous centralization of our analytical facilities, our services extend to the direct proximity of the patient and their doctors. Our patients benefit because we stay 'always near the patient'. We have blood-drawing rounds in the clinics, tube-transport connections of our stat labs with critical wards, blood-drawing services in outpatient wards. More than 34 outposts for venipuncture are spread all over the area, and our co-workers perform venipuncture at home if needed. We offer expert support of point of care and patient self testing to our clientele.

The clinical biochemists participate in the hospital and patient-care processes as they did before the merger. Their role as a nearby consultant to specialists and general practitioners is maintained and even improved by some professional 'super-specialisation'. Professional education and research in specific fields of interest is facilitated by the size of the organisation. Almost the full spectrum of possible assays is implemented on an affordable base, due to the large number of requests. Almost all results are available the same day, even of rare specialties. We have a complete test offer, and ex-

pert staff expertise originating in a large and diverse customer environment. We offer integrated logistics, analytics and reporting of results with the microbiology and pharmacology departments. Last but not least, our academic staff experiences a great deal of freedom in shaping professional activities and the spectrum of laboratory services.

Our co-workers experience more variation in daily work and career opportunities. We experienced a shift in our personnel formation from analytical work to patient oriented services; e.g. venipuncture services, blood drawing at home.

Conclusions

Medial combines the advantages of high volume cost efficacy with explicit responsibility for the client's primary medical care process. Measures primarily aimed to reduce labor appear to have a large effect on total laboratory performance by reducing human error and uncertainty, and significantly contribute to over-all laboratory reliability and safety. The customer experiences lower costs, improved results, prompt service and expert consultancy.

Acknowledgements

The author is grateful for the contribution of J.M. van Alphen-Jager MD, PhD, F.M. Bergkamp MSc, M.H. Herruer PhD, R.M. Tel PhD, M.M. Buijs MD PhD, J.W. Marees MSc, and 350 co-workers.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2007; 32: 259-261

PSA-isovormen verbeteren de prognostische waarde van prostaatkankerbiopten, maar kunnen deze niet vervangen

F.H. JANSEN¹, R.H.N. van SCHAIK², J. KURSTJENS², M.F. WILDHAGEN¹, M. ROOBOL¹ en C.H. BANGMA¹

In 2003 werden in Nederland 7.902 nieuwe gevallen van prostaatkanker vastgesteld. Hiermee is prostaatkanker de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen (bron: Nederlandse Kankerregistratie). Een gedeelte van deze patiënten zal in opzet curatief worden behandeld door middel van een radicale prostatomectomie (RP). Bij ongeveer 30% van deze patiënten wordt echter binnen 10 jaar een recidief geconstateerd (1, 2). Het accuraat en preoperatief kunnen voorspellen van het risico op recidivering is essentieel voor het plannen van adjuvante therapie, postoperatieve controles en het geven van goed patiëntenadvies.

Klinische staging, preoperatieve tPSA (totaal prostaatspecifiek antigeen)-concentraties en de pathologische gradering van prostaatbiopten zijn significante voorspellers voor het optreden van ziekterugkeer gebleken (3, 4). Recente publicaties suggereren echter dat PSA in patiënten met preoperatieve tPSA waarden < 10 ng/ml niet voldoende voorspellend zou zijn voor recidivering (5, 6). Voor deze groep patiënten kunnen nieuwe markers, specifiek gerelateerd aan de agressiviteit van de tumor, uitkomst bieden.

Uit recente publicaties blijkt dat bepaalde pro-enzymvormen van tPSA, die onderdeel uitmaken van de vrije PSA-fractie (fPSA) beter gerelateerd zijn aan tumoragressiviteit dan tPSA (7, 8). Doel van deze studie is dan ook om te evalueren of enkele van deze PSA-isovormen gebruikt kunnen worden, naast het tPSA, bij het voorspellen van het risico op recidivering.

Afdeling Urologie¹ en Afdeling Klinische Chemie², Erasmus MC, Rotterdam

Patiënten en Methoden

Preoperatieve serumconcentraties van tPSA, BPSA ('benign prostatic hyperplasia-associated PSA'), fPSA en het PSA pro-enzym -2proPSA werden bepaald door middel van de Beckman Coulter Access Immunoassay. In totaal werden 134 patiënten geïncludeerd waarbij prostaatcarcinoom na bevolkingsonderzoek was vastgesteld. Preoperatieve tPSA-waarden varieerden van 2-10 ng/ml. De tumorgradering werd aan de hand van prostaatbiopsies bepaald. Gedurende een follow-up periode van minimaal 5 jaar na radicale prostatectomie werd bij 46 van deze patiënten recidivering geconstateerd, in de vorm van een biochemisch recidief (postoperatieve tPSA waarde $\geq 0,3$ ng/ml). Achtentachtig patiënten waren na 5 jaar nog steeds zonder biochemisch recidief.

De Mann-Whitney U-test, receiver-operator curves (ROC) en logistische regressie werden gebruikt om statistisch significante verschillen tussen beide groepen aan te tonen. Hierbij werd gebruik gemaakt van SPSS® (versie 12).

Resultaten

Na univariate analyse blijkt tPSA de beste voorspeller voor het recidiveren van prostaatcarcinoom met een 'area under the curve' (AUC) van 0,64 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,54-0,74). BPSA, fPSA en -2proPSA, als aparte parameters, blijven hierbij achter met respectievelijk AUC's van 0,60, 0,57 en 0,60. De ROC-curves van de verschillende variabelen zijn afgebeeld in figuur 1.

Samenvoegen van tPSA, fPSA, %fPSA (fPSA/tPSA) en leeftijd in één model resulteert in een ROC curve met een AUC van 0,69 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,59-0,78) (zie figuur 2, model 1). Toevoegen van de tumorgradering van het preoperatieve prostaatbiopsie hieraan vergroot de AUC tot 0,77 (95%-betrouwbaar-

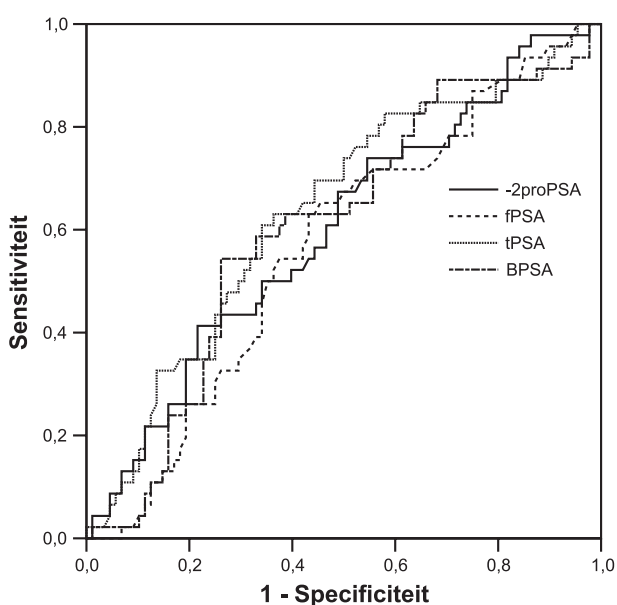
heidsinterval 0,68-0,86) (zie figuur 2, model 2). De toevoeging van -2proPSA, %-2proPSA (-2proPSA/fPSA), BPSA en %BPSA (BPSA/fPSA) aan model 1 resulteert in een AUC van 0,74 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,66-0,83) (zie figuur 2, model 3). Wanneer aan dit laatste model de tumorgradering van het prostaatbiopsie wordt toegevoegd levert dit een ROC curve met een AUC van 0,81 op (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,73-0,89) (zie figuur 2, model 4).

Conclusie

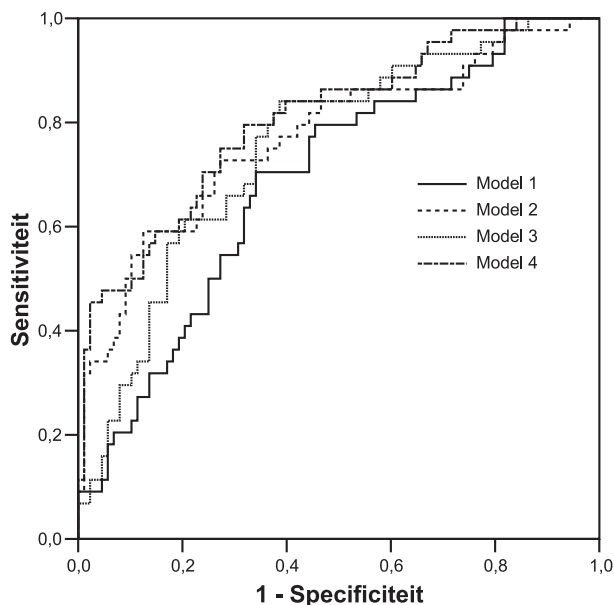
Bij een significant gedeelte van het aantal patiënten dat een radicale prostatectomie ondergaat wordt later een recidief geconstateerd. Univariate analyse toonde aan dat tPSA wat betreft het voorspellen van het risico op recidivering een grotere waarde heeft dan fPSA, BPSA en -2proPSA. Echter, na multivariate analyse bleek de voorspellende waarde van het model verbeterd te zijn na toevoegen van -2proPSA, %-2proPSA, BPSA en %BPSA aan de bekende en veelgebruikte variabelen tPSA, fPSA en leeftijd. Deze verbetering werd ook gezien wanneer de tumorgradering in het model werd geïncludeerd. PSA-isovormen kunnen de bijdrage van de tumorgradering in het model niet vervangen. Of de bijdrage van -2proPSA en BPSA groot genoeg is om ook in de kliniek een rol van betekenis te kunnen spelen naast tumorgradering is twijfelachtig.

Referenties

1. Gerber GS, Thisted RA, Scardino PT, Frohmuller HG, Schroeder FH, Paulson DF, et al. Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1996; 276: 615-9.
2. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-7.



Figuur 1. ROC's van tPSA, fPSA, -2proPSA en BPSA met betrekking tot het voorspellen van het risico op prostaatcarcinoomrecidieven.



Figuur 2. ROC's van de logistische regressie modellen 1t/m4. (Model 1: tPSA, fPSA, %fPSA en leeftijd; Model 2: model 1 en tumorgradering; Model 3: model 1 en -2proPSA, %-2proPSA, BPSA en %BPSA; Model 4: model 3 en tumorgradering).

3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 168-72.
4. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 766-71.
5. Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, Terris MK, Presti JC, Jr., Trock B, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy among men with normal preoperative serum prostate-specific antigen levels. *Cancer* 2004; 101: 748-53.
6. Stamey TA, Johnstone IM, McNeal JE, Lu AY, Yemoto CM. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng/ml. correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng/ml. *J Urol* 2002; 167: 103-11.
7. Balk SP, Ko YJ, Bublej GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003; 21: 383-91.
8. Khan MA, Partin AW, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Sokoll LJ, Chan DW, et al. Evaluation of proprostate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10.0 ng/ml. *J Urol* 2003; 170: 723-6.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2007; 32: 261-263

Hepcidinmetingen in serum en urine met behulp van massaspectrometrie: analytische aspecten en klinische implicaties

E.H.J.M. KEMNA, H. TJALSMA en D.W. SWINKELS

Hepcidine is een door de lever geproduceerd, ijzer-regulerend peptidehormoon. Toename in ijzervoorraad en inflammatie induceren hepcidine-expressie in hepatocyten, terwijl hypoxie en anemie de productie onderdrukken (1). De recente ontdekking van hepcidine als centrale regulator van de ijzerstofwisseling heeft het inzicht in de pathofysiologie van ijzerregulatiestoornissen enorm vergroot. Echter, analysemethoden om het peptide te meten zijn wereldwijd beperkt tot enkel een immunochemische methode (2) en een door ons recentelijk beschreven 'surface-enhanced laser-desorption/ionization time-of-flight'-massaspectrometrie (SELDI-TOF MS) methode (3), beide voor metingen in urine. In deze studie beschrijven we een recente aanpassing van de SELDI-TOF-MS-methode waardoor het mogelijk is geworden hepcidine ook in serum te bepalen.

Materiaal en methode

Er is gebruik gemaakt van 73 gepaarde serum- en urine-monsters afkomstig van gezonde controle personen (n=20), patiënten met ferriprive anemie (n=6), patiënten met thalassemia major (n=5), hereditaire hemochromatosepatiënten (n=14; homozygoot C282Y in verschillende fasen van flebotomiebehandeling) en vrijwilligers geïnjecteerd met endotoxine (n=28). Serumijzerindices, CRP en urinecreatinineconcentraties zijn bepaald met een Aeroset analyser (Abbott). Serumferritinewaarden zijn immunologisch bepaald met een Immulite 2500 (DPC). Routinehematologie is gemeten met een Sysmex XE-2100 analyser.

Serum- en urinehepcidine is 'on-spot' gemeten met behulp van Immobilized Metal Affinity Capture (IMAC) 30 ProteinChip arrays (Ciphergen Biosystems) (4). Externe massakalibratie is uitgevoerd met commercieel verkrijgbaar synthetisch humaan hepcidine-25 (Peptides International). De hepcidine-25-piek is geïdentificeerd in zowel serum als urine met behulp van immunocapture en tandem-massaspectrometrie. Piekintensiteiten gemeten met de PBSIIc-massaspectrometer zijn voor urinemonsters genormaliseerd naar mmol creatinine en worden uitgedrukt in intensiteit/mmol creatinine, terwijl serumwaarden worden uitgedrukt in intensiteit/l.

Analytische testkarakteristieken zijn verkregen door de binnenchip- en de tussenchipvariatie voor zowel urine (2 niveaus) als serum (1 niveau) te bepalen op 10 achtereenvolgende dagen. Daarnaast is ook naar pre-analytische en biologische interferenties gekeken door de invloed van opslagtemperatuur en meervoudige vries/dooicycli op de hepcidinemeting te analyseren, en middels het vaststellen van de aanwezigheid van een diurnaal ritme op de hepcidineproductie.

Resultaten en discussie

Het gebruik van de IMAC30-chip laat zien dat hepcidinmetingen in serum goed correleren met de waarden gevonden in urine ($R = 0,822$, $P < 0,0001$; figuur 1). De reproduceerbaarheid van de hepcidine-25-metingen laten echter een grote tussenchipvariatie zien voor zowel urine (VC van 22,0 tot 27,5%) als voor serum (VC van 14,9%) en een kleinere interspotvariatie (urine tussen 11,0 en 12,8%; serum 11,5%). Naast deze analytische variaties blijken preanalytische invloeden als het meervoudige blootstellen aan vries/dooicycli vooral

UMC St Radboud, Afdeling Klinische Chemie, Nijmegen