

Geen goede commuteerbaarheid voor de ASAT-bepaling van monsters in de SKML-enquête Combi Algemene Chemie

N.C.J. de WIT¹, H. BAADEHUIJSEN², C.W. WEYKAMP³ en P. van 't SANT¹

De noodzaak en het belang van externe kwaliteitscontroles wordt steeds groter. In het Jeroen Bosch Ziekenhuis in 's-Hertogenbosch wordt deelgenomen aan de SKML-enquête Combi Algemene Chemie met twee Abbott Aeroset en twee Roche Integra 700 analysers. Voor de ASAT-bepaling van de Combi Algemene Chemie werd bij beide Abbott Aerosets een constante afwijking gevonden in het lage gebied met een intercept van $-10,7$ U/l. Een vergelijking van alle enquête-monsters van de Combi Algemene Chemie 2007 en 35 patiëntenmonsters op zowel de Abbott Aeroset als de Roche Integra 700 wees uit dat de commuteerbaarheid van de ASAT-bepaling voor de enquête-monsters niet volledig was. Na overleg heeft de SKML besloten de bereiding van de enquête-monsters voor de Combi Algemene Chemie 2008 aan te passen en dit heeft de commuteerbaarheid verbeterd. De afwijking bij de ASAT-bepaling was verdwenen ten opzichte van de referentiemethode voor de Abbott Aeroset en de uitslagen tussen de Roche Integra en Abbott Aeroset correleerden goed en waren gemiddeld gelijk. Hoewel de kwaliteit van de rondzending erg hoog is, blijken monsters niet altijd volledig commuteerbaar te zijn.

Trefwoorden: Commuteerbaarheid; Combi Algemene Chemie; ASAT-bepaling; Abbott Aeroset

Vrijwel alle klinisch-chemische laboratoria in Nederland nemen deel aan de externe kwaliteitscontroles van de SKML. De noodzaak en het belang van deze enquêtes worden steeds groter. Indien de resultaten van de enquêtes aantonen dat laboratoria (sterk) afwijkende uitslagen produceren ten opzichte van de consensus of de referentiemethode zou dit tot actie moeten leiden met als uiteindelijk resultaat dat uitslagen van de laboratoria in Nederland grotendeels vergelijkbaar en ook juist zijn. Voorwaarde hiervoor is wel dat de door de SKML verstuurde monsters zich gedragen als patiëntenmonsters of wel een goede commuteerbaarheid hebben.

Laboratorium voor Klinische Chemie en Hematologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch¹; Adviseur SKML sectie Algemene Chemie²; Klinisch-chemisch Laboratorium, Streekliekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk³

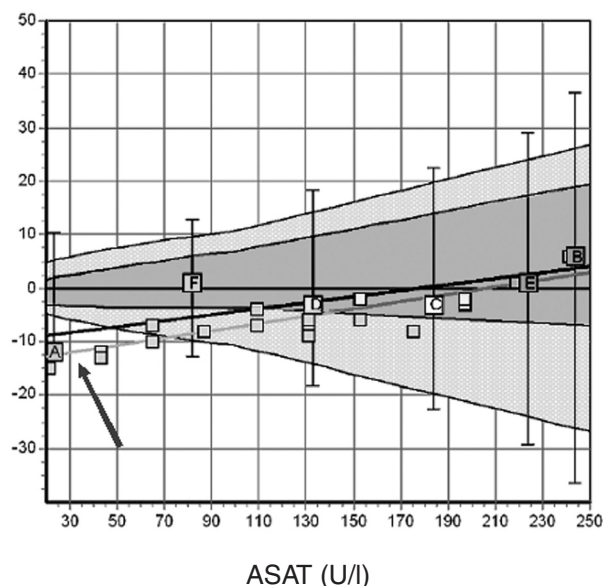
Correspondentie: N.C.J. de Wit, Laboratorium voor Klinische Chemie en Hematologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Postbus 90153, 5200 ME 's-Hertogenbosch
E-mail: b.de.wit@jzbz.nl

Het laboratorium van het Jeroen Bosch Ziekenhuis in 's-Hertogenbosch neemt deel met twee Abbott Aerosets en twee Roche Integra 700 analysers aan de SKML-enquête Combi Algemene Chemie.

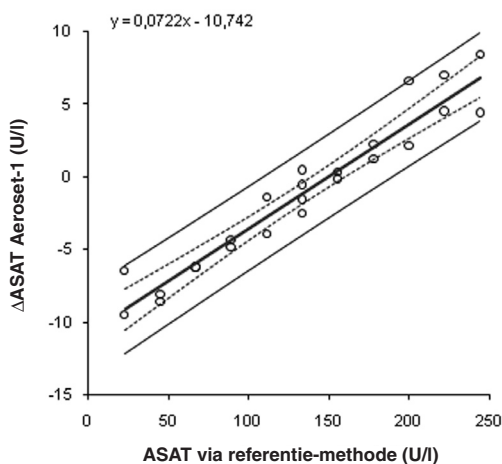
Uit evaluatie van de enquêteresultaten van 2006 en 2007 bleek dat beide Aerosets een constante afwijking lieten zien bij de ASAT-bepaling (figuur 1). Bij navraag bleek deze afwijking ook in andere laboratoria op te treden die een Abbott (Aeroset) analyser gebruiken. Een dergelijke afwijking in de metingen rondom de bovengrens van de ASAT-referentiewaarde is niet wenselijk. Wij hebben daarom de oorzaak van deze afwijking proberen te achterhalen.

Methodie

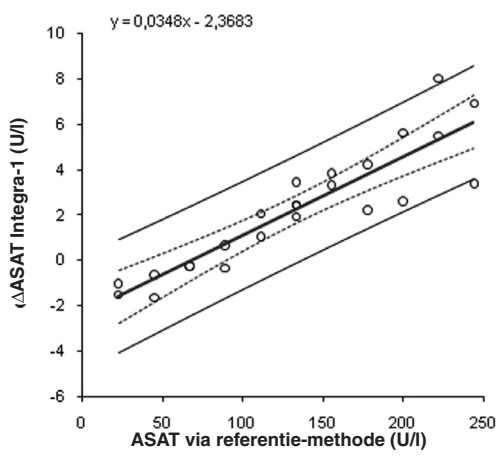
Alle SKML-enquête-monsters van 2007 en 2008 zijn gemeten op twee Abbott Aerosets en twee Roche Integra 700 analysers met ASAT-reagens van de desbetreffende firma's. Daarnaast zijn 35 patiëntenmonsters op beide chemieanalysers gemeten. Het Jeroen Bosch Ziekenhuis gebruikt commerciële controles van BioRad (Liquicheck 1 en 2). De lineariteit is gecontroleerd door een verdunningsreeks te maken van een SKML-controlemonster met een hoge ASAT-activiteit (2005.3B) en via de EP6-P-methodiek de lineariteit te bepalen. Alle verkregen resultaten zijn geanalyseerd met behulp van Analyse-It software (versie 1.71). Correlaties werden bepaald volgens de procedure zoals beschreven door



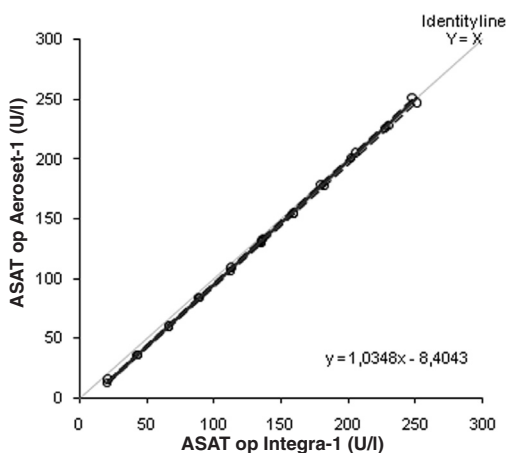
Figuur 1. SKML-rapportage voor ASAT-bepaling op de Abbott Aeroset in het Jeroen Bosch Ziekenhuis



Figuur 2. Delta-ASAT van de Abbott Aeroset ten opzichte van de referentiemethode van de SKML voor de monster van 2007. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het intercept is -12,03 tot -9,45. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de richtingscoëfficiënt is 0,064 tot 0,081.



Figuur 3. Delta-ASAT van de Roche Integra 700 ten opzichte van de referentiemethode van de SKML. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het intercept is -3,43 tot -1,31. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de richtingscoëfficiënt is 0,028 tot 0,042.



Figuur 4. De correlatie tussen de Abbott Aeroset en de Roche Integra 700 voor de ASAT-bepaling. Alle SKML-controlemonsters van 2007 zijn gemeten. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het intercept is -8,97 tot -7,45. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de richtingscoëfficiënt is 1,026 tot 1,044.

Passing en Bablok. De reactiemechanismen voor de bepaling van de ASAT-activiteit van de Abbott Aeroset en Roche Integra zijn identiek en voldoen beide aan de aanbevelingen van de IFCC. De ASAT-bepalingen worden op beide typen analysers gekalibreerd met enzymkalibratoren van het Kalibratie 2000-project.

Resultaten

De eerste stap in dit onderzoek was het controleren van de lineariteit van de ASAT-bepaling op beide Abbott Aerosets en Roche Integra's 700. De lineariteit was op alle analysers zeer goed.

Evaluatie van de uitslagen van de dagelijkse controles op de Aerosets en Integra's liet geen bijzonderheden zien in 2007 en 2008. De variatiecoëfficiënten waren onder de 1,8% voor alle apparaten op alle niveaus. Een nadere analyse van alle SKML-enquête monsters van 2007 liet duidelijk een verschil zien tussen de Roche Integra 700 en de Abbott Aeroset (figuur 2, 3 en 4) voor de ASAT-bepaling. Er ontstond een vermoeden dat de commuteerbaarheid van de SKML-monsters, althans voor de ASAT-bepaling, mogelijk niet ideaal was.

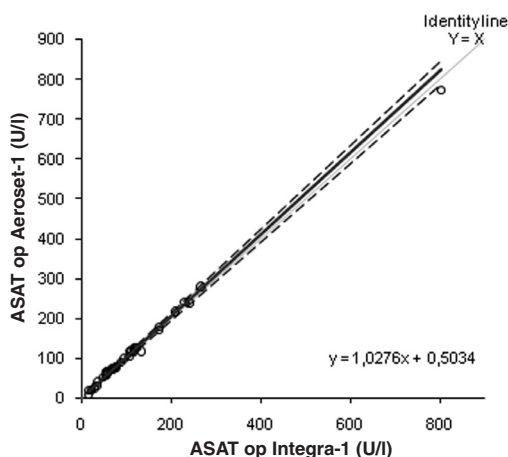
Uit analyse van de intercepten voor de ASAT-bepaling van alle chemieanalysers die deelnemen aan de SKML Combi Algemene Chemie bleek dat de Abbott-analysers de grootste bias vertoonden (tabel 1), waarbij de Abbott Architect een nog grotere gemiddelde afwijking liet zien dan de Abbott Aeroset. Echter, de afwijking op de Aerosets van het Jeroen Bosch Ziekenhuis lag hoger op -10,7 U/l.

Om eventuele analytische problemen uit te sluiten en problemen met de commuteerbaarheid nader te onderzoeken, zijn er vervolgens 35 patiëntenmonsters vergeleken op alle vier de chemieanalysers. De correlatie tussen Roche Integra 700 en Abbott Aeroset voor patiëntenmonsters was zeer goed (figuur 5). Er was geen bias voor de ASAT-bepaling op de Aeroset. Hieruit bleek dat de SKML-monsters zich anders gedragen dan patiëntenmonsters op de Aerosets. De oorzaak is waarschijnlijk een matrixeffect in de gebruikte controlemonsters bij de SKML Combi Algemene Chemie.

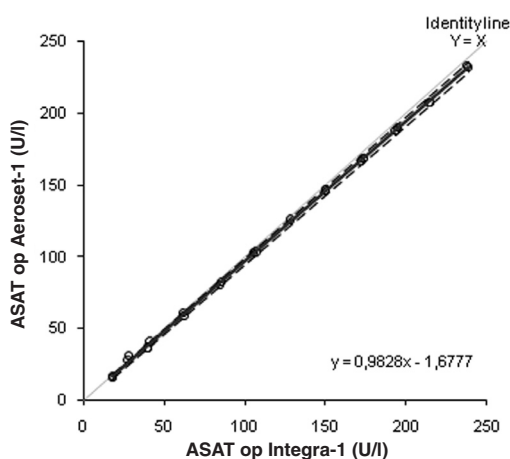
De SKML heeft naar aanleiding van onze bevindingen een wijziging in de 'bereiding' van de monsters van de Combi Algemene Chemie 2008 aangebracht. Alle enquête monsters van 2007 en 2008 zijn vervolgens gemeten op de beide Roche Integra 700 analysers

Tabel 1. Het gemiddelde intercept van de ASAT-bepaling uit de Combi Algemene Chemie voor 2007 (intercept uit de grafiek delta-ASAT versus referentiemethode)

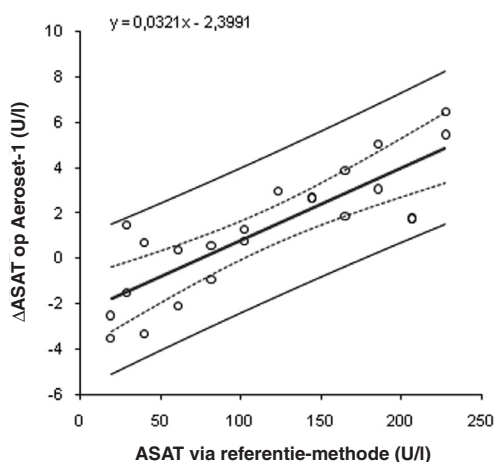
Analyser	Aantal deelnemers	Gemiddelde intercept
Abbott Aeroset	18	-5,7
Abbott Architect C 8000	15	-8,7
Beckman LX-20	81	-1,4
Beckman Synchron	26	0,8
Dimension (RXL / MAX / Xpand)	13	-1,1
Roche Cobas Integra	58	0,4
Roche Hitachi 917	36	3,5
Roche Modular	66	2,8
Vitros 250	11	-1,5
Vitros 950	20	-0,1



Figuur 5. Correlatie op 35 patiëntenmonsters tussen de Roche Integra 700 en de Abbott Aeroset voor de ASAT-bepaling.. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het intercept is -2,18 tot 3,95. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de richtingscoëfficiënt is 0,99 tot 1,05.



Figuur 6. Correlatie tussen de Abbott Aeroset en Roche Integra 700 voor de SKML-controlemonsters 2008. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het intercept is -2,63 tot -0,15. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de richtingscoëfficiënt is 0,97 tot 0,99.



Figuur 7. Delta-ASAT van de Abbott Aeroset ten opzichte van de referentiemethode voor alle monsters van de Combi Algemene Chemie 2008. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het intercept is -3,65 tot -1,14. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de richtingscoëfficiënt is 0,023 tot 0,041.

en de beide Abbott Aeroset analysers. Hieruit blijkt dat de bias bij de nieuwe en anders bereide monsters verdwenen is voor de ASAT-bepaling (figuur 6 en 7).

Discussie

De monsters van de externe kwaliteitsrondzending Combi Algemene Chemie worden bereid uit één plasmapool. Deze basispool wordt gesplitst in pool A en pool B. Pool A en B worden ge'spiked' met 'analytes' waarbij pool A hoge concentraties heeft voor een aantal 'analytes' en andere 'analytes' hebben een lage concentratie. Voor pool B geldt exact het tegenovergestelde. Alle monsters worden gemaakt door pool A en pool B in verschillende verhoudingen te mengen. De concentraties in pool A en pool B worden zo gekozen dat bij menging voor alle 'analytes' een analytisch relevant meetbereik wordt bereikt.

De oorzaak van het matrixeffect is zeer lastig te achterhalen. Het poolserum kon niet de oorzaak zijn, want dat was voor alle monsters gelijk. Er was wel een verschil in 'spiking' tussen basispools A en B. De monsters waarbij de grootste afwijking gezien werd ten aanzien van de referentiemethode, waren die met uitsluitend basispool A. Om van elke 'analyte' na te gaan of deze de ASAT-bepaling stoort op de Abbott Aeroset is niet haalbaar, waardoor de SKML een pragmatische benadering heeft gekozen.

Het 'spiken' van de enzymen is 'omgedraaid' in de bereiding van de 2008-monsters, waarbij onder andere de ASAT in de andere pool is ge'spiked'. De matrix is anders in pool B dan in pool A. Dit resulteerde in een betere commuteerbaarheid en het verdwijnen van de fout-verlaagde ASAT-activiteit.

Het is heel goed mogelijk dat er niet zozeer sprake is van een matrixeffect t.g.v. de bereiding, maar van een effect van een 'co-analyte' op de uitkomst van de meting met de Abbott-methode. Dit kan een effect zijn dat eveneens in patiënten kan optreden die voor het betreffende analyte dezelfde hoge of lage concentratie hebben. Bij deze patiënten treedt mogelijk ook een matrixeffect op waardoor de specificiteit van de bepaling afneemt.

Conclusie

Hoewel een probleem met de commuteerbaarheid in de SKML-controlemonsters geen klinische gevolgen heeft, is het toch belangrijk dat dit soort problemen opgelost wordt. Zeker aangezien het belang van externe kwaliteitscontroles nog steeds toeneemt en mogelijk in de toekomst leidt tot beoordeling van laboratoria. De commuteerbaarheid van de SKML-monsters (monsters 2007), in het geval van de ASAT-bepaling, is voor de Abbott Aeroset niet optimaal. De SKML heeft op basis van het uitgevoerde onderzoek de samenstelling van de monsters voor de Combi Algemene Chemie gewijzigd. Het aanbrengen van wijzigingen in de bereiding van de SKML-monsters heeft geleid tot een eliminatie van de afwijking in de ASAT-bepaling. De monsters voor de SKML-enquête 2008 hebben een goede commuteerbaarheid voor de ASAT-bepaling op de Abbott Aeroset. Hoewel de kwaliteit van de rondzending erg hoog is en de commuteerbaarheid sterk verbeterd is in het laatste decennium, blijken kleine variaties in commuteerbaarheid te blijven bestaan. Het is dus belangrijk kritisch te blijven kijken naar de uitslagen van de externe rondzendingen.