

Vergelijking van een nieuwe Roche Modular procalcitoninetest met de Brahms Kryptor methode

H.K. de WOLF, J. KLEIN GUNNEWIEK*, Y. BERK, J. van den OUWELAND en M. de METZ

Inleiding

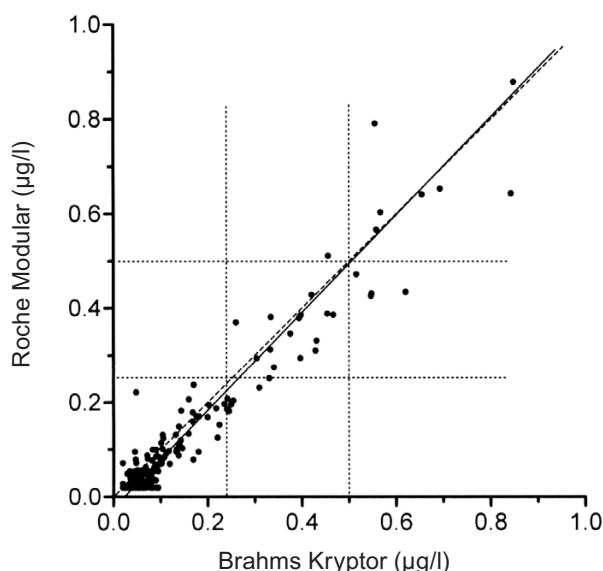
Procalcitonine (PCT), een precursor van het eiwit calcitonine, heeft een molecuulgewicht van 13 kDa. De plasmaconcentraties zijn in een gezonde populatie laag ($< 0,05 \mu\text{g/l}$) (1). Bij systemische infecties veroorzaakt door bacteriën of schimmels zijn de plasmaconcentraties van PCT verhoogd, maar niet bij infecties met een virale of niet-specifieke herkomst (2). Recente studies hebben de toegevoegde waarde aangetoond van antibioticatherapie op geleide van PCT-concentraties, o.a. bij COPD-patiënten met luchtweginfecties (3, 4). Als belangrijkste medische beslispunten voor het gebruik van antibiotica worden momenteel $0,25$ en $0,50 \mu\text{g/l}$ gehanteerd, afhankelijk van de patiëntengroep. De vroegere PCT-testen waren handmatige immunochemische methoden (Brahms PCT-LIA). Deze testen zijn opgevolgd door geautomatiseerde methoden (Brahms Kryptor, Brahms LIAISON, Olympus Spherelight 180). Recentelijk is een PCT-test beschikbaar gekomen die geschikt is voor gebruik op een geconsolideerd routinechemieplatform, het Roche Modular E170-systeem. Wij evalueerden de analytische kenmerken van de nieuwe test en vergeleken deze test met de test op de Brahms Kryptor, de momenteel veelvuldig gebruikte niet-geïntegreerde PCT-test (5).

Methoden

Aan de hand van een CLSI-EP10-protocol werden precisie, lineariteit, recovery, carryover en drift van de Roche PCT-test bepaald. Hiervoor werden drie gepoolde sera gebruikt met PCT-concentraties variërend tussen de $0,24$ en $2,85 \mu\text{g/l}$, die gedurende vijf opeenvolgende dagen in een specifieke volgorde bepaald werden. Daarnaast werden 229 patiëntenmonsters gebruikt voor een vergelijkende studie. De monsters waren afkomstig van patiënten die opgenomen waren in ons ziekenhuis in verband met onderste luchtweginfecties (81 exacerbaties COPD en 114 pneumonie) en participeerden in een lopende studie naar de etiologie van COPD-exacerbaties. De meerderheid van deze monsters werd binnen 24 uur na opname afgenomen en opgeslagen bij -80°C . Voor de vergelijkende studie werden de monsters ontdooid, gealiquoteerd en batchgewijs bepaald op zowel de Roche Modular als de Brahms Kryptor waarna de waarden met behulp van orthogonale Deming-regressieanalyse werden vergeleken.

Resultaten

De binnenrunvariatiecoëfficiënt van de Roche-test varieerde van 1,3 (hoogste poolmonster) tot 3,0% (laagste poolmonster). De bijbehorende tussendagvariatiecoëfficiënt voor de verschillende poolmonsters was respectievelijk 2,8 en 6,0%. Deze mate van imprecisie is vergelijkbaar met de waarden die eerder voor de Brahms Kryptor test zijn gepubliceerd (5). De gemiddelde recovery bedroeg 99% en er waren geen aanwijzingen voor non-lineariteit of drift. De functionele sensitiviteit werd vastgesteld op $0,06 \mu\text{g/l}$, hetgeen gelijk is aan de door de firma vastgestelde waarde. De PCT-concentraties van de 229 patiëntenmonsters lagen tussen de $0,02$ (detectielimiet) en de $57 \mu\text{g/l}$. In 126 monsters was de PCT-concentratie $\leq 0,10 \mu\text{g/l}$, in 34 monsters $\geq 0,10$ en $< 0,25 \mu\text{g/l}$, in 19 monsters $\geq 0,25$ and $< 0,50 \mu\text{g/l}$ en in 50 monsters $\geq 0,50 \mu\text{g/l}$. Bijna al deze patiënten, inclusief de 126 patiënten met een PCT-concentratie van $\leq 0,10 \mu\text{g/l}$, zijn destijds met antibiotica behandeld, wat duidelijk de potentie van de test weerspiegelt ten aanzien van het beperken van overmatig gebruik van antibiotica. De Roche-test vertoonde een goede correlatie met de Brahms-test ($y = 0,95x - 0,09$; $Sy|x = 1,02$, $r = 0,99$ ($x = \text{Brahms Kryptor}$, $y = \text{Roche Modular}$). Er werden geen uitbijters vastgesteld (afstand van de regressielijn meer dan 10



Figuur 1. Procalcitonineconcentraties gemeten op de Roche Modular E170, vergeleken met de Brahms Kryptor, binnen het klinisch belangrijke gebied van 0 tot $1,0 \mu\text{g/l}$ (ononderbroken lijn: $y = x$, onderbroken lijn: Deming-regressielijn, stippellijn: medische beslispunten).

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis en Universitair Medisch Centrum Radboud*, Nijmegen

E-mail: h.d.wolf@cwz.nl

maal de 'standard error of the estimate'). Figuur 1 geeft de vergelijkende data in het klinisch belangrijke gebied van 0 tot 1,0 µg/l PCT. De overeenstemming tussen de twee testen in het onderscheiden van positieve en negatieve monsters op de belangrijkste medische beslispunten, te weten 0,25 en 0,50 µg/l, was 99 en 98%. De voor de Roche test voorspelde medische beslispunten en hun bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsinterval waren 0,24 (0,23-0,25) en 0,49 (0,48-0,51) µg/l.

Conclusie

De nieuwe Roche-test op de Modular vertoont een goede correlatie en overeenstemming met de huidige Brahms-test op de Kryptor, in een zeer relevante patiëntengroep. De test biedt een gemakkelijke en accurate PCT-bepaling op een volledig geïntegreerde klinisch-chemische immunochemie-analyseautomaat.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 262-263

Een man met flecaïnide-intoxicatie

J.J. van ZANDEN¹, M. LACOR², B. WILFFERT³, P. KINGMA² en P.M.J. McLAUGHLIN¹

Inleiding

Een 48-jarige landbouwer, onwel geworden op de trekker met bewustzijnsverlies en snurkende ademhaling, werd na inadequate reanimatie (zittend, door omstanders) per ambulance binnengebracht op de SEH. Eerste ritme was bradycard zonder output, vervolgens atriumfibrilleren met 180/min. Om een hersenletsel dan wel CVA uit te sluiten werd een cerebrale CT-scan gemaakt welke negatief bleek. De patiënt werd vervolgens geseedeerd en 24 h gekoeld bij 32 °C volgens protocol op de IC. Tijdens dit proces ontstond een anurie, waarbij patiënt een metabole acidose ontwikkelde waarvoor hij continue veno-veneuze hemofiltratie (CVVH) onderging. Bij microscopische urinesedimentanalyse van monsters genomen vlak voor ontstaan anurie, werden veel 'oval fat macrophages' aangetroffen en ook 'fatty casts', hierdoor werd de diagnose acute nierinsufficiëntie als gevolg van cardiale shock aannemelijk. De diurese kwam na 16 h spontaan op gang waarna CVVH kon worden gestaakt. Gedurende de opname werden op het ECG wisselende hartritmes waargenomen, waaronder een escaperitme, een bradycardie en een atriumflutter. Tevens waren bij opname geen expliciet verhoogde hartmarkers gezien (TropT < 0,03; CK 374, CK-MB 45). Daarom werd gezocht naar een andere oorzaak van de cardiale depressie dan een acuut

Referenties

1. Barassi A, Pallotti F, Melzi d'Eril GV. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals. *Clin Chem* 2004; 50: 1878.
2. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-18.
3. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9-19.
4. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363: 600-7.
5. Steinbach G, Rau B, Debard AL, Javourez JF, Bienvenu J, Ponzio A, et al. Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor system. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 440-9.

myocardinfarct. Uit de voorgeschiedenis bleek dat deze patiënt sinds een jaar bekend was met atriumfibrilleren, zonder aanwijsbare afwijkingen op echo en coronair angiogram, waarvoor flecaïnide (Tambocor®, 150 mg) en Sintrom werden gegeven. Aangezien overdosering met flecaïnide onder andere kan leiden tot een AV-blok, een sino-atriaal blok, bradycardie, hartfalen en een myocardinfarct (1), werd een flecaïnidesspiegel bepaald uit bloed dat ca. 4 uur na optreden van de eerste klachten werd afgenomen. Deze analyse gaf een flecaïnideplasmaspiegel van 1,1 mg/l (therapeutisch bereik: 0,45-0,9 mg/l), hetgeen wijst op overdosering. Aangezien flecaïnide grotendeels via het cytochroom P450-2D6-systeem (CYP2D6) wordt omgezet in inactieve metabolieten welke vervolgens worden uitgescheiden door de nieren, is aanvullend onderzoek ingezet naar het CYP2D6-genotype van deze patiënt.

Methode

Het urinesediment werd geanalyseerd om de anurie te onderzoeken, flecaïnidesspiegels werden bepaald om de intoxicatie vast te stellen en er werden DNA-analyses uitgevoerd op de aanwezigheid van flecaïnide-metabolisme-geassocieerde mutaties van CYP2D6. De initiële CYP2D6-screening (in-huis) bestond uit: *3, *4, *5 (gendeletie), *6, *8, *41 en 2xN (genduplicatie). De uitgevoerde testen zijn grotendeels middels Lightcycler realtime PCR-analyse, en deels via allel-specifieke amplificatie PCR uitgevoerd op de Roche LC480. Ter bevestiging van de door ons gevonden resultaten en ter uitsluiting van eventueel aanvullende mutaties is er mate-

KCL Leeuwarden¹, IC Medisch Centrum Leeuwarden² en Afdeling ziekenhuisfarmacie MCL³, Leeuwarden

E-mail: j.j.van.zanden@znb.nl