

Jaarverslag 2008, SKML Stuurgroep Kalibratie 2000

Missie:

De stuurgroep Kalibratie 2000 heeft zich ten doel gesteld bepalingen te kalibreren dan wel te harmoniseren door middel van het ontwikkelen van commuteerbare materialen waaraan, indien haalbaar, targetwaarden worden toegekend voor juistheidsverificatie.

Kalibratie 2000 en de SKML:

In 2007 heeft Kalibratie 2000 een formele status binnen de SKML gekregen met de daarbij horende financiële middelen. Kalibratie 2000 is sectie overschrijdend en het is daarom wenselijk en essentieel dat een vertegenwoordiging van alle secties plaats neemt in de Kalibratie 2000 stuurgroep.

Samenstelling stuurgroep:

In november 2008 is een vertegenwoordiging van de NVKC werkgroep CDT toegetreden tot de stuurgroep Kalibratie 2000.

De stuurgroep Kalibratie 2000 bestond in 2008 uit de volgende leden:

Dr. R. Jansen	Voorzitter
Mevr. Dr. Ir. A. Kuypers	Secretaris
Mevr. Dr. C. Cobbaert	Algemene chemie
Mevr. Dr. I. Klasen	Serum eiwitten
Dr. A. Ross	Endocrinologie
Dr. E. Lentjes	Endocrinologie en tumormerkers
Dr. T. van den Besselaar	Stolling
Dr. H. Hooijkaas	Autoimmuunserologie
Mevr. Dr. A. Claessen	Infectie serologie
Dr. D. Touw	Toxicologie
Dr. R. Brooimans	Flowcytometrie
Dr. Ir. J. Wielders	NVKC werkgroep CDT
Dr. C.W.Weykamp	Monsterbereiding en studieondersteuning

Vergaderfrequentie:

In 2008 is de stuurgroep van Kalibratie 2000 2x bij elkaar geweest: in april en november.

Publicaties:

1. Arndt T, Van der Meijden B, Wielders J. Atypical serum transferrin isoform distribution in liver cirrhosis studied by HPLC, capillary electrophoresis and transferrin genotyping. Clin. Chem. Acta 394 (2008) 42-46.
2. Wielders J, Bergkamp F, Janssen M, Pekelharing J, Van Pelt J, Punt J. Geschiktheid van CDT analysemethoden t.b.v. onderzoek naar chronisch overmatig alcoholgebruik. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie 5 november 2008
3. Steigstra H, Cobbaert C and Baadenhuijsen H. Statistiek en scoresysteem SKML-rondzendingen. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 98-104.

4. Baadenhuijsen H, Weykamp C, Kuypers A, Franck P, Jansen R and Cobbaert C. Commuteerbaarheid van het huidige monstermateriaal in de SKML-rondzendingen van de algemene klinische chemie. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 154-157.
5. Cobbaert C, Weykamp CW, Michielsen ECHJ, Baadenhuijsen H and van Dieijen-Visser MP. Time-dependent instability of cardiac troponins in Human Plasma spiked with NIST Reference Material 2921. Clin Chem 2008; 54: 2078-9.
6. Delanghe JR, Cobbaert C, Galteau MM, Harmoinen A, Jansen R, Kruse R, Laitinen P, Thienpont LM, Wuyts B, Weykamp C, Panteghini M. Trueness verification of actual creatinine assays in the European market demonstrates a disappointing variability that needs substantial improvement. An international study in the framework of the EC4 creatinine standardization working group. Clin Chem Lab Med 2008; 46(9): 1319-25.

Abstracts:

1. Wienders J, Bergkamp F, Pekelharing J. Correlation and performance of the Axis-Shield and the Dade-Behring N-Latex methods for %CDT in the follow-up of drunk-driving. Poster abstract NVKC voorjaarscongres april 2008, Lunteren

Presentaties:

1. Dr. Ir. J. Wienders: CDT meting met Sebia's Cappilarys, ervaringen uit de praktijk. Sebia gebruikersdag, Leiden, 11 maart 2008
2. Dr. R. Jansen : Assurance qualité et sécurité du patient. IFCC EFCC International symposium "Brussels 2008", New trends in clinical biology. Emerging technologies and their impact on laboratory medicine and management. Brussels 15-17 May 2008
3. Dr. Ir. J. Wienders: Update on CDT. Dade Behring gebruikersdag, Amersfoort, 31 oktober 2008
4. Dr. Ir. J. Wienders: Klinisch chemisch onderzoek en alcoholpercentage. Najaarscongres Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, Doorn, 21 november 2008.
5. Dr. R. Jansen: Post-Market surveillance of the implementation of result traceability in clinical enzymology. IFCC JCTLM 2nd International scientific Meeting Standardization in Clinical Enzymology: a challenge for the theory of metrological traceability. Milano, 25 November 2008
6. Dr. Ir. J. Wienders: De NVKC richtlijn "CDT methoden", Controle van CDT referentiewaarden middels Bhattacharya en "Di-tri bridging" een erfelijke variant of iets anders? 2e CDT workshop Dade Behring, Marburg, 27 en 28 november 2008

Voortgang:

Algemene chemie

Een tweetal publicaties aangaande het opgezette SKML scoresysteem alsook de bewijsvoering m.b.t. de mate van commuteerbaarheid van de huidige SKML rondzendmaterialen werden afgerond.

Er is verder gewerkt aan het bereiden van een harmonisator voor cardiale troponine I/T. Gebleken is dat noch spiken met NIST SRM 2921 noch spiken met recombinant cTn een commuteerbaar materiaal oplevert. Ook treedt er fragmentatie op. Ten behoeve van de SKML hartmarker enquête is besloten om terug te vallen op natief, humaan poolplasma van ACS patiënten. Het meetbereik is dusdanig gekozen dat ook de precisie van de ultragevoelige cTnI/T bepalingen in de toekomst gevolgd kan worden.

Met het AZM is een samenwerking opgestart om de cTn fragmentatie en de impact op de “overall” cTnI/T metingen en de landelijke harmonisatie te onderzoeken.

Het kreatinine specificiteitsonderzoek werd opgezet en is ondertussen afgerond. De invloed van de matrix-component albumine op Jaffe methoden en op eGFR schattingen is desastreus gebleken, met name bij jonge kinderen.

Er is i.s.m. het AMC onderzoek gestart naar de analytische robuustheid van apo AI en apo B, vergeleken met deze van HDL-c en non-HDL cholesterol in gedocumenteerde patiënten met diverse lipidafwijkingen. Een lezing hieromtrent werd gegeven in het AMC. De uitwerking van het onderzoek loopt nog.

Serum eiwitten

Ondanks een eerdere daling in 2006 van de VC's van serumeiwitten ten gevolge van de harmonisatie leken de VC's in 2007 weer toe te nemen. Om deze verschuiving in, met verschillende methoden gemeten waarden te bevestigen is in 2008 een studie voorbereid. In deze studie wordt het SKML referentiemateriaal wat in de rondzending 2006.1 is rondgestuurd wederom rondgestuurd in de rondzending 2009.1. De resultaten zullen in 2009 met elkaar worden vergeleken.

Tumormerkers

In 2008 is een CRM457 standaard voor thyreoglobuline rondgestuurd in 2 concentraties. Uit een eerdere ronde bleek dit een geschikte kandidaat om als harmonisatiemonster te dienen. De CRM is opgelost in humaan serum van patiënten zonder meetbaar Tg. Het bleek echter dat in sommige combinaties van apparaten de harmonisatiemonsters niet commuteerbaar waren. Dit is ook een ingewikkeld probleem omdat Tg nogal wat conformaties kan aannemen en daardoor ook verschillend herkend wordt door de antistoffen. Ook de antistofspecificiteit voor bepaalde regio's van Tg is van belang voor de herkenbaarheid van Tg.

Een mogelijke commuteerbare, specifieke standaard is een Tg pool gemaakt van serum van schildkliercarcinoom patiënten. Deze standaard zal in 2009 gemaakt en getest worden.

Ontwikkelen van een standaard voor harmonisatie van andere tumormarkers is even stil gelegd door de enorme variatie in het gebruikte rondgestuurde monster. Algemene conclusie is wel dat standaardisatie van heterogene analieten bijna ondoenlijk is.

Endocrinologie

Voor vrij T4 is een referentiemethode ontwikkeld (samenwerking Thienpont/Ross) die inmiddels ook gepubliceerd is. Als eerste stap op het gebied van de FT4 kalibratie zal de IFCC Working Group on Standardization of Thyroid Function Tests (WG-STFT) fondsen werven om een testpanel te creëren dat primair door fabrikanten moet worden gemeten. Dr. A. Ross heeft zitting genomen in de IFCC werkgroep voor standaardisatie van TSH en heeft hierover verslag gedaan aan de Kalibratie 2000 stuurgroep.

Stolling

In voorgaand onderzoek zijn aanwijzingen gevonden dat een gevriesdroogd plasma bereid uit CPD-bloed van gezonde donoren niet commuteerbaar was tussen fibrinogeenbepalingen met de Clauss-methode en de zogenaamde PT-afgeleide fibrinogeenbepaling. De oorzaak van de discrepantie is niet bekend. Is CPD-bloed wel het goede uitgangsmateriaal voor een trueness verifactor plasma?

In 2008 werd bloed van een aantal gezonde donoren afgenomen op natriumcitraat. Het citraatplasma werd opgeslagen bij -70°C en zal als basismateriaal dienen voor de bereiding van gevriesdroogde plasma's als potentiële trueness verifactor voor de fibrinogeenbepaling.

Voor externe kwaliteitsbewaking en voor trueness verificatie is het van belang over materialen te beschikken met een concentratie buiten het referentie-interval. In 2008 werd nagegaan hoe plasma met een verlaagd fibrinogeengehalte kan worden verkregen. Twee methoden voor verwijdering van fibrinogeen uit plasma lijken hiervoor in aanmerking te komen, namelijk cryoprecipitatie en uitzouten.

Autoimmuunserologie

In 2008 is gestart met het rondzenden van het Reuma RELARES serum voor de parameters Reumafactor en anti-CCP in de Reumarondzending van de SKML. Uit de resultaten is een voorlopige, voorzichtige conclusie getrokken. Nadere uitwerking van de resultaten in 2009 zal leiden tot een definitieve conclusie over de variatie van de beide parameters in het gebruikte materiaal.

Inmiddels zijn 8 verschillende standaarden uit de RELARES erfenis nu ingezet in desbetreffende rondzendingen van de SKML.

Infectieziekten serologie

In 2008 werd gestart met het testen van de stabiliteit en reproduceerbaarheid van (gepoolde) sera en NIBSC standaard voor Rubella IgG. Er werd een pilot studie gedaan met kandidaat referentiematerialen waar gekeken werd naar stabiliteit, reproduceerbaarheid en commuteerbaarheid.

Deze studie werd uitgevoerd door het MCA (Cas Weykamp). Zes laboratoria hebben de kandidaat referentiematerialen getest. Dit betekent dat de materialen uiteindelijk met alle in Nederland gangbare methoden zijn getest. Bij analyse bleek de stabiliteit/reproduceerbaarheid goed te zijn. De commuteerbaarheid is nog niet goed vast te stellen. Hiervoor zijn verdere studies nodig.

Geneesmiddelenanalyse en Toxicologie (KKGt)

De sectie KKGt voert het commuteerbaarheidsonderzoek uit volgens het volgende concept:

- patiënten materiaal wordt verzameld en gepooled zodanig dat een uit 4-5 punten bestaande ijklijn kan worden geconstrueerd. Deze ijklijn beslaat de gehele therapeutische range.
- kandidaatmaterialen worden in de Apotheek Haagse Ziekenhuizen bereid door blanco materiaal te spiken met 3 concentratieniveaus van de te onderzoeken stof. De concentraties zijn respectievelijk laag, middel en hoog in de als normaal beschouwde range.
- Iedere deelnemer van de KKGt wordt benaderd of hij wil participeren waarbij erop wordt gelet dat alle analytische technieken zijn vertegenwoordigd.
- Indien mogelijk worden de gemiddelde waarden die zijn gemeten met vloeistof- of gaschromatografische analysemethoden als matrix onafhankelijke referentiemethode gebruikt, indien geen vloeistof- of gaschromatografische analysemethoden beschikbaar zijn, wordt de consensuswaarde van alle door de deelnemers gerapporteerde waarden (na uitbijtertoets) als referentiewaarde gezien.

In 2006 en 2007 is door de KKGt onderzoek verricht naar de commuteerbaarheid van monsters met de volgende stoffen: tobramycine, carbamazepine, valproïnezuur en digoxine. De resultaten waren dusdanig dat het sectiebestuur heeft besloten om met ingang van 2009 voor de programma's antimicrobiële middelen en anti-epileptica over te stappen van gevriesdroogd kalfs serum naar vloeibaar humaan serum als matrix. Opmerkelijk was dat voor digoxine het tegenovergestelde resultaat werd verkregen. Voorts was de planning voor 2008 publicatie van deze gegevens en start van de uitvoering van commuteerbaarheidsonderzoek van amitriptyline en nortriptyline als representanten van de groep tricyclische antidepressiva.

Door het vertrek van de onderzoeker drs. N. Boone eind 2007 is echter een vertraging opgetreden en is in 2008 nauwelijks voortgang gemaakt met de voorbereidingen van de publicatie en de nieuwe commuteerbaarheidsstudie. De verwachting bestaat dat in 2009 het werk kan worden gecontinueerd.

CDT

Kalibratie en standaardisatie van CDT bevindt zich nog in een beginfase, er is een door de IFCC-WG voorgestelde referentie methode (HPLC volgens Helander/Husa/Jeppsson Clin Chem 2003) en er is een concept kalibratiemateriaal (Oberauch/Helander CCA 2008). De IFCC-WG is bezig met opzetten van een net van referentielaboratoria. In Nederland is door wegvallen van de Axis-Shield methode de noodzaak voor een formele vervangingsmethode voor het CBR nu nijpend geworden. Een werkgroep van de NVKC heeft hierin voorzien door een Richtlijn op te stellen, die begin november is goedgekeurd door de NVKC.

Wieters maakt ook deel uit van een werkgroep opgericht door de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, die bezig is met een Richtlijn voor CBR keuringen. Beide Richtlijnen sluiten nauw op elkaar aan. De NVvP Richtlijn wordt in de loop van 2009 verwacht.

Flowcytometrie

De activiteiten in het kader van Kalibratie 2000 hebben in 2008 stil gelegen wegens het geven van prioriteit aan andere activiteiten.