

Combi Algemene Chemie 2018.1

Evaluatie Combi Algemene Chemie 2018.1

Achtergrond

- Klachten commuteerbaarheid Ca
Naar aanleiding van klachten over de afwijkende performance van de Beckman Coulter AU en Abbott instrumenten voor Ca in de rondzending van 2017 is het recept voor het maken van de Combi monsters 2018 gewijzigd.
- Voorts zijn de 2018 monsters voor het eerst gespiked met Lipase en geconjugeerde bilirubine.
- Een andere grote verandering is het rapporteren van resultaten per fabrikant ipv per analytisch principe.

De effecten van deze veranderingen zijn geëvalueerd op basis van de resultaten in het eerste kwartaal van 2018.

Ad a. Klachten commuteerbaarheid

a1. Calcium

Tabel 1 vat de Ca resultaten samen in de zes monsters in Combi 2018.1. De monsters zijn gerangschikt naar oplopende Ca-concentratie (dit om een concentratieafhankelijk vergelijk te vergemakkelijken). De bovenste regel laat de door INSTAND gemeten doelwaarde zien. Regel 2 en 3 laten de overall bias en tussenlaboratorium SD zien. De regels daaronder de bias van de respectievelijke manufacturers. De groene kolom bevat de resultaten van het zogenaamde "spy" monster: dat is een poolserum dat niet gespiked is. Het spy monster is een spion, een controle op de commuteerbaarheid van de overige combimonsters. Het spymonster is in elk kwartaal van de rondzending opgenomen.

Tabel 1. Concentratieafhankelijke bias en tussenlaboratorium SD van Ca in 2018.1

Doelwaarde	1.72	2.23	2.33	2.59	2.76	3.10
Bias Overall	0.00	0.00	-0.01	-0.01	-0.03	-0.03
Tussenlab SD Overall	0.04	0.03	0.04	0.05	0.06	0.07
Abbott	+0.05	-0.02	-0.03	0.00	-0.07	-0.04
Beckman Coulter AU	+0.08	+0.03	+0.03	-0.02	-0.07	-0.07
Beckman Coulter DxC	-0.02	-0.02	+0.01	-0.10	-0.11	-0.16
Roche Cobas 6000	-0.02	0.00	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01
Roche Cobas 8000	+0.01	-0.01	+0.03	+0.01	+0.02	+0.02
Siemens Advia	+0.03	0.00	-0.01	-0.09	-0.07	-0.08
Siemens Vista	-0.05	-0.05	-0.07	-0.06	-0.08	-0.08

Hoe nu te beoordelen of de Combimonsters volgens het nieuwe recept commuteerbaar zijn?

Basisgedachte is dat als de bias tov de target en de tussenlaboratoriumvariatie in het spymonster en in het Combimonster met de dichtst bij het spymonster gelegen concentratie hetzelfde zijn, geconcludeerd mag worden dat de Combimonsters commuteerbaar zijn.

In dit geval heeft het Spymonster een doelwaarde van 2.33 mmol/L en is het Combimonster met de dichtst bij gelegen concentratie het monster met een concentratie van 2.23 mmol/L. Te zien is dat in het spymonster de overall bias -0.01 is en de overall tussenlab SD 0.04. Voor het Combimonster is de bias 0.00 en de tussenlab SD 0.03. De methodespecifieke bias en tussenlab SD laten verschillen in dezelfde grootteorde zien. Deze getallen zijn nagenoeg gelijk en daarom is de conclusie dat de Combimonsters 2018 voor Ca commuteerbaar zijn.

Combi Algemene Chemie 2018.1

Andere waarnemingen:

- Abbott, Beckman Coulter AU, Beckman Coulter DxC en, in mindere mate, Siemens Advia laten een concentratieafhankelijke bias zien (wordt negatiever met oplopende concentratie)
- Roche heeft geen concentratieafhankelijke bias (en een alleszins lage bias)
- Siemens Vista heeft ook geen concentratieafhankelijke bias maar over de hele linie een licht negatieve bias.

a2. Chloride

Zelfde benadering als bij Ca

Tabel 2. Concentratieafhankelijke bias en tussenlaboratorium SD van Chloride in 2018.1

Doelwaarde	94.5	102.8	107.0	108.0	115.8	128.3
Bias Overall	-3.9	-4.1	-4.0	-2.8	-4.8	-3.8
Tussenlab SD Overall	3.2	4.5	3.0	1.9	3.1	3.4
Abbott	-0.4	-0.6	-0.6	-1.5	-1.2	-1.5
Beckman Coulter AU	-1.2	-1.6	-2.1	-1.6	-2.6	-3.1
Beckman Coulter DxC	-1.2	-0.1	-1.4	-1.9	-0.4	-1.1
Roche Cobas 6000	-5.8	-6.2	-6.1	-4.0	-6.1	-5.8
Roche Cobas 8000	-5.1	-4.8	-5.3	-3.0	-5.0	-4.7
Siemens Advia	-0.7	-1.0	-1.0	-1.4	-1.7	-0.4
Siemens Vista	-1.0	-1.3	-0.8	-1.3	-0.9	+0.5

Te zien is dat de overall bias (2.8) en de tussenlab SD (1.9) in het Spy monster (groen) lager zijn dan die van de Combi monsters. Dit duidt op niet commuteerbaarheid. Die wordt veroorzaakt door de beide Roche instrumenten. Roche heeft in het spy monster al een negatieve bias (-4.0 en -3.0 voor de Cobassen 6000 en 8000) en die bias is nog groter in de Combimonsters (rond de 6.0 en 5.0 voor de Cobassen). Dit duidt op een commuteerbaarheidseffect van 2 mmol/L voor Roche. Dit verschijnsel doet zich niet voor bij de overige manufacturers. De oorzaak van deze non-commuteerbaarheid van de Combimonsters voor de Roche instrumenten (overigens ook de al grote negatieve bias in het natieve spymonster) is waarschijnlijk terug te voeren tot de bicarbonaat gevoeligheid van de chloride electrode in de Cobas-instrumenten. Bicarbonaat wordt gemeten als chloride en een hypothese is dat de bicarbonaat concentratie in zowel spy- als rondzendmonster veranderd is door het invriezen/ontdooien van het serum.

Andere waarnemingen

- Opvallend is dat bij alle manufacturers een negatieve bias is te zien
- Beckman Coulter AU lijkt een concentratieafhankelijke bias te hebben

a3. Na

Zelfde benadering als bij Ca

Tabel 3. Concentratieafhankelijke bias en tussenlaboratorium SD van Na in 2018.1

Doelwaarde	124.3	133.6	138.2	140.9	147.8	161.7
Bias Overall	-0.1	-0.4	-0.4	+0.1	-0.3	-0.2
Tussenlab SD Overall	1.5	1.3	1.4	1.8	2.2	2.5
Abbott	-0.8	-1.0	-1.1	-1.7	-1.6	-1.5
Beckman Coulter AU	-1.0	-0.8	-0.5	-0.5	-1.3	-1.4
Beckman Coulter DxC	-1.2	-1.2	-0.9	-1.8	-1.0	-2.7
Roche Cobas 6000	-0.2	-0.6	-0.4	+0.3	-0.1	+0.6
Roche Cobas 8000	+0.4	+0.5	+0.4	+1.4	+0.7	+0.8
Siemens Advia	-0.1	+0.2	-0.2	-0.3	-0.7	+0.8
Siemens Vista	+2.1	+0.4	-0.1	+0.1	-1.0	-2.6

Combi Algemene Chemie 2018.1

De bias en de tussenlaboratorium SD varieert in de vijf Combimonsters. De bias en SD van het spymonster passen in die reeks. Er zijn wel wat kleine verschillen maar het is de vraag of die statistisch significant zijn. En al helemaal of ze klinisch relevant zijn. De conclusie mag zijn dat de Combimonsters weliswaar niet helemaal commuteerbaar zijn maar commuteerbaar genoeg voor het doel. Een verklaring voor dat beetje niet-commuteerbaarheid is wellicht de grote variatie in eiwitconcentratie in de Combimonsters.

Andere waarnemingen

- De Vista lijkt een concentratieafhankelijke (kleine) bias te hebben die mogelijk het gevolg is van het ionenexclusie effect als gevolg van een variabele eiwitconcentratie.

a4. De andere analieten

De "andere" analieten in de Combi zijn veel minder gedetailleerd bekeken. Reden: bias en tussenlab CV in spymonster en zijn Combibuur verschillen zo weinig dat gedetailleerdere evaluatie niet nodig is. De monsters zijn commuteerbaar voor al deze analieten. Tabel 4 laat de resultaten zien.

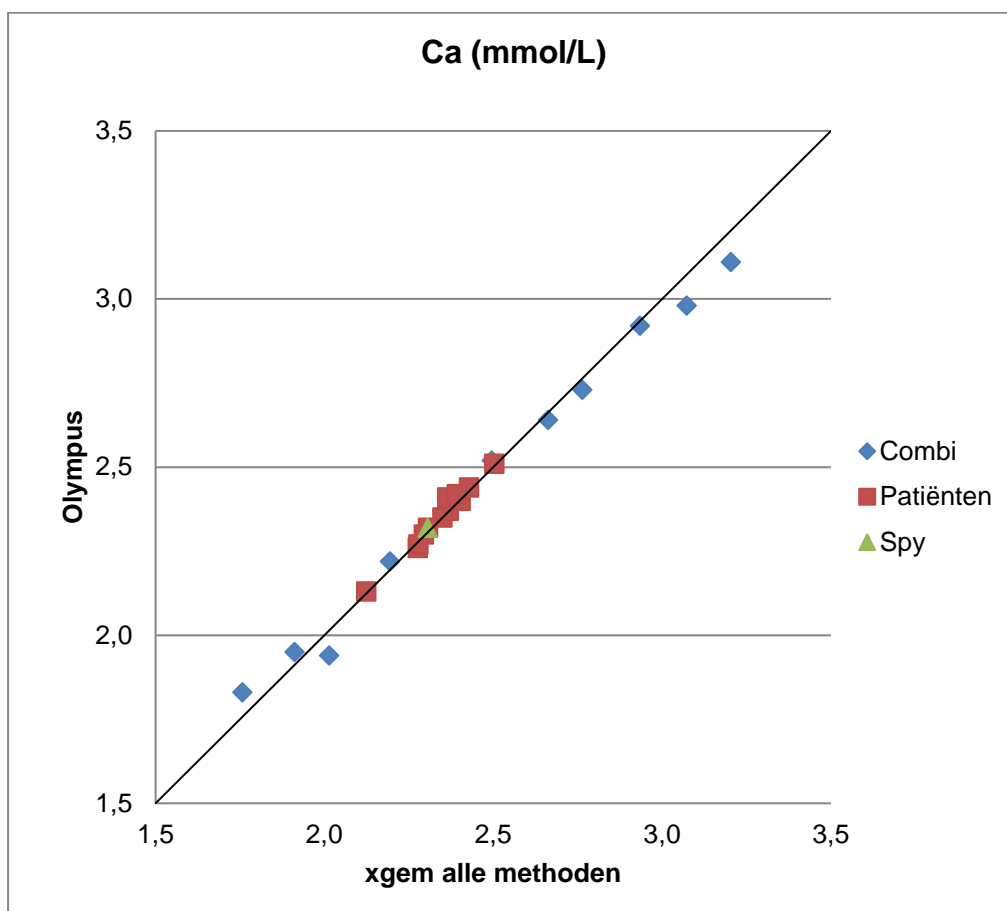
Tabel 4. Bias en tussenlab CV in Combi en Spy monster

Analiet	Concentratie		Bias		Tussenlab CV	
	Combi	Spy	Combi	Spy	Combi	Spy
K	3.59	4.02	+0.02	+0.02	2.2	2.2
Mg	1.12	0.89	+0.01	+0.01	1.9	2.0
Fosfaat	0.979	0.986	+0.001	0.000	3.1	3.0
Ureum	6.05	4.42			3.8	3.8
Uraat	0.335	0.262			3.3	3.4
Glucose	3.76	5.08	+0.17	+0.17	3.2	2.7
Totaal Eiwit	64.2	68.0	+0.2	+0.6	1.9	2.0
Albumine	40.8	43.3			3.1	2.7
Fe	18.0	14.1			4.4	5.0
Kreatinine	79.9	67.9	-0.2	-0.6	3.9	3.6
AF	93.5	58.2	-2.5	-2.2	5.5	5.8
ASAT	34.6	21.9	-1.6	-1.4	6.4	11.2
ALAT	30.0	24.7	-0.6	0.0	7.1	9.3
LD	113.4	133.5	-0.8	-0.5	4.6	4.5
GGT	31.1	17.8	-2.2	-0.7	7.3	5.9
CK	114.6	90.5	+1.4	-0.6	2.6	3.1
Lactaat	2.10	1.00			1.0	1.1
Amylase	52.0	58.7	+1.1	-0.1	3.5	4.1

A5. Formeel commuteerbaarheidsonderzoek

Geheel los van de Combi 2018.1 resultaten is, alvorens de monsters vrij te geven voor gebruik, in 2017 een formeel commuteerbaarheidsonderzoek uitgevoerd. 11 Combimonsters, 12 patiëntenmonsters en een Combi-spymonster zijn geanalyseerd door een Roche, Beckman-Coulter DxC, Beckman-Coulter AU, Abbott, en Siemens Vista gebruiker. Voor alle analieten (althans voor zover ze door de betreffende laboratoria gemeten konden worden) is de gemeten concentratie in de monsters uitgezet tegen de gemiddeld met de vijf methoden gemeten concentratie. Figuur 1 laat een voorbeeld zien voor Ca gemeten met Beckman Coulter AU (daar waar in 2017 de klachten over waren).

Combi Algemene Chemie 2018.1



Ter toelichting. De blauwe ruiten zijn de Combi monsters (die liggen mooi verspreid over de concentratierange – daar worden ze op gemaakt). De rode vierkantjes zijn de patiënten monsters (die liggen dicht bij elkaar – dat is onvermijdelijk als je 12 patiënten sera kiest – hebben nooit voor alle analieten een mooie spreiding in concentratie). Het groene driehoekje is het Combi-spy monster. De getrokken lijn is de unity-line. De interpretatie is visueel:

- Als de puntenwolken van blauwe ruiten en rode vierkanten samenvallen is het monster commuteerbaar
- Als de groene driehoek van het spy monster samenvalt met de rode vierkanten dan is het spymonster bewezen identiek aan patiëntenmonsters. En derhalve een spion, een goede in de Combi opgenomen controle om voortdurend systematisch de commuteerbaarheid van de Combi monsters te kunnen verifiëren.

Voor alle grafieken zie de bijlage. Tabel 5 vat de resultaten samen. Het spymonster is voor alle analieten identiek aan patiënten monsters. Een matig commuteerbaarheidsprobleem is er voor Chloride (met Roche) – precies wat we ook in de Combi zagen (zie a2). Ammonia is in de combimonsters veel hoger dan in de spy en in de spy weer hoger dan in patiënten monsters. Dit is onbegrepen. Vraag is hoe zinvol ammonia in deze vorm in de rondzending is. Voor de overige analieten is de conclusie: commuteerbaar.

Combi Algemene Chemie 2018.1

Tabel 5. *Samenvatting formeel commuteerbaarheidsonderzoek*

Analië	Spy Patient	Combi Patient
Na		
K		
Cl		R
Ca		
Ma		
Li		
Glucose		
Fe		
Fosfaat		
Kreat		
Ureum		
Uraat		
Bili Tot		
Bili Dir		
AF		
ASAT		
ALAT		
LD		
GGT		
CK		
Amylase		
Lipase		
TE		
Albumin		
Osmol		
Lactaat		
Ammonia		

De sectie algemene chemie bedankt de laboratoria die het commuteerbaarheidsonderzoek hebben uitgevoerd: Dr. Aldy Kuypers, Pantein ziekenhuis Beugen (Beckman-Coulter DxC), Dr. Hans Kemperman, UMC Utrecht (Beckman-Coulter AU), Dr. Marieke Frasa, Lange Land Ziekenhuis Zoetermeer (Abbott Architect), Dr. Jacqueline Klein Gunnewiek, Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede (Siemens Vista), Dr. Hans van der Vuurst, Jeffrey Sigger, Hakan Ceben, Streekziekenhuis Koningin Beatrix Winterswijk (Roche Cobas 6000).

Ad b. Nieuwe analiëten

b1. Lipase

Tot nu toe werd lipase niet gespiked. Gevolg daarvan: de activiteit was in alle 24 monsters van een jaar gelijk. In 2018 is voor het eerste gespiked met lipase "uit een potje". Tabel 6 laat de resultaten zien voor drie monsters uit Combi 2018.1. Het B-monster is het spymonster (met dus alleen natief lipase). Het D-monster is een Combimonster met een grote lipase-spike. Het E-monster is een Combimonster met een lage lipase spike. De laatste kolom (D-E) laat het verschil zien in gemiddeld gemeten lipase tussen de monsters met de grootste en de kleinste spike.

Combi Algemene Chemie 2018.1

Tabel 6. Lipase resultaten in Combi 2018.1

Manufacturer	2018.1B	2018.1D	2018.1E	D - E
Abbott	36	130	39	91
Beckman-Coulter AU	34	126	38	86
Beckman-Coulter DxC	35	102	38	64
Roche Cobas 6000	43	96	38	58
Roche Cobas 8000	42	92	38	54
Siemens Advia	40	125	42	83
Siemens Vista	205	517	172	345

Het is duidelijk dat lipase niet gestandaardiseerd is. Meest objectief is te kijken naar de gemiddelde waarden in het natieve monster (2018.1B). Meest in het oog springend is Siemens Vista: veel hogere getallen dan de overige manufacturers. Daar zit ook wel verschil: Roche en Siemens Advia zijn wat hoger dan Abbott en Beckman. Het spiken leidt tot manufacturer specifieke verschillende toenames van lipase activiteit. Dat is te zien in de laatste kolom. Toevoeging van dezelfde hoeveelheid lipase leidt bij Abbott tot een toename van 91 IU en bij Roche Cobas 8000 maar van 54 IU. Conclusie: afgezien van het feit dat de methoden niet gestandaardiseerd zijn reageren ze ook nog eens heel verschillend op de spike. Vraag is of spiken zinvol is. Misschien wel (beter toch om een range te hebben dan 24 keer hetzelfde resultaat) maar dan moeten er wel manufacturer specifieke relatieve doelwaarden komen.

b2 Geconjugeerd bilirubine

T/m 2017 werd er gespiked met ongeconjugeerd bilirubine. Ingaande 2018 is gespiked met een mix van ongeveer gelijke hoeveelheden wel- en niet geconjugeerd bilirubine. Tabel 7 laat een overzicht van relevante resultaten zien. De tweede regel toont de doelwaarde zoals vastgesteld door het referentielaboratorium. De tweede kolom laat de gemiddeld gemeten concentraties zien voor totaal bilirubine. De derde kolom laat de gemiddeld gemeten concentraties zien voor geconjugeerd bilirubine. De vierde kolom laat het verschil zien van totaal bili (kolom 2) minus geconjugeerd bili (kolom 3). Kolom 5 laat de recovery van de target zien (gemiddelde alle labs tov doelwaarde) in monster 2018.1D. Ter vergelijking in kolom 6 de recovery in 2017.4A (monsters alleen gespiked met niet-geconjugeerd bilirubine).

Tabel 7. Bilirubine in Combi 2018.1

Manufacturer	Totaal Bili 2018.1D	Bili Geconjug 2018.1D	Vershil Tot - Conj 2018.1D	Recovery 2018.1D	Recovery 2017.4A
Doelwaarde (Reflab)	110				
Overall gemiddelde	104	45	59	94%	100%
Abbott	101	47	54	92%	104%
Beckman-Coulter AU	101	51	50	92%	99%
Beckman-coulter DxC	114			104%	105%
Roche Cobas 6000	102	48	44	93%	96%
Roche Cobas 8000	102	60	42	93%	99%
Siemens Advia	107			97%	102%
Siemens Vista	110	34	76	100%	102%

In monster 2018.1D is gespiked met ongeveer 50 mmol/L niet geconjugeerd en 50 mmol/L geconjugeerd bilirubine; totaal dus ongeveer 100 mmol/L. Dat is ook ongeveer wat er uit komt. (basale monster bevatte ongeveer 5 mmol/L). Maar het is "ongeveer": er zijn nogal wat verschillen. De Siemens Vista meet een lage geconjugeerde bili (34 ipv 50) maar wel een hoge totale bili (110); dat resulteert in een verschil van 76. Bij de Cobas 8000 is het net andersom: lage totale bili (102) en een hoge geconjugeerde bili (60) wat dan resulteert in een verschil van 42. Ook opmerkelijk: de gemiddelde recovery van een mix van wel en niet geconjugeerd bilirubine in 2018.1D (gemeten als totaal bili) is 94%. In 2017 was de recovery van een monster met alleen niet geconjugeerd bilirubine gespiked 100%. En dat is overall. Bij Abbott zijn de percentages heel verschillend (92 en 104%) en bij



Combi Algemene Chemie 2018.1

Siemens Vista nauwelijks verschillend (100 versus 102%). De vraag is ook of het referentielaboratorium een mix van geconjugeerd en vrij bilirubine goed kan meten en of er mogelijk een bias is in het referentielaboratorium. Dat laatste (een bias) is niet erg waarschijnlijk: in de neonatale bili in 2017 en 2018 was de recovery 98 en 99% in hetzelfde type monsters.

Ad c. Herstructurering van methoden

In 2018 is de herstructurering van methoden ingevoerd (groepering naar fabrikant en niet meer naar analyseprincipe). Alle rapporten 2018.1 zijn gecontroleerd op juiste invoering van die verandering en correct bevonden.

CW170518