

## Ingezonden

### Moet er een Chem-1 "poule" worden ingericht in de Combi-enquête "competitie"?

H. BAADENHUIJSEN<sup>1,3</sup> en C.W. WEYKAMP<sup>2,3</sup>

De recente verhandeling van Blijenberg en mede-auteurs (1) over de beoordeling van de urinezuur-resultaten die door de door hen gebruikte Bayer Chem-1 worden geproduceerd in de rondzendmonsters van de Stichting Kwaliteitsbewaking Ziekenhuislaboratoria (SKZL) is voor ons aanleiding tot de volgende reactie.

In ons functioneren rond de begeleiding van de SKZL enquêtes hebben wij bijna dagelijks contact met collegae die ons deelgenoot maken van hun bevindingen, problemen of suggesties met betrekking tot hun resultaten in de enquêtes. Wanneer collega Blijenberg contact met ons opgenomen had over de problemen met de urinezuur bepaling dan waren wij, dankzij het feit dat wij in het bezit zijn van de meetgegevens van alle deelnemers en over alle details beschikken van de rondgestuurde sera, in staat geweest om een zinvolle bijdrage aan de discussie te leveren. Wij hopen dit op de navolgende wijze alsnog te doen door achtereenvolgens een aantal aspecten nader te belichten.

#### Scoresysteem

Het door de SKZL gebruikte scoresysteem tracht met het 'uitdelen' van een score op een schaal tussen 0 en 100% een indruk te geven van de mate waarin de resultaten in de externe enquêtemonsters binnen een gedefinieerd juistheids- en precisievenster liggen. Om hierbij recht te doen aan het gegeven dat bij de bepaling van sommige componenten verschillende analytische methodes tot principieel andere uitslagen kunnen leiden, wordt op geleide van dit gegeven gebruik gemaakt van zogenaamde methodegroepen. Dit is uiteraard het meest in het oog springend bij de beoordeling van de enzymbepalingen, waar met name door het gebruik van verschillende meettemperaturen het inrichten van verschillende methodegroepen bijna dwingend wordt voorgeschreven. De resultaten van

iedere deelnemer worden slechts beoordeeld binnen de statistische context van de geëigende methodegroep. Voor een uitvoerige beschrijving wordt verwezen naar de in juli 1997 aan alle SKZL deelnemers verstuurde handleiding bij de Combi-enquête.

#### Methode- en methodegroep

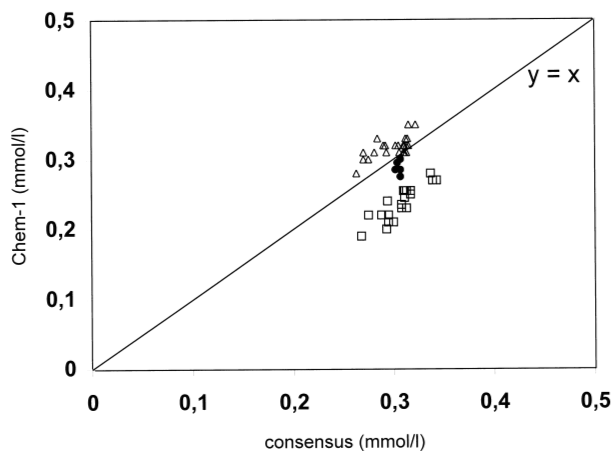
Bij de bepaling van urinezuur wordt heden ten dage bijna zonder uitzondering gebruik gemaakt van de enzymatische uricase-PAP methode die berust op een chromogeenperoxydase reactie op het door uricase gevormde waterstofperoxyde (2). De door Blijenberg et al op de Chem-1 gebruikte methode is, zoals beschreven, een uricase/catalase/aldehyde-dehydrogenase reactie. Voor zover ons bekend is het gebruik van deze laatste methode beperkt tot het (gesloten) Chem-1 systeem. Tot nu toe was er geen aanleiding om te veronderstellen dat beide technieken tot verschillende analyseresultaten zouden leiden, die aanleiding zouden kunnen zijn tot het onderbrengen in verschillende methodegroepen. In de SKZL methode opsplitsingslijst is er dus geen mogelijkheid om te differentiëren tussen verschillende enzymatische uricase varianten. Voor de urinezuurbepaling is er sprake van slechts twee methodegroepen; methoden gebaseerd op nat-chemische principes enerzijds en de droog-chemische aanpak anderzijds. Een besluit om over te gaan tot het inrichten van een aparte methodegroep voor één of meer specifieke methoden kan ook ingegeven worden doordat wordt vastgesteld dat, in tegenstelling tot bepalingen op patiëntenmonsters, met controlesera stelselmatig andere uitslagen worden geproduceerd. Het voor bijna alle bepalingen invoeren van een aparte methodegroep voor de droog-chemische analyse is met name op basis van de laatste overweging genomen.

#### Aard en herkomst van de gebruikte controlemonsters

Dankzij het feit dat de rondzendmonsters voor een groot gedeelte in eigen beheer worden gemaakt, heeft de SKZL inmiddels veel ervaring kunnen opdoen met een aantal variabelen die het uiteindelijke karakter van de monsters bepalen. Idealiter zou het rondzenden van onbehandeld vloeibaar (hooguit "gepooled") patiëntenserum verre de voorkeur verdienen. Ingegeven door de stringente vereiste dat het rondzendmateriaal tevens stabiel moet zijn wordt in bijna alle gevallen gebruik gemaakt van gevries-

*Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis<sup>1</sup> Nijmegen St Radboud  
Klinisch Chemisch Laboratorium, Streekiekenhuis Koningin Beatrix<sup>2</sup>, Winterswijk  
Stichting Kwaliteitsbewaking Ziekenhuis Laboratoria<sup>3</sup>, Nijmegen/Winterswijk*

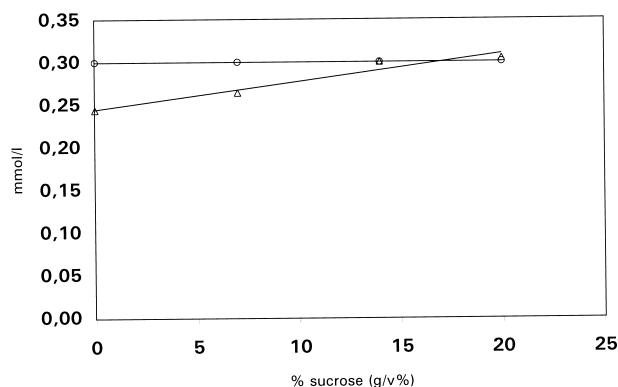
Correspondentie: Dr. H. Baadenhuijsen, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, 116 SKZL, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen. Ingekomen: 18.02.98



**Figuur 1.** Grafische weergave van de resultaten in de combi-enquête voor urinezuur van Chem-1 gebruikers in afhankelijkheid van het type SKZL serum. □: serum zonder sucrose; ●: serum met 10% sucrose; △: serum met 20% sucrose

droogde sera. Op de markt zijn tegenwoordig ook in ruime mate vloeibare commerciële sera verkrijgbaar. Om ook deze sera stabiel te houden zijn echter stabilisatoren van onbekende aard toegevoegd. Tevens behoeven deze sera opslag en verzending in bevroren staat. Dit laatste heeft grote logistieke en financiële consequenties. Bij het gebruik van gevriesdroogde sera is het voor veel parameters van belang dat gedurende het in- en droogvriesproces het natieve karakter van eiwitten en lipoproteïnen zo goed mogelijk bewaard blijft. Wij hebben daartoe in het verleden meermalen sera rondgestuurd die ter bescherming gedurende in- en droogvriezen van een bepaald percentage sucrose (saccharose) waren voorzien. De meeste ervaringen hebben we daartoe opgedaan met een toevoeging van 20% (gew/vol) sucrose. De meest frappante resultaten met betrekking tot de methode- en reagensafhankelijke uitslagen van de cholesterolbepaling hebben wij in 1995 gepubliceerd (3). Het gebruik van sucrose als zogenaamd cryoprotectant heeft echter ook nadelen. Het meest in het oog springende kenmerk is de sterk verhoogde osmolaliteit van ca 1200 mosmol/kg. Verder worden, veroorzaakt door het volumeverplaatsingseffect, sterk verhoogde waarden van natrium, kalium en chloride gevonden bij directe ionselectieve metingen (ISE zonder voorafgaande verdunning). Tenslotte valt waar te nemen dat de variatie in de resultaten afkomstig van de droogchemische analyse-instrumenten groter is dan normaal. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de tevens hogere viscositeit van deze sucrose-houdende monsters, waardoor de reagensstrips in niet voorspelbare wisselende snelheid en mate worden geïmpregneerd met het te analyseren serummonster.

\*: Identificatie van de sera zonder sucrose: 921B, 924C, 925C, 925F, 925H, 926A, 926H, 931A, 931C, 931E, 931G, 932B, 933C; van de sera met 10% sucrose: 962H, 964H, 966H, 972H, 974H, 976H; van de sera met 20% sucrose: 911B, 911H, 912A, 913A, 913B, 913D, 913F, 914B, 915A, 915C, 915E, 915G, 916C, 916G, 921H, 922C, 922H, 924F, 936A, 936C, 936D, 936E



**Figuur 2.** Grafische weergave van de resultaten van Urinezuur van Chem-1 gebruikers in relatie tot de sucrose concentratie in de SKZL enquête monsters. ○: consensuswaarden; △: Chem-1 resultaten

### Resultaten van de urinezuurbepaling in relatie tot de aard van de rondzendsera

In de periode 1991-1993 zijn in totaal 23 sera met 20% sucrose rondgestuurd. Ook zijn gedurende de jaren 1996 en 1997 houdbaarheidsstudies gedaan met 10% sucrose-houdende sera. In figuur 1 tonen wij de resultaten van deze sucrose-houdende sera afkomstig van de Chem-1 gebruikers alsmede van SKZL monsters zonder sucrose uit de periode 1991-1993\*. Bij de interpretatie moet bedacht worden dat de resultaten afkomstig zijn uit een vrij lang tijdsbestek van 6 jaar. Dit stelt natuurlijk grote eisen aan de stabiliteit van het interne controle systeem. In dit opzicht zijn de gegevens die Blijenberg et al overlegden overtuigend. Duidelijk is dat het beeld van de sera zonder sucrose als cryoprotectant geheel in overeenstemming is met de bevindingen van Blijenberg. Aangezien de SKZL sera geen bijster groot concentratiebereik bestrijken kan worden besloten dat op het gemiddelde concentratieniveau van 0,3 mmol/l de Chem-1 resultaten een afwijking van -0,07 mmol/l ten opzichte van de consensus vertonen. De auteurs stipten zelf al even aan dat niet alle resultaten van de SKZL sera in dezelfde mate een negatieve afwijking vertoonden. Dit wordt in figuur 1 direct duidelijk. In afhankelijkheid van de sucroseconcentratie verandert het plaatje compleet: bij de sera die 10% sucrose bevatten wordt een gemiddelde afwijking van -0,02 mmol/l gevonden en bij de 20% sucrose-houdende sera +0,02 mmol/l.

Ter verdere illustratie worden in figuur 2 de resultaten getoond van een experiment binnen één enquêteperiode waar een sucrose concentratiereeks werd rondgezonden (0%, 7%, 14% en 20% sucrose, respectievelijk de monsters 921B, 921C, 921E en 921H). Duidelijk is de respons van de Chem-1 resultaten in relatie tot de sucroseconcentratie te zien. Van een negatieve afwijking van -0,06 mmol/l bij sera zonder sucrose tot een volledig samenvallen van de Chem-1 resultaten met de consensuswaarde bij sera die 20% sucrose bevatten.

## Afwegingen

Voorop dient te worden gesteld dat wij (ook) geen verklaring hebben kunnen bedenken waarom de uricase/catalase/aldehyde-dehydrogenase reactie zich anders gedraagt dan de uricase-PAP-reactie. De beschermende eigenschap van sucrose ten aanzien van (lipo)proteïnen lijkt in het geval van urinezuur niet als eerste optie voor de hand te liggen. Doordat de (lipo)proteïnen als gevolg van het vries- en vriesdroogproces gedeeltelijk zijn gedenuatureerd zijn de controlesera zonder sucrose veel troebeler dan sera met sucrose. Of zo'n specifieke troebeling tot negatieve interferenties aanleiding kan geven is de vraag en zou nader onderzocht moeten worden.

Als er niet zowel voordelen als nadelen verbonden waren aan het gebruik van sucrose-houdende sera, dan was de SKZL voor de in eigen beheer geproduceerde controlesera al lang overgestapt op het gebruik van deze sera. In dat geval waren er op het laboratorium van Blijenberg geen problemen gesignaleerd met de urinezuurbepaling.

In iets andere bewoordingen hebben we eerder (4) al eens gezegd dat we in het hanteren van het scorestelsel proberen met een "kromme stok recht te slaan"; daarbij doelend op situaties zoals door Blijenberg beschreven waar de analyses op patiëntensera correct zijn maar tevens geconstateerd moet worden dat er op basis van de SKZL controlesera een "dikke onvoldoende" gescoord wordt. Omdat in kwaliteitsbewakingsland de problematiek van de niet-uitwisselbaarheid van controle- en patiëntmonsters natuurlijk niet van vandaag of gisteren is, bestaat de praktische oplossing meestal uit het beoordelen van de deelnemersresultaten via de afhandeling binnen afzonderlijke methodegroepen. In dit geval zou dat leiden tot de groep "Urinezuur met gebruikmaking van de uricase/catalase/aldehyde-dehydrogenase reactie" of, als zeker vastgesteld zou zijn dat deze methode als enige door de Chem-1 gebruikt wordt, het instellen van een methodegroep "Urinezuur Chem-1". Om met Blijenberg de parafraseringen verder te vervolgen zou er dus een Chem-1 "poule" in het Combi-"kampioenschap" ingericht moeten worden. Het vervelende is alleen dat in die poule het laboratorium van Blijenberg steeds als winnaar (100% score) zou worden uitgeroepen omdat er geen tegenspelers in de poule zijn. Overgaand op een meer serieuze behandeling van het onderwerp moet gesteld worden dat het creëren van methodegroepen, afgezien van het zojuist genoemde bezwaar van een te kleine groep deelnemers in een bepaalde groep, weliswaar recht doet aan de status-quo maar tegelijk elke motivatie kan ontnemen aan pogingen om de principiële oorzaken van de discrepanties weg te nemen. Ook lopen we dan om de eis heen dat in principe iedere analytische bepalingstechniek zo specifiek mogelijk moet zijn. We mogen hierbij wijzen op de prangende vraag van Tietz (5) "Accuracy in Clinical Chemistry - Does Anybody care?", die het belang van

de juistheid in relatie tot het meer en meer onkritisch accepteren van specifieke methoden in het geding brengt. Ook Hirst (6) wijst in een recent artikel terecht op de inconsequentie in het hanteren van subgroepen in externe kwaliteitsbewakingsenquêtes. Immers hoe kan het, bijna algemene, gebruik van niet-natief serum voor de kalibratie van de analyse-instrumenten verdedigd worden in het licht van de stelling dat de waargenomen matrixeffecten wel worden gezien in controle materiaal, maar niet bij natief humaan serum. Het is al met al te gemakkelijk om de "performance" in externe kwaliteitsbewakingsrondes af te doen onder het kopje "matrix effect". Idealiter zou iedere bepalingstechniek in staat moeten zijn om ook bij wisselende matrices de juiste resultaten te produceren. Immers niet alleen bij controlesera maar ook, en misschien wel vaker dan door ons opgemerkt, bij patiëntensera doen zich matrixproblemen voor. In die zin redenerend kunnen wij niet anders concluderen dan dat de uricase/catalase/aldehyde-dehydrogenase methode voor de bepaling van urinezuur op zijn zachtst gezegd niet de voorkeur heeft.

De laatste afwegingen laten onverlet dat wij, als organisatoren van externe kwaliteitsbewakingsrondes, het tot onze plicht rekenen dat wij zorgen voor rondzendmateriaal dat in zo veel mogelijk opzichten de toets van de kritiek kan doorstaan. Onderdeel van een actie in dezen zou kunnen zijn om weer over te gaan op het gebruik van sera met sucrose. Dit zouden dan, voor zover we dat met de op dit moment ter beschikking staande gegevens kunnen overzien, sera met een middelmatige concentratie van 10% sucrose moeten zijn. Gezamenlijk moet met medewerking van iedere collega-deelnemer de discussie over de juistheid van de resultaten blijvend op de agenda staan. In dit licht moet onze reactie op de bijdrage van Blijenberg en medewerkers worden gezien.

## Literatuur

1. Blijenberg BG, Leeneman R, Lindemans J. Een amateur in de eredivisie: enkele aspecten betreffende de kwaliteitsborging van de urinezuurbepaling. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1998; 23: 27-29.
2. Fossati P, Prencipe L, Berti G. Use of 3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system in direct enzymatic assay of uric acid in serum and urine. *Clin Chem* 1980; 26: 227-31.
3. Baadenhuijsen H, Demacker PNM, Hessels M, Boerma GJM, Penders TJ, Weykamp C, Willems HL. Testing the accuracy of total cholesterol assays in an external quality control program: Effect of adding sucrose to lyophilized control sera compared with use of fresh or frozen serum. *Clin Chem* 1995; 41: 724-730.
4. Baadenhuijsen H, Steigstra H, Weykamp CW, Jansen RTP. Overdraagbaarheid van laboratoriumuitslagen: een studie naar verkleining van de tussen-laboratorium variatie. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1996; 21: 56-61.
5. Tietz NW. Accuracy in Clinical Chemistry - Does anybody care? *Clin Chem* 1994; 40: 859-61.
6. Hirst AD. External quality assurance. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 12-18.