

Tabel 1. Referentiewaarden zoals bepaald door Dati(1) en Helmsing(2)

	Ondergrenzen g/l			Bovengrenzen g/l		
	Dati	Helmsing		Dati	Helmsing	
		man- nen	vrou- wen		man- nen	vrou- wen
PALB*	200	160	160	400	350	310
ALB	35	35,2	31,2	52	50,1	44,6
AIZG	0,5	0,5	0,41	1,2	1,23	1,31
A1AT	0,9	0,38	0,4	2	1,84	2,2
TRF	2	1,8	1,91	3,6	3,24	3,67
CER*	200	230	270	600	460	700
HAP	0,3	0,37	0,38	2	2,48	2,39
A2M	1,3	1,06	1,21	3	2,6	2,58
IgG	7	6,87	6,01	16	15,9	15
IgA	0,7	0,93	0,74	4	4,49	4,57
IgM	0,4	0,35	0,32	2,3	2,15	2,49
C3	0,9	0,82	0,8	1,8	1,57	1,66
C4*	100	140	140	400	400	450
CRP	0			5		

(* mg/l)

waaronder Behring, Boehringer en Beckman zich geconformeerd aan de consensus referentiewaarden zoals geformuleerd door Dati (1). Deze referentiewaarden en die van een recente studie van Helmsing (2), waarin nieuwe referentiewaarden werden bepaald, staan vermeld in tabel 1. Zij zullen tevens worden meegezonden met de rapportage van een van de komende enquêtes. Besloten wordt het formuleren van landelijke consensus referentiewaarden uit te stellen tot na het kalibratie 2000 traject.

Literatuur

1. Dati F et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/Cap reference material (CRM470). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 517-520.
2. Helmsing PJ. Bepaling van referentie-intervallen voor serumeiwitten na IFCC herstandaardisatie. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1997; 22: 188-192.

Standaardisatie van lipide- en lipoproteïnebepalingen

C.M. COBBAERT^{1,2} en J. LINDEMANS¹

Lipiden Referentie Lab, AZ Rotterdam¹ en De Baronie Ziekenhuis Breda²

Klinische relevantie

Nieuwe richtlijnen voor het opsporen van patiënten die in aanmerking komen voor preventie en behandeling van coronaire hartziekten (CHZ) door verlaging van de plasmacholesterolconcentratie, zijn beschreven in de CBO Consensus Cholesterol (2de herziening, april 1998). De aanbevelingen zijn gebaseerd op de effectiviteit van interventies om de LDLc-concentratie te verlagen en de totale cholesterol / HDLc-concentratieratio te verbeteren, maar ook op overwegingen van kosteneffectiviteit. Opsporing van hoogrisico patiënten vindt plaats aan de hand van een schatting van het absolute risico dat een patiënt loopt op het ontwikkelen van CHZ in de komende 10 jaar (primaire preventie). Risicoschatting geschiedt op basis van een aantal kenmerken: leeftijd, geslacht, diabetes mellitus, bloeddruk, roken en totale cholesterol/HDLc-ratio. M.b.v. de Risicokaart voor CHZ (uitgave van de Nederlandse Hartstichting) worden de afzonderlijke risicofactoren vertaald in een absolute risicoscore.

In de herziene Cholesterol Consensus staan de bepalingen van cholesterol én HDLc centraal. Volgens de Nederlandse Cholesterol Consensus groep is de totale cholesterol/HDLc ratio, onder de lipiden, de beste schatter van het risico op CHZ.

Europese regelgeving

Volgens richtlijnen van het Europees parlement dienen meetresultaten "herleidbaar" te zijn naar referentiemethoden en -materialen.

Gewenste analytische kwaliteit

Teneinde "herleidbaarheid" van lipide- en lipoproteïne-meetresultaten te waarborgen dienen kwaliteitscriteria gedefiniëerd te worden in termen van imprecisie en "bias", en gebaseerd op biologische intra- en inter-individuele variabiliteit. In Nederland zijn tot dusver geen officiële kwaliteitscriteria voor lipide- en lipoproteïne-meetmethoden opgesteld. Door de Amerikaanse "National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement" zijn wél aanbevelingen gemaakt voor de lipidebepalingen (1995). Deze zijn geschikt als kwaliteitsnorm voor lipidemetingen, ook in Nederlandse laboratoria (tabel 1).

Verantwoordelijkheden

Ondervermelde vraagstellingen werden stellingsgewijs toegelicht door respectievelijk C. Cobbaert (LRL), T. Luderer (Boehringer) en H. Baadenhuijsen (SKZL).

Tabel 1. Maximaal toegestane meetfouten voor lipidebepalingen (volgens de "National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurements", 1995)

Parameter	Systematische fout (%)	Toevallige fout (%)	Totale fout (%) ^a
Totale cholesterol	± 3	3	9
HDLc	± 5	4	13
LDLc	± 4	4	12
Triglyceriden	± 5	5	15

a: totale meetfout = (1,96 x toevallige fout) + absolute systematische fout

Standaardisatie: een zaak van Lipiden Referentie Laboratoria?

Referentie Laboratoria, waaronder het Lipiden Referentie Lab (LRL) Rotterdam, voeren internationaal erkende referentiemethoden, met name de Abell-Kendall referentiemethode voor totaal-cholesterol; de CDC UC en de CDC "Designated Comparison Method" voor HDLc; en de CDC betaquant methode voor LDLc. In ontwikkeling zijn de triglyceride referentiemethode en het apolipoproteïne juistheidsplatform, dit laatste aan de hand van bewezen commuteerbare, primaire WHO standaarden.

De rol van het LRL Rotterdam werd geïllustreerd aan de hand van "bias" onderzoeken, volgens officiële CDC protocollen, uitgevoerd n.a.v. de introductie van de directe HDLc meetmethoden. Directe vergelijking van verse humane sera laat toe om heldere uitspraken te doen over de absolute juistheid van nieuwe meetmethoden op specifieke analysesystemen.

Standaardisatie: een zaak van de leverancier?

Fabrikanten dienen robuuste meetmethoden en commuteerbare kalibratoren te ontwikkelen. Bij introductie van nieuwe meetmethoden dienen leveranciers, waar mogelijk, zichzelf te vergewissen van de herleidbaarheid van de meetresultaten en bewijs te leveren aan de beroepsgroep. Daarnaast dienen leveranciers systemen te ontwikkelen om de herleidbaarheid te waarborgen in de tijd (over diverse lotnummers heen). Zowel interne als onafhankelijke, externe validaties zijn hierbij nodig. In samenspraak met referentielaboratoria kunnen zij hiervoor instrumentarium ontwikkelen.

Standaardisatie: een zaak van de SKZL?

De cholesterolbepaling is landelijk vrij goed gestandaardiseerd. Thans halen 70% van de laboratoria in Nederland de juistheidslimiet voor cholesterol van $\leq 3\%$; 95% van de laboratoria heeft een toevallige fout van $\leq 3\%$. De gecertificeerde waarden voor cholesterol worden vermeld in de externe SKZL rapportages. Scoring van de laboratoria geschiedt evenwel nog steeds t.o.v. het consensus gemiddelde.

Voor de cholesterolbepaling is uit de externe QC-gegevens gebleken dat sucrose-houdende, gelyofili-seerde controlematerialen beter commuteerbaar zijn dan niet sucrose-houdende controlematerialen. Deze laatste in combinatie met minder robuuste cholesterol

meetmethoden kan leiden tot een onterecht slechte score en een penaltie.

Voor HDLc is er nog geen landelijke standaardisatie. De huidige SKZL controlematerialen zijn onvoldoende commuteerbaar en niet voorzien van een referentiewaarde. De juistheid van de HDLc werd eind 1996 getoetst in een pilot studie (N = 25 laboratoria). Met de destijds gehanteerde chemische precipitatie-methoden (N = 4) bleek dat 50% van de laboratoria een gemiddelde systematische meetfout had van $> \pm 5\%$ en een totale meetfout van $> 13\%$. De gelyofili-seerde, sucrose-houdende controlematerialen bleken in het geval van de chemische precipitatie-methoden niet geschikt voor juistheidsonderzoek. Preliminair onderzoek heeft aangetoond dat de gelyofili-seerde, sucrose-houdende controlematerialen wel geschikt lijken voor juistheidsonderzoek bij de directe HDLc meetmethoden.

Voor de HDL-cholesterolbepaling is uit de externe kwaliteitscontrolegegevens (periode 1995 - medio 1997) gebleken dat er zeer grote tussen-lab spreidingen bestaan. Daarbij bepaalde vnl. de grootste gebruikersgroep het consensus gemiddelde. Concluderend kan men stellen dat op basis van de huidige kwaliteit van de SKZL controlematerialen individuele klinische laboratoria geen instrumentarium hebben om de juistheid van de gevoerde HDLc meetmethoden te toetsen.

Voor de triglyceriden, LDLc, apoA-I en apoB bepalingen werd landelijke standaardisatie nog niet gestart.

Mede in het licht van "Kalibratie 2000" dient er gestreefd te worden naar ontwikkeling van commuteerbare controlematerialen voor lipiden en apolipoproteïnen, de welke periodiek juistheidsonderzoek voor alle genoemde parameters mogelijk maken.

Conclusies

Uit de discussie bleek dat gewenste analytische kwaliteit gedefiniëerd dient te worden in termen van bias en imprecisie. Bijna unaniem werd gedragen dat voor het creëren van analytische kwaliteit vooral een rol is weggelegd voor leveranciers en lipiden referentie laboratoria. Met éénstemmigheid werd gesteld dat bij het controleren van de analytische kwaliteit de rol van de SKZL essentieel is; commuteerbare kwaliteitscontrolematerialen dienen hiertoe ontwikkeld te worden. Gebruik van gecertificeerde waarden i.p.v. consensuswaarden is dan mogelijk.

Externe kwaliteitsbewaking van liquor

K.J.B. LAMERS¹, A.W. TEELKEN² en I.S. KLASSEN³

Academisch Ziekenhuis Nijmegen St Radboud^{1,3}, Nijmegen; Academisch Ziekenhuis Groningen², Groningen

Ongeveer 50 laboratoria uit Nederland en 2 laboratoria uit België hebben de afgelopen jaren deelgenomen aan externe liquor kwaliteitscontrole, georganiseerd door de SKZL. Daarbij werden 2 x per jaar monsters opgestuurd voor de bepaling van totaal eiwit, albumine, IgG en oligoclonale banden. Analyses van liquorcomponenten worden dikwijls gekenmerkt door gebrekkige standaardisatie van methodieken en het

ontbreken van adequaat controlemateriaal. Betrouwbare (leeftijdsafhankelijke) referentiewaarden zijn onvoldoende beschikbaar en de interpretatie van de uitslagen laat te wensen over. Concentraties van bepaalde eiwitten in liquor (o.a. albumine en immunoglobulinen) zijn afhankelijk van de bloedwaarden en de functie van de bloedliquorbarrière (BLB). De waarden van de liquor/serum quotiënten van deze eiwitten