

Summary

Thijssen JJH. Sex steroids measurements in blood: accuracy and standardisation. Ned Tijdschr Klin Chem 2000; 25: 346-351.

Using data obtained during 1999 and the first part of 2000 from the LWBA, the National Dutch External Quality Assessment Scheme (EQAS), an attempt has been made to judge the quality of determinations in blood of the major sex steroids, oestradiol, progesterone and testosterone. The background of the evaluation is the unacceptably high variation in the results of sex steroid measurements observed in the Dutch EQAS. Therefore an additional evaluation of the accuracy was made, based on comparison of results by using specific sets of

reagents with those obtained using reference methods, as available from the German EQAS. Special emphasis was given to the performance of automated analysers.

Determinations of oestradiol do show a reasonable accuracy when concentrations of more than 500 pmol/l were analysed. At lower concentrations none of the commercial methods gave accurate results, all values were too high. For progesterone acceptable measurements are possible at concentrations above 10 nmol/l. In the usually accepted male reference range of more than 10 nmol/l, testosterone determinations do perform in an acceptable way. However, no reliable results are to be expected in the low concentration ranges, in women and children.

Ned Tijdschr Klin Chem 2000; 25: 351-353

KC + automaten: automatisch kwaliteit?

E. LENTJES

De titel kan gelezen worden als: kwaliteitscontrole en automaten of klinisch chemici en automaten. Met de kwaliteitscontrole bedoel ik de externe controle voor de bindingsanalyse, m.a.w. wat kunnen we uit deze gegevens halen m.b.t. de prestaties van de automaten. In het geval van de klinisch chemici wil ik nadruk leggen op de keuze voor en het omgaan met een automaat en als er geautomatiseerd wordt leidt dit dan automatisch tot een betere kwaliteit?

De gegevens die kunnen worden gehaald uit de rondzendingen van de SKZL sectie Landelijke Werkgroep Bindingsanalyse (LWBA) hebben betrekking op de interlaboratoriumspreiding, maar er kan ook gekeken worden naar de prestaties van een individueel laboratorium (denk aan het scoringssysteem waar ik vorig jaar over heb verteld). In 1996 heb ik voor de tumormarkers een precision profile gemaakt van de methoden. Over een periode van vijf jaar bleek de interlab variatie coëfficiënt (VC) van jaar tot jaar lager te worden. Dit betekent dat de methoden naar elkaar toe kruipen, mogelijk door activiteiten van de fabrikanten (kalibratie) en/of door betere prestaties van de individuele laboratoria. Geldt deze verbetering ook voor de hormonen? Om deze vraag te beantwoorden heb ik bepalingen van twee kleinere (cortisol en oestradiol) en van twee grotere moleculen (TSH en LH) nader bekeken. De reden is dat automaten in het algemeen redelijk overweg kunnen met de immunometrische assays (TSH en LH), maar problemen hebben met de competitieve assays (steroiden). Voor alle vier de be-

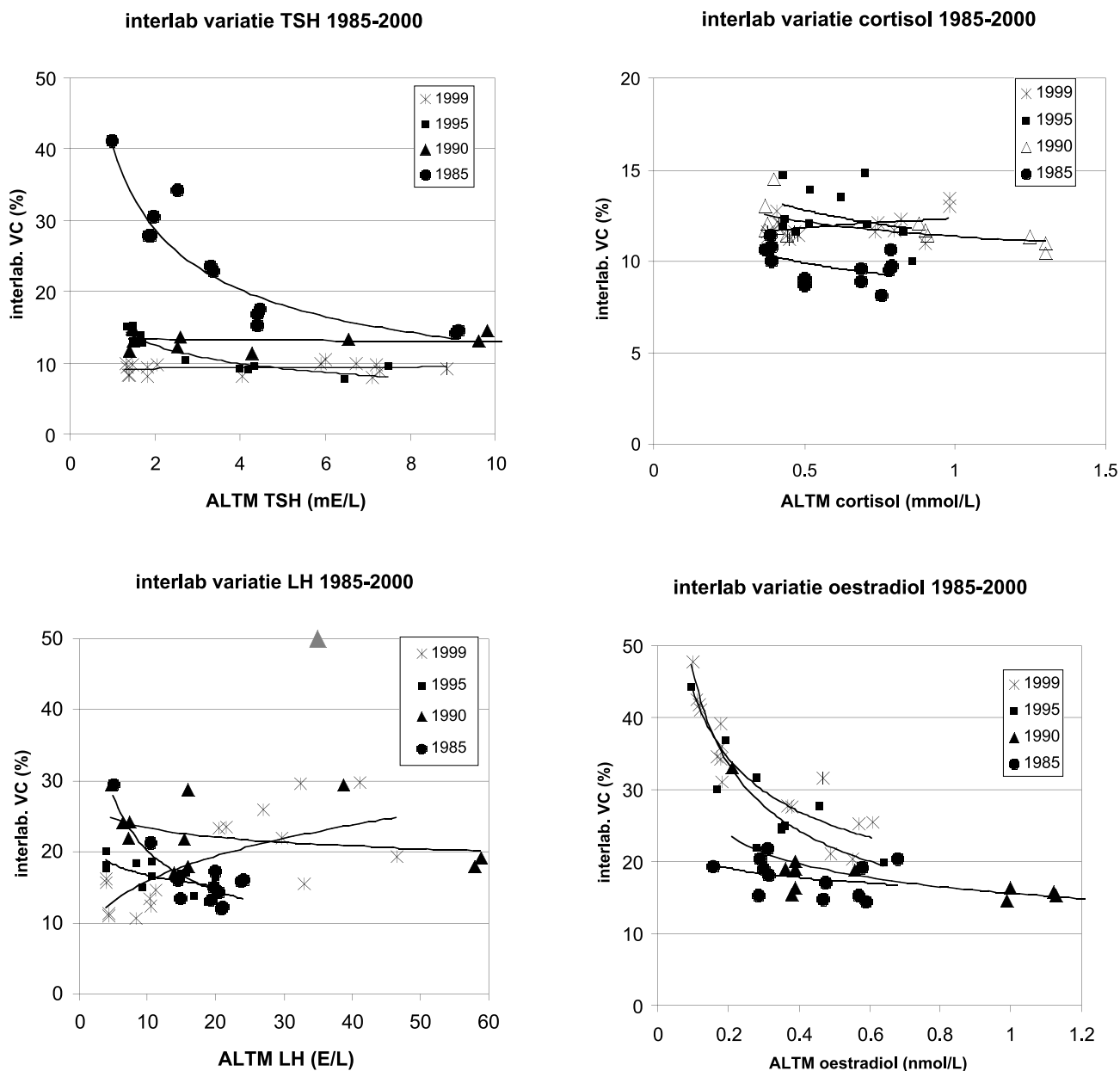
palingen zijn in figuur 1 de gemiddelde interlab-CV's over alle methoden van 1985, 1990, 1995 en 1999/2000 weergegeven. Hieruit blijkt voor TSH en voor een deel voor LH dat de CV van jaar tot jaar kleiner is geworden, voor TSH met name tussen 1985 en 1990. Voor LH is er iets vreemd aan de hand: na een aanvankelijke daling van de CV blijkt in 1999 de CV weer te stijgen. Kijken we daarentegen naar cortisol en oestradiol dan blijkt het omgekeerde het geval: de interlab-CV neemt van 1985 tot heden toe. Voor cortisol is dit maar een paar procent, maar voor oestradiol is dit bij de lagere concentraties tientallen procenten. Hieronder ga ik nader in op de vier bepalingen.

TSH

We weten dat er in door de industrie hard is gewerkt aan de verbetering van de TSH-bepaling, wat heeft geresulteerd in nieuwere generaties assays, m.a.w. assays met een betere gevoeligheid en betere reproduceerbaarheid. In de afgelopen 15 jaar zien we dat de radioactieve bepalingen fors werden teruggedrongen ten gunste van de methoden met fluorescentie- en luminescentielabels, die meer en meer geautomatiseerd werden uitgevoerd. Begin 1999 werden nog maar 5% van de methoden uitgevoerd met behulp van een radioactief label, terwijl dat in 1985 meer dan 95% was. In de Youden plots van de LWBA-ronde-overzichten van 2000 zijn de verschillen tussen de diverse methoden nagenoeg weggewerkt. Toch is er onderscheid te maken tussen de methoden zoals te zien is in figuur 2. Hierin zijn de scores per laboratorium, ingedeeld naar methode, weergegeven. De score wordt berekend uit de spreiding rond de regressielijn van de resultaten van een laboratorium afgezet tegen de rondegemiddelden. De scores zijn vervolgens gedeeld door het gemiddelde van alle rondegemiddelden waardoor een soort CV wordt verkregen. Zoals te zien is onderscheiden Bayer (Advia), Roche (Elec-

Afdeling Klinische Chemie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentie: Dr. E.G.W.M. Lentjes, Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Klinische Chemie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.



Figuur 1. Interlab-VC van TSH-, LH-, cortisol- en oestradiolbepalingen in serum volgens LWBA-rondzendingen tussen 1985 en 2000

sys) en Wallac (Delfia) zich in positieve zin van de andere automaten. Automatisering is voor de TSH-bepaling in kwalitatief en logistiek (snelheid, random access, integratie met de chemie) opzicht gunstig geweest en heeft voordelen gebracht voor de schildklierdiagnostiek.

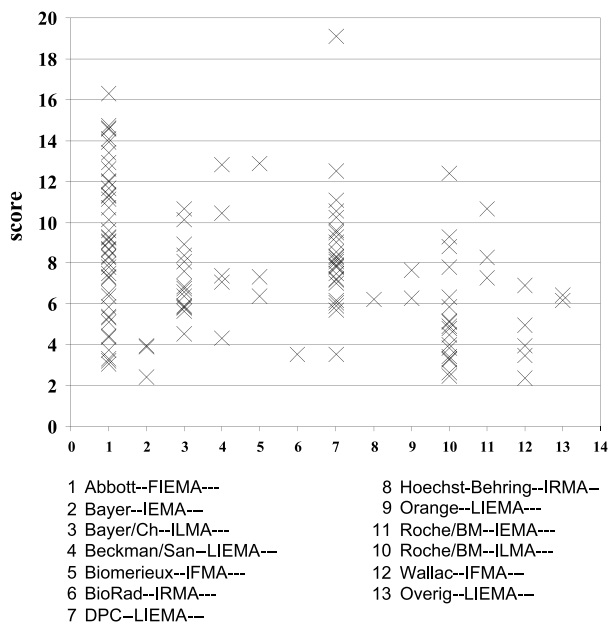
LH

De stijging van de interlab-CV wordt duidelijk als we naar de Youden plots kijken in de LWBA-ronde-overzichten. Doordat DPC (Immulite) zich de laatste jaren duidelijk is gaan onderscheiden van de andere methoden zien we een toename in de CV. De vraag is natuurlijk of hier sprake is van een kitprobleem of dat het alleen bij de LWBA-monsters wordt gezien. In de Duitse rondzendingen blijkt DPC (Immulite) zich net zo te gedragen als de andere methoden. Dit betekent dus dat de LH-toevoeging, mogelijk één isovorm van

LH, aan de LWBA-monsters debet is aan het uit de pas lopen van DPC. Dit geeft ook meteen aan dat voorzichtig omgegaan moet worden met de resultaten van externe kwaliteitscontroles. Indien DPC niet wordt meegenomen in de interlab-CV zien we net als bij de TSH van jaar tot jaar een verlaging van de CV, wat parallel loopt met een toename van de automatisering.

Oestradiol

Het beeld is somber: de toenemende automatisering gaat gepaard met een verslechtering van de interlab-CV. We zien in figuur 1 dat beneden de 200-300 pmol/l de CV sterk oploopt. Wanneer naar de CV's van de methoden wordt gekeken blijkt dat de RIA's en de Delfia methode (Wallac) het goed deden in 1985 (in 1985 werd 100% van de methoden met RIA uitgevoerd en in 1999 20%). Nu, in 2000, doen deze



Figuur 2. LWBA-scores van de TSH-bepaling in serum in 1999 per laboratorium ingedeeld naar methode/firma

handmethoden het beter dan die op de grote automaten van Abbott (AxSYM), Bayer (Centaur), Roche (Elecsys) en DPC (Immulite). Ook in de scoringsfiguren zien we dit beeld weer terug voor de individuele laboratoria. Met de automaten is de spreiding van meetresultaten groot, met name in het lage gebied. Een ander probleem is de bias. Uit de gegevens van de Duitse rondzendingen, waarin de steroïdconcentraties met een referentiemethode worden bepaald, blijkt dat bijna alle methoden boven de 1000 pmol/l iets te laag meten (0-25%) en onder de 1000 pmol/l fors te hoog meten. Met name de methoden m.b.v. automaten hebben rond de 300 pmol/l een bias die varieert van +25 tot +75%. Al deze bezwaren lijken de laatste 10 jaar geen beletsel te zijn geweest om de overstap te maken van de manuele bepaling van oestradiol (maar ook van progesteron en testosteron, waarvoor vergelijkbare bezwaren gelden) naar de geautomatiseerde bepaling. Soms lijkt het erop dat wanneer een bepaling op een apparaat beschikbaar is, deze sowieso gebruikt gaat worden omdat economische en logistieke overwegingen belangrijker zijn dan kwalitatieve aspecten.

Samenvattend kan worden gesteld dat bepaling van lage concentraties oestradiol op de automaten moet worden afgeraden. De methoden op automaten zijn wel te gebruiken voor o.a. fertiliteitsonderzoek, maar voor onderzoek bij b.v. mannen, postmenopausale vrouwen en voor kinderen dient een betere methode te worden gezocht.

Cortisol

Het beeld van cortisol lijkt op dat van oestradiol, maar is minder extreem. Voor een deel komt dat doordat de concentraties van cortisol in de LWBA-monsters niet onder de 0,35 $\mu\text{mol/l}$ komen. In het lage gebied rond de 0,05-0,1 $\mu\text{mol/l}$, b.v. na dexa-

methasonremming ligt de grootste uitdaging voor de bepalingen met name die op automaten. De interlab spreiding in 1985 (90% gebeurde met een RIA) en in 1999/2000 (minder dan 10% met RIA) is vergelijkbaar. Er zijn echter voor cortisol nog niet zoveel mogelijkheden voor geautomatiseerde bepalingen als voor oestradiol. Het probleem van de bias speelt ook voor cortisol, zoals uit de gegevens van de Deutsche Ringversuch blijkt. De TDx-methode van Abbott heeft al jaren een positieve bias van 15-20% over een groot concentratiegebied van 300-1200 nmol/l. Andere methoden hebben een bias van + 10% of - 10%. De methode van Roche op de ES-systemen blijkt de laagste interlab-CV te hebben (3-5%) en de minste bias (+/- 2%), maar deze methode wordt nu net gestopt. Voor cortisol geldt dat alle methoden in principe wel te gebruiken zijn, mits er met verstand gebruik van wordt gemaakt en er met eigen referentiewaarden wordt gewerkt. De prestaties van de methoden in het lage gebied zijn niet uit de enquêtes van de LWBA of van de Deutsche Ringversuch te halen en zullen in elk laboratorium zelf moeten worden onderzocht.

Een opmerkelijke bevinding bij het onderzoek van de scoregegevens d.w.z. van de prestaties van de afzonderlijke laboratoria, was dat de prestaties van de methoden d.m.v. automaten niet consequent laag of hoog waren, maar enorm varieerden. Sommige laboratoria presteerden het om met een automaat tot de top vijf te behoren, terwijl andere laboratoria met hetzelfde apparaat tot de slechtste groep behoorden (waarbij de verwisselingen van de twee LWBA-monsters niet zijn meegeteld). Dit gold in het algemeen voor alle apparaten, hoewel er wel tendensen waren naar wat betere of wat slechtere prestaties. Blijkbaar wordt er met een apparaat niet automatisch kwaliteit gekocht. De omgang met het apparaat, het onderhoud, de regels m.b.t. kalibratie en controle, het omgaan met de reagentia etc. is medebepalend voor de kwaliteit van de assays. Het is dus niet simpel: reagens in het apparaat en een druk op de knop, maar de kwaliteit van het personeel en de klinisch chemicus zijn zeker zo belangrijk.

Conclusies

Automatisering in de bindingsanalyse leidt niet automatisch tot een betere kwaliteit.

In het algemeen zijn de bepalingen van de kleinmoleculaire verbindingen nog problematisch op de automaten. De immunometrische assays werken veelal wel goed. Naast apparaat en reagens spelen nog vele andere factoren een rol bij de kwaliteit van een assay. Onderhoud, kalibratie en controleregels, scholing personeel e.d. zijn zeker zo belangrijk. De drang om te automatiseren lijkt soms de belangrijkste leidraad in de overweging om een bepaling op een apparaat uit te voeren. Automatisering van de bindingsanalyse: Een K.C. (klinische chemicus) zonder aandacht voor K.C. (kwaliteits controle) leidt tot een K.C. (kwaliteits catastrofe) en maakt het lab een K.C. (kwaliteitscertificaat) onwaardig.