

Tentamens

Algemene Klinische Chemie 2005

Vraag 1

Een 55 jarige man zakt tijdens het hardlopen in elkaar en wordt met pijn op de borst naar de spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis gebracht. Gezien de typische pijn op de borst wordt gedacht aan een hartinfarct. Een ECG wordt gemaakt en bloed wordt afgenomen voor laboratoriumonderzoek. Het ECG is niet diagnostisch met betrekking tot de diagnose hartinfarct.

De uitslagen van het klinisch-chemisch laboratoriumonderzoek zijn als volgt:

Bepaling	Uren na ontstaan pijn op de borst		Eenheid
	2 uur	6 uur	
Myoglobine	300	800	µg/l
CK	450	1200	U/l
Troponine I	0,05	5,1	µg/l

- A. Wat zijn uw conclusies ten aanzien van de diagnose hartinfarct op basis van de laboratoriumuitslagen van het monster afgenomen 2 uur en 6 uur na het begin van de pijn op de borst? Licht dit toe voor elke bepaling op beide tijdstippen.
- B. Noem een voordeel van de bepaling van troponine t.o.v. de bepaling van CK-MB-massa in de diagnostiek van het hartinfarct en noem drie redenen waarom er voor de bepaling van CK-MB-activiteit geen rol meer is in de diagnostiek van het hartinfarct?

De patiënt wordt behandeld met streptokinase en wordt na zeven dagen ontslagen uit het ziekenhuis.

Anderhalf jaar later meldt de patiënt zich op de polikliniek en vertelt dat hij zelfs bij geringe inspanning snel erg moe is. Aan de hand van klinische parameters wordt de diagnose hartfalen gesteld.

BNP en NT-pro-BNP staan volop in de belangstelling als waardevolle merkers om hartfalen aan te tonen dan wel uit te sluiten.

- A. Wat is de reden dat bij hartfalen verhoogde concentraties van BNP en NT-pro-BNP in het plasma worden gevonden. Wat zijn de fysiologische functies van BNP?
- B. Met het hoger worden van de leeftijd stijgen de referentiewaarden van NT-pro-BNP sneller dan die van BNP. Geef hiervoor een verklaring.

In onderstaande tabel zijn de sensitiviteit, de specificiteit, de positief-voorspellende waarde (PPV) en de negatief-voorspellende waarde (NPV) van BNP, voor de diagnostiek van hartfalen, bij verschillende afkapwaarden weergegeven.

BNP pg/ml	sensitiviteit %	specificiteit %	PPV %	NPV %
94	98	86	83	98
105	94	86	83	95
135	90	90	87	93
195	85	94	90	90
240	79	96	93	86

- E. Op basis van bovenstaande gegevens zou een ROC-curve getekend kunnen worden voor de bepaling van BNP. Wat wordt er in een ROC-curve op de x-as en de y-as tegen elkaar uitgezet? Welke afkapwaarde uit de eerste kolom zou u kiezen als u de bepaling van BNP met name wilt gebruiken om bij patiënten met dyspneu hartfalen uit te sluiten. Licht uw antwoord toe.

Antwoorden vraag 1

- A. Myoglobine: op basis van de uitslag na twee uur mag een hartinfarct niet worden uitgesloten. De bepaling na zes uur voegt hier niets aan toe en had niet uitgevoerd hoeven te worden.

CK: zowel de uitslagen na twee uur als de uitslagen na zes uur zijn verhoogd maar hebben geen betekenis in de diagnostiek van het hartinfarct behalve dan dat een hartinfarct op basis van verhoogde waarden niet kan worden uitgesloten, maar voor het uitsluiten van een hartinfarct is myoglobine een betere marker omdat het na spierschade eerder in de circulatie komt dan CK.

Troponine I: op basis van de waarde na twee uur kan een hartinfarct niet worden aangetoond en ook niet worden uitgesloten. Pas drie tot zes uur na het ontstaan van een hartinfarct mag op basis van een troponinewaarde onder de afkapgrens een hartinfarct worden uitgesloten. Op basis van de waarde na zes uur is samen met de typische pijn op de borst een hartinfarct aangetoond

- B. De bepalingen van troponine (cTnI en cTnT) zijn specifiek voor de hartspeer, terwijl CK-MB ook in ander spierweefsel aanwezig is, waardoor de bepaling van CK-MB-massa minder specifiek is dan de bepalingen van troponine.

De bepaling van de activiteit van CK-MB speelt geen rol meer omdat de sensitiviteit van de bepaling laag is, CK-MB niet specifiek is voor de hartspier, in meeste assays ook de activiteit van -BB wordt gemeten, waardoor de uitslag van de CK-MB vals verhoogd kan zijn. Eventueel aanwezig macro-CK leidt eveneens tot een vals verhoogde uitslag van CK-MB.

- C. Bij hartfalen wordt de hartspier overbelast en opgerekt, wat de trigger is voor de uitscheiding van BNP. Om deze overbelasting tegen te gaan wordt BNP door de hartspiercellen uitgescheiden. De fysiologische functies van BNP zijn er op gericht het overbelaste hart te ontlasten middels diurese, natriurese en vasodilatatie
- D. NT-pro-BNP wordt voornamelijk door de nieren geklaard terwijl BNP grotendeels door een specifieke receptor uit de circulatie wordt gehaald en slechts voor een klein gedeelte door de nieren wordt uitgescheiden. Omdat de nierfunctie met het stijgen van de leeftijd langzaam vermindert is het aannemelijk dat NT-pro-BNP sneller stijgt met de leeftijd dan BNP.
- E. Op de x-as van een ROC-curve wordt 1-specificiteit uitgezet, op de y-as de sensitiviteit.

De afkapwaarde van 94 pg/ml is het beste om hartfalen uit te sluiten bij dyspneu. Wanneer alleen een uitslag van een diagnostische test beschikbaar is en onbekend is of iemand de ziekte heeft, geeft de negatief voorspellende waarde aan hoe krachtig de test is om de ziekte uit te sluiten. Bij de afkapwaarde 94 pg/ml is de negatief voorspellende waarde maximaal (98 %) en dus de kans dat iemand met een negatieve uitslag (een uitslag beneden deze waarde) geen hartfalen heeft ook maximaal.

Vraag 2

Een goed ingestelde patiënt met diabetes mellitus type 1 loopt een fikse verkoudheid op. Na enkele dagen hoesten en pijn op de borst ontstaan er ook klachten van misselijkheid en braken. De patiënt meldt zich, enigszins zwaar ademend, op de spoedeisende hulp. Er wordt aldaar bloed afgenomen voor onder andere analyse van bloedgasen. De glucoseconcentratie blijkt sterk verhoogd. De resultaten van het laboratoriumonderzoek staan in tabel 1. De patiënt wordt opgenomen en behandeld met een infuus met fysiologisch zout en insuline. Na enige tijd begint de patiënt op te knappen en er wordt opnieuw een laboratoriumonderzoek aangevraagd, de resultaten hiervan zijn eveneens vermeld in tabel 1.

Tabel 1

Analyse	Bij opname	Na behandeling met infuus	Eenheid
Natrium	125	135	mmol/l
Kalium	6,0	2,9	mmol/l
Glucose	20,0	6,0	mmol/l
pH	7,25	7,36	
pO ₂	12,7	14,7	kPa
pCO ₂	5,1	2,7	kPa
Bicarbonaat	15	15	mmol/l
sO ₂	99	99	%
Lactaat	1,5	1,2	mmol/l

- A. Interpreteer de uitslagen van de bloedgasanalyses bij opname en na behandeling. Besteed daarbij ook aandacht aan het verschil tussen de uitslagen van de eerste en tweede meting.
- B. Bespreek en verklaar het verloop van de natrium- en de kaliumuitslag.

Vervolg: de patiënt krijgt een hartstilstand

Enige maanden later krijgt de patiënt het bij het tui-nieren plotseling erg benauwd en zakt in elkaar. Zijn vrouw voelt zijn pols niet meer en belt daarom 112. In afwachting van de ambulance geeft mevrouw zo goed en zo kwaad als het kan mond-op-mondbeademing en hartmassage. Na tien minuten rijdt de ambulance voor en de broeders nemen de hartmassage over. In de ambulance reanimeren de ambulancebroeders de patiënt. Bij binnenkomst op de eerste hulp van het ziekenhuis wordt bloed afgenomen voor laboratoriumdiagnostiek (uitslagen zie tabel 2).

Tabel 2

Analyse	Bij tweede opname	Na enkele uren	Eenheid
Natrium	140	135	mmol/l
Kalium	5,0	2,9	mmol/l
Chloride	100		mmol/l
Glucose	20,0	6,0	mmol/l
pH	7,06	7,36	
pO ₂	4,0	14,7	kPa
pCO ₂	8,4	2,7	kPa
Bicarbonaat	17,0	15,0	mmol/l
sO ₂	69	99	%
Lactaat	10,0	1,2	mmol/l
β-hydroxyboterzuur	0,5	x	mmol/l
Ketonen in urine	negatief		

- C. Interpreteer de uitslagen van de bloedgasanalyse bij de tweede opname. Betrek daarbij ook de 'anion gap' en leg uit hoe u deze uitslag bij deze patiënt interpreteert.
- D. Waarom zijn de ketonen in de urine negatief terwijl de glucose uitslag wel verhoogd is bij deze diabeet?
- E. Enkele uren later wordt opnieuw bloed afgenomen voor laboratoriumonderzoek (3^e kolom, tabel 2). Bespreek en verklaar de verandering in de bloedgaswaarden ten opzichte van de eerste meting bij de tweede opname (2^e kolom, tabel 2).

Antwoorden vraag 2

- A. Er is sprake van een metabole (keto-)acidose, aanvankelijk zonder en later met respiratoire compensatie door afblazen van CO₂. Als gevolg van hyperventilatie stijgt de pO₂. In eerste instantie is er wel een poging tot respiratoire compensatie (zwaar ademend), maar deze is nog niet succesvol, omdat de verkoudheid een goede ventilatie belemmert. Bij opname verbetert dat waarschijnlijk als gevolg van het vrijmaken en verwijden van de luchtwegen door een niet nader genoemde behandeling. Het effect van zuurverlies door de

klachten van misselijkheid en braken is bij deze patiënt te verwaarlozen, in vergelijking het effect van de vorming van ketozuren

B. Er is aanvankelijk sprake van een adequate hyponatriëmie, de natriumconcentratie wordt geregeld op basis van de osmostat. Door de hoge glucoseuitslag is er minder natrium nodig om de osmolaliteit op peil te houden. Omdat de patiënt ook heeft gebraakt is hij uitgedroogd (ingedikt). Daardoor wordt de ADH-afgifte nu niet meer door de osmolaliteit, maar door het (gedaalde) circulerend volume bepaald, waardoor de natriumconcentratie verder kan dalen. Als vulling en glucose normaliseren, normaliseert ook natrium.

Kalium is aanvankelijk verhoogd om drie redenen:
 - protonenshift: natrium wordt extracellulair gehouden door K^+ en H^+ intracellulair te houden. Bij een acidose wordt bij voorkeur H^+ naar intracellulair gebracht om de acidose te beperken. Daarom blijft er dus relatief veel K^+ achter in het extracellulair compartiment.

- Analooq hieraan wordt in de nier natrium gereorbererd in uitwisseling tegen kalium en of waterstofionen. Bij een acidose geniet uitscheiding van H^+ de voorkeur, waardoor K^+ ophoopt.

- Voor het transport van kalium van extracellulair naar intracellulair is insuline nodig. Bij insulinetekort is er dus een verplaatsing van intracellulair naar extracellulair.

Zodra insuline wordt gegeven en de keto-acidose voorbij gaat, trekt kalium weer de cel in en blijkt dat, als gevolg van het enorme vochtverlies dat met kaliumvrije infusen is aangevuld, het totale kaliumgehalte in het lichaam is gedaald. Bij diabetes met een keto-acidose wordt daarom naast een infuus met natriumchloride en insuline ook altijd kalium gegeven (langzaam!).

C. Door de (tijdelijke) circulatiestilstand wordt de aanvoer van zuurstof en afvoer van CO_2 belet, resulterend in een respiratoire acidose. Oxidatieve fosforylering is door het zuurstoftekort niet meer mogelijk, waardoor het lichaam in zijn energiebehoefte moet voorzien door uitsluitend glycolyse: glucose wordt afgebroken tot het zure lactaat, resulterend in een metabole acidose bovenop de respiratoire acidose. Dit verklaart de verhoogde 'anion gap'. Immers, lactaat is niet meegenomen als anion bij de berekening van de 'anion gap': $Na-Cl-HCO^3 = 140-100-17=23$. Bovendien kunnen de organen die bicarbonaat moeten produceren onvoldoende functioneren, hetgeen de metabole acidose versterkt.

D. De glucose-uitslag is nu niet verhoogd door diabetische ontregeling, maar door verlaagd gebruik en door toegenomen adrenerge stress. Door de slechte circulatie kan het weefsel minder doen en dus ook minder glucose verbruiken.

Na herstel van de circulatie is alleen nog de metabole component van de acidose gedeeltelijk over omdat deze veel langzamer herstelt. Er is nu zelfs sprake van enige respiratoire compensatie. Als gevolg van beademing met een verhoogde partiële zuurstofdruk is de pO_2 verhoogd.

Vraag 3

Een vrouw van 32 jaar wordt door de huisarts verwezen naar de internist in verband met vermoeidheidsklachten, regelmatig koorts en gewrichtspijn. Daarnaast heeft ze op het gelaat een duidelijk zichtbaar vliedervormig eryteem. Bij familieanamnese blijkt tevens in de familie coeliakie voor te komen. Het laboratoriumonderzoek laat de volgende resultaten zien:

Bepaling	Uitslag	Eenheid
Natrium	138	mmol/l
Kalium	4,5	mmol/l
ALAT	18	U/l
Creatinine	170	μ mol/l
CRP	15	mg/l
Bezinking	60	mm/uur
ANA	Positief; gespikkeld patroon	
ENA	Positief; anti-Sm	
Anti-ds-DNA	144	IE/l
Anti-endomysium IgA	negatief	
Anti-tissue transglutaminase (tTG) IgA	<5	IE/l
Hemoglobine	6,1	mmol/l
Leukocyten	5,2	$10^9/l$
Neutrofiële granulocyten	4,3	$10^9/l$
Lymfocyten	0,1	$10^9/l$
Monocyten	0,8	$10^9/l$
Urinescreening		
Erytrocyten	+	
Leukocyten	Negatief	
Eiwit	+++	
Glucose	Negatief	
Ketonen	Negatief	

- De diagnose wordt op basis van kliniek en laboratoriumuitslagen gesteld op SLE. Welke laboratoriumuitslagen onderbouwen deze diagnose? Licht uw antwoord toe.
- Welke testen laat u verrichten om een eventuele complementdeficiëntie op te sporen? Leg het principe van deze testen uit. Hoe is complementdeficiëntie en complementactivatie van elkaar te onderscheiden?
- Kunt u op basis van deze uitslagen de diagnose coeliakie uitsluiten? Licht uw antwoord toe.
- Welke bepaling adviseert u om een patiënt met coeliakie te vervolgen op het effect van dieet en dieetrouw en waarom?
- Met welk laboratoriumonderzoek zou u de volgende diagnoses kunnen onderbouwen. En welke uitslagen verwacht u daarbij?
 - Sjögren-syndroom
 - Primaire biliaire cirrose (PBC)
 - CREST-syndroom
 - Churg-Strauss-syndroom

Antwoorden vraag 3

- Volgens 'Criteria for the Classification of systemic lupus erythematosus (1997)' dragen de volgende uitslagen bij aan de diagnose SLE (systemische lupus erythematosus of lupus erythematosus disseminatus):

1. Hematologische afwijkingen: anemie en lymfopenie
 2. Antinucleaire antistoffen (ANA): positief
 3. Andere immunologische afwijkingen: anti-ds-DNA- en anti-Sm-antistoffen positief
 4. Nierafwijking: proteinurie >3+
- B. CH50 voor screening van complementdeficiënties in klassieke route en AP50 voor screening van deficiënties in alternatieve route. Ook screening van de 'mannose binding lectine' (MBL)-route kan hierbij worden toegepast. Op dit moment is er echter nog geen eenduidigheid over de toegevoegde waarde van de MBL-bepaling. CH50 en AP50 zijn functionele bepalingen, gebaseerd op het vermogen van complement om na activering erythrocyten te lyseren. Activatie van de klassieke route (CH50) wordt gemeten als het vermogen van patiëntenserum om met immunoglobulinen beladen schapenerythrocyten te lyseren. De hoeveelheid serum die nodig is om 50% van een bekende hoeveelheid erythrocyten te lyseren, in vergelijking met lysis door normaal serum, is een maat voor de hemolytische activiteit van de klassieke route. Analoot is AP50 de maat voor de functie van de alternatieve route. Hierbij worden serumverduunningen gemengd met een suspensie van konijnerythrocyten, waarvan de celwand als activator optreedt. Activering van de klassieke route wordt verhinderd door toevoeging van EDTA en Mg²⁺. Tegenwoordig zijn ook ELISA's beschikbaar voor meting van deze routes. Wanneer de CH50 of AP50 verlaagd is, kan het meten van afzonderlijke complementeiwitten inzicht verschaffen in de oorzaak hiervan. Bij deficiëntie van één van de complementfactoren zal bij nadere analyse alleen deze component verlaagd gevonden worden. Bij verbruik van complementfactoren als oorzaak van de verlaagde hemolytische titers van CH50 en/of AP50 zullen meerdere complementfactoren tegelijkertijd verlaagd zijn. Complementfactor C3d, het eindproduct van de activatie van C3, geeft eveneens een goede indicatie van de activatie van zowel de klassieke CH50 als de alternatieve AP50. Verhoogde waarden kunnen gevonden worden bij alle ziekten waarbij complementactivatie optreedt. Omdat C3d niet beïnvloed wordt door de acutefasereactie geeft het betere informatie over complementactivatie dan de bepaling van C3 en/of C4. Er kan niet gedifferentieerd worden tussen de klassieke en de alternatieve route.
- C. Coeliakie kan bij deze patiënt niet worden uitgesloten, door het ontbreken van analyses om een deficiëntie van IgA uit te sluiten. De testen voor antistoffen tegen endomysium en tTG meten in het algemeen alleen auto-IgA-antistoffen. Met name bij coeliakiepatiënten komt IgA-deficiëntie relatief veel voor. Daarom moet altijd de afwezigheid van een deficiëntie van IgA worden gecontroleerd.
- D. Indien IgA-autoantistoffen tegen gliadine aantoonbaar zijn is dit de meest gebruikte parameter voor

het vervolgen van dieeteffecten bij de patiënt. Dit is gebaseerd op de waarneming dat de antistoftiter van gliadine een snellere kinetiek van afname en toename vertoont als respons op dieet dan de antistoffen tegen endomysium. De antistoftiter van gliadine wordt ook in kwantitatieve eenheden weergegeven. Het is van belang altijd een uitgangswaarde bij diagnose te bepalen.

De anti-tTG-IgA-antistoftest is eveneens een kwantitatieve test en heeft mogelijk dezelfde potentie als anti-gliadine-IgA in het vervolgen van dieettherapie.

- E. 1. ANA positief, anti-SS-A en anti-SS-B antistoffen positief.
2. Verhoogd IgM, anti-mitochondriën-antistoffen positief, verhoogde alkalische fosfatase en leverenzymen.
3. Antistoffen tegen centromeren positief.
4. p-ANCA en anti-myeloperoxidase(MPO)-antistoffen positief, en afwijkende nierfunctieparameters.

Vraag 4

Tijdens een opname op de afdeling intensive care in verband met een ileus, krijgt een 77-jarige patiënt een eiwit- en koolhydraatrijke sondevoeding (samenstelling zie onderstaande tabel). De sonde wordt kennelijk niet goed ingebracht, waardoor naar schatting 1,5 liter sondevoeding in een long terecht komt. Daarna ontstaat er pleuravocht. De patiënt krijgt hiervoor een drain in de pleuraholte. Uit de drain komt wittig pleuravocht, dat aanvankelijk niet bij het laboratorium wordt aangeboden.

Na twee weken komt er echter nog steeds wittig pleuravocht uit de drain. De longarts stelt u de vraag of het pleuravocht nog steeds sondevoeding bevat?

Tabel. Voornaamste bestanddelen per 100 ml in de sondevoeding van de 77 jarige patiënt

Eiwit	4,0 g
- Caseïne	3,9 g
- Soja eiwit	0,1 g
Koolhydraten	12,3 g
- Glucose	0,2 g (0,11 mmol/l)
- Polysaccharide	11,5 g
- Overige	0,3 g
Voedingsvezel	1,5 g
Mineralen	
Natrium	43,0 mmol/l
Kalium	38,5 mmol/l
Chloride	35,0 mmol/l
Calcium	20,0 mmol/l

- A. Geef drie oorzaken voor melkachtig pleuravocht?
- B. Welk laboratoriumonderzoek zet u in om deze vraag te beantwoorden?
- C. Soms wordt de 'koelkastproef' gebruikt om bovenstaande vraag te beantwoorden. Wat houdt de 'koelkastproef' in, wat toont u daarmee aan en hoe verklaart u de 'koelkastproef'.

Een patiënt met een 'lekneus' wordt door de huisarts verwezen naar het spreekuur van de KNO-arts. Deze stuurt een geringe hoeveelheid vocht uit de neus naar

het laboratorium met de vraagstelling: is dit 'gewoon' neusvocht of (bevat het ook) liquor?

- D. Welke snelle analyse(s) kan (of kunnen) als eerste worden gedaan op een chemieanalyser en in welke gevallen is (of zijn) de uitslag(en) informatief?
- E. Welke gevoelige analysemethoden kent u om verdere diagnostiek te doen naar de aanwezigheid van liquor in dit materiaal? Noem twee technieken.

Antwoorden vraag 4

- A. Melkachtig pleuravocht bij deze patiënt kan in principe worden veroorzaakt door: chylomicronen, ten gevolge van een chylothorax waarbij lymfevocht door beschadiging van de grote lymfevaten in de pleuraholte loopt; restant sondevoeding, een fistel vanuit de long zal nog lang de ingelopen sondevoeding kunnen afgeven. Achteraf was duidelijk dat 1,5 liter sondevoeding in de long was gelopen. Via een fistel kan dit langzaam uit de long naar de pleuraholte lopen. De patiënt had een broncho-pleurale fistel. Pus (empyeem), bevat veel leukocyten en bacteriën en het stinkt.
- B. De aanwezigheid van chylomicronen kan worden vastgesteld door triglyceriden te bepalen en/of door een 'koelkastproef' (zie C). De bij deze patiënt gebruikte sondevoeding bevat eiwit, koolhydraten, nauwelijks lipiden, en hoge concentraties kalium en calcium. Als het een restant sondevoeding betreft wordt een kaliumconcentratie en een calciumconcentratie boven de fysiologische waarde voor plasma verwacht en een lage concentratie triglyceriden. Empyeem kan worden uitgesloten door de geur, door de bepaling van het aantal leukocyten (is verhoogd bij empyeem) en eventueel een kweek van het pleuravocht.
- C. Bij de koelkastproef wordt een buis met het pleuravocht 12 uur bewaard bij 4 °C. Indien chylomicronen aanwezig zijn drijven deze als een witte laag bovenop het pleuravocht. Het soortelijk gewicht van chylomicronen is door het hoge triglyceridegehalte lager dan dat van water.
- D. In de eerste plaats worden glucose en kalium bepaald. In neusvocht varieert de kaliumconcentratie van 12-26 mmol/l/l. Het kaliumgehalte in liquor is gelijk aan serum. Een laag kaliumgehalte is daarom suggestief voor liquorbijmenging. Bij een hoger kaliumgehalte kan liquorbijmenging niet worden uitgesloten. Glucose is heel laag in neussecret, terwijl het in liquor ongeveer 60% is van de serumconcentratie. Een duidelijk aantoonbare glucoseconcentratie is dus suggestief voor liquorbijmenging.
- E. Met een gevoelige techniek zoals de bepaling van beta-2-transferrine, kwalitatief, met behulp van immunofixatie, of beta-trace proteïne, kwantitatief met behulp van nefelometrie of turbidimetrie, kan circa 2 tot 5% liquorbijmenging in neusvocht worden aangetoond. Een andere naam voor beta-trace proteïne is prostaglandine-D-synthase.

Vraag 5

U ziet het voorblad van uw laatste SKML-rapport betreffende combi algemene chemie.

- A. Waar staan de afkortingen SA-score en TE-score voor en wat houden deze scores in? Geef daarbij ook duidelijk het verschil aan.
- B. Waarom is in sommige gevallen de SA-score hoger dan de TE-score, terwijl het meestal andersom is?
- C. U schrikt van de 0-score bij LD op het voorblad in de vorige tabel. Daarom kijkt u naar de volgende grafiek op het LD-blad van hetzelfde rapport. Wat is de meest waarschijnlijk oorzaak van de slechte score?
- D. De imprecisie van uw bepaling van D-dimeer bedraagt 5% op het niveau van 500 µg/l hetgeen ook de afkapwaarde is die uw longartsen gebruiken voor het uitsluiten van een longembolie. Door problemen waar u nog niet de vinger achter heeft kunnen krijgen is de imprecisie van uw kwaliteitscontrole materiaal nu opgelopen naar 10% op genoemd niveau. De gemiddelde waarde van uw controle is niet veranderd, slechts de spreiding rond het gemiddelde is opgelopen. In plasmamonsters van patiënten heeft u vastgesteld dat die slechtere precisie ook voor patiëntmateriaal geldt. Welke consequenties heeft dit voor:
 1. de sensitiviteit voor longembolie,
 2. de specificiteit voor longembolie,
 3. de negatief voorspellende waarde voor longembolie,
 4. de positief voorspellende waarde voor longembolie?
- E. Een arts heeft een ziekte reeds met een zekerheid van 40% uitgesloten, maar wil die zekerheid verhogen naar minimaal 95%. De test die u kunt bieden heeft bij een afkapwaarde van 10 U/l een sensitiviteit van 90% en specificiteit van 95% en bij een afkapwaarde van 20 U/l een sensitiviteit van 95% en een specificiteit van 90%. Is de test bij één van beide afkapwaarden geschikt voor dit doel? Geef een getalsmatige onderbouwing van uw antwoord.
- F. Suggestie: maak twee 2x2-tabellen waarbij van de 100 mensen er 60 ziek zijn en 40 niet. Vervolgens kan het aantal terecht-positieven enzovoorts worden ingevuld om uiteindelijk de negatief-voorspellende waarde te berekenen.

Antwoorden vraag 5

- A. De SA(state-of-the-art)-score geeft de schatting van het percentage resultaten dat ligt in het tolerantie-interval dat gebaseerd is op de referentiewaarde (of consensuswaarde) $\pm 3 \times \text{SDs}$ (state-of-the-art standaarddeviatie). De gebruikte standaarddeviaties staan centraal getabelleerd en zijn indicatief voor een optimale binnen-lab-tussen-dag analytische variatiecoëfficiënt. De TE 'total allowable error'-score is een nieuwe maat en is gebaseerd op de inter- en intra-individuele biologische variatie van de betreffende component. Het tolerantie-interval wordt bepaald door referentiewaarde (of consensuswaarde) \pm [toelaatbare bias + 1,65 x toelaatbare imprecisie], waarbij de bias = $1/4 \times \sqrt{(\text{CV}_i^2 + \text{CV}_g^2)}$ en de

Bepaling	Uw resultaten	Landelijk			SA-Score		TE-Score			
		Gem.	V.C.	Gem.	V.C.	Referentie	2005.1	Cum.	2005.1	Cum.
Natrium	mmol/l	137,4	1,2%	137,0	0,8%		99	99	55	63
Kalium	mmol/l	5,47	1,4%	5,42	1,0%		88	93	100	100
Chloride	mmol/l	98,6	1,2%	98,1	1,0%		100	50	78	23
Calcium	mmol/l	2,89	2,5%	2,79	1,9%		72	88	41	60
Lithium	mmol/l	2,97	2,3%	2,85	2,4%		54	92	98	100
Anorg. Fosfaat	mmol/l	1,72	1,2%	1,78	1,5%		88	91	100	100
Ureum	mmol/l	24,0	0,8%	24,0	2,0%		80	79	88	98
Creatinine	µmol/l	376	1,5%	380	1,7%	361,1	99	58	100	82
Uraat	mmol/l	0,415	1,1%	0,419	1,7%	0,425	100	100	100	100
Glucose	mmol/l	22,0	1,9%	22,0	1,8%		88	88	98	96
Totaal Eiwit	g/l	61,3	1,5%	61,5	1,6%		100	94	98	88
Albumine	g/l	43,0	1,1%	43,1	1,7%		100	99	100	96
Ijzer	µmol/l	46,8	2,6%	49,8	1,5%		73	81	100	100
Bilirubine	µmol/l	48,9	2,3%	48,8	1,2%		100	100	100	100
Triglyceriden	mmol/l	2,22	0,8%	2,27	2,8%		100	43	100	100
Osmolaliteit	mmol/kg	329	1,5%	328	1,1%		95	95	68	87
Magnesium	mmol/l	1,45	2,7%	1,45	2,0%		95	93	85	88
Cholesterol	mmol/l	5,89	3,6%	5,63	3,3%	5,73	51	87	97	99
HDL-Cholesterol	mmol/l	1,49	3,5%	1,40	3,0%	1,39	62	90	76	94
Alk. Fosfatase	U/l	191	4,1%	189	2,4%		86	55	98	81
ASAT	U/l	190	3,9%	189	1,7%	190,6	74	74	98	100
ALAT	U/l	52,4	4,2%	50,4	3,3%	49,9	77	92	98	100
LD	U/l	940	6,2%	901	6,4%	489	52	88	0	83
Gamma-GT	U/l	98	7,2%	97	2,1%	102,8	60	77	96	99
CK	U/l	267	5,8%	259	2,9%	284	68	81	98	100
Amylase	U/l	184	1,4%	199	1,9%	199	100	53	100	98
Totaal ijzerb. cap.	µmol/l									
Lactaat	mmol/l									
Lipase	U/l									
Pseudo cholinesterase	kU/l									
LDL-Cholesterol	mmol/l									
Apo-A 1-lipoproteïne	g/l									
Apo-B-lipoproteïne	g/l									
Lp(a)	mg/l									

	Uzelf	Ref.	Cons.	V.C.	Meth.	App.
A	1829	953	1889	7,7%	1860	1832
B		97	182	5,1%	175	184
C	358	183	346	4,1%	339	341
D	1392	696	1370	7,0%	1344	1304
E	985	525	858	25,7%	793	958
F	674	354	616	21,2%	544	658
Totaal	940	489	901	7,9%	885	871
Precisie	6,2%			6,4%		
Aantal	5		160		75	209
Uitb.	0		19		18	21

Regressielijn: $Y = -5 + 1,941 * X$

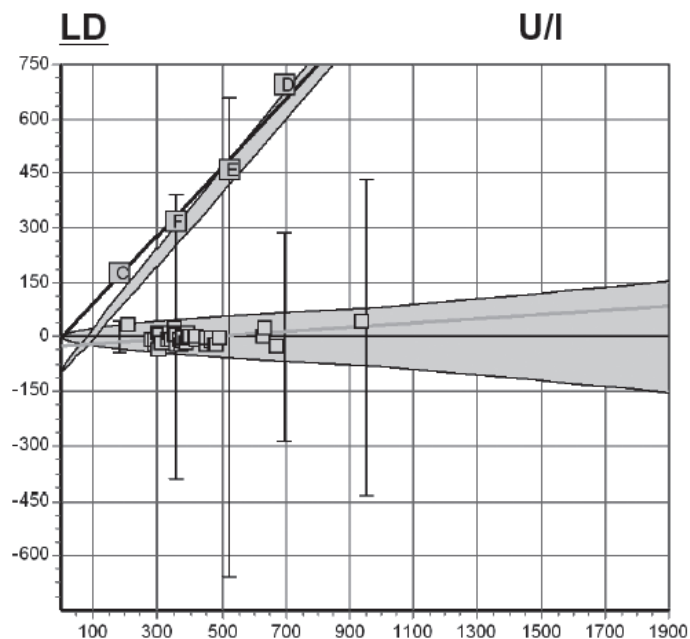
Statistiek geldig voor uw

Methode: Kal 2000, 37°C, Tris, Pyruvaat substr.

-groep: Kalibratie 2000 nat P->L

Apparaat: Roche Cobas Integra

Uitbreidende statistiek vindt u op: www.skml.nl



imprecisie = $1/2 \text{ CVi}$. CVi en CVg staan respectievelijk voor de intra-individuele en inter-individuele biologische variatie voor de betreffende component (literatuurreferentie: *Clinical Chemistry* 1997; 43: 2039-2046).

- B. Meestal kunnen we beter meten dan nodig is op basis van biologische criteria. In die gevallen is de SA-maat strenger dan de TE-maat. In sommige gevallen zijn de analysetechnieken niet goed genoeg om de natuurlijke schommelingen adequaat in beeld te brengen. In die gevallen (bijvoorbeeld voor natrium) is de TE strenger dan de SA.
- C. Er wordt gewerkt met een methode waarbij pyruvaat wordt omgezet naar lactaat en de daarbij horende referentiewaarden. De referentiemethode is gebaseerd op de omzetting van lactaat naar pyruvaat. De enzymkalibrator van kalibratie 2000 heeft een bijsluitewaarde passend bij de referentiemethode. Voor gebruik bij de pyruvaat naar lactaat methode heeft het laboratorium de bijsluitewaarde met 1,85 vermenigvuldigd. Daardoor ontstaan waarden die passen bij de referentiewaarden van de gebruikte methode, maar niet bij die van de referentiemethode. De referentiemethode geldt als aftelpunt voor de scoreberekening.
- D. Als de imprecisie toeneemt zal rond de afkapwaarde ook het aantal monsters toenemen dat ten onrechte aan de verkeerde kant van streep valt. Het aantal fout-positieven en fout-negatieven neemt dus toe en daarmee neemt de specificiteit en de sensitiviteit af. Bij gelijk blijvende prevalentie zal door de slechtere specificiteit de positief-voorspellende waarde slechter worden en door de slechtere sensitiviteit ook de negatief-voorspellende waarde.
- E. Beide afkapwaarden zijn niet geschikt. Immers er is een negatief-voorspellende waarde (NVW) nodig van 95%. Bij de afkapwaarden 20 U/l haalt de test een negatief-voorspellende waarde van 92%, bij de afkapwaarde 10 U/l is de negatief-voorspellende waarde nog lager, zoals blijkt uit onderstaande 2x2-tabellen.

Voor een afkapwaarde van 10 U/l met een sensitiviteit van 90% en een specificiteit van 95% kan de volgende 2x2-tabel worden ingevuld:

	Ziek	Niet ziek	Totaal
Test positief	54	2	56
Test negatief	6	38	44
Totaal	60	40	100

De negatief-voorspellende waarde is 86%, deze wordt berekend uit het aantal terecht-negatieve testen (38) en het totaal aantal negatieve testen (44).

Voor een afkapwaarde van 20 U/l met een sensitiviteit van 95% en een specificiteit van 90% kan de volgende 2x2-tabel worden ingevuld:

	Ziek	Niet ziek	Totaal
Test positief	57	4	61
Test negatief	3	36	39
Totaal	60	40	100

De negatief-voorspellende waarde is 92%, deze wordt berekend uit het aantal terecht-negatieve testen (36) en het totaal aantal negatieve testen (39).

Vraag 6

Geef van onderstaande beweringen aan of ze juist of onjuist zijn en geef een korte toelichting.

- A. Er is geen significant verschil tussen de kaliumuitslag van een bloedmonster dat overnacht (niet gecentrifugeerd) in de koelkast is bewaard en de kaliumuitslag van hetzelfde bloedmonster gemeten direct na afname.
- B. Er is geen verschil tussen de kaliumuitslag gemeten in plasma en de kaliumuitslag gemeten in serum.
- C. Het gebruik van fluoride-oxalaatbuizen (dat wil zeggen buizen die een glycolyseremmer en een anticoagulans bevatten) voor de glucosebepaling heeft geen meerwaarde als plasma binnen één uur van de cellen wordt gescheiden.
- D. Bij gebruik van ionselectieve elektroden voor de natriumbepaling is het begrip pseudohyponatriëmie verleden tijd.
- E. Vrijelichteketen-M-proteïnemie wordt vaak gemist met kwalitatief onderzoek van de urine met behulp van teststrips.
- F. Een alcoholpromillage mag niet worden geschat met behulp van de 'osmolgap' als men niet geïnformeerd is over de techniek die wordt gebruikt om de osmolaliteit te meten.
- G. Een verhoogde bilirubine in liquor is bewijzend voor een subarachnoïdale bloeding.
- H. De aanwezigheid van oligoklonale IgG-banden in liquor is bewijzend voor MS.
- I. Bij volwassenen met een totaal IgE < 100 U/ml is allergie uitgesloten.
- J. Bij gebruik van de IgG-index in plaats van de Reiber-curve voor IgG (een curve waarbij het IgG-quotiënt wordt uitgezet tegen het albumine-quotiënt) is in het lage gebied de sensitiviteit verhoogd ten koste van de specificiteit.

Antwoorden vraag 6

- A. Onjuist. Het kwantitatief belangrijkste extracellulaire kation is Na^+ , het kwantitatief belangrijkste intracellulaire kation is K^+ . De Na^+ - K^+ -pomp verzorgt een actief transport van Na^+ van intracellulair naar extracellulair, waarbij K^+ in de tegengestelde richting wordt getransporteerd. De Na^+ - K^+ -pomp is een transmembraan-katalytische eenheid die bij 4 °C minder goed functioneert, waardoor K^+ uit de (rode) cellen lekt, hetgeen leidt tot een fout-verhoogde K.
- B. Onjuist. De intracellulaire K^+ -concentratie is circa 100 mmol/l. Tijdens het stollingsproces komt K^+ uit onder andere trombocyten vrij. Hierdoor is de kaliumconcentratie in serum 0,2 à 0,3 mmol/l hoger dan in plasma.
- C. Juist. De remming van de glycolyse door fluoride berust op de remming van het enzym enolase, een Mg^{2+} -afhankelijk enzym. De remming berust op een complexvorming tussen magnesium-, anorganischfosfaat- en fluoride-ionen, waardoor de inter-

actie tussen enzym en substraat beïnvloed wordt. Voor de praktijk betekent dit dat de afname van de glucoseconcentratie in het eerste uur voor heparineplasma en fluorideplasma gelijk is.

- D. Onjuist. Er bestaan twee meetmethoden met ionselectieve elektroden (ISE): directe meting (= meting in onverdund plasma of serum) en indirecte meting (= meten in verdund plasma). Bij gebruik van een directe ISE-meting is het begrip 'pseudohyponatriëmie' verleden tijd, bij het gebruik van indirecte ISE-meting niet.
- E. Juist. Een vrijlichtketen-M-poteïnemie wordt gemist omdat de kwalitatieve urinestrip voornamelijk albumine detecteert en nauwelijks andere eiwitten, dus ook geen vrije κ - of λ -ketens.
- F. Juist. Als de osmolaliteit met behulp van vriespuntsdaling wordt gemeten leidt aanwezigheid van 1 promille alcohol tot een stijging van de gemeten osmolaliteit van 22 mmosmol/kg. Echter als gebruik gemaakt wordt van dampspanningsverlaging als bepalingsmethode voor de osmolaliteit dan worden vluchtige stoffen als alcohol niet gedetecteerd.
- G. Onjuist. Bij een verhoogd totaaleiwitgehalte (> 1 g/l) en aanwezigheid van bilirubine in de liquor moet nagegaan worden of de bilirubine verklaard kan worden door 'plasmabilirubine' ten gevolge van een bloedhersenbarrière-disfunctie.
- H. Onjuist. Ook andere inflammatoire ziekten van het centraal zenuwstelsel (zoals mazelen, neurosyfilis enz.) zijn geassocieerd met de aanwezigheid van oligoklonale IgG-banden in liquor.
- I. Onjuist. Bij patiënten met een IgE < 100 U/ml kunnen klinisch relevante RAST-resultaten gevonden worden.
- J. Onjuist. De IgG-index kent een lineair verloop, terwijl de Reiber-curve juist in het lage gebied, dus bij een laag albuminequotiënt en een laag IgG-quotiënt door het hyperbole verband daar afbuigt.

Overzicht referentiewaarden

Bepaling	Referentiewaarden	Eenheid
Bloed (arterieel)		
PH	7,35-7,45	
pCO ₂	4,4-6,3	kPa
Bicarbonaat	21-27	mmol/l
pO ₂	10,0-13,3	kPa
sO ₂	>95	%
Serum/plasma		
Natrium	135-145	mmol/l
Kalium	3,6-5,0	mmol/l
'Anion gap' (Na ⁺ -Cl ⁻ -HCO ₃ ⁻)	5,0-11,0	mmol/l
Creatinine (mannen)	70-110	μ mol/l
Creatinine (vrouwen)	55-90	μ mol/l
Glucose (nuchter)	3,5-6,0	mmol/l
Glucose (at random)	3,5-7,8	mmol/l
Lactaat	$<2,2$	mmol/l
β -hydroxyboterzuur	$<1,0$	mmol/l
ALAT	<45	U/l
Myoglobine	<100	μ g/l
CK	<175	U/l
Troponine I	$<1,0^*$	μ g/l
CRP	<10	mg/l
Bezinking (mannen <50 jaar)	<15	mm/uur
Bezinking (vrouwen < 50 jaar)	<20	mm/uur
IgE (vanaf 10 jaar)	<100	U/ml
ANA	Negatief	
ENA	Negatief	
Anti-ds-DNA	<5	IE/l
Anti-endomysium IgA	Negatief	
Anti-tissue transglutaminase (tTG) IgA	<5	IE/l
Hemoglobine (mannen)	8,5-11,0	mmol/l
Hemoglobine (vrouwen)	7,5-10,0	mmol/l
Leukocyten	4,0-10,0	$10^9/l$
Neutrofielen granulocyten	2,0-7,2	$10^9/l$
Lymfocyten	1,0-4,0	$10^9/l$
Monocyten	0,15-0,90	$10^9/l$
Urine		
Urinescreening		
Eiwit	Negatief	
Glucose	Negatief	
Ketonen	Negatief	
Erytrocyten	Negatief	
Leucocyten	Negatief	

* Afkapwaarde voor diagnostiek hartinfarct