

Verslagen

SKML congres: Kwaliteit in Harmonisatie

P.N.M. DEMACKER

Externe kwaliteitsbewakingsprogramma's voor de Nederlandse klinisch chemische ziekenhuislaboratoria lopen al sinds 1967 met oorspronkelijk programma's voor: serum-chemie; urine-chemie, hematologie en bloedgroepserologie. Momenteel draaien er, in samenwerking met andere beroepsverenigingen, 150 rondzendprogramma's onder de hoede van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML) en wel op het gebied van: de algemene klinische chemie, endocrinologie en tumormarkers, microbiologie, immunologie, hemato-oncologie, parasitologie, klinische farmacie en toxicologie, stolling en ten slotte ook pathologie. Het eerste doel van de samenwerking was het bundelen van de expertise en kruisbestuiving op het gebied van de kwaliteitsbewaking, in de wetenschap dat het verwerven van accreditatie ook voor een instelling als de SKML een noodzaak wordt in de nabije toekomst. Dit doel is nu grotendeels bereikt. Daarnaast is uniformering van rapportage- en scoresystemen een belangrijk punt. Al in 1998 tijdens het congres ter gelegenheid van het 25-jarig bestaan van de SKML werd het belang van kalibratie en harmonisatie van laboratoriumgegevens naar voren gebracht en werd het project Kalibratie 2000 gestart.

Op weg naar het 40^e bestaansjaar in 2013 organiseerde de SKML op 14 juni 2011 in Nijmegen het congres Harmonisatie in Kwaliteit, waarin de diverse disciplines leerdoelen benaderden. Wereldwijd is in 2010 erkend dat het tijd is voor kalibratie en harmonisatie van laboratoriumgegevens. Op instigatie van Prof. Linda Thienpont, dr. Gary Myers en dr. Greg Miller werd een breed gedragen initiatief gestart door de American Association of Clinical Chemistry (AACC) ten einde harmonisatie te bereiken. Veel uitslagen zijn methode afhankelijk. Een deel van de methodes is specifiek wat verdere overeenstemming en onderlinge uitwisselbaarheid van uitslagen tussen de diverse laboratoria verhindert. Uniforme uitslagen dragen bij aan het succes van de behandeling, dit tot heil van de patiënt. Immers zonder opnieuw te meten kan de patiënt zijn behandeling vervolgen in een ander ziekenhuis buiten de eigen regio en zelfs in een ander land. Uniforme uitslagen vergemakkelijken de ontwikkeling van richtlijnen voor de diagnose en behandeling. Verder stimuleert uniformiteit het gebruik van eigen individuele normaalwaarden, waarbij geldt: een afwijking in de tijd = ziek. Deze weg volgend liggen betere behandelingen en kostenreductie in het verschiet, zeer welkom

in deze tijd van grote bezuinigingen in de zorg. Op dit moment worden behandelingen en epidemiologische onderzoeken nog te veel gedaan zonder stil te staan bij (het gebrek aan) standaardisatie en harmonisatie; dit kan leiden tot foutieve uitkomsten en beslissingen op het gebied van de zorg. Kleine bepalingfouten kunnen immers de patiëntenclassificatie flink verstoren; ook beïnvloedt dit het aantal in te sluiten patiënten in een trial, vooral als voor inclusie afkappwaarden gehanteerd worden zoals voor lipoproteïnen en kreatinine.

Het bijzonder goed georganiseerde congres bestond uit een tweetal plenaire voordrachten gevolgd door 13 workshops verzorgd door de bovengenoemde disciplines. Men had als deelnemer achtereenvolgens gedurende de dag een keuze te maken uit 4 rondes van steeds weer 3-4 presentaties tegelijkertijd. Prof. Thienpont beet de spits af met een verwijzing naar haar pleidooi (1) voor een uiterst strikte kwaliteitsbewaking van klinisch chemische bepalingen. Dit als antwoord op de kritiek van diverse partijen (zie boven). De professie wordt opgeroepen actief te worden en moed te tonen. Soms lijken standaardisatieproblemen onoplosbaar; men kan ze echter vaak pragmatisch oplossen na het nodige onderzoek. Moderne apparatuur, zoals LC-MS/MS, kan daadwerkelijk oplossingen bieden. De professie moet realistische doelen stellen wat betreffende afwijkingen, limieten van batchtolerantie, lineariteit etc. Nieuwe organisaties dienen deze te implementeren. De drijvende kracht voor deze exercitie moet komen van de diagnostica industrie met de klinische chemie als regisseur daarbij ondersteund door clinici. Vervolgens stelde Dr. Rob Jansen dat het SKML programma Kalibratie 2000 de oplossing biedt voor de harmonisatiebehoefte in de klinische chemie. Waar het tot nu toe vooral ging over het verkleinen van de binnen-lab variatie en het vaststellen van de tussen-lab variatie is dit nu opgeschaald naar verdere harmonisaties vanuit urgente redenen zoals hierboven genoemd.

Voor ruim 300 luisteraars, vertelde Dr. Garry Myers, dat hij als o.a. voormalig AACC president, medeorganisator was van een opstartbijeenkomst van een door het AACC georganiseerde harmonisatieprogramma (oktober 2010). De genodigden onderzochten de hedendaagse praktijk en werden het eens over een tijdsplan naar harmonisatie. Harmonisatie van methodes betreft met name die welke niet geijkt kunnen worden op referentiemethodes. Er werd de noodzakelijke infrastructuur geschetst waarmee men- in wisselwer-

king met de klinische praktijk, laboratoriumorganisaties, diagnostica industrie, tijdschrift editors, research organisaties en regeringsinstanties- het doel kan realiseren. Allereerst houdt dit in: een goede beschrijving van de methodes; vervolgens dient men 'commutable' referentie- en kalibratiematerialen te gebruiken. Verder is essentieel: het ontwikkelen en in stand houden van referentiemethodes en -laboratoria met de focus op harmonisatie. De plannen voor het opzetten van een dergelijke organisatie kwamen uiteraard niet uit de lucht vallen en ze zijn gestoeld op eerdere initiatieven vanuit vele organisaties in de USA met klinkende namen op het gebied van standaardisatie, zoals het CDC (2). Vooralsnog zou men beginnen met routinebepalingen; laboratoria die in ieder geval de routinebepalingen geharmoniseerd hebben vormen nu eigenlijk het topje van de ijsberg. Hoe men dit verder wilde implementeren via 'task forces' en 'steering committees' is beschreven in (2). Eind 2012 zou de organisatie moet functioneren; de SKML leden Cobbaert en Weykamp zijn hierbij betrokken.

Zoals boven aangegeven ligt er in de USA een 'Roadmap' klaar tot harmonisatie van bepalingen waarvoor nog geen referentiesysteem beschikbaar is. Hierbij en bij de 'trueness' verificatie spelen externe kwaliteitsprogramma's een belangrijke rol, mits commutable materialen worden gebruikt. Volgens spreker Rob Jansen voorziet het Kalibratieproject 2000 hierin: de analytische fout van een lab voor een analyse wordt systematisch gevolgd. Verder wordt er specifiek aandacht besteed aan: de totaal toegestane fout (t.g.v. imprecisie en onjuistheid) en de fout van state of art methodes en het gebied dat medisch significant is (inclusief biologische variatie). Voor kreatinine heeft de laatste vaak de smalste marge. Jansen toont de progressie aan in de kwaliteit van de meting over 5 jaar van γ -GT en eiwitten. Met het stabiele en 'commutable' Certified Reference materiaal (CRM) no 470 is veel progressie gemaakt. In vijf jaar blijkt de performance van de laboratoria voor het meten van factor VIII-c en fibrinogeen zodanig verbetert dat de SD's tot de helft zijn gedaald (3).

Na de koffiepauze kon men zijn aandacht richten op de sessies. In de eerste ronde was er te kiezen tussen: Pathologie, *geneesmiddelenanalyse/toxicologie*, stolling en virologie. In de tweede ronde was de keuze: bacteriologie/mycologie; humorale immunologie en *endocrinologie*; in de derde ronde: kwamen parasitologie, *algemene chemie* en semenanalyse aan de orde; terwijl in ronde 4 infectieziekten/serologie; hematologie, immunologische celdiagnostiek en *moleculaire biologie* de aandacht kregen. Schrijver dezes was te gast bij de gecursiveerde thema's. Helaas was de voorbereiding te kort om ook de andere thema's te laten volgen door andere referenten. Om toch een indruk te geven van deze sessies wordt een korte samenvatting uit het programaboekje gegeven; met dank aan de schrijvers hiervan.

Symposium 1: Sectie Pathologie

Thema: Het diagnostisch spoor gevolgd....

Al lezende in het programaboekje kan geconcludeerd worden dat de betrokkenen: Dr. E. Thunissen, Dr. E. Schuuring, Prof. Dr. P. van Vliet en Prof. Dr. P. van der Valk hun uiterste best hebben gedaan om hun

vak in de breedte te tonen (diagnoses op basis van cytologische, histologische, immunohistochemische en moleculair pathologische analyses); waarna uitvoerig stil werd gestaan bij de rol van kwaliteitsborging; ook werd er een blik in de toekomst geworpen.

Symposium 2: Sectie Geneesmiddelenanalyse en toxicologie

Thema: Harmonisatie bij de geneesmiddelenanalyse: zin of onzin? Door Dr. D.J. Touw van de Stichting kwaliteitsbewaking klinische geneesmiddelenanalyse en toxicologie (KKGt).

Intercollegiale uitwisseling vond reeds plaats vanaf 1974 met 6 deelnemers en de analyses van fenobarbital en dergelijke. In 1976 vond de eerste landelijke rondzending van gevriesdroogd kalfsserum plaats met 30 deelnemers. Geleidelijk werd het programma uitgebreid met cardiaca, toxines, anti epileptica, benzodiazepinen, psychofarmaca, antimicrobiële middelen. Vervolgens werd er ook op expertise getest en werden diverse casussen voorgelegd welke men moest duiden; ten slotte werd er een teleprogramma gelanceerd. Vanaf 1994 werd er ook humane urine rondgezonden. Spreker ging vooral in op de commuteerbaarheid. Dit was ook een belangrijk onderwerp van het proefschrift van Dijkhuis in 1979. Daarin werden al vergeleken:

- donaties van patiënten die het middel gebruiken
- ingewogen materiaal in serum gepoold van geselecteerde patiënten (niet obligaath pathogeen-vrij)
- dan wel serum gepoold van alle patiënten (bevat pathogenen)
- donaties van vrijwilligers die geen geneesmiddelen gebruiken
- afgekeurd/verlopen donormateriaal

Er was toen een toenemende druk op de KKGt om commuteerbare materialen te gebruiken. Gezien de hoge kosten (serum kost bij het CLB € 1,00 per ml) werd vanuit het principe zinnig en zuinig besloten dit te doen als het onvermijdelijk is. De invloed van de matrix werd onderzocht met een pallet van analytes waarvan bekend was dat de analyse mogelijk matrix (on)afhankelijk is. Dit werd benaderd met de six sigma methode. Naast de matrix kunnen natuurlijk ook variaties in de verzend- en bewaarcondities relevant zijn.

De commuteerbaarheid kwam sterk aan de orde sinds de KKGt zich ging bezighouden met een standaardisatieprogramma voor cardiaca en antimicrobiële middelen en het SKML Kalibratie Programma 2000 hiervoor omarmde. Men kan immers de kwaliteit van de analyses pas goed beoordelen als de materialen waarin gemeten wordt commuteerbaar zijn, d.w.z. zich gedragen als het materiaal waar de analyte in zit. Voorheen werd kalfsserum gebruikt, wat dus vervangen moest worden door humaan serum. Hiermee werd de ijklijn gemaakt op basis van de blanco en 2 concentratieniveaus; tevens werden 3 testmonsters bereid. Gezien de totale kosten van €80.000 werd gekozen voor een pilotstudie. Diverse geneesmiddelen werden vergeleken die tot nu toe goed scoorden dan wel minder goed scoorden: tobramycine en carbamazepine deden het matig met kalfsserum en de deelnemers waren geselecteerd. De resultaten van de analyse van de kalibratiemonsters en de kandidaat

testmonsters werden gerapporteerd aan de KKG. De resultaten van de testmonsters werden afgezet tegen de kalibratielijn en zo werd de spreiding bepaald (limiet $\pm 2SD$). De testmonsters met de geringste spreiding ten opzichte van de kalibratielijn gedroegen zich het meest conform het humane materiaal. Het bleek dat voor digoxine kalfsserum het meest commuteerbaar was, terwijl dit voor carbamazepine en tobramycine humaan serum was. Aldus geschiedde: cardiaca in kalfsserum en anti-epilptica en antimicrobiële middelen in humaan serum. Echter in tegenstelling tot de verwachting bleken de scores in een volgende rondzending beduidend slechter dan voorheen, de marge van een goede score moest naar 30% verlegd worden t.o.v. eerder 20%. Verder was er nog een onderzoek waarin het effect van vriesdrogen t.o.v. vers ingevroren werd vergeleken. Momenteel is een uitvoerige analyse gaande om deze verrassende resultaten te verklaren. Opmerking van de schrijver: Misschien dat de titel al een tip van de sluier oplicht?

Symposium 3: Stolling

Thema: harmonisatie van de INR bepaling in het laboratorium en m.b.v. Point-of-Care apparaten door Dr. T. van den Besselaar.

Bepaling van de INR in het laboratorium is gebaseerd op kalibratie van het protrombintijd (PT) systeem met internationale standaarden voor tromboplastine. Met de kalibratieprocedure wordt een waarde voor de Internationale Sensitivity Index (ISI) en de Mean Normal Prothrombin Time (MNPT) voor het PT systeem bepaald. Primaire kalibratie van een PT systeem met internationale standaarden wordt in de meeste gevallen door de fabrikant van het PT reagens of door een referentielaboratorium uitgevoerd. Gebruikers van een PT-systeem kunnen de ISI van de fabrikant valideren met gecertificeerde plasma's waaraan waarden voor de INR zijn toegekend. Gevriesdroogde plasma's zijn niet commuteerbaar en moeten dan reagens specifieke waarden toegekend krijgen. Harmonisatie van pre-analytische omstandigheden zoals bloedafnamesystemen is belangrijk voor de juistheid van de INR bepaling. Point-of-Care apparaten voor INR bepalingen zijn door de fabrikant gekalibreerd. Validatie kan worden uitgevoerd met gecertificeerde plasma's. In Nederland worden nieuwe batches teststroken gevalideerd met verse bloedmonsters door samenwerking van meerdere centra.

Symposium 4: Virologie

Thema: Virologie op weg naar harmonisatie. Hierbij behandelde Dr. Ph. Rothbarth de vraag: Bevat dit materiaal virus? Harmonisatie in de virologie. Dr. C. Swanink ging in op: Het doel van rondzendingen; visie van de vakgenoten. Ook de sectie virologie verzorgt rondzendingen. Op basis van ook meegezonden klinische gegevens moet men vragen beantwoorden t.a.v. de interpretatie. Virusdetectie vindt plaats via virusisolatie of na PCR. Vanaf nu gaat men voor de bereiding en het versturen echter met SOP's werken, zodat bij wisseling van verzendend laboratorium zo veel mogelijk dezelfde werkwijze wordt gevolgd. Een hot item is nog het automatiseren van de scores.

Symposium 5: Bacteriologie/Mycologie

Thema: Vernieuwing in harmonie. Prof. D. van Solingen ging in op de diagnostiek van mycobacteriën: waar, hoever en door wie. Dr. W. Goessens behandelde de aanpak via fenotype of genotype, terwijl Dr. W. Melchers inging op de moleculaire diagnostiek van schimmels. Wanneer is het tijd daarmee te starten?

De diagnostiek van infectieziekten en van resistentiemechanismen is continu in beweging. Nieuwe technieken doen hun intrede, nieuwe resistentiemechanismen dienen zich aan en er ontstaan nieuwe inzichten in de taxonomie met consequenties voor de diagnostiek en behandeling. De diagnostiek van tuberculose was vroeger voorbehouden aan het RIVM, nu is deze sterk versnipperd. Hier rijst de vraag of dit nu kosteneffectief is, zeker uit het oogpunt van kwaliteit.

Betreffende resistentie van bacteriën wordt in toenemende mate het genotype bepaald, dit lijkt belangrijk vanuit behandelingsaspect en epidemiologie. Hier zijn voor- en nadelen aan verbonden. Tot slot werd ingegaan op de waarde en noodzaak van moleculaire diagnostiek van schimmelinfecties.

Symposium 6: Humorale Immunologie

Thema: Is harmonisatie en/of standaardisatie in de auto-immuunserologie mogelijk?

Op basis van een in 2009 gehouden rondzending voor ANA/ENA diagnostiek werden een 15 tal aanbevelingen geformuleerd welke in de toekomst verdere standaardisatie mogelijk maken. Dr. J. Damoiseaux behandelde de achtergronden van deze aanbevelingen en gaf toelichting welke activiteiten ontplooid worden in Europees verband.; Dr. C. Weykamp behandelde de harmonisatie van reumafactor welke soms wel en soms niet mogelijk blijkt. Dit blijkt uit experimenteel onderzoek in 2011 met reumafactor en anti-CCP antistoffen. Ook werd toen gekeken naar de commuteerbaarheid van ontwikkelde standaarden en het effect van poolen. Dr. M. Batstra ging nader in op de problemen bij het bereiden van standaarden in de auto-immuunserologie waardoor harmonisatie vooralsnog bemoeilijkt wordt. Auto-antistofresponsen zijn polyclonaal en de samenstelling van de autoantistoffen varieert van patiënt tot patiënt met als gevolg een groot verschil in bindingsterkte.

Symposium 7: Endocrinologie

Thema: Harmonisatie in de endocrinologie: contradictie in terminus.

Vanuit de cybernetica is endocrinologie het besturen van een systeem met controle en communicatie tussen biologische en mechanische systemen. Endocrinologie is het medisch specialisme van het biologische endosysteem. Hierbij regelt een klein signaal het vrijkomen van een veel belangrijkere stof die het systeem aanstuurt via aan/uit. Dit systeem wordt geregeld via een setpoint.

Dr. P. Menheere en Prof. M. Blankenstein behandelde de pitfalls van de harmonisatie van de endocrinologische bepalingen. Analytisch zijn er geen zuivere traceerbare standaarden beschikbaar, vaak heb je iso analyten in wisselende concentraties. Verder zijn de concentraties die je moet meten over het algemeen laag en ten slotte vertonen de antilichamen van de verschillende fabrikanten grote verschillen in epitoopherkenning. Vanuit

de klinische optiek is standaardisatie moeilijk, zo niet onmogelijk omdat het eindpunt de kliniek is. Volgens Van Dale is harmonie: goed met elkaar overweg kunnen, goed bij elkaar passen. Uit dat oogpunt is harmonisatie hetzelfde als standaardisatie. Op welke analytische men zich wil richten is ook nog de vraag: richt men zich op één moleculaire vorm of op alle moleculen met een bepaalde biologische activiteit. In het geval van een endocrinologische tumor is het zinvol alle productie al of niet biologisch actief te meten. Maar verder spelen er wel een stuk of 20 variabelen, zoals Prof. Blankenstein toonde. Welke zijn daarvan het belangrijkste? Uiteraard is het een taak voor de leverancier om een kit te leveren die de harmonisatie doet slagen. Van de andere kant toont de praktijk van nu de afhankelijkheid van het laboratorium t.o.v. de fabrikant.

Dr. E. Lentjes besprak verder zijn resultaten van de GH-harmonisatie. Ook hier zijn er antigeen varianten op basis van molecuulgewicht of herkomst, dan wel al of niet geglycosyleerd. Verder speelt het GH binding proteïne een rol mee. Wat betreft de kalibratie: men gebruikte vroeger een hypofyse extract welke nu is vervangen door een recombinant product. Hierbij is de matrix vaak heel relevant. Lentjes stelt dat:

- Harmonisatie moeilijk is als het hormoon in meer vormen voorkomt; tenzij de antistoffen slechts één isovorm herkennen
- Het gebruik van harmonisatiemonsters is een pragmatische oplossing
- De overgang op een recombinant molecuul maakt het noodzakelijk de waarden opnieuw vast te stellen want anders treedt er grote variatie op

Symposium 8: Parasitologie

Thema: de rondzendingen. Het blijkt dat microscopisch onderzoek nog steeds de hoeksteen vormt van de diagnostiek, vooral bij bloed en fecesparasieten en malaria. Voor goede scores in de kwaliteitsbewaking is een goede expertise van de medewerkers essentieel. Interne trainingen en een intern toetsingssysteem voor de microscopische diagnostiek dragen hier in positieve zin aan bij. Het versnellen van de bepalingen is nog steeds een logistieke uitdaging, vooral voor kleine laboratoria met weinig positieve patiënten. Daarnaast is de moleculaire diagnostiek in opkomst, vooral voor protozoa. Dr. J. van Hellemond besprak een intern kwaliteitssysteem voor de microscopie en Dr. T. Schuurs vertelde over de mogelijkheden van de moleculaire benadering.

Symposium 9: Algemene Chemie

Thema: Harmoniseert de Combi Nieuwe stijl? Deze vraag werd beantwoord door Dr. C. Weykamp, Dr. A. Kuypers en Dr. C. Cobbaert. Men stelt: het moeten specificeren van het lab, de analyser en het reagens is niet langer acceptabel; harmonisatiepogingen hebben ook wetenschappelijke aspecten; harmonisatie stimuleert Good Manufacturing, zowel als Clinical Practice (GMP en GCP). In theorie kun je harmonisatie met succes doen als het monster onberispelijk is; het target onaanvechtbaar en de rapporten to the point zijn. In de Combi enquêtes Nieuwe Stijl is dit het geval. De sprekers kijken terug over 5 jaar, dus vanaf 2005 toen voor het eerst gebruik gemaakt werd van ingevroren humaan

serum, eventueel 'gespiked' met recombinant enzymen (=commuteerbare monsters). Deze monsters zijn stabiel; met zogenaamde 'verklik' monsters bewaard bij -80 °C kon dit worden bevestigd. Verder stelde men de doelwaarden vast met erkende referentiemethoden. Bovendien meldden de rapporten de traceerbaarheid naar de referentiemethode. Deze benadering maakte het mogelijk een oordeel te geven over de kwaliteit van een enkel laboratorium, over een bepaald type methode maar ook over de professie als geheel. Het bleek dat de resultaten verbeterden. Dit werd door Dr. Kuypers toegelicht aan de hand van de Ca²⁺ bepaling. Ook stonden de sprekers stil bij de plannen van de SKML organisatie t.a.v. toekomstige Combi enquêtes. Dr. Cobbaert toonde met vele resultaten aan hoe groot het effect was van een goede commuteerbaarheid op tal van bepalingen. Deze resultaten zullen nog worden gepubliceerd.

Symposium 10: Semen

Thema: geharmoniseerd zaad, beter zaad? Het semenonderzoek is belangrijk bij fertiliteitstoornissen. 20 jaar geleden was er een grote inter-lab variatie; tevens waren de analyses onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd. Op basis hiervan evolueerde een nieuw soort semenonderzoek. Dr. A. Wetzels liet zijn licht schijnen op 20 jaar standaardisatie van de semenanalyse. De rondzendingen hadden een harmoniserend effect op de gerapporteerde waarden voor concentratie, morfologie en motiliteit. De resultaten van het onderzoek moeten worden geïnterpreteerd naar de kliniek; hiervoor zijn richtlijnen ontwikkeld, niet alleen vanuit ons land maar ook vanuit WHO 2010. Dit werd behandeld door Dr. F. van der Horst.

Symposium 11: Infectieziekten serologie

Thema: Harmonisatie in de serologie. Serologische diagnostiek omvat kwalitatieve en soms semikwantitatieve IgM en IgG metingen. Referentiemethodes en referentiemonsters zijn volgens Dr. A. Vossen zelden beschikbaar, daarnaast zijn er voor dezelfde analyte vele bepalingmethoden beschikbaar. Dit bemoeilijkt het gebruik t.b.v. de kliniek. De rondzendingen laten zien hoe de verschillen liggen, kennis hiervan leidde tot adviezen de serologische diagnostiek te verbeteren. De resultaten m.b.t. de diagnose van Q-koorts met drie verschillende methodes zoals toegelicht door Dr. M. Herremans gaven aardig wat inzicht in de diagnostische problemen. Tot slot besprak Dr. B. Meijer de serologie van kinkhoest.

Symposium 12: Hematologie

Thema: de kwaliteit van de kwalitatieve bepaling. De sectie hematologie coördineert een vijftal, voornamelijk kwalitatieve, rondzendingen. Het kwalitatieve aspect beperkt de interpretatie van de resultaten en bemoeilijkt de klinische informatie. In deze sectie werd door A. van den Bos de erythrocytenserologie besproken welke 24/7 beschikbaar moet zijn en dus door alle dienstdoende analisten gekend moet zijn. Dit vraagt veel aandacht voor bijscholing. Dr. C. Barneveld besprak de enquête-resultaten betreffende hemoglobinoopathiën. In de loop van de tijd heeft de enquête een ingrijpende transformatie ondergaan om zowel kennis als kunde op dit terrein te kunnen beoordelen. De diagnostiek van heparine geïnduceerde trombocytopenie werd besproken door

Dr. L. Porcelijn. Welke rol spelen de anti-trombocyt antistoffen hierbij en hoe beïnvloeden ze de uitkomst van de assay; welke klinische impact kan dit hebben? Dr. W. van Gelder besprak ten slotte de kwaliteit van de bloedcelmorfologiemetingen. Vooral de ervaring van de medewerkers is cruciaal.

Symposium 13: Immunologische celdiagnostiek

Thema: harmonisering van de flowcytometrische bepalingen.

Flowcytometrische bepalingen geschieden voor leukemie- en lymfoom immuunfenotypering, PNH diagnostiek, de bepaling van CD34+, de analyse van lymfocytensubpopulaties in bloed en in BAL, en HLA-27 positiviteit. Voor de bepaling van leukemie en lymfoom lopen al 25 jaar rondzendingen. Volgens Dr. R. Brooimans en Dr. F. Preijers is in die tijd met deze complexe bepaling zeer veel ervaring opgedaan wat betreft standaardisatie, educatie en het formuleren van richtlijnen. De rondzendingen voor PNH diagnostiek zijn pas van recente datum, Ing. H. Wind besprak de eerste resultaten van deze rondzending, die erop gericht was een kloon van afwijkende cellen, passend bij PNH, te identificeren.

Symposium 14: Moleculaire biologie in de klinische chemie

Thema: Harmonisatie van deze bepalingen.

Dr. B. Hepkema licht toe dat er in Europa al veel enquêtes zijn zoals de CCKL, DVN, Europ Fed of Immunogenetics, JACIE, het Joint Accreditation Committee, Europ Fed of Immunogenetics. Een onderdeel van de kwaliteitscontrole is proficiency testing en competentie evaluatie. T.b.v. ziekte associatie studies kan men een enkel allel groep typeren, zoals HLA-B27, tevens moeten er contaminatietesten worden uitgevoerd. Voor transplantatiedoelinden verricht men ook testen op het gebied van HLA subtypes welke relevant zijn bij de ziekte van Bechteref, ankylosing spondylitis ed. In een rondzending op nationaal niveau werd een DNA monster voor de HLA B27 rondgestuurd; 2 deelnemers hadden geen resultaat; 6 deelnemers scoorden een negatief resultaat en 20 deelnemers scoorden een positief resultaat, terwijl de consensus positief bleek. Echter verder onderzoek leerde dat het preparaat toch geen goede referentie was; het was negatief voor HLA B27. Dit heeft geleid tot een nieuwe indeling van subtypen welke vermeld staat in www.ebi.ac.uk/imgt.

De klankbordgroep moleculaire diagnostiek startte in 1995 met een externe QC rondzending. In 2001 was er een integratie met de SKML; in 2001-2006 stuurde men volbloed monsters rond en vanaf 2007 stuurde men DNA monsters rond. Naast harmonisatie op landelijk niveau participeerden de moleculaire labs onder SKML vlag ook aan Europese rondzendingen. Inherent aan deze rondzendingen is de educatie van de deelnemers. Dr. R. Maatman ging in op de betekenis van deze Europese initiatieven: Equal en Spidia. Zo blijken de diverse labs een groot aantal verschillende methodes voor de isolatie van DNA te gebruiken. De resultaten van het Equal programma zijn gepubliceerd (4). Duidelijk is dat er nog veel mis is met deze analyses. Vandaar dat er een nieuw programma kwam dat veel strengere eisen stelt, echter ook heel veel administratie. O.a. moet men

nu opgeven: de details over opslag monsters (biobank?), details van de monsterbewerking, stabiliteit. Daarnaast worden de monsters nu zodanig aangeleverd dat ze geschikt zijn voor opslag in biobanken. Het blijkt dat de participatie vooral vanuit Italië hoog is.

Dr. Maatman sloot af met aandacht te vragen voor Biobanken. Dit zijn verzamelingen van humaan materiaal zoals het BBMRI netwerk. Ze zijn aangelegd ter vergroting biologisch, biomedische en genetisch inzicht in ziekten met als ultiem doel persoonsgerichte medische zorg te verbeteren. Het functioneren van dergelijke banken dient te geschieden onder strenge ethische en wettelijke eisen.

Discussie

Dit symposium was leerzaam en voor de vele bezoekers zeker activerend om door te gaan op de ingeslagen weg. Omdat er zo veel verschillende laboratoriumdisciplines acte de présence gaven was er ruim gelegenheid tot kruisbestuiving. Dit vraagt zeker om herhaling en inderdaad, het plan is nu dit symposium over twee jaar te herhalen.

Het begrip harmonisatie bleek door de verschillende sprekers verschillend te worden uitgelegd. Sommigen haalden zelfs Van Dale erbij, anderen die actief waren in de kwaliteitsbewaking van de routine klinische chemie gebruikten de meest specialistische definitie: de cijfers die men scoort in biologisch betrouwbaar materiaal (dit zal meestal dus hetzelfde materiaal zijn als men dagelijks van de patiënten verkrijgt) worden vergeleken met die verkregen met een betrouwbare referentiemethode. Dit heet 'trueness verificatie' en de referentiewaarde is de 'true value'.

Een aantal disciplines werkt vooral met (semi)kwantitatieve bepalingen. Ze leken problemen te hebben het begrip harmonisatie goed in te vullen. Dit is begrijpelijk omdat bij hen de precisie niet goed in cijfers is uit te drukken. Zij leggen het begrip harmonisatie daarom anders moet uit dan bij de routine klinische chemie. Hier werd veelal de omschrijving vanuit Van Dale gebruikt, met foto's van de medewerkers als aanduiding dat teamwerk heel belangrijk is. Inderdaad moet onderstreept worden dat de expertise van de medewerkers essentieel is welke door periodiek onderwijs op peil dient te worden gebracht en gehouden.

Referenties

1. Thienpont LM. Accuracy in clinical chemistry-who will kiss Sleeping Beauty awake. *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46: 1220-1222.
2. Miller WG, Myers GL, Gantzer ML, Kahn SE, Schönbrunner EK, Thienpoint LM, Bunk DM, et al. Roadmap for harmonization of clinical laboratory measurement procedures. *Clin Chem.* 2011; 57: 1108-1117.
3. Delanghe JR, Cobbaert C, Galteau MM, Harmoinen A, Jansen R, Kruse R, Laitinen P, et al. Trueness verification of actual creatinine assays in the European market demonstrates a disappointing variability that needs substantial improvement. An international study in the framework of the EC4 creatinine standardization working group. *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46: 1319-1325.
4. Orlando C, Verderio P, Maatman R, Danneberg J, Ramsden S, Neumaier M, et al. EQUAL-qual: a European program for external quality assessment of genomic DNA extraction and PCR amplification. *Clin Chem.* 2007; 53: 1349-1357.