

Metrologische traceerbaarheid van testresultaten – knelpuntenanalyse

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS Projectnummer: 49596807)



Colofon

KNELPUNTENANALYSE METROLOGISCHE TRACEERBAARHEID

© 2020

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Catharijnesingel 49A, 3511 GC Utrecht

030 2328623

buro@nvkc.nl

<https://www.nvkc.nl/>

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de NVKC. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de NVKC aanvragen. Adres en e-mail: zie boven.

Inhoudsopgave

Algemene Inleiding.....	3
Aanleiding voor het uitvoeren van de knelpuntenanalyse	4
Doel van de knelpuntenanalyse	4
Doelgroep van de analyse	4
Verantwoording	4
Leeswijzer	4
Samenstelling van de werkgroep metrologische traceerbaarheid	5
Inbreng patiëntenperspectief	5
Werkwijze.....	5
Hoofdstuk 1. Regelgeving rond traceerbaarheid	7
1.1 Nieuwe regelgeving IVDR, ISO 17511 en andere normen.....	7
1.2 Regelgeving en traceerbaarheid	8
1.3 Op welke metingen heeft traceerbaarheid betrekking?	9
1.4 Rol van de Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine.....	10
Hoofdstuk 2. Beschrijving van de traceerbaarheidsketen volgens ISO 17511.....	10
Hoofdstuk 3. Knelpunten traceerbaarheid	16
3.1 Uitgangpunten.....	16
3.2 Algemeen.....	17
3.3 Hogere standaarden en referentiemethoden.....	18
3.4 Producenten.....	18
3.5 Eindgebruikers.....	20
3.6 Regelgeving en borging	21
Bespreking en conclusies	23
Bijlage I. Voorbeelden metrologische traceerbaarheid.....	33
Bijlage IIa. Systematische verschillen tussen bepalingsmethoden.....	34
Bijlage IIb. SKML tussen methode verschillen.....	35
Bijlage III. Overzicht documentatie traceerbaarheid producenten.....	37

Algemene Inleiding

Metrologische traceerbaarheid raakt de basis van de kwaliteit van bepalingen en is cruciaal voor harmonisatie naar referentiemethoden en standaarden. Traceerbaarheid wordt gedefinieerd als: 'property of the result of a measurement or the value of a standard whereby it can be related to stated references, usually national or international standards, through an unbroken chain of comparisons all having stated uncertainties' (JCTLM VIM).

Het uiteindelijke doel van traceerbaarheid is, dat verschillende meetmethoden een equivalent resultaat opleveren. Dit SKMS-project voorziet in een knelpuntenanalyse met betrekking tot de juiste toepassing van de principes van metrologische traceerbaarheid. De voorliggende vraag is: welke belemmeringen zijn er die een optimale toepassing van deze principes in de weg staan? Zijn er belemmeringen om de nieuwe regelgeving toe te passen? Wanneer deze belemmeringen duidelijk zijn, zal dit naar verwachting richting geven aan praktische oplossingen, bijvoorbeeld dat laboratoria een optimale bepalingmethode toepassen, of dat producenten productverbetering bewerkstelligen.

Documentatie van metrologische traceerbaarheid heeft tot doel verschillen tussen testuitslagen als gevolg van verschillen in metrologische traceerbaarheid transparant en zo herkenbaar te maken en zo onbedoelde verschillen tussen testuitslagen terug te dringen en daarmee systematische fouten en daarmee samenhangende fouten in interpretatie te voorkomen. Richtlijnen en protocollen hebben de medische behandeling van veel voorkomende aandoeningen gestandaardiseerd. Helaas nemen de ontwikkelaars van deze richtlijnen te vaak aan dat testresultaten tussen laboratoria vergelijkbaar zijn, of dat door eenvoudige ICT ingrepen kunnen worden. Medische richtlijnen bevatten zelden informatie over de bepalingmethode van tests die van centraal belang zijn in het diagnostische beslissingsproces (Aakre 2013). Zo hanteren richtlijnen vaak specifieke beslisgrenzen, zonder enige verwijzing naar meetmethode of standaardisatie.

Voorbeelden waarbij standaardisatie en traceerbaarheid nu goed zijn geregeld zijn bijvoorbeeld HbA1c, cholesterol en kreatinine (Armbruster 2016). Echter wanneer er een systematische afwijking bestaat, blijken de effecten op populatieniveau steeds groot te zijn. Zo evalueerden Kroll et al. (1988) de gevolgen van bias van vijf verschillende bepalingmethoden op het aantal patiënten dat gediagnostiseerd wordt met hypercholesterolemie. De populatie met een verhoogd risico nam met 48% toe bij methoden met een positieve bias, en nam met 54% af bij methoden met een negatieve bias. Een systematische afwijking in calcium kan aantoonbaar leiden tot extra kosten voor de behandeling per patiënt, en deze nemen toe met toenemende bias (NIST 2004). Twee gestandaardiseerde bepalingmethoden voor HbA1c lieten een systematisch verschil zien van 6,5%. Dit leidde tot een verschil van 18.9% in patiënten met een HbA1c <7,4%, een behandelgoal maar ook een waarde die dient als kwaliteitsindicator van de behandeling (Twomey 2008).

Reynolds et al. evalueerden het effect van de eGFR schatting op de diagnostische klasse-indeling van patiënten met chronische nierschade. Afhankelijk van de wijze van berekening kunnen er aanzienlijke

systematische verschillen optreden in de indeling van patiënten in de gradering van nierfalen (Reynolds 2007).

Aanleiding voor het uitvoeren van de knelpuntenanalyse

Uitwisselbaarheid van medische testuitslagen is van belang, en een blijvend streven van klinische laboratoria. Vooral op basis van externe kwaliteitscontrole blijken er significante verschillen te bestaan tussen methoden. Nieuwe regelgeving op Europees niveau maakt dit onderwerp extra actueel.

Doel van de knelpuntenanalyse

Metrologische traceerbaarheid is van centraal belang voor standaardisatie en vergelijkbaarheid van testresultaten tussen methoden en laboratoria. Hoewel van veel testen referentiemethoden en materialen beschikbaar zijn, bestaan er nog steeds systematische verschillen tussen bepalingmethoden. Deze analyse beoogt de knelpunten te benoemen zodat richting kan worden gegeven aan het beleid met betrekking tot traceerbaarheid, mede met het oog op de nieuwe regelgeving IVDR.

Doelgroep van de analyse

Deze knelpuntenanalyse is met name bedoeld voor toepassing in de klinische chemie, aangezien in dat vakgebied de meeste analyses worden uitgevoerd waarbij de principes van traceerbaarheid van toepassing zijn. De uitkomsten zijn echter ook nuttig zijn voor andere disciplines binnen de medische laboratoria, zoals klinische farmacie, medische microbiologie, medische immunologie, enz. Daarnaast is de analyse van betekenis voor producenten van diagnostische tests.

Verantwoording

Leeswijzer

Onderstaande knelpuntenanalyse wordt na goedkeuring de het bestuur conform het reglement van de NVKC gepubliceerd op de website van de vereniging (www.nvkc.nl). Een samenvatting wordt gepubliceerd in het wetenschappelijke blad van de vereniging.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Autorisatie

april 2020

De knelpuntenanalyse zal ter autorisatie worden voorgelegd aan het cluster kwaliteit en het bestuur van de NVKC.

Algemene gegevens

De ontwikkeling van dit document werd ondersteund door een kwaliteitsmedewerker van de NVKC en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Samenstelling van de werkgroep metrologische traceerbaarheid

Voor het ontwikkelen van de knelpuntenanalyse is in 2017 een werkgroep ingesteld. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Dr. drs. W.P. (Wytze) Oosterhuis, arts klinische chemie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen/Sittard-Geleen (voorzitter)
- Dr. N.J.A. (Nadine) Mattheij, klinisch chemicus (i.o.), Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen/Sittard-Geleen (secretaris)
- Dr. W.P.H.G. (Wilhelmine) Verboeket-van de Venne, wetenschappelijk onderzoeker klinische chemie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen / kwaliteitsmedewerker NVKC
- Prof. Dr. C.M. (Christa) Cobbaert, klinisch chemicus, LUMC, Leiden
- Dr. Ir. E.A.E. (Eline) van der Hagen, klinisch chemicus, Streeziekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk
- Dr. L.M. (Linda) Henricks, klinisch chemicus i.o., LUMC, Leiden
- Prof. Dr. M.H.M. (Marc) Thelen, klinisch chemicus, Amphia Ziekenhuis, Breda
- Dr. C.W. (Cas) Weykamp (corresponderend lid), chemicus, Streeziekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk

Inbreng patiëntenperspectief

Het onderwerp heeft vooral een technisch inhoudelijk karakter en is daarom alleen in afgeleide vorm voor patiënten van belang. Vertegenwoordigers van patiëntenvereniging zijn wel uitgenodigd voor de invitational conference.

Werkwijze

De werkgroep is gestart in september 2017. Er is onderzoek gedaan naar de documentatie van metrologische traceerbaarheid van (een steekproef van) routinebepalingen. Met aantoonbare verschillen in externe kwaliteitscontrole programma's is onderbouwd dat metrologische

april 2020

traceerbaarheid niet optimaal is ingevoerd. Deze gegevens zijn verwerkt in het eindrapport. Op 2 april 2019 is een invitational conference gehouden waarbij voorlopige knelpunten op basis van een eerste rapportage met stakeholders werden besproken.

De resultaten zijn uitgewerkt tot een knelpuntenanalyse en bewerkt voor een wetenschappelijke publicatie.

Hoofdstuk 1. Regelgeving rond traceerbaarheid

Metrologische traceerbaarheid staat sterk in de aandacht, en verschillende richtlijnen en normen die op traceerbaarheid betrekking hebben zijn herzien of worden op korte termijn aangepast. Belangrijke Europese regelgeving die geldt voor onderzoeksmethoden voor in vitro medische diagnostiek is de Directive In Vitro Devices (IVDs) 98/79/EC. IVDs zijn volgens deze Europese regelgeving alle onderzoeksmiddelen (devices) zoals een reagens, kalibrator, controlemateriaal, meetinstrument of samengesteld meetsysteem bedoeld voor in vitro bepalingen uit humaan materiaal.

1.1 Nieuwe regelgeving IVDR, ISO 17511 en andere normen

Per 25 mei 2017 is nieuwe regelgeving voor IVDs in de EU aangenomen, met een overgangperiode van precies vijf jaar. Deze EU verordening (Regulation (EU) 2017/746) krijgt per 26 mei 2022 kracht van wet in de gehele EU (hier aangeduid als IVDR). Momenteel geldt dus tot mei 2022 nog de bestaande Directive 98/79/EC, ook wel als IVDD aangeduid. Overigens is voor Medical Devices ook nieuwe regelgeving aangenomen: Regulation (EU) 2017/745. Deze treedt al in 2020 in werking en vervangt Directive 93/42/EEC. Hoewel men deze regelgeving eerst onder één noemer wilde brengen, zijn het toch aparte documenten geworden (Boumans 2016). Merk op dat een *Directive* een Europese regelgeving is die moet worden opgenomen in nationale wetgeving, terwijl een *Regulation* een verordening betreft die direct in de gehele EU kracht van wet heeft. Dit geeft ook het strengere karakter aan van de nieuwe regelgeving.

Zowel de nieuwe IVD regelgeving als deze ISO 17511 norm zal veel meer eisen stellen aan producenten. Het is echter nog de vraag hoe dit zich zal vertalen naar het werkveld, waar ontwikkelingen mogelijk zullen achterblijven zonder druk vanuit de gebruikers.

De ISO norm 17511 heeft als titel: "In vitro diagnostic medical devices –requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples". Deze norm is recent herzien (ISO 17511:2020).

Standaarden zoals Europese Standaarden (EN, vaak tevens ISO) worden ontwikkeld onder mandaat verleent aan het Comité Européen de Normalisation (CEN) door de Europese Commissie om te voorzien in een hulpmiddel om te voldoen aan de "Essential Requirements of Directive 98/79/EC".

Net als de Europese regelgeving geldt voor de nieuwe ISO norm een overgangperiode, in dit geval van 3 jaar. Waar voorgaande norm ISO 17511:2003 vooral een educatief uitgangspunt had, zal de nieuwe norm een strikter karakter hebben. In deze notitie zal deze herziene versie van ISO 17511:2020 als uitgangspunt worden genomen.

Toezicht en het verlenen van de CE-markering wordt uitgevoerd door een “notified body” van een aangewezen instantie. Deze certificerende instanties zijn geaccrediteerd onder ISO 17021, toegekend door de Raad voor Accreditatie. Zij moeten o.a. toezien op de herleidbaarheid bij CE-gemarkeerde producten conform ISO 17511.

1.2 Regelgeving en traceerbaarheid

De herziene versie van de ISO norm vereist dat 'a result of measurement in a patient sample should be traceable along a cascade of measurement procedures and calibrators/reference materials of increasing metrological order up to the highest level represented by the definition of the measurand in SI units' (zie figuur 1).

Alle diagnostica die na 2022 binnen de EU op de markt worden gebracht, moeten voorzien zijn van CE markering. Dit wordt alleen verleend als voldaan is aan de voorwaarden zoals beschreven in de IVDR.

Metrologische traceerbaarheid komt op verschillende plaatsen in de IVDR aan de orde. De IVDR schrijft voor dat de prestatie-karakteristieken van een test worden beschreven, waaronder de metrologische traceerbaarheid van toegekende waarden (Art. 29.2).

In het kader van hun aanwijzing voeren de EU-referentielaboratoria, indien nodig, de verschillende taken uit. Hiertoe behoort ook het verstrekken van aanbevelingen over geschikte referentiematerialen en referentiemeetprocedures van een hogere metrologische orde; (Art 100.2). Dit wordt elders in detail beschreven: “Indien de prestaties van de hulpmiddelen afhangen van het gebruik van kalibratoren en/of controlemateriaal, moet de metrologische herleidbaarheid van de aan de kalibratoren en/of het controlemateriaal toegekende waarden worden gewaarborgd via geschikte referentiemeetprocedures en/of geschikte referentiematerialen van een hogere metrologische orde. Indien beschikbaar moet de metrologische herleidbaarheid van de aan kalibratoren en controlemateriaal toegekende waarden naar gecertificeerde referentiematerialen of referentiemeetprocedures worden verzekerd. (IVDR Bijlage I 9.3).

Andere plaatsen in de IVDR waar traceerbaarheid wordt genoemd zijn:

- De bijsluiter moet de volgende informatie bevatten: de metrologische herleidbaarheid van de aan de kalibratoren en controlemateriaal toegekende waarden, met inbegrip van de identificatie van de toegepaste referentiematerialen en/of de referentiemeetprocedures van een hogere orde, en informatie met betrekking tot de maximale (zelfbepaalde) variatie tussen partijen, vergezeld van relevante cijfers en meeteenheden; (IVDR Bijlage I 20.4.1).

- Technische documentatie moet het volgende beschrijven: metrologische herleidbaarheid van de aan de kalibratoren en controlemateriaal toegekende waarden (IVDR Bijlage II Technische Documentatie 6.1.2.4.).

- Traceerbaarheid is ook onderdeel van de prestatie-evaluatie studies: een identificatie van gecertificeerde referentiematerialen of referentiemeetprocedures ten behoeve van de metrologische herleidbaarheid; (IVDR Bijlage XIII, deel A, 1.1, 2.3.2., e).

Wat betreft de borging van de kwaliteit van IVDs wordt onder meer een post-market surveillance beschreven (Overwegingen art. 75, art. 78). Iedere statistisch significante toename van verwachte onjuiste resultaten die tot onaanvaardbare risico's zou kunnen leiden, moeten aan de bevoegde autoriteiten worden gemeld (Overwegingen art. 82, art. 83). Bij inbreuk op voorschriften moet voorzien zijn in doeltreffende sancties (Overweging 87).

Art. 92 Met het oog op veiligheid en effectiviteit van IVDs moet de producent, als er sprake is van een afwijking zonder dat er een onaanvaardbaar risico bestaat, binnen een redelijke termijn een einde maken aan de vastgestelde non-conformiteit. Als dat niet gebeurt, kan het product van de markt gehaald worden (Art. 92.2). De lidstaten wijzen een bevoegde autoriteit aan die verantwoordelijk is voor de uitvoering van de IVDR (art. 96).

1.3 Op welke metingen heeft traceerbaarheid betrekking?

In de meeste gevallen heeft traceerbaarheid betrekking op standaarden toegepast bij chemische bepalingen, waarbij de standaard een vastgestelde hoeveelheid analyt bevat. Er zijn echter ook andere vormen van traceerbaarheid. Volgens ISO 15189 (5.3.1.4) moet het laboratorium beschikken over een gedocumenteerde procedure voor de kalibratie van apparatuur die direct de onderzoeksresultaten kan beïnvloeden. Volgens de Raad voor Accreditatie moet het laboratorium onderbouwen voor welke apparatuur dit geldt. Als voorbeelden worden genoemd: pipetten, balansen, thermokoppels en dergelijke, waarvoor goed uitgewerkte kalibratieprocedures bestaan (EN 45501, ISO 8655). Het betreft ook processen waarbij "de grenzen van het proces kritiek zijn voor het uiteindelijk presteren van het product en voor het voldoen aan gespecificeerde eisen" (RvA T018). De metrologische traceerbaarheid van de kalibratie van deze kritieke apparatuur moet kunnen worden aangetoond (RvA-T046). Met name bij PCR-bepalingen is de temperatuurinstelling van cruciale betekenis. Ook hier moet sprake zijn van traceerbaarheid van de temperatuur kalibratie naar hogere standaarden (Span 2017). (Zie ook RvA T018: bijlage 1: toelichting op niet volledig herleidbare kalibratie).

Men kan hierbij aanvoeren, dat de reguliere kwaliteitscontrole (inclusief externe kwaliteitscontrole) hier in de meeste gevallen voorziet in het borgen van deze processen, aangezien relevante afwijkingen in kritische onderdelen van het proces direct de meetresultaten zullen beïnvloeden.

1.4 Rol van de Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine

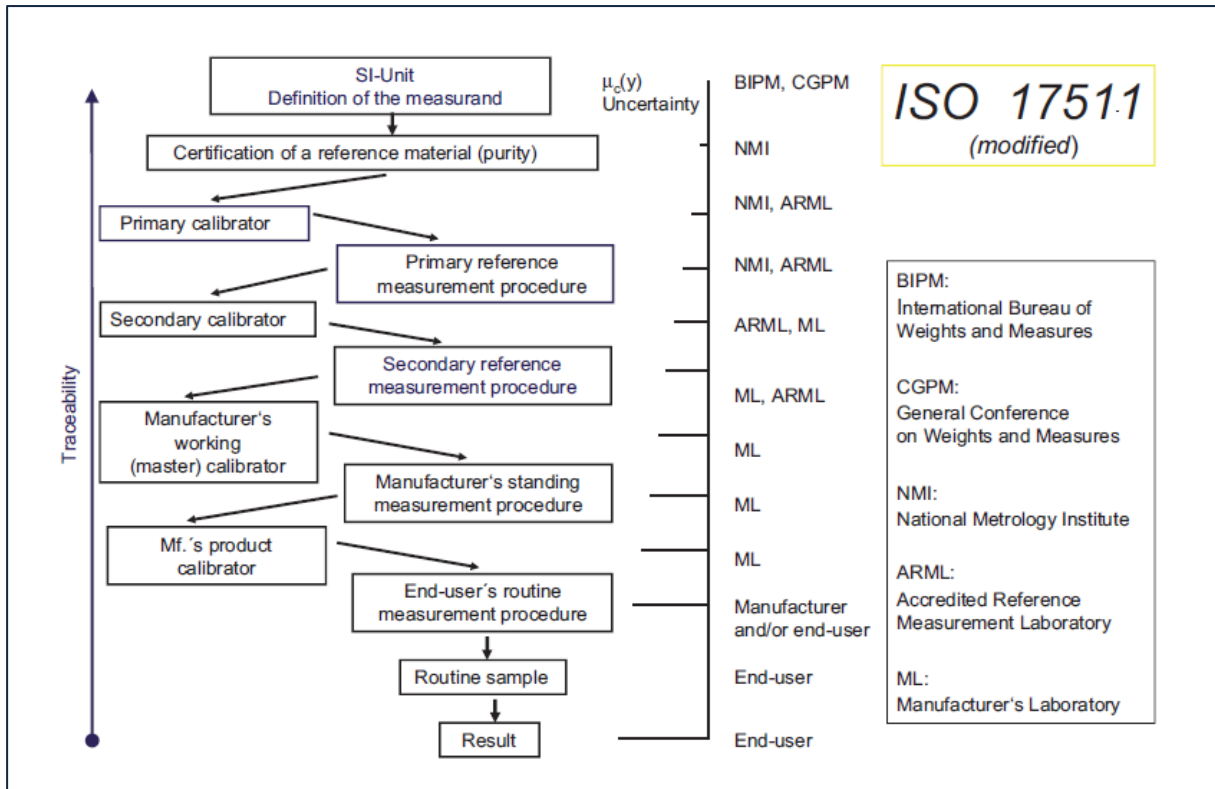
De Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) is een internationale commissie die in 2002 werd ingesteld door het Bureau International des Poids et Mesures, de IFCC en de International Laboratory Accreditation Cooperation (Greenberg 2014). Het bracht drie hoofdzaken voor traceerbaarheid tot stand: referentiemethoden, referentie materialen en netwerken van referentielaboratoria.

JCTLM onderhoudt een bestand voor deze drie onderdelen. Deze gegevens zijn algemeen toegankelijk via de website van het Internationale Bureau of Weights and Measures (BIPM) (Armbruster 2016). Het doel van JCTLM is de standaardisatie van laboratoriumresultaten bepaald met verschillende methoden om juiste medische besluitvorming te verzekeren (Braga 2014). De verschillende onderdelen van een referentiemethode zijn:

1. Een eenduidige definitie van de analyt;
2. Een meetmethode die specifiek deze analyt meet;
3. Primair en secundair referentiemateriaal;
4. Referentielaboratoria voor ontwikkelen en uitvoeren van de referentiemethode.

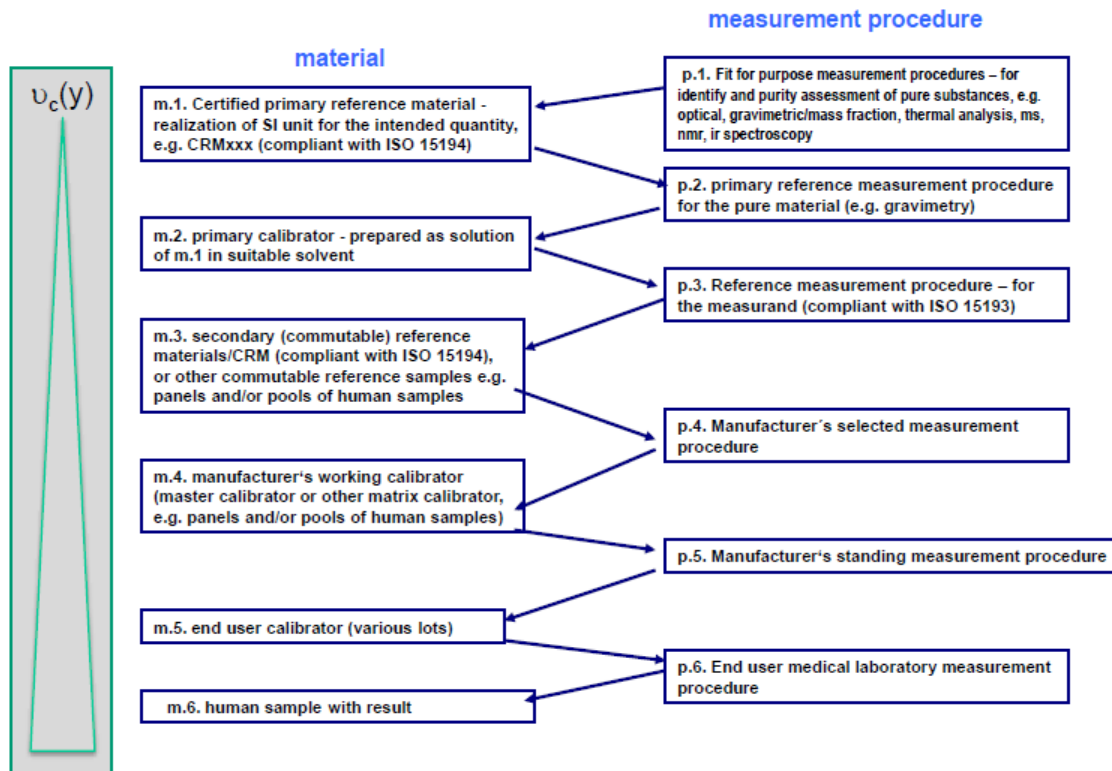
Hoofdstuk 2. Beschrijving van de traceerbaarheidsketen volgens ISO 17511

Een volledige traceerbaarheidsketen (fig.1,2) is alleen mogelijk voor analyten die goed gedefinieerd zijn, waarvoor een zuivere primaire standaard bestaat en een referentiemethode, en waarbij sprake is van commuteerbaarheid van het matrix-gebaseerde referentiemateriaal. Voor commuteerbaarheid wordt de volgende definitie gehanteerd (CLSI C53-P): "The equivalence of the mathematical relationships among the results of different measurement procedures for a reference material and for representative samples of the type intended to be measured." Met andere woorden: de referentiemethode en de meetmethoden lager in de keten moeten voor referentiemateriaal en voor humaan materiaal vergelijkbare resultaten geven. Acceptatiegrenzen wat betreft vergelijkbaarheid van resultaten (*limits for equivalence of reported values*) moeten van tevoren worden vastgesteld (Miller 2018). Wat precies onder vergelijkbaar wordt verstaan, is echter niet altijd eenduidig gedefinieerd, al worden in de EP-15 richtlijn wel procedures beschreven voor equivalentie van methoden.



Figuur 1 Schema van de traceerbaarheidsketen met verantwoordelijke partijen. Primaire standaard: in pure vorm opgelost in waterige matrix. Secundaire standaard: in humane matrix (plasma, serum) (zie ISO 17511).

De ISO 17511 norm beschrijft een hiërarchie van 6 verschillende situaties, waarbij in verschillende mate analyt, referentiemateriaal en referentiemethoden gedefinieerd en/of beschikbaar zijn (zie fig.2):



Figuur 2 Schema met referentiemateriaal, referentiemethoden en toenemende meetonzekerheid in deze keten. M: referentiemateriaal; p: meetprocedure; $v_c(y)$ =meetonzekerheid die in de keten toeneemt. (Zie ISO 17511 5.1.1 e.v.). Een fabrikant van een IVD-methode kan twee meetmethodes hanteren voor een bepaald meetinstrument. De geselecteerde meetprocedure (p4) wordt gebruikt om kwantitatieve waarden toe te wijzen aan masterkalibrators (m4), terwijl de procedure voor routinematig toegepaste metingen (p5) wordt gebruikt om waarden toe te kennen aan de kalibratoren (m5) voor commerciële producten.

1. Volledige herleidbaarheid naar referentiemateriaal, beschikbaarheid van een referentiemethode (bijv. glucose, cholesterol);

Hierbij worden de volgende opmerkingen gemaakt:

- De primaire referentie meetprocedures (p.1) zijn niet gekalibreerd met standaarden die de analyt bevatten, en er worden andere eigenschappen gemeten welke typische karakteristieken zijn voor het analyt (e.g. UV absorptie, IR spectrum; voltage; impedantie, etc.). (B note 2)
- Het primaire referentiemateriaal (m.1) heeft gewoonlijk een zeer hoge en stabiele zuiverheid, met een fysisch-chemisch goed gedefinieerde analyt en gaat vergezeld van een certificaat (*certified reference material*, CRM). (C note 1)

Voorbeeld: Cholesterol standaard SRM 911b1 van het National Institute of Standards and Technology (NIST, Gaithersburg, MD, US); massa fractie $0,998 \pm 0,001$ (± 2 SD).

- Een primaire kalibrator (m.2) krijgt een toegekende waarde door middel van een primaire referentie-meetmethode (p.2); meestal een gravimetrische methode, gevolgd door een volumetrische verdunning.
Voorbeeld: Cortisol in plasma. Het primaire referentiemateriaal met bekende zuiverheid, NIST SRM 9211, is bereid voor gebruik als primaire kalibrator via gravimetrie en volumetrische verdunning, gevolgd door controle op onzuiverheden met verschillende chemische methoden.(D)
- Een geschikte referentiemethode (p.3) zal worden toegepast om een waarde toe te kennen aan de secundaire kalibrator in een complexe matrix (m.3). Zulke secundaire kalibratoren kunnen een matrix hebben die lijkt op monsters van menselijke oorsprong die in het laboratorium worden gemeten, om de waarschijnlijkheid te verhogen dat de kalibrator commuteerbaar zal zijn met de meetmethode.
Voorbeeld: NIST SRM 967a1, kreatinine in ingevroren humaan serum, gecertificeerde waarden van 0.0749 mmol/l en 0.3427 mmol/l. De gecertificeerde concentratiewaarden zijn gebaseerd op isotoop-dilutie LC/MS.
- De door de producent geselecteerde meetmethode (P.4) is een meetsysteem dat gekalibreerd is met een of meer (commuteerbare) kalibratoren of referentie materialen (m.3).
Voorbeeld: voor de concentratie van cortisol in plasma, kan isotoop dilution-GC/MS verkozen worden als meetmethode. De meetprocedure van de producent kan echter ook gebaseerd zijn op dezelfde methode als de methode van de eindgebruiker, maar uitgevoerd onder nauwkeurig gecontroleerde condities.
- De routine-kalibrator van de producent [m.4] moet een waarde toegekend krijgen op basis van de geselecteerde procedure van de producent [p.4], of (afhankelijk van overwegingen m.b.t. commuteerbaarheid), op basis van de referentiemethode [p.3]. De kalibrator moet aantoonbaar commuteerbaar zijn wat betreft de geselecteerde meetmethode [p.4] en de te kalibreren meetmethode [p.5], of met de referentiemethode [p.3] en de routine methode van de producent [p.5], in het geval dat de tussenstappen m.3 en p.4 weggelaten kunnen worden.

2. Beschikbaarheid van een referentiemethode, maar geen primaire kalibrator.

In het geval van enzymen (de measurand is de catalytische concentratie in humaan lichaamsvloeistof) is er geen gecertificeerd primair referentie materiaal beschikbaar. Als gevolg daarvan zijn de onderdelen m.1, p.2 en m.2 niet beschikbaar.

De primaire referentiemethode van hogere orde welke de measurand definieert [p.3] is uitgevoerd met een meetsysteem dat gekalibreerd is volgens correcte primaire referentiemethoden [p.1] (zoals gravimetrie, thermometrie, volumetrie, spectrofotometrie, potentiometrie).

Voor een measurand dat bestaat uit de catalytische concentratie van een enzym, is de primaire referentiemethode [p.3] een integraal onderdeel van de definitie van het measurand. Daarom moet de referentiemethode [p.3] in voldoende detail beschreven zijn zodat de meting gereproduceerd kan worden.

Voorbeeld: 'Kreatine kinase gemeten via de omzettingssnelheid van NADP+ volgens de IFCC referentiemethode' [Schumann 2002].

De primaire meetmethode [p.3] wordt toegepast om een waarde toe te kennen aan het secundaire referentiemateriaal [m.3.] dat een complexe matrix heeft.

Voorbeeld: Referentiemateriaal ERM-AD457/IFCC is gecertificeerd voor de concentratie van de catalytische activiteit van aspartate aminotransferase en opgenomen in de lijst van de JCTLM. Commuteerbaarheidsstudies (Toussaint 2010) lieten zien dat dit materiaal equivalent was aan humaan serum.

De meetmethode van de producent [p.4] wordt gekalibreerd met de secundaire kalibrator [m.3] inclusief de meetonzekerheid.

De kalibrator [m.4] van de producent heeft een waarde die is toegekend op basis van de door de producent geselecteerde methode. Deze kalibratoren worden soms de masterkalibrator genoemd (*manufacturer's master kalibrator* of *in-house kalibrator*). De kalibrator m.4 heeft een aangetoonde commuteerbaarheid wat betreft de door de producent geselecteerde meetmethode en de daarop volgende methode [p.5].

De standaard meetmethode van de producent [p.5] definieert een meetmethode die gekalibreerd is met één of meer kalibratoren [m.4] of kalibratoren van een hogere orde.

De kalibrator gebruikt door de eindgebruiker [m.5] heeft een waarde die wordt toegekend op basis van de staande meetmethode van de producent [p.5].

De meetmethode van de eindgebruiker [p.6] beschrijft een meetsysteem dat gekalibreerd is met één of meer kalibratoren van de eindgebruiker. Deze meetmethode is de laatste stap in de hiërarchie van kalibratie van deze measurand en is bedoeld voor humane monsters en voor het genereren van uiteindelijke meetwaarden [m.6].

Andere mogelijkheden van traceerbaarheid zoals beschreven in ISO 17511:

3. Beschikbaarheid van een referentiemethode, maar het measurand wordt bepaald door de referentiemethode zelf (maar niet door een onafhankelijke methode) (bijv. HbA1c).

4. Measurands waarvoor een gecertificeerd referentiemateriaal of een internationaal geaccepteerde kalibrator (met een consensus-gebaseerd protocol voor waarde toekenning) beschikbaar is, maar er is geen referentie meetmethode (bijv. WHO standaarden zoals ferritine).

5. en 6. Measurands waarvoor noch een referentie meetmethode, noch gecertificeerd referentiemateriaal of een internationaal geaccepteerde kalibrator beschikbaar is.

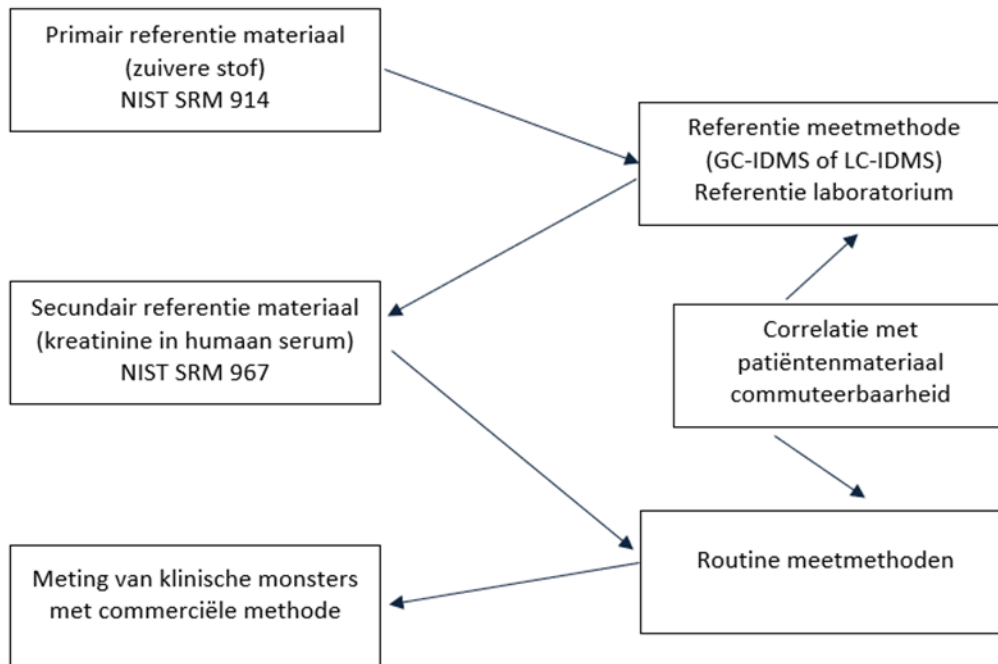
In dit geval [5] wordt er gestandaardiseerd op basis van een consensusprotocol; In geval van [6] geldt voor measurands in een restcategorie. In dit geval zijn er geen eenduidig gedefinieerde referentiemethoden [p.3], geen CRM [m.1] of primaire kalibratoren [m.2], en geen traceerbaarheid naar SI-eenheden. Er is slechts herleidbaarheid naar een door de producent gekozen kalibrator.

2.1 Wat is nodig voor een beoordeling van de traceerbaarheid?

Samenvattend zijn de volgende onderdelen nodig voor een volledige standaardisatie en traceerbaarheid. Ten eerste een goed gedefinieerde, zuivere primaire standaard (m1) en een onafhankelijke meetmethode om de zuiverheid te meten (p1). Het komt voor dat een measurand niet goed is gedefinieerd waardoor standaardisatie lastig is door een per methode andere gevoeligheid voor de verschillende fracties (bijvoorbeeld de verschillende vormen van HCG en IGF1). Daarnaast is er een referentiemethode nodig (p3); deze wordt gekalibreerd met het primaire referentiemateriaal (m2). Hiermee wordt de concentratie van de measurand in kalibrator m3 vastgesteld. Het oplosmedium van m2 en m3 zal vaak verschillend zijn (bijvoorbeeld m2 water en m3 serum) waardoor matrixeffecten kunnen ontstaan als de referentiemethode p3 daarvoor gevoelig is. Het secundaire referentiemateriaal m3 zal vaak de standaard zijn waarnaar door de producent wordt verwezen.

Een van de problemen waardoor er verschillen ontstaan tussen resultaten van verschillende meetmethoden is het gebruik van niet-commuteerbaar referentiemateriaal als kalibrator in de kalibratie hiërarchie (Miller 2018). Herleidbaarheid houdt niet alleen in dat de kalibratie naar een hogere standaard herleidbaar is, maar ook dat matrixeffecten tussen verschillende stappen in de keten zijn uitgesloten. Commuteerbaarheid is een eigenschap die wordt toegekend aan een referentiemateriaal. Het betreft de mate van overeenkomst tussen resultaten van een referentiemateriaal en patiëntenmonsters wanneer gemeten wordt met twee of meer meetmethoden. Een matrixeffect kan in de traceerbaarheidsketen doorwerken als een systematische fout bij metingen van patiëntmateriaal. Bij de controle op commuteerbaarheid worden bepaalde acceptatiegrenzen aangehouden. Deze grenzen houden verband met de invloed van een systematische afwijking op de klinische besluitvorming en mogelijke interpretatiefouten. De JCTLM neemt een nieuw gecertificeerd referentiemateriaal alleen op in de database als een controle op commuteerbaarheid is uitgevoerd. De werkgroep van de IFCC die zich bezighoudt met commuteerbaarheid heeft uitgebreide aanbevelingen gepubliceerd hoe de commuteerbaarheid van referentiemateriaal moet worden vastgesteld (Miller 2018).

Met de gecertificeerde standaard m3 bereidt de producent een eigen masterkalibrator (m4). De meetmethode die wordt gebruikt mag geen matrixeffect geven tussen materiaal m3 en m4. De producent is verantwoordelijk voor levering van een kalibrator aan de eindgebruiker (m5) die wordt geijkt met de standaard m4. De meetmethode (p5) die wordt gebruikt mag opnieuw geen matrixeffect geven tussen materiaal m4 en m5. Zie voor een praktisch voorbeeld van een traceerbaarheidsketen fig.3.



Figuur 3 Schematisch voorbeeld van een traceerbaarheidsketen van kreatinine. De correlatie tussen referentiemethode en routine methode is een controle op de commuteerbaarheid van het referentiemateriaal voor de gebruikte methoden. (Panteghini 2006).

Hoofdstuk 3. Knelpunten traceerbaarheid

3.1 Uitgangspunten

De knelpunten – gezien vanuit de positie van beroepsvereniging en gebruiker - hangen samen met de rol en verantwoordelijkheid van de verschillende betrokken partijen. Deze partijen zijn:

- Producenten van gecertificeerd referentiemateriaal
- Beroepsvereniging (NVKC)
- Producent van de medische test, inclusief de kalibrator
- Organisatie externe kwaliteitscontrole (SKML)
- Eindgebruiker

De producent van gecertificeerd referentiemateriaal levert standaarden die (binnen bepaalde grenzen) commuteerbaar zijn en die een vastgestelde onzekerheid hebben. Het is de verantwoordelijkheid van de producent om te zorgen voor een juiste traceerbaarheid naar een

(beschikbare) hogere standaard. Tevens is het de verantwoordelijkheid van de producent om de commuteerbaarheid van de standaarden te controleren en te waarborgen. Daarnaast moet hiervan verslaglegging plaatsvinden, en deze gegevens (technisch rapport) beschikbaar voor de gebruiker. Kalibratoren moeten op een juiste manier geijkt worden met hogere standaarden, en dit geldt met name ook voor nieuwe lotnummers.

Op basis van de resultaten van externe kwaliteitscontroles kan worden nagegaan of de uitslagen – die herleidbaar zijn naar dezelfde standaard – ook daadwerkelijk vergelijkbaar zijn met elkaar of met een beschikbare referentiemethode. Indien er aanwijzingen zijn dat dit niet het geval is, en er sprake is van klinisch relevante afwijkingen, dan kan actie worden ondernomen.

Door de gebruikers (-vereniging/vertegenwoordiging) kan de juistheid van de traceerbaarheidsclaim gecontroleerd worden door de toegepaste traceerbaarheidsketen zoals toegepast door de producent in detail na te gaan. In theorie moet de claim kloppen, als alle stappen vanaf de hoogste standaard correct zijn uitgevoerd. Welke gegevens precies nodig zijn om dit sluitend te kunnen controleren hangt af van de toegepaste standaarden en referentiemethode(n).

3.2 Algemeen

1. Harmonisatie van meetmethoden kan alleen door standaardisatie.

Laboratoria worden geacht uniforme resultaten te leveren. Zoals blijkt uit gegevens van externe kwaliteitscontrole (zie bijlage 1) is dit niet altijd het geval en zijn er significante verschillen tussen laboratoria, afhankelijk van de toegepaste bepalingmethode (Cobbaert 2012). Gegeven het feit dat patiënten op verschillende locaties behandeling vragen en krijgen, is het doel te komen tot harmonisatie van testresultaten, zodat voor alle locaties dezelfde referentiewaarden en beslisgrenzen gelden. Het gebrek aan standaardisatie is terug te voeren op verschillende oorzaken betreffende beschikbaarheid of toepassing van standaarden, commuteerbaarheid van standaarden, gevoeligheid van meetmethoden voor matrixeffecten en keuze van meetmethoden door laboratoria.

2. Naast traceerbare meetmethoden zijn ook de daarbij horende traceerbare referentiewaarden en beslisgrenzen noodzakelijk.

Alleen als traceerbare referentiewaarden en beslisgrenzen beschikbaar zijn, zal een complete standaardisatie bereikt kunnen worden. Hiermee wordt de ruimte gedicht tussen de productie van traceerbare resultaten en de correcte toepassing ervan in de patiëntenzorg. In 2005 heeft de IFCC een commissie gestart, de Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL), met het

doel traceerbare referentie intervallen te beschrijven. Deze referentiewaarden zouden algemene geldigheid hebben bij toepassing van traceerbare methoden (en bij vergelijkbare patiënten populaties) (Braga CCA 2014 [refs. 10, 11]).

3. Kwaliteitscriteria meetmethoden in relatie tot de kwaliteit van kalibratoren.

Er moet ook, op basis van klinische toepasbaarheid, een limiet gesteld worden aan de meetonzekerheid. Het is daarom essentieel om de bijdrage van de totale meetonzekerheid door de verschillende componenten in de traceerbaarheidsketen vast te stellen. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt in drie fasen: de bijdrage aan de meetonzekerheid door 1. hogere standaarden, 2. productieproces (producent) en 3. medisch laboratorium (eindgebruiker) (Braga 2014).

Hiermee hangt samen dat er een limiet moet worden gesteld voor afwijkingen ten opzichte van een referentiemethode (of verschillen tussen producenten). Wanneer is een afwijking zodanig, dat er geen sprake meer is van een acceptabele traceerbaarheid? Pas als een afwijking klinisch significant is, is het nodig om verdere actie te ondernemen. Welke methode wordt toegepast om deze limiet vast te stellen?

3.3 Hogere standaarden en referentiemethoden

4. Beschikbaarheid van standaarden en referentiemethoden.

Het betekent een knelpunt als hogere standaarden of referentiemethoden niet beschikbaar zijn, zoals bij veel bepalingen het geval is. Referentiemethoden kunnen bovendien gevoelig zijn voor matrixeffecten. Niet alle gecertificeerde standaarden zijn voor alle methoden commuteerbaar (Miller 2018).

3.4 Producenten.

Door Infusino et al. is de voortgang van implementatie van traceerbaarheid en standaardisatie van routine enzymbepalingen beschreven (Infusino 2017). Dit geldt ondanks het IVD directive 98/79/EC en de in de JCTLM-lijst opgenomen IFCC-RMPs (*routine measurement procedures*) voor enzymbepalingen (Cobbaert 2017). Ook voor andere bepalingen kan deze trage invoering berusten op kosten of marketing. Armbruster (2016) gaf aan dat vanwege kosten en beperkte middelen, IVD-fabrikanten helaas niet altijd een volledige traceerbare kalibratie uitvoeren bij elke nieuwe batch van

kalibratoren. Daarentegen wordt vertrouwd op intern (*master*) kalibratiemateriaal. In de meeste gevallen is deze procedure waarschijnlijk betrouwbaar, echter een veelgehoorde klacht is de variabiliteit tussen lotnummers van reagentia (*batch-to-batch*) (Armbruster 2016). IVD-fabrikanten worden geconfronteerd met een woud aan wet- en regelgeving, naargelang het land of continent. Wijzigingen in de traceerbaarheidsketen na eerdere introductie van medische testen, roepen veel vragen op bij toezichthouders en brengen hoge extra kosten mee om compliant te zijn aan de regelgeving van betreffende instanties. Zie ook 7.

6. Praktische uitvoering van kalibraties zodat traceerbaarheid gewaarborgd is.

Europese IVD directive 98/79/EC schrijft een traceerbaarheid voor naar een standaard van hogere orde, echter zonder duidelijkheid over het toe te passen meetsysteem. De JCTLM heeft als internationale commissie helaas geen legale status; er wordt bij standaarden niet naar de JCTLM database verwezen, noch door ISO 15189:2012, ISO 17025 of IVD 98/79/EC (Cobbaert 2017). Standaarden zoals ISO 15189:2012 en ISO 17025 (accreditatie van medische laboratoria), en EN 14136 en ISO 17043 (accreditatie van EQA organisaties) toetsen de competenties slechts op een algemene wijze. Daarbij wordt ruimte gelaten voor een variabele interpretatie en draagt daarmee bij aan een gebrek aan harmonisatie (Cobbaert 2017).

7. Wet- en regelgeving

Producenten worden geconfronteerd met verschillende regelgeving. Zo zijn er verschillen tussen de VS (FDA), China en Europa. Vrijgave van gegevens met betrekking tot herleidbaarheid in Europa kan problemen geven in andere landen, en vaak is afstemming nodig binnen een firma wat betreft de informatie die beschikbaar wordt gesteld. Dit kan leiden tot oponthoud en ook gebrek aan transparantie (Cobbaert 2017).

Er is regelgeving op het gebied van kritische onderdelen van methoden. Deze methoden, zoals volume- en temperatuurmetingen, worden ook onderworpen aan kalibratie eisen. Reguliere kwaliteitscontrole kan echter in veel gevallen afdoende zijn om afwijkingen te detecteren en kwaliteit te borgen.

8. Meetonzekerheid

Producenten moeten de onzekerheid van de kalibratiewaarden opgeven. Deze gegevens zijn nu vaak onbekend. Worden de gevolgen van *batch-to-batch* verschillen van kalibratoren en reagentia op het resultaat opgegeven in maat en getal? De IVDR zal op dit punt stringente eisen stellen.

9. Transparantie naar gebruiker

Hoe herkent de gebruiker een slechte traceerbaarheid? Al wordt traceerbaarheid naar een hogere standaard opgegeven, is dit dan ook correct uitgevoerd door de producent? Wat betreft informatie van firma's zou het laboratorium in principe toegang moeten hebben tot de volgende gegevens: (Braga CCA 2014):

- a) een indicatie van de gebruikte referenties van hogere orde (zowel kalibratoren als meetmethoden) die zijn gebruikt om waarden aan kalibratoren toe te kennen;
- b) welke interne kalibratie hiërarchie door de producent wordt toegepast;
- c) een gedetailleerde beschrijving van elke stap;
- d) de geëxpandeerde gecombineerde meetonzekerheid van de commerciële kalibratoren;
- e) welke grenzen worden gesteld aan te accepteren onzekerheid van de toegekende waarde van kalibratoren die werden gebruikt bij de validatie van het meetsysteem.
- f) Informatie over *lot-to-lot* variatie en acceptatiegrenzen die hierbij gehanteerd worden.

In een beperkte steekproef bleek dat de informatie gegeven door de grotere producenten vaak onvolledig was (Braga CCA 2014) (zie ook bijlage II). De JCTLM heeft recent een aanbeveling opgesteld aan welke eisen de informatie met betrekking tot traceerbaarheid zou moeten voldoen (Thelen 2019). De JCTLM heeft ook een aanbeveling opgesteld hoe traceerbaarheid gedocumenteerd zou moeten worden (zie: <https://www.bipm.org/utils/en/pdf/JCTLM-EXEC-15-03.pdf>).

Op dit moment ontbreekt een controlesysteem van een onafhankelijke partij of de producent voldoet aan de gestelde eisen t.a.v. traceerbaarheid (Braga CCA 2014). Borging door externe instanties zoals RvA en *notified bodies* blijft soms achter.

3.5 Eindgebruikers

10. Keuze van meetmethode door gebruikers

Eindgebruikers moeten zich meer bewust worden van de principes van metrologische traceerbaarheid. Dit zou de keuze van een testmethode meer kunnen bepalen; men zou bij voorkeur testen moeten opnemen waarbij traceerbaarheid goed is geregeld.

11. Rol van (organisaties van) gebruikers

Het beschikbaar hebben van alle technische middelen is nog niet voldoende voor een correcte implementatie van traceerbaarheid. Er moet een sterke intentie zijn vanuit de professionele organisaties om te komen tot een succesvolle harmonisatie van methoden. Weerstand tegen invoering bij laboratoria en klinici kunnen gebaseerd zijn op conservatisme (Weykamp 2014). Harmonisatie van bepalingen zoals van enzymen wordt door betrokkenen soms van ondergeschikt belang gezien en niet als een essentieel onderdeel van de test evaluatie. Hierbij wordt het belang voor de patiëntenzorg niet altijd gezien. De concepten van metrologische traceerbaarheid en commuteerbaarheid blijken nog slecht bekend en zijn vaak onvoldoende opgenomen in het curriculum of leerboeken (De Bievre 2011).

Naar verwachting zullen ontwikkelingen bij de producenten achterblijven als er geen druk vanuit de professionals wordt uitgeoefend.

3.6 Regelgeving en borging

12. Aansluiting bij nieuwe regelgeving: IVDR (Regulation 2017/746) en ISO 17511

De nieuwe regelgeving stelt hogere eisen aan producenten, en geeft gebruikers meer handvatten om producenten te bewegen de conformiteit van IVD's strikt te bewaken. Hoe vindt het beroepenveld aansluiting bij deze regelgeving en bij voorgestelde organisatie van controle-instanties?

13. Kennisniveau bij instantie bij uitvoering van de nieuwe IVDR

Omdat zelfcertificering voor veel testen niet meer mogelijk zal zijn vanaf 2022, zullen dossiers veel vaker worden beoordeeld door *notified bodies* (NB). Dat gaat dan bijvoorbeeld over het beoordelen van de resultaten van het klinische onderzoek; is de relatie tussen testuitslag en toestand van ziektemaat inderdaad zoals wordt geclaimd? Kansen op kwaliteit worden pas garantie voor kwaliteit als aan voorwaarden wordt voldaan; bij aannames horen risico's. Of de vernieuwing inderdaad een verbetering is, hangt af van de manier waarop risico's worden verkleind.

De NBs moeten voldoende deskundig zijn. Indien dit niet het geval is bestaat het risico dat ten onrechte dossiers goedgekeurd worden en daarmee testen ten onrechte een CE markering krijgen. De deskundigheidsbeoordeling van NB vindt plaats door competente autoriteiten (ministeries en inspecties samen) (VWS+IGJ). Er worden mogelijkheden gezocht om laboratoriumspecialisten een rol te geven bij beoordelen deskundigheid. Producenten en overheden laten zich adviseren en opleiden door consultants, die echter vaak geen laboratoriumspecialist zijn.

14. Onvoldoende toezicht

Hoewel er sancties mogelijk zijn wanneer producenten zich niet houden aan de regelgeving, worden sancties niet altijd opgelegd. Het is in andere sectoren voorgekomen dat producten ten onrechte met een CE-markering op de markt gebracht, waarvoor een lager Btw-tarief geldt. Wordt voldoende toegezien op de metrologische traceerbaarheid van producten met CE-markering en die behoren te voldoen aan ISO 17811 (waar dit is voorgeschreven)?

https://www.europa-nu.nl/id/vjpcgs60ahxo/nieuws/radar_europese_ce_markering_wordt_te?ctx=vh6ukzb3nnt0

Bespreking en conclusies

Op 2 april 2019 werd een conferentie georganiseerd waarbij belanghebbenden werden uitgenodigd, zoals vertegenwoordigers van bedrijven, officiële instanties en van patiëntenorganisaties, en NVKC-leden met relevante en bijzondere expertise. In deze conferentie werden de aspecten en knelpunten van metrologische traceerbaarheid besproken.

Het uitgangspunt van deze conferentie staat niet ter discussie: metrologische traceerbaarheid is cruciaal om uiteindelijk accurate en tussen laboratoria vergelijkbare resultaten te verkrijgen. Dit is noodzakelijk als patiënten van verschillende laboratoria gebruik maken, en aangezien op de resultaten medische beslissingen worden gebaseerd waarbij vaak algemene beslisgrenzen gehanteerd worden. Volgens de perceptie van patiënten en klinici zijn uitslagen absoluut, dat wil zeggen een absoluut en juist getal zonder meetonzekerheid. Laboratoria streven ernaar om deze juistheid te bereiken, zij het met een onzekerheid die klinisch acceptabel is.

Nieuwe regelgeving: IVDR

De nieuwe Europese regelgeving betreffende in vitro diagnostiek (IVDR) zal in 2022 in werking treden. Deze verordening wordt rechtstreeks geldig in de gehele EU. Daarmee wordt de regelgeving strenger en gaat verder dan de huidige Directive (IVDD) wat betreft de metrologische traceerbaarheid. De nieuwe IVDR heeft vergaande consequenties: 80-85% testen van de testen die nu CE gemarkeerd zijn door zelf-certificering (*self-declaration*) zullen onder de nieuwe wet door een aangemelde instantie (*notified body*) moeten worden beoordeeld. Op basis van de toepassing van de test (*intended use*) wordt een risicoscore toegekend op basis van de risico's van onjuiste resultaten: D infectie risico (*public risk*), C hoog- en B gemiddeld individueel risico en A laag risico. Medische testen moeten op basis van resultaten van klinische studies gevalideerd gaan worden. Met name de bewijsvoering over aantoonbare *clinical evidence* per klinische test indicatie is strikt geworden. Naar verwachting wordt het certificeren van medische testen vooral afhankelijk van het middels onderzoek aantonen van dit bewijs van klinische toepasbaarheid (*fit for purpose*).

De rol van Europese referentielaboratoria zal belangrijk worden voor de hoog risico klasse D testen. De strengere eisen houden niet alleen een betere onderbouwing in van de klinische toepasbaarheid, maar vragen ook om uitgebreide documentatie, waaronder met name de *clinical evidence*. *Clinical evidence* omvat zowel *scientific validity*, analytische performance waaronder metrologische traceerbaarheid, en klinische performance. Deze procedure krijgt gelijkenis met de regulering zoals van toepassing bij geneesmiddelen. Zo wordt ook het toezicht na het in de handel brengen (*post-market surveillance*) aangescherpt. Ten slotte komt er meer toezicht en andere sanctiemogelijkheden waaronder boetes.

Met de IVDR zal vooral de transparantie toenemen. Zo zullen producenten inzicht moeten geven in *lot-to-lot* variatie. Er zijn ook veranderingen te verwachten wat betreft de transparantie met betrekking tot metrologische traceerbaarheid. Momenteel geven producenten daar niet altijd voldoende inzicht in (zie bijlage 2).

Bepalingen die door het laboratorium zelf ontwikkeld of aangepast zijn (*Lab Developed Tests of LTD's*) nemen een speciale positie in. Deze mogen alleen toegepast worden als er geen gelijkwaardig alternatief op de markt beschikbaar is voor het klinische zorgpad waarin ze ingezet worden. Hierbij staat het begrip "gelijkwaardig" nog ter discussie. Ook de door het laboratorium zelf ontwikkelde testen moeten aan de regelgeving van de IVDR voldoen en voorzien in een *justification* over de noodzaak. Echter zolang de methode alleen op het eigen laboratorium wordt toegepast (zodat het laboratorium niet als producent wordt aangemerkt) zijn er minder strikte regels. Algemene veiligheids- en prestatie eisen (zoals beschreven in bijlage II van de IVDR) gelden ook hier.

De beroepsgroep kan invloed uitoefenen op de wijze waarop de IVDR wordt ingevoerd. Er is op initiatief van de NVKC op nationaal niveau, samen met de andere laboratoriumdisciplines een taskforce ingesteld die zich richt op de interpretatie van de IVDR. Ook op het niveau van de EFLM zijn er initiatieven: twee EFLM *observers* nemen deel aan de interpretatie van de IVDR in de werkgroepen IVD en *emerging technology* onder de MDCG. Ten slotte kan men bijdragen aan publieke consultatierondes waaraan z.g. richtsnoeren (*guidance documents*) op Europees niveau aan worden onderworpen. De IVDR bepaalt zo de kaders; wat betreft de inhoudelijke aspecten, zoals eisen aan testkarakteristieken heeft alleen de beroepsgroep zelf de expertise die hiervoor bepalend is.

Herziening ISO 17511

De eisen omtrent metrologische traceerbaarheid zijn niet explicieter dan in de IVDD. De IVDR zal derhalve niet alle vraagstukken wat dit betreft oplossen; de nieuwe ISO 17511 zal daarentegen mogelijk meer invloed hebben. Wát er voor traceerbaarheid nodig is wordt geregeld via de IVDR; hóe dit geregeld kan worden is beschreven in de ISO 17511.

In de ISO 17511 staat metrologische traceerbaarheid centraal, zowel van waarden van kalibratoren, van controle materiaal als van meetresultaten in humane monsters. Waar de IVDD en IVDR zich beperken tot kalibratoren en controles, beschrijft de ISO-norm de gehele keten en heeft dus ook betrekking op bepalingen uitkomsten van patiëntenmateriaal. De herziening van deze ISO-norm zal naar verwachting in grote mate bijdragen aan het juist documenteren van de metrologische traceerbaarheid door de producenten. De herziening van de ISO 17511 wordt ook veel meer eisen stellend dan met de voorgaande versie het geval was. De beschrijving van de keten is nu vaak weinig transparant. Hierbij speelt een rol dat deze informatie door producenten als belangrijk concurrentie

aspect wordt beschouwd. De nieuwe ISO 17511 zou voor uniformiteit moeten zorgen. Als producenten hieraan voldoen, wordt ook voldaan aan de eisen van de IVDR.

Organisatie rond referentiematerialen en -methoden.

Voor een optimale standaardisatie zijn goede referentiemethoden nodig, alsmede referentiematerialen, geaccrediteerde referentielaboratoria, maar ook wetenschappelijk onderbouwde referentie-intervallen en beslisgrenzen, een goede kwaliteitsbewaking, en ten slotte acceptatiegrenzen van de meetonzekerheid.

De Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) is in 2002, mede door de IFCC opgericht om orde te scheppen rond de metrologische traceerbaarheid. De JCTLM houdt nu een databestand bij van geaccepteerde referentielaboratoria, referentiemethoden en referentiematerialen. Voor ontwikkelaars betekent opname in het bestand van de JCTLM een belangrijke erkenning van hun product. Het is aan de producenten om de juiste referentiemethoden en referentiematerialen toe te passen. Het is de verantwoordelijkheid van laboratoria om – indien mogelijk – methoden te selecteren en toe te passen die zo goed mogelijk voldoen aan gestelde eisen met betrekking tot metrologische traceerbaarheid.

Externe kwaliteitscontrole wordt toegepast als controle van de traceerbaarheid naar hogere standaarden. Daarnaast wordt deze kwaliteitscontrole toegepast om de juistheid van de bepalingmethode te toetsen. Verschillende methoden behoren op een equivalent resultaat uit te komen, binnen de bandbreedte van de toelaatbare meetonzekerheid. Daarmee heeft de SKML als organisatie voor externe kwaliteitscontrole een belangrijke rol in het bewaken van de metrologische traceerbaarheid. Er zijn drie belangrijke eisen met betrekking tot deze externe controle:

1. Controlemateriaal moet homogeen, stabiel en commuteerbaar zijn;
2. De waarde toekenning vindt plaats met een referentiemethode die door alle deelnemers geaccepteerd is, zodat de doelwaarde niet in twijfel wordt getrokken;
3. Interventie-ondersteunende rapportage: de deelnemers moeten kunnen zien of hun laboratorium anders presteert dan de andere laboratoria, in termen van wel of niet klinisch acceptabel.

Een cruciale vraag hierbij is: hoe goed is goed genoeg? Wie stelt de tolerantiegebieden vast, en welke methode wordt hierbij gehanteerd? In 2014 is op dit gebied de Milaan-consensus opgesteld. Acceptatiegrenzen worden, afhankelijk van de testkarakteristieken en toepassing afgeleid van medische beslisgrenzen, biologische variatie of *state of the art*. Deze consensus beschrijft deze principes alleen in algemene termen. Wat betreft het afleiden van acceptatiegrenzen op basis van biologische variatie – de meest toegepaste methode – bestaat nu nog geen consensus (Oosterhuis 2018). Deze grenzen zijn mede afhankelijk van klinische rol van testuitslag in de praktijk (denk aan

huisartsen laboratorium versus transplantatie kliniek voor bijvoorbeeld een kreatinine uitslag). Acceptatiegrenzen kunnen ook gebaseerd worden op klinische risico's. Wat heeft de kliniek nodig en welk risico is nog acceptabel (bijvoorbeeld 1:100 of 1:10000 overlijden aan NSTEMI bij de bepaling van troponine); dit bepaalt de grens aan de kwaliteit van een test welke nog acceptabel is.

De IVD producenten hebben behoefte aan eenduidige acceptatiegrenzen, die realistisch en uitvoerbaar zijn. De performance criteria verschillen naargelang de test rol en test indicatie in het klinische zorgpad. Dit dient in adequate opgezette klinische studies uitgezocht te worden. Daarom is het vervullen van de *clinical evidence* eis van groot belang.

Verdeling verantwoordelijkheden

Producenten hebben een belangrijke taak om met hun medische testen te voldoen aan de eisen wat betreft metrologische traceerbaarheid, teneinde de klinische effectiviteit en veiligheid van medische testen niet nadelig te beïnvloeden. Bij wie ligt de taak om afwijkingen te signaleren en deze aanhangig te maken? Hoe liggen de verantwoordelijkheden wanneer een afwijking wordt geconstateerd en waar moet dit worden gemeld?

De SKML kan verschillen tussen methoden signaleren, onderzoeken of een verschil in metrologische traceerbaarheid het verschil kan verklaren, de commuteerbaarheid opnieuw toetsen en/of in dialoog gaan met de producent(en)*. Hierbij dient de informatie en onderbouwing die producenten beschikbaar stellen aan de *notified bodies* ook toegankelijk te zijn voor de eindgebruiker. De verantwoordelijkheid voor het documenteren van metrologische traceerbaarheid en delen van deze data ligt bij de fabrikanten.

*Noot. Dit is bijvoorbeeld gebeurd met de bepaling van IgM.

Er kan ook een taak liggen voor de secties van de SKML. Voor een test kan standaardisatie mogelijk worden en kunnen doelwaarden worden ingevoerd*. Vanuit de gebruikers kan daarmee op de toepassing van nieuwe standaarden en referentiemethoden worden aangedrongen. Bij de SKML-secties is deze expertise aanwezig. Zij kunnen benodigde informatie verzamelen op basis van gegevens van individuele laboratoria wat betreft afwijkingen, en kunnen dit bij de producenten onder de aandacht brengen. Producenten hebben zelf doorgaans geen rechtstreekse inzage in de resultaten van de externe kwaliteitscontrole, zodat alleen gebruikers deze informatie kunnen leveren. Naast gebruikers en secties zijn ook de officiële toezichthouders (Inspectie en competente autoriteiten) hier partij in, en moeten zij in bepaalde gevallen bij afwijkingen betrokken worden.

* Bijvoorbeeld voor vrij T4

Ten slotte nemen laboratoria zelf verantwoordelijkheid door – op basis van informatie die leveranciers behoren aan te leveren – zich op de hoogte te stellen van de benodigde gegevens over klinische bewijsvoering (*clinical evidence*) en prestatiekenmerken - inclusief metrologische traceerbaarheid - en klinische toepasbaarheid van testen en daar op gepaste wijze op te acteren.

Zonder kennis bij de beroepsgroep over het metrologische traceerbaarheidsconcept en mondiale standaardisatie, dreigen er vanuit de professie weinig initiatieven komen om traceerbaarheid, standaardisatie en harmonisatie van testen te verbeteren.

Nationaal of internationaal

Metrologische traceerbaarheid heeft onmiskenbaar internationale aspecten. Producenten werken internationaal, de IVDR is regelgeving die in de gehele EU gaat gelden en de ISO 17511 is een internationaal document.

Het Europese beleid houdt in, dat in deze internationale context lokale standaarden en normen vermeden moeten worden. Het interne marktprincipe eist een vrije circulatie van producten binnen de EU. Daarmee is het bereiken van harmonisatie van bepalingsmethoden middels metrologische traceerbaarheid een uitdaging die van lokaal naar nationaal en internationaal moet worden opgepakt. De IVDR voorziet in het instellen van een *Medical Device Coordination Group (MDCG)*. Deze commissie krijgt allerlei bevoegdheden op inhoudelijk gebied, waaronder het toezien op of vaststellen van grenzen van de prestatie kenmerken. Daarmee komen standaarden en afwijkingenlimieten in een internationaal perspectief te staan. Dit roept zelfs de vraag op, of dit zich beperkt tot een Europees (EFLM) niveau, maar soms zelfs geregeld moet worden op internationaal (IFCC) niveau.

Wat betreft afspraken van eisen met betrekking tot analytische prestatie kenmerken, zijn specificaties hiervoor afhankelijk van de toepassing(en) van een test. Dat vraagt om internationale consensus van laboratoriumprofessionals die het best georganiseerd kan worden langs de as van internationale wetenschappelijke organisaties (EFLM) en/of organisaties voor externe kwaliteitscontrole (EQALM). Aangezien deze organisaties betrokken zijn bij de uitvoering van de IVDR en men lokale verschillen in toepassing van deze wet wil voorkomen, speelt dit zich vooral af op internationaal niveau. Dit laat onverlet dat men op nationaal niveau invloed kan hebben. Het is nog onduidelijk hoe verschillen tussen landen (bijvoorbeeld wat betreft specifieke toepassingen, richtlijnen) toch zou kunnen leiden tot verschillen op nationaal niveau in toepassing van de IVDR. Daarnaast blijft uiteindelijk elk laboratorium ervoor verantwoordelijk testen aan te bieden die geschikt zijn voor de lokale toepassingen.

Signaleren en melden van afwijkingen

Er is onder heldere randvoorwaarden (m.n. een mandatering) mogelijk een rol voor de SKML t.a.v. het signaleren en melden van afwijkingen. Het bewijs van een afwijking is mede afhankelijk van bewezen commuteerbaarheid van de controlemonsters en de wijze waarop waarden zijn toegekend (bijv. met internationaal erkende Referentie Meet Systemen). De SKML zal afwijkingen moeten kunnen duiden door juistheidsverificatie en benchmarking t.o.v. de methodegroepen. De SKML heeft de rol om te signaleren en niet te oordelen.

Namens de gebruikers kan de SKML wel in gesprek gaan met producenten. Zo kunnen SKML secties een taak krijgen in deze signaalfunctie en het bespreken van afwijkingen met producenten. Het verdient echter aanbeveling om meldingen bij de verantwoordelijke autoriteit (notified body, IGJ) onder (nog in te richten) centrale regie te brengen.

Onafhankelijk van het bovenstaande houdt ieder laboratorium een eigen zeggenschap. Het blijft de verantwoordelijkheid van de laboratoriumprofessionals om, indien dat nodig wordt geacht, maatregelen te nemen c.q. af te wijken in het belang van de lokale omstandigheden.

Wat betreft het vaststellen van afwijkingen wordt het niet essentieel geacht dat externe kwaliteitscontrole internationaal wordt georganiseerd. De SKML moet echter aan enkele eisen voldoen: transparantie wat betreft de commuteerbaarheid van controlemateriaal en hoe de waarde toekenning is uitgevoerd (JCTLM geregistreerd controlemateriaal, erkende referentie laboratoria).

Soms worden er echter afwijkingen gezien, bijvoorbeeld bij de NEQAS, terwijl er bij de SKML rondzending geen problemen zijn. Dit is niet altijd te verklaren, en het komt het draagvlak niet ten goede als bij een afwijking bij één EQA, eenzelfde product bij een ander EQA met ruimere prestatie eisen wel voldoet. Om mogelijk verschillende uitkomsten van een IVD product in diverse nationale EQAs te verklaren dienen EQAs via Europese afstemming te komen tot transparantie en vergelijkbaarheid over hun methoden en prestatie eisen. EQALM kan hier een rol spelen wat betreft regulatie en harmonisatie van externe kwaliteitscontrole programma's. Het verdient aanbeveling dat de SKML afstemming zoekt op internationaal niveau via EQALM. Het ontsluiten van systematische afwijkingen op EU niveau door het combineren van gegevens maakt het mogelijk om subtielere patronen en afwijkingen te signaleren.

Referenties

1. Aakre KM, Langlois MR, Watine J, Barth JH, Baum H, Collinson P, Laitinen P, Oosterhuis WP. Critical review of laboratory investigations in clinical practice guidelines: proposals for the description of investigation. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51:1217-26.
2. Armbruster D, Donnelly J. Harmonization of clinical laboratory test results: the role of the IVD industry. *eJIFCC* 2016; 27: 37-47.
3. Kroll MH, Ruddel M, Elin RJ. Analytical bias for cholesterol and the percent of the population deemed at risk for coronary heart disease. *Clin Chem* 1988; 34: 2009-2011.
4. NIST. Planning report 04-1, The impact of calibration error in medical decision making. NIST, May, 2004.
5. Twomey PJ, Rayman G, Pledger DR. Implications of different DCCT-aligned HbA1c methods on GMS clinical indicators. *Diabet Med*. 2008;25:97-100.
6. Reynolds TM, Twomey PJ. Implications of method specific creatinine adjustments on General Medical Services chronic kidney disease classification. *J Clin Pathol* 2007; 60:1048-50.
7. Span M, Verblakt M, Hendriks T. Measurement uncertainty in calibration and compliance testing of PCR and qPCR thermal cyclers. 18th Int Congress Metrology 2017, 05003. DOI: 10.1051/metrology/201705003.
8. Greenberg N. Update on current concepts and meanings in laboratory medicine — Standardization, traceability and harmonization. *Clin Chim Acta* 2014 May 15;432:49-54
9. Braga F, Panteghini M. Verification of in vitro medical diagnostics (IVD) metrological traceability: responsibilities and strategies. *Clin Chim Acta* 2014;432:55–61.
10. Schumann, G, et al, IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C. Part 2. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Creatine Kinase, *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(6):635–642.
11. Toussaint, B, et al. Traceability of values for catalytic activity concentration of enzymes: a Certified 2807 Reference Material for aspartate transaminase. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Jun;48(6):795-803.
12. Miller WG, Schimmel H, Rej R et al. IFCC working group recommendations for assessing commutability part 1: general experimental design. *Clin Chem*. 2018; 64:447-454.

13. Cobbaert C, Franck P, Kuypers A, Steigstra H, Jonge R de, Klein Gunnewiek J, et al. Systematic monitoring of standardization and harmonization status with commutable EQA-samples – Five year experience in the Netherlands. *Clin Chim Acta* 2012;414:234–40.
14. Infusino I, Frusciante E, Braga F, Panteghini M. Progress and impact of enzyme measurement standardization. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:334-340.
15. Braga F, Frusciante E, Infusino I, Aloisio E, Guerra E, Ceriotti F, et al. Evaluation of the trueness of serum alkaline phosphatase measurement in a group of Italian laboratories (Letter). *Clin Chem Lab Med* 2017;55:e47-e50.
16. Cobbaert CM. Time for a holistic approach and standardization education in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2017 Mar 1;55(3):311-313.
17. De Bievre P. Metrological traceability of measurement results in chemistry: Concepts and implementation. IUPAC Technical Report. *Pure Appl Chem* 2011;83:1873-1935.
18. Panteghini M, Myers GL, Miller WG, Greenberg N. The importance of metrological traceability on the validity of creatinine measurement as an index of renal function. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44:1187–1192.
19. Thelen M, Vanstapel F, Brguljan p, Gouget, Boursier G, Barrett E, Kroupis C, Lohmander M, Sprongl L, Vodnik T, Bernabeu-Andreu F, Vukasović I, Sönmez Ç, Linko S, Brugnioni D, Vaubourdolle M, Huisman W, Panteghini M and on behalf of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group Accreditation and ISO/CEN standards (WG-A/ISO). Documenting metrological traceability as intended by ISO 15189:2012: A consensus statement about the practice of the implementation and auditing of this norm element. 2019; 57:459-464

Annex

Documents/websites:

<http://www.bipm.org/jctlm/home.do>

List of European Reference Materials produced by BAM, JRC-F, LG:

<http://www.erm-crm.org/Documents/ERM%20catalogue%2021.03.2017.pdf>

Catalogue with standards:

<https://www.lgcstandards.com/GB/en/>

IFCC:

<http://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/reference-materials/>

JCTLM database:

<http://www.bipm.org/jctlm/>

april 2020

Zie ook de JCTLM lijst: [Reference materials no longer listed in the JCTLM](#)

Standaarden NIBSC:

http://www.nibsc.org/standardisation/international_standards.aspx

NIBSC is the world's major producer and distributor of WHO international standards and reference materials (supplying over 95% of standards).

Lijst standaarden:

http://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/who_standards.aspx

EN 45501:2015, Metrological aspects of non-automatic weighing instruments.

ILAC. Policy on the traceability of measurement results. ILAC P10:01/2013.

ISO 8655-6:2002, Piston operated volumetric apparatus – Part 6: Gravimetric methods for the determination of measurement error.

JCTLM. International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM). 3rd edition (2008).

Raad voor Accreditatie. Medische Laboratoria; toelichting op de EN ISO 15189:2012. Documentcode RvA-T046-NL Versie 1, 20-10-2017.

Raad voor Accreditatie. Acceptabele herleidbaarheid. Documentcode RvA-T018-NL/UK Versie 3, 11-09-2017.

Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU.
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>

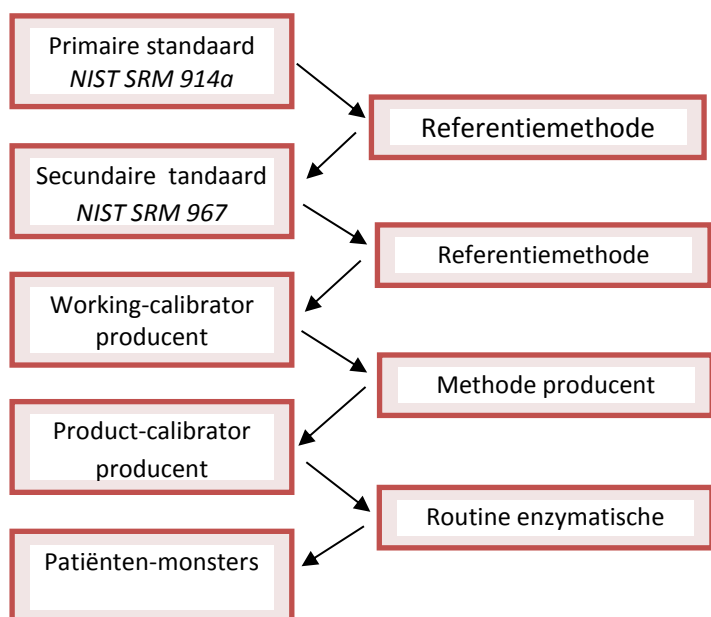
Tabel I

Acties met betrekking tot verbetering van de metrologische traceerbaarheid per niveau.

Niveau	Onderwerp	Wie
Europa	Voorstellen prestatie specificaties	o.a. EFLM WG Test Evaluatie, richtlijnencommissies, Kalibratie 2.000 en andere professionele WG
	Vaststellen specificaties	Uitvoerende instanties EU
	Monitoren van onacceptabele analytische afwijkingen per fabrikant of methodegroep	EQA-organisaties (o.b.v. centraal beleid).
	Uitwerking performance specificaties/methode kwaliteitscontrole	EFLM werkgroepen, uitvoerende instanties EU.
Nationaal	Externe kwaliteitscontrole	SKML
	Monitoren non-compliance IVDR en ISO 17511	Secties SKML (o.b.v. centraal beleid en gemeenschappelijke uitgangspunten)
	Rapportage non-compliance aan leveranciers; werken aan verbetertrajecten.	Secties SKML
	Melden aan notified body/nationale autoriteit	SKML (alleen o.b.v. mandaat van gebruikers)
Laboratorium	Keuze (traceerbare) methode	Laboratorium
	Implementeren performance specificaties	Laboratorium
	Vaststellen/melden afwijkingen	Laboratorium

Bijlage I.

Voorbeelden van metrologische traceerbaarheid van de enzymatische bepaling van de enzymatische kreatinine bepaling van verschillende producenten. Deze gegevens zijn samengesteld uit beschikbare informatie zoals bijsluiters, en door navraag bij de producenten.

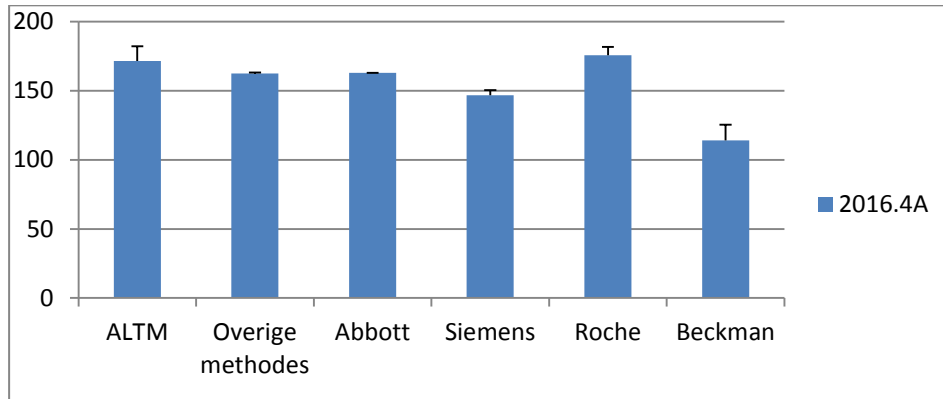


	Roche	Abbott	Siemens	Beckman-Coulter
Primaire standaard	NIST SRM 914a	?	NIST SRM 914a	NIST SRM 914a?
Primaire referentiemethode	ID-MS	?	ID-MS	ID-MS
Secundaire standaard	5 serum specimens	NIST SRM 967	NIST SRM 967	NIST SRM 967
Referentiemethode producent	Modular P	ID-MS?	Siemens Dimension Vista	?
Commuteerbaarheid met referentiemethode	ja	ja	ja	?
Master kalibrator	Master calibrator	Master Lot Calibrator, Sentinel	Working/Master calibrator	?
Methode producent	Modular P	Abbott Alinity/Architect	Siemens Dimension Vista	
Working kalibrator	Kalibrator voor medisch laboratorium (CFAS)	Kalibrator voor medisch laboratorium (Sentinel 6K30 Clin Chem Calibrator)	Product-kalibrator producent: VS ECREA calibrator	Beckman Coulter System calibrator

Bijlage IIa.

Systematische verschillen tussen commercieel beschikbare bepalingmethoden.

Ferritine.



Voorbeeld van verschillen tussen testresultaten (SKML rondzending) voor ferritine ($\mu\text{g/L} \pm 1 \text{ SD}$). Deze verschillen tussen methoden zijn slecht te verenigen met methode-onafhankelijke beslisgrenzen. Voor ferritine bestaat geen referentiemethode die door de JCTLM is geaccepteerd. Daarentegen bestaat wel een WHO standaard voor ferritine (reagent 94/572). ALTM: *All laboratory total mean*.

Bijlage IIb.

SKML voorbeelden tussenmethodeverschillen bij gelijke geclaimde metrologische traceerbaarheid.

Test	Reference material	Roche	Beckman Coulter	SKML
AAT (alfa1-Antitrypsine)	ERM-DA470k/IFCC, human serum Ref. Protein standardization IV: Value transfer procedure for the assignment of serum protein values from a reference preparation to a target material. Clin. Chem. Lab. Med., 2001, 39, 1110-1122	Reference material traceability: This method has been standardized against the certified reference material in human serum of the IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements) ERM-DA470k/IFCC.	Reference material traceability: Calibration of this α 1-AT procedure is accomplished by use of the Serum Protein Multi-Calibrator 2 (Cat # ODR3023), which is traceable to IFCC International Reference Preparation CRM470 (RPPHS).	
Immunoglobulin G (IgG)	ERM-DA470k/IFCC, human serum Ref. Protein standardization IV: Value transfer procedure for the assignment of serum protein values from a reference preparation to a target material. Clin. Chem. Lab. Med., 2001, 39, 1110-1122.	Reference material traceability: This method has been standardized against the certified reference material in human serum of the IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements) ERM-DA470/IFCC.	Reference material traceability: the calibrator IgG values are traceable to IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) standard CRM 470.	

<p>Haptoglobin</p>	<p>ERM-DA470k/IFCC, human serum Ref. Protein standardization IV: Value transfer procedure for the assignment of serum protein values from a reference preparation to a target material. Clin. Chem. Lab. Med., 2001, 39, 1110-1122.</p>	<p>Reference material traceability: Traceability: This method has been standardized against the certified reference material in human serum of the IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements) ERM - DA470k/IFCC.</p>	<p>Reference material traceability: Calibration of this Haptoglobin procedure is accomplished by use of the Serum Protein Multi-Calibrator 2 (Cat # ODR3023), which is traceable to IFCC International Reference Preparation CRM470 (RPPHS).</p>	
---------------------------	--	---	--	--

Bijlage III.

Overzicht van bepalingen, referentiemethoden en standaarden van verschillende producenten, zoals door de producent zelf gedocumenteerd zijn. Hieruit blijkt dat de informatie die in de bijsluitertekst beschikbaar is over de traceerbaarheid vaak beperkt is of ontbreekt. Voor deze informatie wordt niet zelden verwezen naar publicaties waar referentiemateriaal wordt beschreven. Deze gegevens hebben betrekking op informatie zoals beschikbaar in 2019.

Chemistry metabolites					
Test	Manufacturer/ version	Traceability manufacturer	Reference method	Reference material	Comments
Bilirubin			Clin. Chem., 1985, 31, 1779-1789	Not available in JCTLM	
Bilirubin	Roche	No reference material nor reference method traceability.			
Bilirubin	Beckman Coulter	Reference method traceability: this Total Bilirubin Reagent is a variation of the classical method. Ref. Ehrlich, P., Charite-Annalen, 8: 140, 1883. Reference material traceability: Calibration of this Total Bilirubin procedure is accomplished by use of the Chemistry Calibrator (Cat # DR0070), which is traceable to the National Institute of Standards and Technology (NIST) Standard Reference Material (SRM) 916a.			Oude standard? Zie NIST 1989!

Bilirubin	Abbott	Reference method traceability: Winsten S, Cehelyk B. A rapid micro diazo technique for measuring total bilirubin. <i>Clin Chim Acta</i> 1969;25(3):441–6. No reference material traceability			
Bilirubin	Siemens	Reference method traceability: The TBI method is a modification of the Doumas reference method, ² which is a modification of the diazo method described by Jendrassik and Grof in 1938. ³ 2. Doumas BT, Perry BW, Sasse EA, et al. Standardization in bilirubin assays: Evaluations of selected methods and stability of bilirubin solutions, <i>Clin Chem</i> 1973; 19:984–993. 3. Jendrassik L, Grof P. Vereinfachte photometrische Methode zur Bestimmung des Blutbilirubin, <i>Biochem Z</i> 938; 297:81. No reference material traceability			
Creatinine enzymatic method			Isotope dilution mass spectrometry methods for creatinine in blood serum: DGKC, NIST, Ghent, LGC, NIM.	National Institute of Standards and Technology (NIST), United States. A high-purity material used as a primary calibrator for	

				higher order reference methods. ISO class 1 (complete traceability)	
Creatinine enzymatic method	Roche CREP2 05168589190	Traceability: This method has been standardized against ID/MS.			Traceability unclear
cholesterol			Isotope dilution mass spectrometry methods for total cholesterol in blood serum. CDC ID/GC/MS, DGKC, NIST, NCCL, Ghent	ISO class 1 (complete traceability)	
cholesterol	Roche chol2 Roche/Hitachi cobas c 701/702	Traceability: This method has been standardized according to Abell/Kendall ¹² and also by isotope dilution/mass spectrometry. Recommendations for Improving Cholesterol Measurement: A Report from the Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program. NIH Publication No. 90-2964, February 1990. Siekmann L, Hüskes KP, Breuer H. Determination of cholesterol in serum using mass fragmentography - a reference method in clinical chemistry. Z Anal Chem 1976;279:145-146.			Traceability unclear

Chemistry Enzymes					
Test	Manufacturer/ version	Traceability manufacturer	Reference method	Reference material	Comments
Alkaline phosphatase			Clin. Chem. Lab. Med., 2011, 49(9), 1439-1446; IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C Part 9. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Alkaline Phosphatase.	JC ERM 20327, Lot 003 (removed from JCTLM lists 17 October 2016) ISO class 2 (no primary reference material)	
Alkaline phosphatase	Roche	Traceability: This method has been standardized manually against the original formulation and procedures drafted by the IFCC ⁶ using calibrated pipettes together with a manual photometer providing absolute values and the substrate-specific absorptivity. Tietz NW, Rinker AD, Shaw LM. International Federation of Clinical Chemistry. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes, Part 5. IFCC method for alkaline phosphatase (orthophosphoric-monoester phosphohydrolase, alkaline optimum, EC 3.1.3.1). J Clin Chem Clin Biochem 1983;21:731-748.			Not traceable to certified reference material
Alkaline phosphatase	Beckman Coulter	This ALP procedure is based on the method developed by Bowers and McComb and has been formulated as recommended by the AACC and IFCC. Tietz, N.W.(ed), Textbook of Clinical Chemistry, W.B.			Not traceable to certified reference material

		Saunders,1986.			
Alkaline phosphatase	Abbott	Several substrates have been used to measure alkaline phosphatase activity such as glycerophosphate, ¹ phenyl phosphate, ¹ and <i>p</i> -nitrophenyl phosphate. ² Bowers and McComb ³ improved the method of Bessey et al. to include a kinetic measurement. Tietz et al. ⁴ optimized this method to include a chelated metal-ion buffer of zinc, magnesium, and HEDTA. This Alkaline Phosphatase procedure is a modification of this method. Tietz NW, Burtis CA, Duncan P, et al. A reference method for measurement of alkaline phosphatase activity in human serum. Clin Chem 1983;29(5):751–6.			
ALAT			Clin. Chem. Lab. Med., 2002, 40, 718-724. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 4. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentration of Alanine Aminotransferase.	ERM-AD454/IFCC, alanine aminotransferase (removed from JCTLM lists 20 April 2016) ISO class 2 (no primary reference material)	
ALAT	Roche	This method has been standardized against the original IFCC formulationb) using calibrated pipettes together with a manual photometer providing absolute values and the substrate-specific absorptivity, ϵ .			

		Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 4. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentration of Alanine Aminotransferase. Clin Chem Lab Med 2002;40(7):718-724.			
ALAT	Beckman Coulter	This ALT procedure is based on principles outlined by Wroblewski and LaDue ¹ and utilizes a modification of the methodology recommended by the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). ² Bergmeyer, H.U. and Horden, M., J. Clin Chem Clin Biochem 18: 521-524, 1980.			
ALAT	Abbott	No data on traceability available			
ASAT			Clin. Chem. Lab. Med., 2002, 40, 725-733. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 5. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Aspartate Aminotransferase.	ERM-AD457/IFCC, aspartate aminotransferase ISO class 2 (no primary reference material)	
ASAT	Roche	Traceability: This method has been standardized against the original IFCC formulation) using calibrated pipettes together with a manual photometer providing absolute values and the substrate-specific absorptivity, ϵ . Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC Primary			

		Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 5. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Aspartate Aminotransferase. Clin Chem Lab Med 2002;40(7):725-733.			
ASAT	Beckman Coulter	This AST procedure utilizes a modification of the methodology recommended by the IFCC. Saris, N.E., Clin Chem, 24: 720 - 721, 1987.			
ASAT	Abbott	No data on traceability available			
CK			Clin. Chem. Lab. Med., 2002, 40, 635-642. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 2. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Creatine Kinase.	ERM-AD455/IFCC, creatine kinase MB ISO class 2 (no primary reference material)	
CK	Roche	This method has been standardized against the IFCC Method for Creatine Kinase. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 2. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Creatine Kinase. Clin Chem Lab Med 2002;40(6):635-642.			
CK	Beckman Coulter	This CK procedure is a modification of the IFCC method.			

		<p>Holder M., Elsner R., et al., Approved Recommendation of IFCC Methods for the Measurement of Catalytic Concentration of Enzymes, Part 7 IFCC Method for Creatine Kinase. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 29, 435, 1991. Szasz, G., Gerhardt, W. and Gruber, W., Clin Chem, 23: 1888, 1977.</p>			
CK	Abbott	No data on traceability available			

Hormones					
Test	Manufacturer/ version	Traceability manufacturer	Reference method	Reference material	Comments
Progesterone			<p>NMIJ CRM 6003-a, Progesterone. National Metrology Institute of Japan (NMIJ), Japan. A high-purity material used as a primary calibrator for higher order reference methods</p>	<p>Isotope dilution mass spectrometry methods for progesterone in blood serum: DGKC, NIST, Ghent</p> <p>ISO class 1 (complete traceability)</p>	
Progesterone	Roche Modular E170/Cobas Progesterone III	Traceable via ID-GC/MS to highly purified progesterone by weight analogously to BCR-348R and ERM-DA347 (human serum standard)			Not traceable to certified reference material
Cortisol			National Institute of Standards and Technology (NIST), United States.	JCTLM: Isotope dilution mass	

			SRM 921, cortisol. Crystalline material. A high-purity material used as a primary calibrator for higher order reference methods. This (Certified) Reference Material has been reviewed for compliance with ISO 15194:2003 but not been reviewed against ISO 15194:2009.	spectrometry methods for cortisol in blood serum: NIST, DGKC, Ghent. ISO class 1 (complete traceability)	
Cortisol	Roche Modular E170/Cobas Cortisol II; ref.06687733 190	This method has been standardized against the IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements)/IFCC-451 panel (ID-GC/MS, isotope dilution-gas chromatography/mass spectrometry). Ref. Thienpont LM. The characterisation of cortisol concentrations in a reference serum panel: IRMM/IFCC-451. [Geel, Belgium]: Directorate General Joint Research Centre; 1999.			Cortisol working calibrator (Human sera IRMM/IFCC 451)
TSH				WHO International Standard Thyroid Stimulating Hormone, NIBSC code: 81/565 This consists of a batch of ampoules, coded	

				81/565, containing thyroid stimulating hormone derived from the same pituitary extract as the 2 nd IRP for TSH 80/558, stocks of which are now exhausted.	
TSH	Roche	Traceability: This method has been standardized against the 2nd IRP WHO Reference Standard 80/558.			Oude standard?
ft4			Clin. Chem. Lab. Med., 2011, 49(8), 1275 – 1281	IRMM-468, Thyroxine (T4)	
ft4	Roche	Reference method traceability: This method has been standardized against the Enzymun - Test FT4 method. This in turn was standardized using equilibrium dialysis. ^{3,4} 3. Ekins RP. Measurement of free hormones in blood. Endocr Rev 1990;11:5. 4 Ekins RP, Ellis SM. The radioimmunoassay of free thyroid hormones in serum. In: Robbins J, Braverman LE, eds. Thyroid research, Proceedings of the Seventh International Thyroid Conference, Boston. Amsterdam, Excerpta Medica 1975:597. No reference material traceability.			
ft4	Beckman	Reference material traceability: the measurand (analyte) in			

	Coulter	<p>the Access Free T4 Calibrators is traceable to the manufacturer's working calibrators. Traceability process is based on EN ISO 17511.</p> <p>The assigned values were established using representative samples from this lot of calibrator and are specific to the assay methodologies of the Access reagents. Values assigned by other methodologies may be different. Such differences, if present, may be caused by inter-method bias.</p> <p>No reference method traceability.</p>			
fT4	Abbott	??			
fT4	Siemens	No reference material nor reference method traceability.			

Proteins					
Test	Manufacturer/ version	Traceability manufacturer	Reference method	Reference material	Comments
Albumen			<p>National Metrology Institute of Japan (NMIJ), Japan; NMIJ CRM 6202-a, Human Serum Albumin; albumin in aqueous solution</p> <p>European Commission, Joint Research Centre (JRC), European Union; ERM-DA470k/IFCC, human serum</p>	<p>Nephelometry method for albumin in blood serum.</p> <p>Turbidimetry method for albumin in blood serum.</p> <p>ISO class 1 (complete)</p>	

				traceability)?	
Albumen	Roche Cobas 8000 Albumin Gen.2 05166861 190	Traceability: This method has been standardized against the reference preparation of the IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements) BCR470/CRM470 (RPPHS - Reference Preparation for Proteins in Human Serum). Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S, et al. The certification of a matrix reference material for immunochemical measurement of 14 human serum proteins CRM470. Report EUR 15243 EN 1993;1-186.			Old reference standard?
AAT (alfa-1-antitrypsin)			Blirup-Jensen S., Protein standardization III: method optimization. Basic principles for quantitative determination of human serum proteins on automated instruments based on turbidimetry or nephelometry, Clin. Chem. Lab. Med., 2001, 39 (11), 1098-1109	ERM-DA470k/IFCC, human serum Ref. Protein standardization IV: Value transfer procedure for the assignment of serum protein values from a reference preparation to a target material. Clin. Chem. Lab. Med., 2001, 39, 1110-1122 ISO class 1 (complete traceability)	
AAT (alfa-1-	Roche	Reference material traceability: This method has been			

antitrypsin)		standardized against the certified reference material in human serum of the IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements) ERM- DA470k/IFCC. Reference method traceability: not available			
AAT	Beckman Coulter	Reference material traceability: Calibration of this α 1-AT procedure is accomplished by use of the Serum Protein Multi-Calibrator 2 (Cat # ODR3023), which is traceable to IFCC International Reference Preparation CRM470 (RPPHS). Reference method traceability: not available			
AAT	Abbott	??			
AAT	Siemens	Reference material traceability: the Atellica CH AAT assay is traceable to Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM) reference material CRM-470. Reference method traceability: not available			
Ferritin			Not available in JCTLM.	WHO International Standard Ferritin, human, recombinant NIBSC code: 94/572 Instructions for use	The first WHO standard for the assay of serum ferritin was introduced in 1990 (reagent 80/602), and was replaced by the second international standard in 1993 (reagent 80/578). A third international standard, which is a

					recombinant ferritin, is now in use (reagent 94/572).
Ferritin	Roche	Traceability: The Ferritin assay (03737551190) has been standardized against the Ferritin assay (11820982122). The Ferritin assay (11820982122) has been standardized against the Enzymun-Test Ferritin method. This in turn has been standardized against the 1st International Standard (IS) NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control) "Reagent for Ferritin (human liver)" 80/602.			
Ferritin	Abbott	No data on traceability available			
Ferritin	Beckman Coulter	Ferritin values assigned to the calibrators are traceable to the 3rd International Standard for Ferritin, Recombinant NIBSC code: 94/572.			
Ferritin	Siemens	No reference material nor reference method traceability.			
IgA			Blirup-Jensen S., Protein standardization III: method optimization. Basic principles for quantitative determination of human serum proteins on automated instruments based on turbidimetry or nephelometry, Clin. Chem. Lab. Med., 2001, 39 (11), 1098-1109	ERM-DA470k/IFCC, human serum Protein standardization IV: Value transfer procedure for the assignment of serum protein values from a reference preparation to a target material. Clin. Chem. Lab.	

				Med., 2001, 39, 1110-1122.	
IgA	Roche	Reference material traceability: This method has been standardized with regard to the IFCC/BCR/CAP reference preparation CRM 470 (RPPHS 91/0619) for 14 serum proteins. ⁷ 7) Ref. Johnson AM. A new international reference preparation for proteins in human serum. Arch Pathol Lab Med 1993;117:29-31. Reference method traceability: Becker W, Rapp W, Schwick HG, et al. Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. Z Klein Chem Klin Biochem. 1968;6:113-122.			
IgA	Beckman Coulter	Reference material traceability: the calibrator IgM values are traceable to IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) standard CRM 470. No reference method traceability.			
IgA	Abbott	No reference material nor reference method traceability.			
IgA	Siemens	No reference material nor reference method traceability.			
IgG			Blirup-Jensen S., Protein standardization III: method optimization. Basic principles for quantitative determination of human serum proteins on automated instruments based on turbidimetry or nephelometry, Clin.	ERM-DA470k/IFCC, human serum Ref. Protein standardization IV: Value transfer procedure for the	

			Chem. Lab. Med., 2001, 39 (11), 1098-1109	assignment of serum protein values from a reference preparation to a target material. Clin. Chem. Lab. Med., 2001, 39, 1110-1122.	
IgG	Roche	Reference method traceability: Becker W, Rapp W, Schwick HG, et al. Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. Z Klin Chem Klin Biochem. 1968;6:113-122. Reference material traceability: This method has been standardized against the certified reference material in human serum of the IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements) ERM - DA470/IFCC.			
IgG	Beckman Coulter	No reference method traceability. Reference material traceability: the calibrator IgM values are traceable to IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) standard CRM 470.			
IgG	Abbott	No reference material nor reference method traceability.			
IgG	Siemens	No reference material nor reference method traceability.			
IgM			Blirup-Jensen S., Protein standardization III: method optimization. Basic principles for quantitative determination of	ERM-DA470k/IFCC, human serum Ref. Protein	

			human serum proteins on automated instruments based on turbidimetry or nephelometry, Clin. Chem. Lab. Med., 2001, 39 (11), 1098-1109	standardization IV: Value transfer procedure for the assignment of serum protein values from a reference preparation to a target material. Clin. Chem. Lab. Med., 2001, 39, 1110-1122.	
IgM	Roche	Reference method traceability: Becker W, Rapp W, Schwick HG, et al. Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. Z Klin Chem Klin Biochem. 1968;6:113-122. Reference material traceability: This method has been standardized against the certified reference material in human serum of the IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements) ERM - DA470/IFCC.			
IgM	Beckman Coulter	No reference method traceability. Reference material traceability: the calibrator IgM values are traceable to IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) standard CRM 470.			
IgM	Abbott	No reference material nor reference method traceability.			
IgM	Siemens	No reference material nor reference method traceability.			
Haptoglobin			Blirup-Jensen S., Protein	ERM-	

			standardization III: method optimization. Basic principles for quantitative determination of human serum proteins on automated instruments based on turbidimetry or nephelometry, Clin. Chem. Lab. Med., 2001, 39 (11), 1098-1109	DA470k/IFCC, human serum Ref. Protein standardization IV: Value transfer procedure for the assignment of serum protein values from a reference preparation to a target material. Clin. Chem. Lab. Med., 2001, 39, 1110-1122.	
Haptoglobin	Roche	Reference method traceability: Lievens M, Bienvenu J, Buitrago JMG, et al. Evaluation of four new Tina-quant assays for determination of α 1-acid glycoprotein, α 1-antitrypsin, haptoglobin and prealbumin. Clin Lab 1996;42:515-520. Reference material traceability: Traceability: This method has been standardized against the certified reference material in human serum of the IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements) ERM - DA470k/IFCC.			
Haptoglobin	Beckman Coulter	No reference method traceability. Reference material traceability: Calibration of this Haptoglobin procedure is accomplished			

		by use of the Serum Protein Multi-Calibrator 2 (Cat # ODR3023), which is traceable to IFCC International Reference Preparation CRM470 (RPPHS).			
Haptoglobin	Abbott	No reference material nor reference method traceability.			
Haptoglobin	Siemens	No reference material nor reference method traceability.			
Troponin-I			?	SRM 2921, Human cardiac troponin complex	
Troponin-I	Roche	Traceability: This method has been standardized against a commercially available troponin I assay.			
Troponin-I	Abbott	The concentration of troponin-I is read relative to a standard curve established with calibrators of known troponin-I concentrations. A study was performed where lithium heparin plasma specimens were tested in replicates of one using the ARCHITECT <i>STAT</i> Troponin-I assay with two reagent lots on two instruments and compared to a commercially available diagnostic kit (Comparison Assay).			
Troponin-I	Beckman Coulter	The measurand (analyte) in the Access AccuTnI Calibrators is traceable to the manufacturer's working calibrators. Traceability process is based on EN ISO 17511.			

Protein metabolite					
Test	Manufacturer/ version	Traceability manufacturer	Reference method	Reference material	Comments
HbA1c			Jeppsson J-O et al., Approved IFCC reference method for the	ERM-AD500/IFCC, Haemoglobin in	

			measurement of HbA1c in human blood, Clin. Chem. Lab. Med., 2002, 40 , 78-89	buffer JDS HbA1c Lot 2, frozen liquid material ISO class 3 (reference method not independent)	
HbA1c	Roche	This method has been standardized against the IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood ^{19,20} and can be transferred to results traceable to DCCT/NGSP by calculation. Each disc lot of the cobas HbA1c Test is traceable to IFCC. Kobold U, Jeppsson JO, Duelffer T, et al. Candidate reference methods for hemoglobin A1c based on peptide mapping. Clin Chem 1997;43:1944-1951. Jeppsson JO, Kobold U, Finke A, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med 2002;40:78-89.			
HbA1c	Abbott				
HbA1c	Beckman Coulter	Calibrator assigned values are traceable to the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) via the Master Equation developed by the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) and International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Calibrator HbA1c values have been assigned by immunoturbidimetry using HbA1c (Cat #			

		OSR6192) and are traceable to the IFCC HbA1c reference method via IFCC reference material. Total Hemoglobin values are assigned to the THb Calibrator are traceable to the IRMM Hemoglobin Cyanide Standard (BCR – 522). Any instrument or reagent modification may invalidate the assigned value.			
--	--	--	--	--	--

