

Meerjarenplan Sectie Algemene Chemie 2011-2015

I. Preambule

I.1. Inleiding

De sectie algemene chemie verhaalt in dit document enerzijds over de context en de wijze waarop dit tot stand is gekomen, en anderzijds over de gestelde doelen voor de komende 4 jaar. Op 1 oktober 2010 zijn er elementen aangedragen in de beleidsconferentie van de Sectie AC. Op 26 en 27 oktober 2010 hebben C. Cobbaert en C. Weykamp deelgenomen aan de AACC conferentie over "Improving Clinical Laboratory Testing through Harmonization: an International Forum" bij het National Institute of Standards and Technology in Gaithersburg, Maryland, U.S.A. en daar inspiratie opgedaan. Samen met de discussie gevoerd binnen de sectie algemene chemie heeft dit geleid tot het voorliggende meerjarenplan.

I.2. Inspiratie uit Washington

De noodzaak van standaardisatie wordt sedert een jaar of tien erkend: er is de IVD directieve 98/79/EC; er is JCTLM en er zijn organisaties als NIST, IRMM, WHO etc. Maar het schiet niet op. Van de ruim 600 analieten in het medisch laboratorium zijn er nog maar iets als 60 gestandaardiseerd. En het standaardiseren van een analiet is een lang en moeizaam traject – als standaardisatie al mogelijk is. Maar de behoefte aan geharmoniseerde laboratoriumuitslagen blijft groot – groeit zelfs: denk in Nederland aan de komst van het EPD en de toenemende samenwerking tussen ziekenhuizen. De IFCC heeft deze conclusie vorig jaar al getrokken maar er geen (actief) beleid aan verbonden. De AACC heeft de draad opgepakt en onder het motto "Als Standaardisatie niet kan of te lang duurt ga dan voor Harmonisatie" een Conferentie georganiseerd. Deskundigen en "stakeholders" uit de hele wereld waren uitgenodigd om gedurende twee dagen diepgaand over dit onderwerp te discussiëren en tot daadwerkelijk beleid te komen.

I.3. De begrippen Standaardisatie en Harmonisatie

Het is goed de definities van deze twee begrippen nog een keer scherp te stellen:

Standardised – This term is used when two conditions are met for a given analyte. One, the results for the analyte are consistent and uniform among different laboratories and different measurement procedures. Two, the results are traceable to a higher order reference measurement procedure that is itself calibrated with a reference standard to provide accuracy for clinical laboratory testing and decision making.

Harmonised – This term is used when results are traceable to a reference material but no reference measurement procedure nor primary (pure substance) reference standard exists.

I.4. Intermezzo: de preciezen van de IFCC en de rekkelijken van de AACC

In het verleden heeft de IFCC altijd het zuivere standaardisatieprincipe gehuldigd. De AACC was hier niet in geïnteresseerd, kende de term "traceability" niet, kwam niet verder dan een paar harmonisatieprojecten. Beide organisaties zijn naar elkaar toegegroeid: de IFCC is opgeschoven naar "harmonisatie als standaardisatie niet kan is bespreekbaar" en de AACC is zich bewust geworden van het belang van traceerbare laboratoriumuitslagen. Dit schept een klimaat voor een wereldwijde aanpak.

I.5. Hoe staat het medisch laboratorium er voor?

In hoeverre zijn de analieten in het medisch laboratorium nu gestandaardiseerd en geharmoniseerd? Op grond van drie kenmerken zijn analieten naar status in te delen in vijf

categorieën (tabel 1). Categorie 1 en 2 valt onder de definitie standaardisatie en Categorie 3 onder de definitie harmonisatie. Categorie 4 en 5 is Wild West en daarin bevinden zich iets als 600 van de 700 gangbare analieten in het medisch laboratorium. Doel van de conferentie: onderzoeken of het mogelijk is categorie 4 en 5 (snel) te upgraden tot categorie 3.

Step	Traceable to SI unit	Int. reference measurement procedure	Reference (calibrator) material	Example
1	Yes	Yes	Yes	Electrolytes
2	No	Yes	Yes	HDL-C
3	No	Yes	No	Hemostatic factors
4	No	No	Yes	WHO Standards
5	No	No	No	CMV, EBV

1.6. Uitkomst van de Conferentie?

De resultaten van de conferentie zijn niet eenvoudig samen te vatten – daartoe wachten we de officiële publicatie in 2011 af. Maar er zijn wel al een aantal interessante hoofdlijnen te geven:

- a. Harmoniseer als Standaardisatie niet kan of te lang duurt.
- b. Voorwaarde voor Standaardisatie/Harmonisatie is Commuteerbaar Referentiemateriaal.
- c. Externe Kwaliteitsbewaking is een machtig instrument om het effect van standaardisatie/harmonisatie te toetsen.
- d. De mate van harmonisatie van laboratoriumuitslagen die bereikt dient te worden wordt bepaald door het effect op het klinisch handelen (en niet door state of the art, biologische variatie of statistische modellen).
- e. Nieuwe testen in het medisch laboratorium moeten, liefst voordat ze breed op de markt komen, in het licht van "effect op klinisch handelen" getoetst worden.

1.7. Raakvlakken met Sectie AC

Veel van de genoemde hoofdlijnen hebben een raakvlak met de SKML. Punt b, de nadruk op commuteerbaarheid, omarmt de SKML (Calibratie 2000) en de Sectie (Combi Nieuwe Stijl) al langer. Punt c, de rondzending als bewaker van interlaboratoriumvariatie, kent een aanzet in de vorm van het jaarrapport. Gezichtpunten d en e zijn (vrijwel) nieuw: we hebben nagedacht over performance van criteria maar zijn niet verder gekomen dan "total allowable error" (de groene vlakken in de SKML kwartaalrapportages) op basis van biologische variatie – relateren aan klinische effectiviteit is nieuw. Op zich niet verwonderlijk door de sterke oriëntatie van de SKML op de analytische aspecten in het laboratorium – maar het idee dat de klinische impact richtinggevend moet zijn bij criteria is heel plausibel. Al moet gezegd worden dat de Sectie het afgelopen jaar al wel meer verwevenheid met de kliniek heeft ingezet (bili met neonatologen, kreatinine met Dr. Bilo uit Zwolle, hartmerkers met LUMC cardiologen tijdens usersdag, multidisciplinair gestuurde overgang naar nieuwe HbA1c eenheden).

II. Meerjarenplan 2011-2015

II.1. Doelstellingen

Het nieuwe meerjarenplan omvat drie lijnen:

1. Klassieke Analytische Lijn

Volledig uitontwikkelen van de rondzendingen met commuteerbare monsters, targets vastgesteld met referentiemethoden (of gerelateerd aan referentiematerialen), weldoordachte criteria en scoresystemen, een jaarrapport met systematische aanwijzing van slecht presterende individuele labs, methoden, analisten. Voorts, en dat is nieuw, volgen van het harmonisatieproces middels de interlabvariatie.

2. Klinische Lijn

Ontwikkelen van criteria op basis van effect op klinisch handelen. De Stockholm consensus (1) biedt een hiërarchie van strategieën waarmee de kwaliteit van methoden/instrumenten kan worden beoordeeld. De hiërarchie is als volgt:

Niveau	Beoordeling op basis	Voordeel	Nadeel
1	Klinische uitkomst	Gebaseerd op wat er zal gebeuren bij de patiënt	Weinig studies beschikbaar
2	Biologische variatie	Gebaseerd op verbetering van signal-to-noise ratio	Soms wat variatie tussen patiëntgroepen
3	Expert opinie	Gebaseerd op beste ervaring beschikbaar	Experts baseren frequent hun mening op wat te behalen valt en niet op wat zou moeten worden behaald
4	Externe Kwaliteitscontrole/ Proficiency testing	Gebaseerd op wat routinematig beschikbaar is	Wat routinematig beschikbaar is, is misschien niet goed genoeg
5	State of the art	Gebaseerd op wat analytisch haalbaar zou moeten zijn	Niet altijd routinematig toepasbaar

Bovenstaande hiërarchie dient ook door de sectie algemene chemie te worden toegepast bij het beoordelen van methoden en wel als volgt:

1. Het hoogst haalbare is de methode te beoordelen op basis van klinische uitkomst. Echter deze studies zijn beperkt voorhanden.
2. Om die reden wordt voor de meeste klinisch chemische bepalingen een beoordeling op basis van de biologische variatie toelaatbaar geacht. Op basis van de principes van Fraser (Fraser, 2001) kan op basis van een combinatie van biologische variatie en wat analytisch haalbaar is (lees: wat eenvoudig voorhanden op basis van de huidige technologie en methodologie) een indeling gemaakt worden naar minimale, wenselijke en optimale kwaliteit.

Een voorbeeld is in onderstaande tabel weergegeven.

Kwaliteitscriterium	Glucose	Kreatinine	cTnl
"Clinical goal"	4.7%	8.7%	10%
"Biological goal"	6.9 %	6.9%	27.7%
"State-of-the-art goal"	3.8 %	7.8%	15%

3. Internationale samenwerkingslijn: participatie in AACC/IFCC/EFCC werkgroep(en)

Actief deelnemen aan werkgroepen die voortkomen uit de Washington Conference en/of EFCC. En dan vooral die werkgroep(en) die het meeste raakvlak hebben met de twee lijnen hierboven. Op deze wijze kunnen we een bijdrage leveren maar er ook zelf heel veel van leren.

II. 2. Worden belangen gediend?

Afgezien van wenselijkheid voor de patiënt, wetenschappelijke interesse etc., moet ook afgewogen worden of de SKML bedrijfmatig iets heeft aan de voorgestelde lijnen in het meerjarenplan. Ons product wordt steeds beter en daarmee de kans dat we ook buiten Nederland een afzet gaan vinden (en zo de verwachte binnenlandse krimp op kunnen vangen). Wetenschappelijke profilering in werkgroepen en publicaties kan daar verder aan bijdragen. Andere secties kunnen er baat bij hebben.

II.3. Concrete Activiteiten

De sectie algemene chemie zal in het nieuwe meerjarenplan de volgende activiteiten ontplooiën:

1. De SKML sectie AC beoogt om de commuteerbaarheid van de SKML juistheidverificatiematerialen opnieuw te evalueren volgens de in 2010 verschenen CLSI C53-A richtlijn.
2. De sectie AC evalueert de verkregen rondzenddata na introductie Combi Nieuwe Stijl in 2005 t.o.v. de rondzenddata verkregen in 2010. Een review publicatie wordt gemaakt aangaande de resultaten bereikt met de CNS (Dutch chemistry EQA: a 5 year experience with commutable trueness verifiers). Bedoeling is om de analytische performance van en over methodegroepen heen voor de routine serum chemie analieten te beoordelen zowel t.o.v. de "state-of-the-art" als t.o.v. de klinische behoeftes.
Deze output wordt tevens gebruikt voor het invullen van het programma van de sectie algemene chemie gedurende het SKML symposium in juni 2011.

Noot: in deze publicatie wordt gesteld dat evaluatie van de commuteerbaarheid van de juistheidverificatiematerialen volgens 1/ nog volgt.

3. Een toenemend aantal POCT-apparaten wordt thans aangeboden om decentraal op (poli)klinische afdelingen of in de thuissituatie van de patiënt laboratoriumbepalingen uit te voeren (bv. creatinine in totaal bloed meting bij dialyse patiënten; natrium in urine meting bij CVD-patiënten op dieet, enz...). De SKML sectie AC wenst een rol op zich te nemen t.b.v. het borgen van de totale kwaliteit van dergelijke bepalingen. Dit zou kunnen door het ontwikkelen van bijv. certificeringsmaterialen en/of - protocollen, en indien haalbaar een passend EQA-POCT- programma voor juistheidverificatie van klinisch chemische en hematologische bepalingen. Zowel clinici als patiëntverenigingen worden gaandeweg bij het project betrokken.
4. Er wordt een matrixinterferentie studie opgezet om de robuustheid van de vigerende homogene HDLc en LDLc meetmethoden nader te onderzoeken t.o.v. de bestaande apoA1 en B bepalingmethoden. Rationale hierachter vormen de significante interferenties die kunnen optreden vooral in patiënten met metabool syndroom, diabetes en dyslipidemie, met onjuiste HDLc en LDLc meetresultaten en misclassificatie als gevolg.
Commuteerbaarheid en effect van invriezen van het testmateriaal dienen voorafgaand getoetst te worden en zijn van cruciaal belang om de data te kunnen extrapoleren naar de veldsituatie in de klinisch chemische en hematologische laboratoria.

De klinische impact van deze frequent voorkomende interferenties in de genoemde doelgroepen wordt onderzocht; tevens worden aanbevelingen geformuleerd t.a.v. wenselijke performance en parameters.

5. Voor c-troponine I/T wordt onderzocht wat de invloed van het gebruik van hoog-sensitieve troponine bepalingen en/of de universele definitie van AMI is op classificatie voor ACS/ AMI en op risicoclassificatie voor prognose. Daarnaast kan nagedacht worden over aangepaste sampling protocollen, rekening houdende met de gewijzigde klinische performance (vroeg klinische sensitiviteit) en belopen in de bloedbaan van de hooggevoelige cTn assays
6. Neonatale bilirubine: het effect van standaardisatie en juistheidsverificatie op wisseltransfusie en fototherapie wordt nader geëvalueerd i.s.m. pediaters uit UMCG.
7. Er wordt een specifiek EQA-programma ontworpen voor "emerging biomarkers" (bijv. cystatine C, hs cytokines, procalcitonine, NGAL...) teneinde in een vroeg stadium "ankermaterialen" en een EQA-infrastructuur aan te kunnen bieden aan laboratoriumspecialisten voor het tijdig opsporen van significante lot-tot-lot variaties en/of voor het detecteren van (vaak niet aangekondigde) methodewijzigingen gedurende de verdere testontwikkeling van de nieuwe biomarkers. Voor vergelijkbaarheid van data in publicaties en in langlopende (epidemiologische) studies is een dergelijk programma van groot belang.
8. Er wordt gewerkt aan een model voor risicoanalyse wat de impact onderzoekt van onjuiste meetresultaten. Als voorbeeld kan onderzocht worden wat de mate van misclassificatie voor CNI is door het gebruik van eGFR gebaseerd op niet specifieke creatinine Jaffe methoden t.o.v. specifieke creatinine enzymatische methoden en iohexol. Dit zou o.a. kunnen a.h.v. Leidse longitudinale studies met de afdeling nefrologie.
9. Gaande de implementatie van internationale harmonisatieprojecten is het de bedoeling om als EQA-organisator een rondzending te ontwerpen die beoogt om het proces van harmonisatie van type 4 en type 5 analieten (inclusief nieuwe biomarkers) te bewaken en te evalueren.
10. Parallele activiteiten die raakvlakken hebben met het werkterrein van de sectie algemene chemie en op basis van voortschrijdend inzicht worden ingebracht, worden evenzeer toegejuicht.

Referenties

1. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Consensus Agreement: Conference on strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. Scand J Clin Lab Invest. 1999; 59: 585.
2. Ken Sikaris, Analytical Quality-What should we be aiming for. Clin Biochem Rev. Vol 29. Suppl (i) August 2008
3. Fraser C. Biological Variation: from principles to practice. 2001. Updated version van Ricos C Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. "Current databases on: pros, cons and progress." Scand J Clin Lab Invest 1999; 59: 491-500. Te vinden op [www. Westgard.com](http://www.Westgard.com)