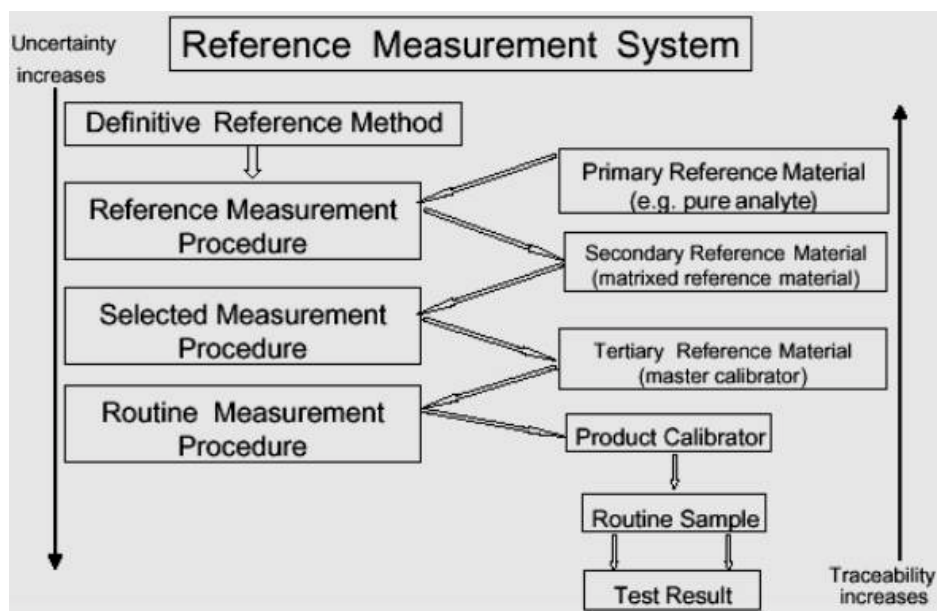


Kalibratie 2.000 – Beleidsnotitie & Manifest 2020-2022

Inleiding

- De introductie van het metrologische traceerbaarheid concept 50 jaar geleden (1) heeft wereldwijd nog niet geleid tot mondiale standaardisatie van de meest gangbare medische testen (2-4). Vele uitdagingen liggen hieraan ten grondslag, maar de hoofdreden is dat teststandaardisatie management niet inclusief is bij de ontwikkeling van nieuwe medische testen. Het test standaardisatieproces wordt vaak pas jaren na het op de markt brengen van medische testen gestart, op het moment dat behandelaars en labspecialisten problemen ervaren t.g.v. niet uitwisselbare testresultaten, met nadelige gevolgen voor diagnosestelling en behandeling (*Challenging the Status Quo*, door C. Cobbaert tijdens JCTLM stakeholders meeting, december 2019).
- Het proces van teststandaardisatie is bovendien een gefragmenteerd proces waarbij diverse *stakeholders* eigen belangen en specifieke deelverantwoordelijkheden hebben. Er is geen overkoepelende organisatie die kennis en krachten kan bundelen t.b.v. gemeenschappelijke teststandaardisatie. Op deze manier is het moeizaam om het concept van een integraal referentiemeetsysteem te vertalen naar de praktijk. De beschikbare referentiemeetsystemen die internationaal erkend zijn, zijn door het Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM)) opgenomen in de JCTLM database (<https://www.bipm.org/jctlm/>).



- Figuur 1. Metrologische traceerbaarheidsketen en referentiesysteem in het geval van een volledig te standaardiseren (type 1) analiet. Bron: ISO 17511: 2003.
- Analieten in klinische chemische laboratoria zijn onder te verdelen in 5 categorieën, op grond van afwezig, gedeeltelijke of volledige beschikbaarheid van het referentiesysteem. Op dit moment zijn minder dan 10% van de klinisch chemische analieten traceerbaar naar een standaard van hogere orde.

Type analiet	Traceerbaar naar SI eenheid	Internationale referentieprocedure	Internationaal referentiemateriaal	Verantwoordelijkheid
1	Ja	Ja	Ja	BIPM, NMI, ARML
2	Nee	Ja	Ja	IFCC, WHO, ...
3	Nee	Ja	Nee	IFCC, WHO, ...
4	Nee	Nee	Ja	IFCC, WHO, ...
5	Nee	Nee	Nee	Fabrikant

Tabel 1. Traceerbaarheid van analieten in de medische laboratoriumdiagnostiek: type 1 en 2 analieten zijn gestandaardiseerd; type 3, 4 en 5 analieten zijn (nog) niet gestandaardiseerd noch geharmoniseerd. Afkortingen: ARML Accredited reference measurement lab; BIPM: Bureau International de Poids et Mesures; NMI: National Metrology Institutes; WHO: World Health Organization; IFCC: International Federation of Clinical Chemistry.

- Dientengevolge ontbreken universele referentiewaarden, beslisgrenzen en kritische grenzen voor een groot aantal analieten. Indien beschikbaar, verschillen referentiewaarden en beslisgrenzen vaak naargelang de fabrikant en/of naargelang de methode en/of methode generatie. Het gebrek aan traceerbare referentiewaarden en beslisgrenzen belemmert universeel gebruik van klinische richtlijnen, en bemoeilijkt adequate patiënt screening, risicostratificatie, diagnosestelling, monitoring en prognose.
- Het achterwege blijven van standaardisatie en/of harmonisatie van laboratoriumbepalingen in medische laboratoria leidt bij ziekte definiërende analieten tot over- of onderbehandeling van patiënten, alsook tot ongelijke behandeling. Gebrek aan standaardisatie en/of harmonisatie van laboratoriumtesten veroorzaakt in die gevallen ondoelmatigheid, met onnodige (herstel)kosten en patiëntonveilige situaties. Om het metrologische traceerbaarheidsconcept van de grond te krijgen teneinde mondiale standaardisatie en harmonisatie te realiseren, is een holistische benadering nodig. Alle betrokken *stakeholders*, waaronder metrologie instituten, IFCC, WHO, referentiemateriaalfabrikanten, referentielaboratoria, laboratoriumspecialisten, IVD-fabrikanten, externe kwaliteitsbewaking organisaties en wet- en regelgevers, dienen samen te werken om implementatie van het traceerbaarheidsconcept te realiseren.
- Deze beleidsnotitie benadrukt het belang van metrologische traceerbaarheid van testresultaten en expliciteert de rol die de eindgebruikers, de Kalibratie 2.000 stuurgroepleden en de SKML hierin hebben. SKML rondzendingen met natieve, humane monsters, commuteerbaar en *value assigned* materiaal (5-7), laten toe om de implementatie van dit concept te monitoren en te verbeteren.

Historie Kalibratie 2000:

- Sinds 1998 wordt in Nederland hard gewerkt aan het standaardiseren en harmoniseren van medische testuitslagen tussen verschillende laboratoria. De activiteiten zijn gebundeld in het

door dr. Rob Jansen geïnitieerde programma Kalibratie 2.000, dat nu geleid wordt door prof. dr. Christa Cobbaert. Binnen Kalibratie 2.000 zijn alle secties van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoria (SKML) vertegenwoordigd.

- Naast standaardisatie en harmonisatie van medische testen, is het doel van Kalibratie 2.000 om te evalueren of de In Vitro Diagnostics (IVD) 98/79/EC Directieve (nu) en de In Vitro Diagnostics Regulation 2017/746 (per 2022) adequaat geïmplementeerd zijn, om ervoor te zorgen dat medische testen '*fit-for-clinical-purpose*' zijn. De IVD directieve en de IVDR stellen beide dat medische testresultaten herleidbaar dienen te zijn naar standaarden van een hogere orde (mits deze beschikbaar zijn).
- Binnen Kalibratie 2000 vond in diverse SKML-secties productie van rondzendmaterialen plaats, alsook landelijk onderzoeken naar de commuteerbaarheid van de geproduceerde rondzendmaterialen. Gangbare methoden voor het testen van commuteerbaarheid waren o.a. het *twin-study design*, zoals eerder beschreven door Baadenhuijsen et al. (8) en volgens CLSI C53-A (9). Recentelijk zijn door de *IFCC WG on Commutability* de inzichten voor het onderzoeken van commuteerbaarheid van calibratoren en juistheidverificatiematerialen aangescherpt (10-13).
- Aan de hand van commuteerbare rondzendmaterialen die getarget zijn kan de juistheid van testresultaten in de rondzendingen geverifieerd worden (5-13). Op die manier beogen de SKML-secties, als onafhankelijke toezichthouders, bij te dragen aan de evaluatie van de implementatie van het traceerbaarheid concept.
- De ontwikkeling en succesvolle implementatie van juistheidverificatie materialen is in een aantal SKML-secties opgepakt en haalbaar gebleken.
- Het ontwikkelen van MUSE (14) heeft ertoe geleid dat individuele labs de tools in handen hebben om imprecisie en bias van hun medische tests afzonderlijk te beoordelen. Dit maakt van de SKML een type 1 EQA-organisatie voor de SI-traceerbare analieten.
- Voor een review aangaande alle tot dusver behaalde standaardisatie / harmonisatie mijlpalen in Nederland wordt verwezen naar referenties 15 en 16.

Nationale Output Kalibratie 2000 t.a.v. standaardisatie/ harmonisatie:

- In Nederland zijn een aantal gerenommeerde referentielaboratoria - met name voor enzymen, lipiden en HbA1c- nauw betrokken bij Kalibratie 2.000 en de SKML. Zij zijn van eminent belang om de waardetoekeningen in de rondzendmaterialen te verrichten voor enzymen, lipiden en HbA1c, en om de metrologische traceerbaarheid van deze analieten te handhaven. Hun voortbestaan dient door Kalibratie 2.000 krachtig ondersteund te worden. Diverse Nederlandse labs dragen als referentielab bij aan het opzetten van mondiale referentienetwerken, o.a. voor CDT, HbA2, FT4/TSH, apolipoproteïnen en PT/INR standaardisatie.

- In de sectie algemene chemie is de Combi Nieuwe Stijl (CNS) sinds 2005 ingevoerd, gebaseerd op natieve, humane rondzendmonsters, waaraan targetwaarden voor een 30-tal analieten worden toegekend. Deze aanpak laat juistheidsverificatie toe. De impact van de eerste 5 jaar CNS is beschreven in een publicatie van Cobbaert et al., 2012 (17).
- In de sectie bindingsanalyse is de groeihormoon harmonisatie een succesvol voorbeeld waarbij landelijke harmonisatie van groeihormoonuitslagen sinds meer dan 10 jaar een feit is, dankzij de ontwikkeling van commuteerbare GH-harmonizator monsters (18). Dit is nationaal geregeld op het niveau van de laboratoria, en voorsnog niet overgenomen door de IVD-industrie. Sinds 2017 is een IFCC hGH standaardisatie werkgroep opgericht.
- De sectie CDT heeft i.s.m. de IFCC WG CDT met succes een referentiesysteem ontwikkeld voor standaardisatie van de verschillende CDT methoden en testresultaten. De implementatie van CDT_{IFCC} standaardisatie is gaande.
- Voor ca 90% van de analieten is de traceerbaarheid naar een standaard van hogere orde internationaal niet geregeld. EQA-organisaties, inclusief de SKML, nemen helaas te vaak genoegen met vergelijking van de testresultaten van de deelnemer t.o.v. die van de methodegroep, hetgeen de implementatie van het traceerbaarheid concept in de weg staat.

Internationale ontwikkelingen

- Het **mondiale belang** van *metrologische traceerbaarheid van testresultaten* wordt erkend door JCTLM én tal van professionele beroepsverenigingen, waaronder de IFCC, ILAC, ICHCLR, ICSH en IST (4) (www.bipm.org). Binnen de IFCC wordt door de IFCC C-TLM en diverse werkgroepen en commissies de standaardisatiebenadering gevolgd (www.ifcc.org). De ICHCLR bepaalt de prioritering van te standaardiseren testen (www.harmonization.net) en valt thans onder de IFCC. Een herziene ISO 17511:2020 richtlijn komt er aan en ook de nieuwe IVDR 2017/746 vergt metrologische traceerbaarheid van calibratoren en juistheidsverificatiematerialen per mei 2022.
- De **implementatie** van metrologische traceerbaarheid vindt plaats door (inter)nationale JCTLM-listed referentielaboratoria. Het verkrijgen van JCTLM-listing en internationale erkenning (www.bipm.org) is van vitaal belang voor het voortbestaan van de beschikbare referentielabs en referentiemeetsystemen. Review teams beoordelen of de kandidaat referentiematerialen, referentiemethoden en referentielabs voldoen aan de gestelde ISO eisen. In Nederland maken o.m. het Lipiden Referentie Lab in R'dam, het Enzym Referentie Lab in Den Haag en de HbA1c Referentie Laboratoria in Zwolle en Winterswijk deel uit van de internationaal erkende referentielaboratoria.

Beschouwingen omtrent Kalibratie 2.000

- Standaardisatie van medische testen kan momenteel **uitsluitend in een internationale context** gerealiseerd worden. De rol van SKML en individuele laboratoriumspecialisten bestaat erin om toezicht te houden op verkregen bias en imprecisie van medische testen (t.o.v. de toegestane criteria), en om afwijkingen tijdig te signaleren. Die rol is adequaat opgepakt.

- Wat verder binnen de *circle of influence* ligt, is het bevorderen van standaardisatie van het **totale test proces (van pre-analyse, analyse tot postanalyse)** door het selecteren van analytisch specifieke testen enerzijds én accurate referentiewaarden of beslisgrenzen voor de post-analytische interpretatie van gestandaardiseerde testen anderzijds.
- Bovenstaande ontwikkelingen hebben het **fundament gelegd voor verdere standaardisatie en harmonisatie van het totale testproces**, van afname tot rapportage van testresultaten. De structurele invoering van Combi Nieuwe Stijl rondzendingen in 2005 voor algemene chemie heeft geleid tot significant minder variatie in elektrolyten, substraten en enzymen tussen laboratoria in Nederland. Echter, voor deze testen ontbreken veelal universele referentie-intervallen en beslisgrenzen. De huidige referentie-intervallen verschillen naargelang de fabrikant, methode en/of methodegeneratie en worden vaak vastgesteld in studieverband, waarbij strengere pre-analytische condities worden nagestreefd dan in de dagelijkse praktijk. Dit belemmert universeel gebruik van klinische richtlijnen, voorkomt adequate interpretatie van testuitslagen, en leidt tot onjuiste en ongelijke behandeling van patiënten. Daarom is in 2015 het project NUMBER gestart (Nederlandse UniforMe Beslisgrenzen en Referentie-intervallen) om -op duurzame wijze- referentie-intervallen en beslisgrenzen in Nederland te standaardiseren, gebruikmakend van laboratoriumdatabases van huisarts/poliklinische patiënten, en een infrastructuur op te zetten voor structurele verificatie van referentie-intervallen en beslisgrenzen. Dit is van groot belang voor uitwisselbaarheid van testresultaten en interpretatie in Nederland en wereldwijd, ten behoeve van veilige en effectieve patiëntenzorg. NHG en NIV hebben hun medewerking toegezegd.
- **Integraal standaardisatiemanagement** is nodig voor gestage evaluatie, verbetering en implementatie van het traceerbaarheid concept voor alle klinisch chemisch en hematologisch relevante analieten. De navolgende pijlers vallen binnen de scope van de Kalibratie 2.000 stuurgroep en van de SKML:
 1. Verdere ontwikkeling van commuteerbare EQA-materialen, de zogenaamde **Holy Grail**, voor juistheidverificatie binnen rondzendingen volgens referenties 10-13.
 2. Onderzoek naar de geschiktheid en implementatie van **nieuwe technologieën** die kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van (immuno-assay onafhankelijke) referentiemethoden om aldus harmonisatie en mogelijk ook standaardisatie te bewerkstelligen.
 - a. Naast de ontwikkeling van massaspectrometrie voor kleine moleculen en kwantitatieve metabolomics, is er ook de ontwikkeling van kwantitatieve proteomics met massaspectrometrie,
 - a. Speciale aandacht voor gebruik van massaspectrometrie voor eiwit biomerker kwantificering daar waar immuno-assays tekort schieten, lijkt beloftevol.
 - b. Nanotechnologie, NMR, microarrays, e.a. technologieën dienen onderzocht te worden op geschiktheid als meetmethode.
 3. Kwaliteitsbewaking voor nieuwe lichaamsvloeistoffen zoals **liquid biopsies** en voor **liquid biopsie testing** dienen opgezet te worden.

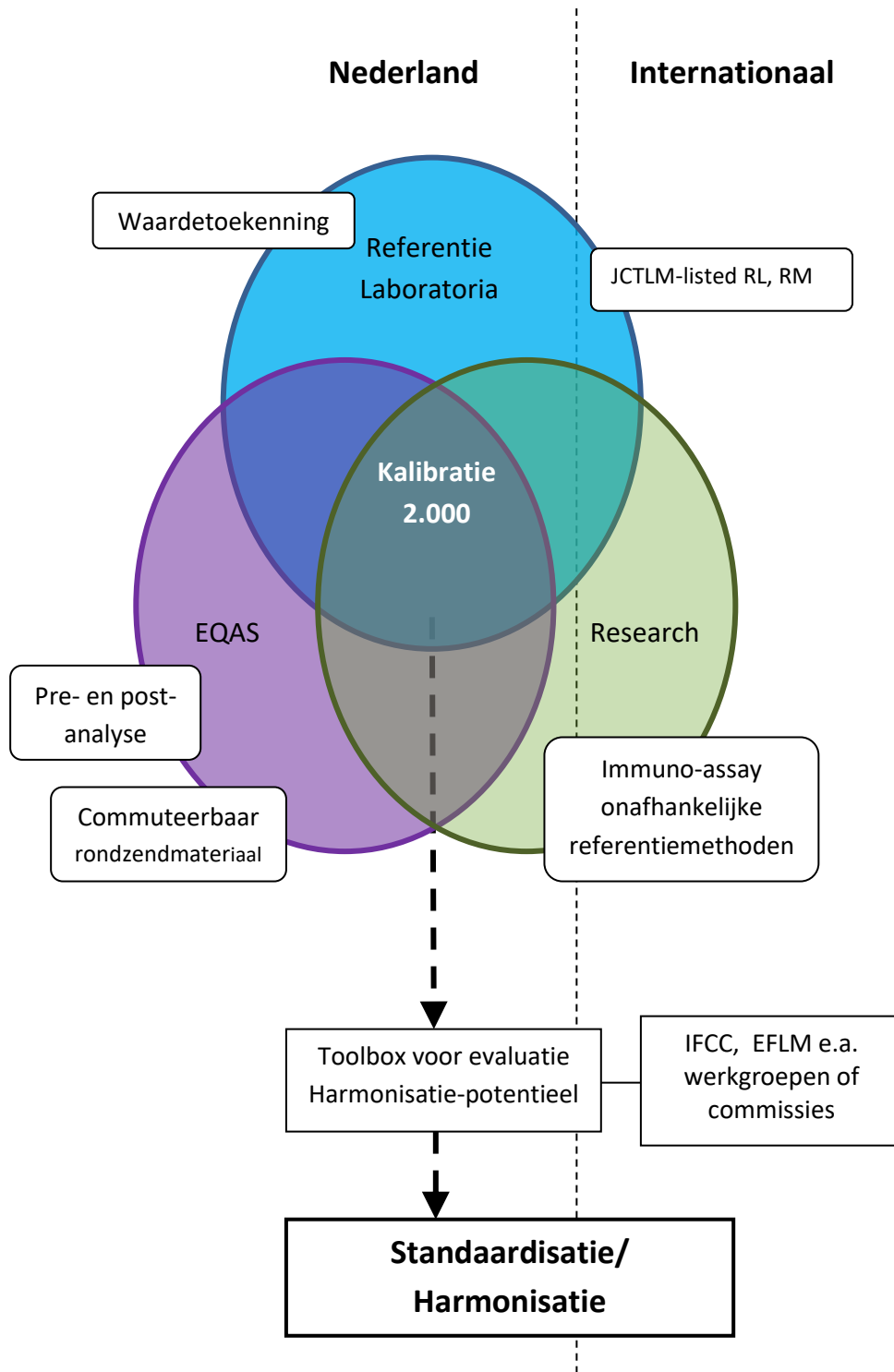
4. Grote aandacht voor de post-analyse waarbij nadrukkelijk toegewerkt wordt naar **traceerbare referentie intervallen en beslisgrenzen**. Met het project **NUMBER** zijn in NL uniforme en traceerbare referentiewaarden voor algemene chemie testen gededuceerd met een big data benadering (19). Nationale implementatie in 2020 en verdere uitrol voor hematologie/stolling in 2020-2022 is eveneens nodig. Ook verduurzaming van de voorgestelde *big data* aanpak door de SKML is nodig.

KALIBRATIE 2.000 MANIFEST:

- Deelname aan Kalibratie 2.000 is opengesteld aan alle geïnteresseerde Nederlandse en samenwerkende onderzoekers of onderzoeksgroepen die actief zijn op het gebied van metrologische traceerbaarheid van testresultaten, dan wel accurate testresultaten nastreven en evalueren t.b.v. klinische of epidemiologische studies.
 - o Twee maal per jaar vindt een fysieke bijeenkomst plaats, alwaar de ontwikkelingen en de vorderingen op het gebied van metrologische traceerbaarheid van testresultaten gedeeld worden.
- Omdat standaardisatie van medische testen alleen haalbaar is in een internationale context, is participatie in (gecombineerde) IFCC, ICSH of SSC/ISTH werkgroepen essentieel om kennis te delen en over te dragen tussen alle betrokken stakeholders.
- Educatie op het gebied van test standaardisatie is eveneens essentieel, teneinde inzicht te krijgen in het metrologische labyrint. Zie <https://www.bipm.org/en/committees/cc/wg/jctlm-wg-tep.html>.
- De activiteiten van de SKML en Kalibratie 2.000 dienen uitgebreid te worden met **pre- en post-analytische kwaliteitscontrolebewaking**. Het traceerbaarheidsconcept dient volwaardig geïmplementeerd te worden, d.w.z. dat er ook aandacht en aanbevelingen dienen te komen voor gestandaardiseerde preanalyse en voor implementatie van gepersonaliseerde, traceerbare referentie-intervallen en beslisgrenzen (19).
 - o Labspecialisten worden nadrukkelijk uitgenodigd te participeren in de implementatie van **NUMBER**, zowel lokaal, regionaal als nationaal. Waar nodig worden leeftijds- en geslachtsafhankelijke referentiewaarden ingevoerd.
 - o Labspecialisten worden eveneens uitgenodigd om gestandaardiseerde beslisgrenzen in te voeren voor lipiden en apo's (zie EAS-EFLM consensus papers in Clin Chem en Atherosclerosis).
 - o De integrale benadering die nodig is voor het efficiënt ontwikkelen en implementeren van het traceerbaarheidsconcept voor niet gestandaardiseerde of geharmoniseerde analieten, is geïllustreerd in figuur 2.
 - o Zonodig dienen de activiteiten i.s.m. het Cluster Kwaliteit van de NVKC en de SKMS werkgroep metrologische traceerbaarheid te geschieden.

- De SKML draagt zorg voor de **verduurzaming** en verankering in de tijd van het project NUMBER.
- Binnen Kalibratie 2.000 schrijven belangstellenden desgewenst gezamenlijke projecten en subsidieaanvragen of procedures zodat de ontwikkeling van nieuwe kandidaat referentiemeetsystemen of evaluaties verder doorgang vindt, en bestaande referentielabs rendabel en behouden blijven.
- Het is aan te bevelen om een **(e-)kennisplatform** op te richten voor kennisuitwisseling en samenwerking op dit gebied, met name voor **big data science** en voor het voorbereiden van **ISO-compliance** t.b.v. internationale erkenning van referentielaboratoria.

Christa Cobbaert en Wendy den Elzen



Figuur 2: Opzet Kalibratie 2.000: uitbreiding van voormalige Kalibratie 2000 door input vanuit research, aandacht voor pre- en postanalyse, én aansluiting bij internationale standaardisatie en harmonisatie initiatieven.

References

1. JP Cali. An idea whose time has come. *Clin Chem* 1973; 19: 291-3.
2. MM Müller. Implementation of reference systems in laboratory medicine. *Clin Chem* 2000; 46: 1907-09.
3. GW Miller, GRD Jones, GL Horowitz and C Weykamp. Proficiency testing/external quality assessment: current challenges and future directions. *Clin Chem* 2011; 57: 1670-80.
4. GW Miller, GL Myers, M Lou Gantzer, SE Kahn, ER Schönbrunner, LM Thienpont, et al. Roadmap for harmonization of clinical laboratory measurement procedures. *Clin Chem* 2011; 57: 1108-17.
5. H. Baadenhuijsen, A. Kuypers, C. Weykamp, C. Cobbaert and R. Jansen. External quality assessment in The Netherlands: time to introduce commutable survey specimens. Lessons from the Dutch "Calibration 2000" project. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:304-7.
6. RTP Jansen. The quest for comparability: Calibration 2000. *Accreditation and Quality Assurance* 2000; 5: 363-6.
7. RTP Jansen, AWHM Kuypers, H Baadenhuijsen, AMHP van den Besselaar, CM Cobbaert, JW Gratama, IS Klasen, EGWM Lentjes, M de Metz, FWMB Preijers, HA Ross, H Steigstra and CW Weykamp. Kalibratie 2000. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000; 25: 153-8.
8. H Baadenhuijsen, H Steigstra, C Cobbaert, A Kuypers, C Weykamp and R Jansen. Commutability assessment of potential reference materials using a multicenter split-patient-sample between-field-methods (twin-study) design: study within the framework of the Dutch project "Calibration 2000". *Clin Chem* 2002; 48: 1520-25.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Characterization and Qualification of Commutable Reference Materials for Laboratory Medicine; approved guideline. CLSI C53P. 2008.
10. Miller WG, Schimmel H, Rej R, Greenberg N, Ceriotti F, Burns C, Budd JR, Weykamp C, Delatour V, Nilsson G, MacKenzie F, Panteghini M, Keller T, Camara JE, Zegers I, Vesper HW; IFCC Working Group on Commutability. IFCC Working Group Recommendations for Assessing Commutability Part 1: General Experimental Design. *Clin Chem*. 2018; 64: 447-54.
11. Nilsson G, Budd JR, Greenberg N, Delatour V, Rej R, Panteghini M, Ceriotti F, Schimmel H, Weykamp C, Keller T, Camara JE, Burns C, Vesper HW, MacKenzie F, Miller WG; IFCC Working Group on Commutability. IFCC Working Group Recommendations for Assessing Commutability Part 2: Using the Difference in Bias between a Reference Material and Clinical Samples. *Clin Chem*. 2018; 64: 455-64.
12. Budd JR, Weykamp C, Rej R, MacKenzie F, Ceriotti F, Greenberg N, Camara JE, Schimmel H, Vesper HW, Keller T, Delatour V, Panteghini M, Burns C, Miller WG; IFCC Working Group on Commutability. IFCC Working Group Recommendations for Assessing Commutability Part 3: Using the Calibration Effectiveness of a Reference Material. *Clin Chem*. 2018; 64: 465-74.
13. Danilenko U, Vesper HW, Myers GL, Clapshaw PA, Camara JE, Miller WG. An updated protocol based on CLSI document C37 for preparation of off-the-clot serum from individual units for use alone or to prepare commutable pooled serum reference materials. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Oct 30. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2019-0732/cclm-2019-0732.xml. doi: 10.1515/cclm-2019-0732. [Epub ahead of print]. PMID: 31665109.
14. M.H.M. Thelen, R.T.P. Jansen, C.W. Weykamp, H. Steigstra, R. Meijer, C.M. Cobbaert. Expressing analytical performance from multi-sample evaluation (MUSE) in laboratory EQA. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 1509-16.
15. Kalibratie 2.000: een pelgrimstocht naar uniforme testuitslagen. *Laboratoriumgeneeskunde* jaargang 2, nummer 1, feb 2019.

16. R.T.P. Jansen, C.M. Cobbaert, C. Weykamp, M.H.M Thelen. The quest for equivalence of test results: the pilgrimage of the Dutch Calibration 2.000 program for metrological traceability. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 1673-84.
17. C. Cobbaert, C. Weykamp, P. Franck, R. de Jonge, A. Kuypers, H. Steigstra, J. Klein Gunnewiek, D. van Loon and R. Jansen. Systematic monitoring of standardization and harmonization status with commutable EQA-samples -Five year experience from the Netherlands. *Clinica Chimica Acta* 2012; 414: 234-40.
18. A Ross, E Lentjes and PC Menheere. The Consensus Statement on the Standardization and Evaluation of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor Assay Lacks a Recommendation to Attempt Efficacious Harmonization (Letter). *Clin Chem* 2011; 57: 1463.
19. W.P.J. den Elzen, N. Brouwer, M.H. Thelen, S. le Cessie. I.A. Haagen, C.M. Cobbaert. NUMBER: standardized reference intervals in the Netherlands using a 'big data' approach. *Clin Chem Lab Med* 2018; 57: 42-56.