

SKML positioneringsnotitie over de compleetheid van externe kwaliteitscontrole en alternatieve methoden daarvoor.

Aanleiding.

In 2017 publiceerde de SKML een positioneringsnotitie over wijze waarop de SKML invulling geeft aan de behoefte die medische laboratoria hebben voor juistheidsverificatie van hun meetmethoden. Deze notitie verwees daarbij naar normelementen uit ISO 15189:2012. De revisie van deze norm naar ISO 15189:2023 is een natuurlijk moment de positioneringsnotitie te actualiseren en in lijn te brengen met ISO 15189:2023. In de voorliggende notitie is de inhoud van de voorgaande positioneringsnotitie in lijn gebracht met de 2023 versie van ISO 15189.

In ISO 15189:2023 is het normelement 7.3.7.3 Externe kwaliteitsbeoordeling (EQA) onderdeel van 7.3.7: de validiteit van onderzoeksresultaten waarborgen. Met die inbedding staat gelijk het doel van EQA vast; deze moet een bijdrage leveren aan waarborgen van de validiteit. In paragraaf 7.3.7.2 wordt eerst ingegaan op de rol van interne kwaliteitsbewaking (IQC). Dat daarnaast ook nog externe kwaliteitsbewaking nodig is, suggereert dat IQC een restrisico overlaat dat door EQA kan worden gereduceerd. Dat EQA niet per definitie geschikt is voor dat doel wordt duidelijk uit de normelementen 7.3.7.3e over de bron van de doelwaarde en opmerking 2 daarbij over commuteerbaarheid. Indien het materiaal niet commuteerbaar is tussen de eigen methode en andere methoden waarmee wordt vergeleken is dat vergelijk mogelijk niet representatief voor patiëntenzorg. Dat maakt de EQA niet waardeloos, maar beperkt de waarde wel tot het vergelijk binnen eigen methode of methoden waarvoor het materiaal wel commuteerbaar is met de eigen methode. Zo kan een laboratorium nog steeds wel bepalen of een afwijking gerelateerd is aan de kwaliteit van de gebruikte methode of aan de kwaliteit van de eigen uitvoering van die methode.

Een doelwaarde van de EQA samples voor een bepaalde measurand die is vastgesteld op basis van een hogere referentie is alleen van meerwaarde als het materiaal commuteerbaar is tussen die hogere referentie en de onderzochte methoden van deelnemers. In ISO 15189:2023 paragraaf 6.5.3 wordt naar ISO 17511:2020 verwezen voor de noodzaak tot metrologische herleidbaarheid en ook hoe beperkingen daarbij kunnen worden overwonnen in de vorm van een compromis. Kortom, paragraaf 7.3.7.3 maakt duidelijk dat alleen een ideale EQA geschikt is voor het borgen van de validiteit met betrekking tot metrologische traceerbaarheid naar waarden hoger in de metrologische traceerbaarheidsketen. Onder lid f van 7.3.7.3 wordt niet alleen (mogelijke, maar niet alle) alternatieven genoemd voor EQA, maar ook wanneer die moeten worden overwogen. Niet alleen wanneer geen EQA beschikbaar is, maar ook indien beschikbare EQAs in de ogen van de verantwoordelijke professionals niet geschikt zijn moeten alternatieven worden overwogen. Daarbij is het uiteraard van belang dat wordt stilgestaan bij de criteria voor geschiktheid. Dat is gezien de eerder genoemde beperkingen over doelwaarde en commuteerbaarheid blijkbaar de beoordeling van de juistheid met zo veel mogelijk traceerbaarheid naar een hogere referentie buiten de eigen methode. Andere mogelijke beperkingen van een rondzending zijn gelegen in de pre-analyse ervan; als het materiaal niet stabiel en homogeen kan worden aangeboden aan laboratoria op een manier die identiek is aan de wijze waarop en vorm waarin routinesamples het laboratorium bereiken kan niet worden voldaan aan 7.3.7.3 d.1. Uiteraard kennen ook de alternatieven hun beperkingen die in de afweging voor de juiste keuze meegenomen dienen te worden.

In een ideale wereld heeft elke EQA organisatie en dus ook de SKML een rondzending die pre-analyse, analyse en post-analyse controleert op een wijze representatief voor de reguliere zorg in commuteerbare samples met waardetoekenning in referentiemethoden. In situaties waarin het ideaal niet bestaat moet het laboratorium een afweging maken tussen deelname in een suboptimaal EQA programma of het inrichten van een alternatief of een combinatie van beiden. Wat de uitkomst van die afweging moet zijn, hangt af van vele factoren. We noemen hier de belangrijkste:

1. Het vooraf-risico dat er sprake is van gebrekkige juistheid. Dat is in feite gelijk aan het rest-risico nadat de IQC is beoordeeld als goed. Hoe groot de kans is dat er dan toch een afwijkend resultaat zou kunnen ontstaan in een ideale EQA, bepaalt de noodzaak tot deelname in een EQA of alternatief.
2. De mogelijke bron van dat rest-risico.
 - a. Indien de grootste faalkans ligt in de lokale uitvoering van een methode op een wijze die bij IQC onopgemerkt kan blijven, kan deelname in een EQA programma zonder commuteerbare monsters waarin alleen een vergelijk met andere gebruikers van de eigen methode mogelijk is, toch nuttig zijn. Daarin kan immers duidelijk worden dat de eigen uitvoering tot andere resultaten leidt dan die bij (eensgezinde) anderen met dezelfde methode.
 - b. Indien juist een methode gevoelig is voor foutbronnen zoals interferentie heeft een vergelijk met alleen andere gebruikers van diezelfde methode geen zin om interferenties of selectiviteitsissues te ontdekken. In zo'n geval is het bij gebrek aan een commuteerbaar EQA programma nodig om een alternatief te kiezen dat wel in staat is het beoogde risico te ontmaskeren.
3. De kans dat het alternatief beter in staat is het risico te reduceren dan een tussenlaboratoriumvergelijk per se. Hoewel de eis dat een laboratorium moet deelnemen aan een tussenlaboratoriumvergelijk een doel op zich lijkt, blijkt uit de opsomming van te maken overwegingen in de afzonderlijke lemma's van 7.3.7.3 immers dat het werkelijke doel van EQA bestaat uit het reduceren van het risico dat ondanks succesvolle IQC toch nog onvoldoende juiste resultaten aan aanvragers worden gerapporteerd.
4. De alternatieve aanpak kan ook beperkingen kennen. Die moeten worden afgewogen tegen die van een suboptimale EQA om tot een keuze te komen die het beste bijdraagt aan verlaging van het restrisico op onjuiste/invalidere resultaten.

De uitkomst van bovenstaande overwegingen verschilt per toepassing en kan verschillen tussen verschillende laboratoria voor dezelfde toepassing. Daarom verlangt de norm in 7.3.7.3f te documenteren hoe deze afweging eruit zag en hoe wordt bewaakt dat de gekozen oplossing het beoogde doel dient.

Transparantie over eigenschappen rondzendingen.

Uit bovenstaande wordt duidelijk dat het voor deelnemers inzichtelijk moet zijn hoe ver een bepaalde rondzending af staat van de ideale rondzending. Daarbij zijn in ieder geval de bron van de doelwaarde en de mate van commuteerbaarheid van de monsters van belang. Op de SKML website is daarom in het overzicht analytische specificaties van alle rondzendingen getabelleerd wat bekend is van doelwaarde en commuteerbaarheid en daarnaast wat de grondslag is voor de tolerantiegebieden tussen doelwaarde en toegestane deelnemerresultaten om nog in aanmerking te komen voor een goede beoordeling door de SKML. Voor dat laatste geldt dat volgens 7.3.7.3 lid h dat het laboratorium zelf criteria moet vaststellen voor adequate performance. Die mogen afwijken van criteria die de EQA organisatie zelf hanteert, maar dat behoeft uiteraard documentatie van de rationale die daarbij is gehanteerd.

De SKML geeft op haar rapporten aan wanneer er sprake is van een referentiewaarde (ref). Wanneer er geen referentiewaarden beschikbaar zijn kan de sectie van een SKML rondzending kiezen voor een (methodeoverstijgende) waardetoekenning door de experts van de SKML sectie. Dat wordt in rapporten aangegeven met 'exp' en ook dat vindt uitsluitend plaats bij rondzendingen waarbij geen twijfel bestaat over de commuteerbaarheid van de monsters. In de praktijk heeft een expertwaarde voor deelnemers dezelfde gebruikswaarde als een referentiewaarde. Bij bepalingen waarvoor (nog) geen harde waardetoekenning mogelijk is, vindt waardetoekenning ook bij SKML plaats op basis van consensus of, wanneer er grote tussenmethodeverschillen bestaan, op basis van methodengroepconsensus. In dat laatste geval wordt omdat er geen sprake is van een voor alle methoden gelijke 'waarheid' geen score gegeven bij kwantitatieve bepalingen. De SKML hanteert daar het principe 'geen oordeel zonder bewijs'.

Doelgroepen van deze positioneringsnotitie.

Voor situaties waarvoor geen rondzendingsprogramma beschikbaar is, of waar een rondzendingsprogramma niet goed aan de genoemde voorwaarden kan voldoen, zijn verschillende oplossingen beschikbaar. Of een alternatieve methode de participatie aan een interlaboratoriumvergelijk dat wel beschikbaar, maar niet ideaal is, overbodig maakt, is een afweging die de laboratoriumspecialist per geval zorgvuldig moet maken (en documenteren). Onderstaand worden deze per principe besproken. De volgorde waarin de alternatieven worden besproken is willekeurig en dient daarom niet gezien te worden als een hiërarchie of waardeoordeel. Waar van toepassing worden voor- en nadelen benoemd en voorwaarden voor een zinvolle implementatie die recht doen aan de beoogde risicoreductie. Dit overzicht is beoogd voor de volgende gebruikers en toepassingen:

1. Voor SKML secties. Zij dienen zich te realiseren dat hun sectie idealerwijs een geschikte rondzending heeft voor alle bepalingmethoden waarvoor hun deelnemers een geschikt EQA (moeten) zoeken. In de gevallen dat de sectie dat (nog) niet kan leveren, dient de sectie te (kunnen) adviseren bij de keuze tussen de alternatieven.
2. Voor SKML deelnemers om op basis van deze aanbevelingen hun eigen onderbouwde keuzes te kunnen maken bij de reductie van het onjuistheidsrisico van individuele bepalingen.
3. Voor auditoren bij accreditatie van laboratoria conform ISO15189:2023 zodat zij niet alleen een onderbouwd overzicht hebben van geschikte alternatieven voor een

interlaboratoriumvergelijk, maar ook van de overwegingen en compromissen die daarbij nodig zijn. Zo kunnen zij beoordelen of de keuzes van de auditee voldoende onderbouwd recht doen aan het beoogde doel van de norm.

Mogelijke alternatieve aanpakken bij het ontbreken van *geschikte* rondzendingen voor externe kwaliteitsbewaking.

1. **Nieuwe rondzendingen ontwikkelen.** Dit spreekt voor zich, maar het feit dat de rondzendingen nog niet bestaan geeft gelijk ook de moeilijkheid aan. Voorwaarden voor een zinvolle rondzending zijn behalve commuteerbaar materiaal en adequate waardetoekenning ook een voldoende omvangrijk deelnemersveld en geschiktheid van de bepaling voor analyse uit rondgezonden materiaal. Waar kleine aantallen deelnemers de haalbaarheid in de weg staat kan samenwerking met (inter)nationale partners mogelijk uitkomst bieden. SKML secties overwegen voortduren of uitbreiding naar nog niet ondersteunde bepalingen van waarde kan zijn.
2. **Verwijzen naar rondzending van zusterorganisatie.** Wanneer collega rondzenders een programma hebben dat voldoet in de ogen van de SKML sectie (bij voorkeur ook in commuteerbaarheid en waardetoekenning) kan de SKML inschrijving aanbevelen of zelfs faciliteren indien zij zelf niet in de behoefte kunnen of willen voorzien. Voor een beperkt aantal rondzendingen van UKNEQAS, INSTAND, DEKS en ECAT gebeurt dat reeds. Door proactieve afstemming in deze samenwerking zou zelfs zowel effectiever als efficiënter een dekkend aanbod kunnen worden gecreëerd voor de gezamenlijke deelnemers. De afweging en verantwoordelijkheid tot zulke aanbevelingen ligt bij de sectie van betreffende werkveld.
3. **Juistheidsverificatie binnen het eigen laboratorium met een andere methode op basis van ander principe.** Hoe verder de principes van methoden uit elkaar liggen des te kleiner is de kans dat beide methoden tegelijkertijd in gelijke mate onjuist zijn, zodat het laboratorium onbewust onjuist zou kunnen meten. Een voordeel van deze aanpak is dat de kans op foutdetectie groot is als gevolg van de onafhankelijkheid in foutkans tussen verschillende principes. Nadeel is dat op deze wijze geen inzicht wordt verkregen in de omvang en oorzaak van een eventuele fout. Indien bijvoorbeeld een fout in een PCR voor de detectie van puntmutaties wordt ontmaskerd m.b.v. direct sequencing, wordt daarmee nog niet duidelijk of de fout aan het laboratorium of aan de methode lag en hoe groot de kans op herhalen is. Een noodzakelijke voorwaarde voor deze aanpak is dat de verschillende methoden werkelijk onafhankelijk zijn en geen potentiële foutbron delen zoals bijvoorbeeld een kalibrator. Daarnaast vereist zo'n aanpak het vooraf opstellen van heldere criteria voor de mate van overeenkomst die nodig is voor acceptatie van een resultaat door het laboratorium. Bovendien dient er een goede procedure voor vervolgacties te zijn wanneer een resultaat niet voldoende wordt bevestigd. Deze acties moeten zijn gericht op analyse van omvang en oorzaak en dienen correctieve interventies te omvatten, net zoals dat zou gebeuren bij deelname aan externe kwaliteitsbewaking.

4. **Controle van diagnostisch traject waar bepaling onlosmakelijk onderdeel van is.** Wanneer een bepaling onderdeel uitmaakt van een serie bepalingen waarin het gehele diagnostisch traject wel extern wordt getoetst, maar een individuele test niet, kan dat zonder risico indien bij elke fout van de individuele test er een herkenbare afwijking elders in het proces optreedt zodat de fout niet onopgemerkt kan blijven. Een voordeel van deze aanpak is dat met een relatief klein aantal externe rondzendingen een groter aantal bepalingen kan worden gecontroleerd (eind goed, al goed). Nadeel is dat bij falen van controles van 'downstream' bepalingen het lastig kan zijn de plaats in de keten van de grondoorzaak te achterhalen (eind niet goed, waar ging het mis?). Voorwaarde voor een dergelijke aanpak is dat vooraf helder is geformuleerd wat de aanpak is, wat de acceptatiecriteria zijn en hoe in de analyse naar grondoorzaak in geval van falen is voorzien.

5. **Een door het laboratorium zelf georganiseerd tussenlaboratoriumvergelijk.** Een door laboratoria zelf georganiseerd tussenlaboratoriumvergelijk wordt vaak als een logisch alternatief gezien bij het ontbreken van een extern kwaliteitsbewakingsprogramma. In kleinste opzet kunnen twee laboratoria hun resultaten vergelijken. De waarde van zo'n vergelijk is echter zeer beperkt. Wie moet er iets aanpassen als twee laboratoria een onderling verschil constateren? Niemand weet immers welke van de resultaten beter is. En bij gelijke uitkomsten is het nog steeds mogelijk dat beide uitkomsten verkeerd zijn. Een derde deelnemer ligt met zijn resultaten per definitie dichterbij één van de andere twee, maar dat is ook nog onvoldoende statistische basis om de andere partij aan te wijzen als afwijkend. Voor enigszins zinvolle statistiek hanteert de SKML een minimum van 5 deelnemers per consensusgroep.

Toch kan een vergelijk ook bij minder deelnemers zin hebben omdat het ook kan worden gezien als een vorm van juistheidsverificatie met andere techniek van ander principe, maar nu buiten de muren van eigen laboratorium. Ook hier gelden daarom voorwaarden om het zinvol te doen zijn. Ook hier zijn vooraf vastgestelde criteria nodig over welk verschil nog toelaatbaar is. Vervolgens dient ook hier vast te liggen wat de vervolgacties zijn indien het verschil niet toelaatbaar is. Deze acties dienen oorzaak en omvang te onderzoeken en herhaalkans van falen te verkleinen.

6. **Commuteerbare interne controle met betrouwbare waardetoekenning.** Daar waar interne controle in staat is om elke keer opnieuw gerust te stellen dat de acceptatiecriteria zoals ten tijde van validatie/verificatie nog steeds worden gehaald, voegt externe controle niets toe, c.q. leidt deze niet tot verdere risicoreductie. Indien er na interne controle geen restrisico is dat door externe controle kan worden weggenomen, is deze laatste voor juistheidsverificatie niet meer essentieel. Voordelen van deze 'volmaakte' interne controles zijn niet alleen een efficiënter proces, maar ook de onmiddellijke beschikbaarheid van de uitkomsten. Een mogelijk risico van deze aanpak is dat verkeerde interpretatie tot valse geruststelling kan leiden, maar dit risico is in een geaccrediteerd laboratorium klein. Wanneer meerdere laboratoria dergelijke interne controlemonsters en hun uitkomsten delen kan dit risico nog verder worden beperkt en ontstaat tegelijk een bron van informatie die net als bij externe kwaliteitscontrole kan bijdragen aan verbetering van bepalingen in dialoog met de IVD leveranciers. Ook voor deze aanpak is het essentieel dat er heldere acceptatiecriteria zijn

geformuleerd die voldoende bewaken dat alleen uitkomsten worden geaccepteerd waarbij de juistheid voldoende is voor de beoogde toepassing zoals geformuleerd ten tijde van validatie/verificatie.

7. **Een externe vergelijking van de resultaten van statistische evaluatie van patiëntresultaten.**
Er zijn diverse redenen waarom laboratoria voor hun interne controle naast of in plaats van hun IQC materialen ook de resultaten van patiëntsamples gebruiken. Op de eerste plaats zijn deze per definitie commuteerbaar. Daarnaast zijn de resultaten altijd onmiddellijk beschikbaar en actueel. Zowel het voortschrijdend gemiddelde als het percentage resultaten buiten bepaalde beslisgrenzen zijn bekende maten die worden gebruikt bij dit zogenaamde 'real time patient result based QC' (RTPBQC). Uiteraard gelden ook hier beperkingen; zo is de kans op foutdetectie erg afhankelijk van de verhouding tussen de biologische variatie tussen personen en de analytische fout die aangetoond moet kunnen worden. Hoe kleiner de tussenpersoonsvariatie des te kleiner is ook de bias die kan worden aangetoond door een verandering van het voortschrijdend gemiddelde. Een tussenlaboratoriumvergelijk van deze resultaten kan aantonen of een laboratorium zich voor een bepaling geharmoniseerd gedraagt ten opzichte van anderen en of dat constant is in de tijd. Nadeel is dat een harde doelwaarde ontbreekt waardoor het in theorie mogelijk is dat de leden van een groep er met zijn allen naast zitten.

8. **Beperkte herhaling van methodevalidatie of methodeverificatie.** In het verlengde van 'volmaakte' interne kwaliteitscontrole kan ook juistheidsverificatie met (ingewogen) standaarden worden gezien als korte herhaling van een deel van de validatie/verificatie. Ook hier geldt immers dat er vermindering van restrisico leidt tot vermindering van noodzaak om dat risico weg te nemen met externe controles door middel van een tussenlaboratoriumvergelijk. De voorwaarden zijn vergelijkbaar als bij de volmaakte interne controle. Een nadeel aan deze aanpak is dat er geen informatie wordt geproduceerd die laboratoriumoverstijgende inzichten over de methode verschaft. Een voordeel is dat de op deze manier op meest directe manier wordt bewezen of de test nog voldoet aan de acceptatiecriteria ten tijde van validatie/verificatie.

Conclusie en SKML standpunt.

Welke afweging ook wordt gemaakt, het uitgangspunt is in alle gevallen het minimaliseren van het risico op onjuistheid van uitslagen. De keuze voor het meest geschikte instrument kan per bepaling en per laboratorium verschillen. Het kan voor een laboratorium zo zijn dat een alternatieve aanpak meer oplevert dan het deelnemen aan een interlaboratoriumvergelijk. Dat geldt vooral wanneer het interlaboratoriumvergelijk niet met commuteerbare monsters plaatsvindt of wanneer de waardetoekenning niet boven alle twijfel is verheven. Dat kan ook gelden als bij een EQA programma met een consensusgebaseerde doelwaarde deze consensus te sterk door één methode wordt bepaald. Om een overweging te kunnen rechtvaardigen is het niet alleen van belang dat bij de alternatieven genoemde randvoorwaarden in acht worden genomen, maar ook of de toegepaste aanpak daadwerkelijk effectief is. Daartoe kan het praktisch zijn om in een 'provocatie-experiment' een fout die een laboratorium wil kunnen detecteren opzettelijk af te dwingen om zo te controleren of de aanpak deze fout inderdaad detecteert. Wanneer alle overwegingen voor een bepaalde keuze goed zijn gedocumenteerd, zijn deze ook naar anderen te rechtvaardigen en dragen ze daadwerkelijk

bij aan de intenties die de opstellers van ISO15189:2023 in gedachten hadden toen ze normelement 7.3.7.3 formuleerden.

Van voorstel naar beleid en disseminatie.

De inhoud van deze notitie is in het DB overleg van 8 maart 2024 en in het AB-overleg van 19 maart 2024 vastgesteld. Op een later moment volgt mogelijk verdere uitwerking met voorbeelden en wetenschappelijke publicatie daarvan.

SKML, maart 2024