

Uit de laboratoriumpraktijk

Vrijgave van niet-CE-gemarkeerde IPS-25 iontoforese apparatuur voor de zweettest

H.L.J.M. FLEUREN¹ en A. AARTS²

Het Gibson en Cooke pilocarpine iontoforese apparaat IPS-25 van C & S Electronics wordt in Engelstalige landen veel gebruikt bij de diagnostiek van cystische fibrose. De apparatuur beschikt over een FDA certificaat, maar heeft geen Europese CE-markering, zoals noodzakelijk binnen Nederlandse ziekenhuizen bij implementatie van medische apparatuur. In onze instelling werd vrijgave van dit instrument voor de laboratoriumpraktijk gerealiseerd via de WIBAZ-richtlijn 'Medische apparatuur zonder CE-markering'. Deze praktische richtlijn opereert binnen Europese en Nederlandse wettelijke kaders, respectievelijk de Europese Richtlijn 93/42/EEG en het Besluit Medische Hulpmiddelen. Voor de hierbij vereiste prospectieve risicoanalyse van de nieuwe zweettest apparatuur werd de Failure Mode Effects Analysis (FMEA) methodiek gehanteerd.

De erfelijke ziekte cystische fibrose (CF, taaislijmziekte, mucoviscidose) wordt veroorzaakt door mutaties in het CFTR-eiwit (CF transmembrane conductance regulator) CF gaat gepaard met multi-orgaanafwijkingen, o.a. van spijsverteringskanalen en luchtwegen. Het bij CF afwijkende transport van chloride en andere CFTR gereguleerde ionen leidt tot dikke, viskeuze secreties in de aangedane organen en tot een verhoogd zoutgehalte in de secreten van de zweetklieren.

De chloridebepaling in zweet opgewekt door pilocarpine iontoforese is een hoeksteen gebleven in de diagnostiek van CF. De toegenomen beschikbaarheid van DNA diagnostiek heeft de rol en het belang van de zweettest niet ondermijnd, eerder bevestigd (1-3).

De kwantitatieve bepaling van chloride in zweet is geïndiceerd a) in geval van klinische symptomen passend bij CF, b) een positieve CF-screening van pasgeborenen (hielprik IRT/ PAP/ DNA) of c) een CF-positieve familieanamnese (3).

Behalve chloride zijn ook andere analytische parameters in zweet meetbaar. De natrium bepaling in zweet kan worden gehanteerd als analytische check op het

chloride resultaat, maar (mede-)gebruik als diagnostisch criterium wordt niet aangeraden (4-6).

De geleidbaarheid van zweet is een colligatieve eigenschap van alle in dit lichaamsvocht aanwezige ionen. Hoewel er in zijn algemeenheid een goede correlatie bestaat tussen de zweet chloride concentratie en de geleidbaarheid wordt meting van alléén geleidbaarheid niet betrouwbaar geacht als diagnosticum. Internationale richtlijnen voor de zweettest geven dit zonder uitzondering aan (4-7). Vanaf een leeftijd van 6 maanden kan de test wel worden toegepast als voorscreening. Elke uitslag > 50 mmol/l (NaCl-equivalenten) dient daarbij echter gevolgd te worden door onderzoek van chloride in zweet. Voor kinderen onder de 6 maanden is volgens de meest recente Britse richtlijn zelfs een geleidbaarheidsuitslag < 50 mmol/l geen veilig exclusiecriteria, maar is in alle gevallen een chloride bepaling in zweet noodzakelijk (6).

Gezien het diagnostisch belang van zweetanalyse lijkt het bijna verwonderlijk dat er op de markt zeer weinig aanbod blijkt te zijn van iontoforese apparatuur om zweetproductie te stimuleren (iontoforese apparatuur voor toepassing door patiënten tegen hyperhydrosis daargelaten). Een mogelijke verklaring is dat het hier een nichemarkt betreft, waarop het moeten voldoen aan alle Europese regelgeving om tot CE-markering te komen voor diverse fabrikanten niet loont.

Methoden

Het enige in Nederland nog beschikbare iontoforese apparaat met CE-markering bleek de Wescor Sweat Inducer, model 3700. Deze wordt gecombineerd aangeboden met de Macroduct Sweat Collector, een kunststof capillair zweetopvangsysteem en de Sweat-Chek geleidbaarheidsmeter Model 3100 of 3120 (Wescor, Logan, Utah USA) Echter, dit systeem is gezien de boven beschreven beperkingen van de geleidbaarheid voor de CF-diagnostiek evident geen ideale combinatie. Het is mogelijk om in het zweet verkregen uit de Macroduct coil chloride te bepalen. Maar de hoeveelheid zweet verkregen met Macroduct, (min. 10-15 µl, max. doorgaans rond 30 µl) is veel geringer dan met de klassieke methode volgens Gibson en Cooke voor zweetstimulatie (doorgaans 75 µl en hoger). Dit beduidend lagere monstervolume stelt uiteraard hogere analytische eisen aan de bepalingsmethode voor chloride in zweet en/of maakt deze meer ingewikkeld, bijvoorbeeld met een additieprotocol (8).

Klinisch Chemisch Laboratorium, Bernhoven, Uden¹ (tot 1-5-2014) en Vakgroep Klinische Fysica, Bernhoven, Uden²

Correspondentie: dr. H.L.J.M. Fleuren,
Secretaris de Visserstraat 10, 5461AR Veghel
E-mail: harryfleuren@planet.nl



Figuur 1. IPS-25 Gibson-Cooke iontoforese power supply.

In ons laboratorium is ervoor gekozen de zweettest te continueren via de klassieke Gibson en Cooke methode met opvang van zweet op filtreerpapier en chloride bepaling op de aanwezige ‘dedicated’ apparatuur, i.c. de micro chloride analyser (Corning Model 926) Dit vereiste een opvolger voor onze aloude en inmiddels aftandse Sweat Inducer (destijds: Skalar, Delft) Bij oriëntatie op de Nederlandse en Europese markt werd behalve de Wescor-apparatuur geen andere CE-gemarkeerde iontoforese apparatuur door ons aangehouden. In Britse richtlijnen, zowel in een eerdere versie uit 2003 als in de nieuwste versie uit 2014 wordt als alternatief de ‘Gibson-Cooke power supply IPS-25’ expliciet genoemd (6). Dit door de FDA toegelaten, door de US National Academy of Sciences aanbevolen en in de USA frequent gebruikte iontoforesesysteem is voorzien van een betrouwbare overspannings- en lekstroombeveiliging. Het systeem werkt op 1,5-volt batterijen en wordt geleverd in een gemakkelijk transporteerbaar koffertje. De IPS-25 wordt gefabriceerd door firma C & S Electronics (Columbus, Nebraska, USA, www.cselectronicsinc.com) (Figuur 1).

Dit apparaat, model IPS-25A, is door ons uit de USA geïmporteerd en vervolgens vanwege het ontbreken van CE-markering onderworpen aan vrijgaveprocedure A uit de Richtlijn ‘Medische apparatuur zonder

CE-markering’ van de Werkgroep Instrumentatie Beheer Academische Ziekenhuizen, WIBAZ (9). De WIBAZ-richtlijn is een praktische richtlijn voor veilig klinisch gebruik van medische apparatuur, waarvoor geen of nog geen CE-markering aanwezig is, zoals bijvoorbeeld in klinische trials van toepassing kan zijn. Iontoforese apparatuur valt niet onder de Europese richtlijn voor in-vitro diagnostica, maar vanwege rechtstreekse toepassing op patiënten onder de Europese Richtlijn Medische Hulpmiddelen 93/42/EEG (10) en het Besluit Medische Hulpmiddelen (11), evenals overige medische apparatuur.

Een belangrijke eis in de WIBAZ-procedure is het opvragen van een conformiteitsverklaring en/of overige documentatie uit het land van herkomst, waaruit moet blijken dat het medische apparaat intrinsiek veilig is. Verder dient een passende risicoanalyse te worden uitgevoerd. De afdelingen klinische chemie, klinische fysica en medische techniek van ons ziekenhuis hebben de WIBAZ-procedure gezamenlijk doorlopen en voor de noodzakelijke prospectieve risicoanalyse de FMEA (Failure Mode Effects Analysis) methodiek toegepast (12-14). In een multidisciplinair team bestaande uit een klinisch chemicus, een klinisch fysicus en twee ervaren, nauw bij de uitvoering van zweetproeven betrokken analisten is het proces bij de zweettest in de diverse processtappen inzichtelijk gemaakt. Het procesdiagram wordt weergegeven in figuur 2.

Elk element van het procesdiagram bevat meerdere deelprocessen, die vanwege de overzichtelijkheid niet in het diagram zelf zijn weergegeven. Bij wijze van voorbeeld: Element 2. ‘Voorbereiding filtreerpapier’: bestaat uit 2.1 Handschoen aandoen, 2.2 Uitnemen filtreerpapier uit verpakking, 2.3 Filtreerpapier op maat maken, 2.4 Filtreerpapier in potjes doen.

Per deelproces werd elke denkbare fout in de uitvoering van het proces (faalmodus) in beeld gebracht en vastgelegd in een risicomatrix. Per afzonderlijke faalmodus werd vervolgens een inschatting gemaakt van de frequentie van voorkomen (F, frequency), de ernst van de gebeurtenis (S, severity) en de kans op detectie (D, detection) Elk van deze 3 parameters werd gekwantificeerd op een schaal van 1 t/m 5. Uit elk product $F \times S \times D$ volgde conform de FMEA systema-

Tabel 1. Overzicht van de parameters voor de FMEA-risicoanalyse.

F= frequentie, S = ernst, D = ontdekkingskans. F, S en D worden elk afzonderlijk beoordeeld op een schaal van 1 t/m 5 (kolom G) aan de hand van de beschrijvingen in eerste drie kolommen in de tabel. Door vermenigvuldiging van de afzonderlijke getallen voor F, S en D wordt voor elke faalmodus een risicogetal R verkregen ($R = F \times S \times D$). De uiteindelijke risicoclassificatie ‘laag/midden/hoog/zeer hoog’ met de bijbehorende maatregelen wordt bepaald door de hoogte van het risicogetal te vergelijken met de grenswaarde voor R.

Frequentie F	Ernst voor patiënt S	Detectiekans D	G	Risico -classificatie	Grens	Maatregelen
< 1 x per jaar	Geen letsel	Vrijwel zeker	1			
Jaarlijks (1-2 x per jaar)	Gering ongemak/ ontevredenheid	Waarschijnlijk	2	Laag	$R < 10$	Mogelijk
Kwartaal (3-6 x per jaar)	Tijdelijk letsel/sub- optimale behandeling	Mogelijk	3	Midden	$10 < R < 20$	Aanbevolen
Maandelijks (10-15 x per jaar)	Permanent letsel	Zeldzaam	4	Hoog	$20 < R < 50$	Sterk aanbevolen
Wekelijks (> 25 x per jaar)	Ernstig letsel/ overlijden	Onwaarschijnlijk	5	Zeer hoog	$R > 50$	Dwingend/ No Go

tiek een risicogetal, bepalend voor de risicoclassificatie. In tabel 1 worden de gehanteerde gradaties van F,S en D omschreven. Kolommen aan de rechterkant van de tabel bevatten de criteria voor de risicoclassificatie, uitgaande van de berekende risicogetallen R en hun grenswaarden (Tabel 1).

Resultaten

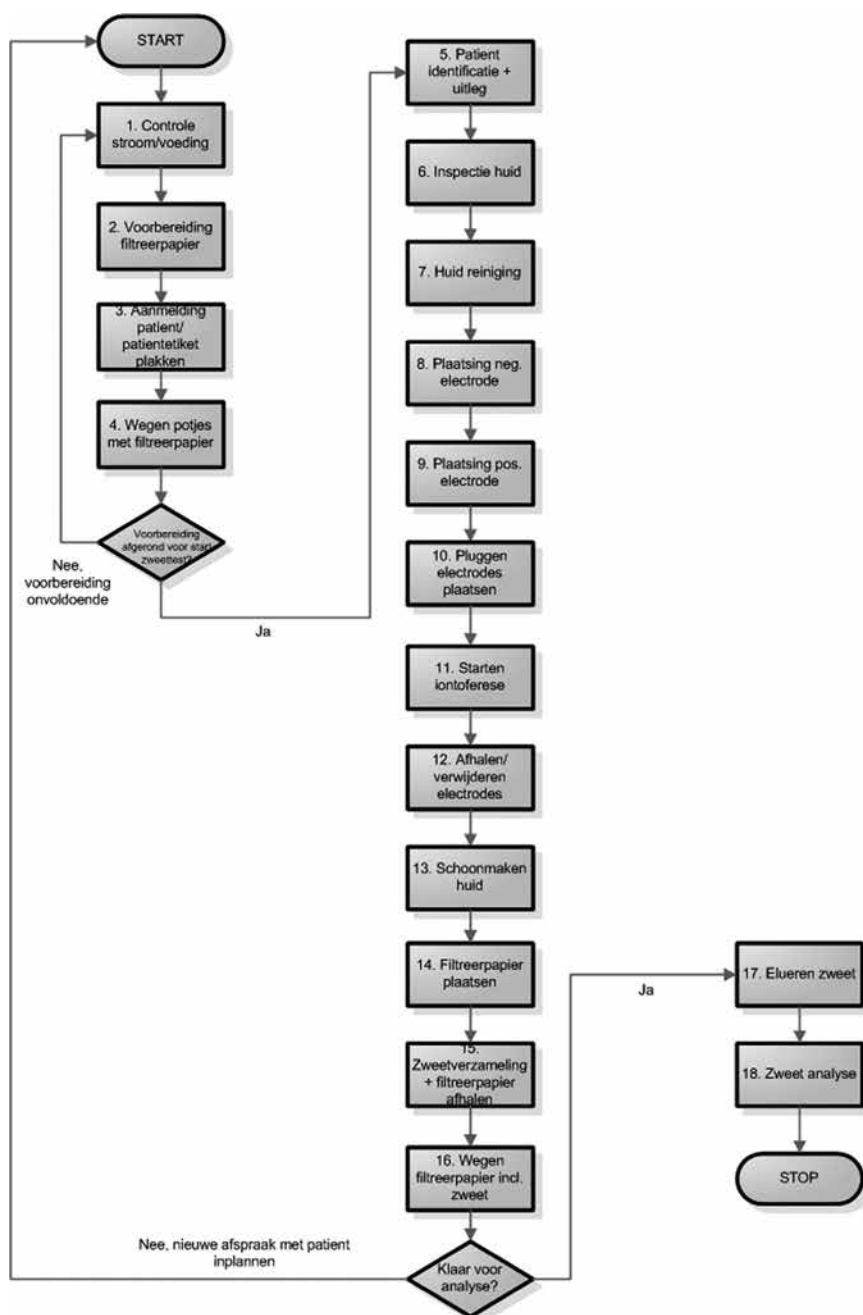
Van firma C & S Electronics werd de vereiste documentatie betreffende de IPS-25 apparatuur verkregen: 'Declaration of Conformity', 'Certificate of Compliance' en 'Device Registration' by the US Food and Drug Administration (FDA).

Door de afdeling Medische Techniek van het ziekenhuis werd de voor medische apparatuur gebruikelijke technische beoordeling en acceptatietest van de IPS-

25 uitgevoerd conform de geldende procedures van de afdeling. Hierbij werden geen afwijkingen en/of afkeuringscriteria geconstateerd.

Conform het FMEA-protocol werden in het proces voorafgaande aan het puur analytische deel (zweetanalyse) 17 elementen geïdentificeerd (Figuur 2). Deze 17 elementen werden onderverdeeld in deelprocessen (subonderdelen) met 68 mogelijke faalmodi in totaal. De hieruit verkregen 68 risicogetallen x ($F \times S \times D$) bestonden 60 maal uit een waarde $x < 10$ (laag risico), 8 maal uit een waarde $10 < x < 20$ (midden risico), 0 maal uit een waarde $20 < x < 50$ (hoog risico) en 0 maal uit een waarde $x > 50$ (zeer hoog risico).

Naar aanleiding van de risicoanalyse werden door ons de nodige passende maatregelen opgenomen in het gebruikersprotocol zodat de werkzaamheden uniform



Figuur 2. Procesdiagram van de zweettest ten behoeve van de FMEA-risicoanalyse.

worden uitgevoerd en teneinde de geconstateerde risico's voor de toekomst te vermijden. Hieronder bij wijze van voorbeeld enkele maatregelen toegepast op faalmodi met een 'midden risico':

Item 3.2. Aanmelding patiënt / etiket plakken. Faalmodus: patiëntverwisseling bij afspreken van 2 patiënten tegelijk (verkeerde etiketten). Maatregel: 'Max. 1 patiënt per tijdstip afspreken'.

Item 16.A. Wegen filtreerpapier incl. zweet. Faalmodus: verkeerd aflezen. Maatregel: 'Checklist; extra item voor aftekenen aflezing door 2e medewerker'.

Item 17.C. Elueren zweet. Faalmodus: Te kort elueren (< 20 uur). Maatregel: 'Begin- en eindtijd elutie verplicht vastleggen in LIS'.

Voor 'laag-risico' situaties werden in de meeste gevallen geen extra maatregelen nodig geacht. Voor 13 faalmodi werd aan een checklist een extra item toegevoegd als geheugensteun om met name vergeten van bepaalde handelingen te voorkómen¹.

Op basis van de drie bovengenoemde criteria namelijk 1) het documentatiemateriaal uit de USA, 2) de acceptatietest van de IPS-25 en 3) de uitgevoerde risicoanalyse, werd door de vakgroep Klinische Fysica en de afdeling Medische Techniek een verklaring van geen bezwaar tegen klinisch gebruik afgegeven. Een hierop gebaseerd positief gezamenlijk advies van de vakgroepen Klinische Chemie en Klinische Fysica werd uitgebracht aan de Raad van Bestuur. Door de Raad van Bestuur is besloten de IPS-25 vrij te geven voor gebruik door het klinisch chemisch laboratorium.

Conclusie

Binnen de vigerende regelgeving is het met behulp van de WIBAZ richtlijn mogelijk tot vrijgave te komen van niet-CE gemarkeerde apparatuur. Dit vond toepassing op IPS-25 iontoforese apparatuur voor het laboratorium ten behoeve van de zweettest volgens Gibson en Cooke.

Dankbetuiging

De auteurs bedanken mevr. P. Bakker-van Liempd en mevr. N. Verstappen, respectievelijk teamleider en senior algemene chemie, voor hun enthousiaste en kundige bijdragen aan de prospectieve risicoanalyse en de implementatie van de daarop genomen maatregelen.

Referenties

1. Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev.* 2005; 26: 135-153.
2. Tiddens H, Escher J, de Jongste J. Cystische Fibrose. In: Derksen-Lubsen G, Moll H et al. Editors. *Compendium Kindergeneeskunde. Diagnostiek en Behandeling.* 4e druk, Houten: Bohn, Stafleu, van Loghem. 2011: 237-238.
3. Katkin J, Mallory G, Hoppin A. Cystic fibrosis: clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate* 2014. <http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
4. Coakley J, Scott S, Doery J, et al. Australian guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Biochem Rev.* 2006; 27: s1-s7.
5. LeGris V, Yankaskas J, Quittell L, et al. Diagnostic sweat testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines. *J Pediatr.* 2007; 151: 85-87.
6. Heap S, Griffith P, Elborn S, et al. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK, 2nd version, 2014. <http://www.acb.org.uk/docs/default-source/committees/scientific/guidelines/acb/sweat-guideline-v2-1.pdf>.
7. Green A, Kirk J. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem.* 2007; 44: 25-34.
8. Hulstein J, van 't Sant P. Sweat analysis using indirect ion-selective electrode on the routine chemistry analyser meets UK guidelines. *Ann Clin Biochem.* 2011; 48: 374-376.
9. Projectgroep CEWAZ. Medische apparatuur zonder CE-markering. Werkgroep Instrumentatie Beheer Academische Ziekenhuizen (WIBAZ). vs. 1.04, 2012 en vs.1.1.1, 2015. <http://wp.wibaz.nl/wp-content/uploads/2015/02/CEWAZ-versie-1.1.1.pdf>.
10. CE-markering: richtlijn medische hulpmiddelen (93/42/EEG) 1993. <http://www.rvo.nl/onderwerpen/tools/wet-en-regelgeving/eu-wetgeving/ce-markering/overzicht-richtlijnen/medische-hulpmiddelen/medische-hulpmiddelen>.
11. Besluit medische hulpmiddelen 1995. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0007307>.
12. Anonymus. Failure mode and effects analysis. Wikipedia. http://nl.wikipedia.org/wiki/Failure_mode_and_effects_analysis.
13. Krouwer JS. An improved failure mode effects analysis for hospitals. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128: 663-667.
14. Norm NTA 8009:2011. Veiligheidsmanagementsysteem voor ziekenhuizen en instellingen die ziekenhuiszorg verlenen. NEN; 2011.

Summary

Fleuren HLJM, Aarts A. Release of an IPS-25 iontophoresis sweat test device without CE-marking. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2015; 40: 194-197.

The Gibson and Cooke iontophoresis device IPS-25 from C & S Electronics is frequently used for the diagnosis of cystic fibrosis in English speaking countries, but has no European Community Declaration of Conformity (CE-mark). We describe how the release of this instrument for use in our institution was realised by application of the WIBAZ guideline 'Medical devices without CE-marking' This practical guideline operates within European and Dutch legal rules, the European Directory 93/42/EEG and Besluit Medische Hulpmiddelen, respectively. For the mandatory prospective risk analysis of the new sweat test apparatus the Failure Mode Effects Analysis (FMEA) method was used.

¹ Vanwege ruimtebeslag wordt in dit artikel niet de complete risicomatrix weergegeven. Deze is op aanvraag bij auteur HF verkrijgbaar.