

# **NVKC Richtlijn**

## **Validatie en verificatie van onderzoeksprocedures in medische laboratoria**

**Samengesteld door de Werkgroep Verificatie & Validatie van de Nederlandse Vereniging voor  
Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC):**

### **NVKC werkgroep 'Verificatie & Validatie'**

Dr. ir. J.P.M. Wielders, *voorzitter*

Dr. ir. R.J.A.C. Roelofsen-de Beer, *secretaris*

Dr. A.K. Boer

Dr. W.H.A. de Jong

Dr. K. Mohrmann

Dr. ir. A.H.L. Mulder

Dr. ing. M.A.M.A. Roelofs-Thijssen

Dr. N.C.J. de Wit

Dr. M.H.M. Thelen

Correspondentie: dr. ir. R.J.A.C. Roelofsen-de Beer, (via [buro@nvkc.nl](mailto:buro@nvkc.nl))

Autorisatiedatum: 14 april 2016

NVKC richtlijn Validatie en Verificatie van onderzoeksprocedures (1<sup>e</sup> editie, 14 april 2016)

## **Inhoudsopgave**

<b>Inhoudsopgave</b> .....	<b>2</b>
<b>1 Inleiding</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Doel en doelgroep</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Scope</b> .....	<b>3</b>
<b>4 Uitgangsvragen en aanbevelingen</b> .....	<b>3</b>
<b>5 Implementatietermijn</b> .....	<b>4</b>
<b>6 Normatieve verwijzingen</b> .....	<b>4</b>
<b>7 Achtergronddocumenten</b> .....	<b>4</b>
<b>8 Termen en definities</b> .....	<b>4</b>
8.1 Acceptatiecriteria .....	4
8.2 Analyt .....	4
8.3 Beoogde toepassing .....	5
8.4 Measurand .....	5
8.5 ISO15189 .....	5
8.6 Onderzoeksprocedure .....	5
8.7 Prestatiekarakteristieken .....	5
8.8 Referentie-interval .....	5
8.9 Referentiewaarde .....	5
8.10 Validatie van een onderzoeksprocedure .....	5
8.11 Verificatie van een onderzoeksprocedure .....	6
8.12 Validatie-/verificatieplan .....	6
8.13 Validatie-/verificatierapport .....	6
<b>9 Validatie en verificatie</b> .....	<b>6</b>
9.1 Validatie óf verificatie .....	6
9.1.1 Validatie van onderzoeksprocedures .....	6
9.1.2 Verificatie van onderzoeksprocedures .....	7
9.1.3 Gewijzigde onderzoeksprocedures .....	7
9.1.4 Verificatie op basis van prestatiekarakteristieken zonder acceptatiecriteria .....	8
9.2 Opstellen validatie- dan wel verificatieplan .....	8
9.3 Workflow schema van diverse scenario's .....	9
<b>10 Prestatiekarakteristieken</b> .....	<b>9</b>
10.1 Precisie .....	10
10.2 Juistheid .....	11
10.3 Bepalingsgrenzen .....	11
10.4 Lineariteit .....	12
10.5 Stabiliteit .....	12
10.6 Carry-over .....	12
10.7 Analytische interferenties .....	12
10.8 Diagnostische karakteristieken .....	13
<b>11 Verslaglegging</b> .....	<b>13</b>
<b>12 Vrijgave, implementatie en borging</b> .....	<b>14</b>
12.1 Vrijgave .....	14
12.2 Implementatie .....	14
12.3 Borging .....	15
<b>Referenties</b> .....	<b>16</b>
<b>Bijlagen</b> .....	<b>17</b>
Bijlage 1 Overzicht geformuleerde minimumnormen .....	17
Bijlage 2 Toelichting op 9.3 Workflow schema van diverse scenario's .....	20
Bijlage 3 Modellen voor invulling van acceptatiecriteria van precisie en bias .....	22

## **1 Inleiding**

Validatie en verificatie betekenen toetsen of de beoogde onderzoeksprocedures geschikt zijn voor het beoogde doel: het leveren van betrouwbare informatie voor de medicus/aanvrager ten behoeve van diagnose, prognose, behandeling of vervolgen van therapie.

Vanuit de Commissie Kwaliteit van de NVKC is jaren geleden gestart met het opstellen van een document betreffende de verificatie en validatie van onderzoeksprocedures. Dat initiatief werd ingegeven door onduidelijkheden in de betrokken richtlijnen en daaruit voortkomende reacties vanuit het veld bij RvA/CCKL audits.

Ook bij de transitie van de CCKL praktijkrichtlijn naar de ISO 15189 was er behoefte aan meer ondersteuning en uitleg op dit specifieke gebied van validatie en verificatie. De eisen van de ISO 15189 norm vormen de basis voor validatie en verificatie van onderzoeksprocedures in medische laboratoria.

De werkgroep Richtlijnen van de NVKC, die de aansturende rol t.a.v. richtlijnen heeft overgenomen van de Commissie kwaliteit, gaf in het voorjaar 2014 als specifieke opdracht het volgende mee.

“Gepoogd moet worden om naast de ISO 15189 geen aanvullende eisen op te stellen, maar daar waar mogelijk toelichtend te zijn of invulling te geven aan de normen uit de ISO 15189.”

De kern van de voorliggende richtlijn wordt gevormd door de vereiste analytische en toetsingsprocedures bij validatie of verificatie en een beschouwing van daarbij benodigde prestatiekenmerken en acceptatiecriteria.

Binnen de NVKC worden voor de eisen binnen Richtlijnen twee gradaties gehanteerd, minimumnorm en streefniveau, zie paragraaf 4.

Aanvullend wordt in de richtlijn kort ingegaan op vereiste administratieve procedures en op implementatie van onderzoeksmethoden.

## **2 Doel en doelgroep**

Deze NVKC Richtlijn voorziet in een document dat procedures beschrijft en toelicht waaraan voldaan moet worden voor validatie en verificatie van onderzoeksprocedures conform ISO15189. Hoewel deze richtlijn met name bedoeld is voor toepassing in de klinische chemie, kan zij ook nuttig zijn en van pas komen voor andere disciplines binnen de medische laboratoria zoals klinische farmacie, medische microbiologie, medische immunologie enzovoort.

## **3 Scope**

Deze richtlijn is gebaseerd op de officiële Nederlandse vertaling van de Europese norm EN ISO 15189:2012 formeel aangeduid als NEN-EN-ISO 15189+C11:2015 nl en in de voorliggende richtlijn kortweg aangeduid als ISO15189.

De richtlijn is geldig voor onderzoeksprocedures (voorheen in de CCKL praktijkrichtlijn “analysemethoden” genoemd) in gebruik binnen medische laboratoria in Nederland ten behoeve van humane diagnostiek of vervolgonderzoek.

Onderzoeksmiddelen als analyzers worden buiten beschouwing gelaten, voor zover het gaat om de installatie en technisch operationele aspecten van dergelijke onderzoeksmiddelen.

De richtlijn is vooral gericht op het kwantitatief meten van een measurand (zie definities) in een biologische matrix, maar kan (deels) ook toegepast worden bij een kwalitatieve analyse.

## **4 Uitgangsvragen en aanbevelingen**

De volgende uitgangsvragen zullen worden behandeld in deze richtlijn:

- Wat is het verschil tussen validatie en verificatie van onderzoeksprocedures?

- In welke gevallen dient een validatie te worden uitgevoerd en wanneer volstaat een verificatie van een onderzoeksprocedure?
- Welke prestatiekenmerken dienen te worden geëvalueerd?
- Wat dient vastgelegd te worden bij validatie, verificatie of wijziging van onderzoeksprocedures?

In deze richtlijn zijn een aantal minimumnormen opgenomen. In de tekst zullen deze worden weergegeven en beargumenteerd. Minimumnormen geven binnen NVKC richtlijnen een harde eis aan. Een streefniveau is binnen een NVKC richtlijn het niveau van zorg waarnaar gestreefd dient te worden. In Bijlage 1 is een overzicht terug te vinden van de geformuleerde aanbevelingen.

## **5 Implementatietermijn**

Een jaar na autorisatie van deze richtlijn door de NVKC dienen de minimumnormen te zijn geïmplementeerd voor onderzoeksprocedures die nieuw worden opgezet of worden gewijzigd in medische laboratoria.

## **6 Normatieve verwijzingen**

- NEN-EN-ISO 15189+C11:2015 nl Medische laboratoria – Bijzondere eisen voor kwaliteit en competentie
- ISO22870:2006 en Point-of-care-testen (POCT) – Eisen voor kwaliteit en geschiktheid
- European Commission Directive 98/79/EG: In vitro diagnostic medical devices
- Besluit in-vitro diagnostica [http://wetten.overheid.nl/BWBR0012610/geldigheidsdatum\\_10-09-2013](http://wetten.overheid.nl/BWBR0012610/geldigheidsdatum_10-09-2013)

## **7 Achtergronddocumenten**

- Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), final rule 2013 and Brochures
- CLIA Brochure #2 Verification of Performance Specification
- ISO15193:2009 en In-vitro-diagnostische systemen; Meting van grootheden in monsters van biologische oorsprong – Eisen voor inhoud en prestatie van procedures voor referentiemeting
- Clinical Laboratory Standards Institute, Evaluation protocols: EP5, 7, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 23, 26 en 28
- ISO/IEC 17000, Conformity assessment —Vocabulary and general principles
- ISO/IEC 17025:2005, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- ISO/IEC Guide 2, Standardization and related activities — General vocabulary
- JCGM 2000:2012 International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM) 3rd edition 2008 version with minor corrections
- In-vitro diagnostica informatie: <http://www.diagned.nl/ivd/wet-and-regelgeving.html> (26-07-2015)

## **8 Termen en definities**

### **8.1 Acceptatiecriteria**

Specifieke eisen die gesteld worden aan de prestatiekenmerken, afhankelijk van de beoogde toepassing van die onderzoeksprocedure. Acceptatiecriteria, in ISO15189 prestatiespecificaties genoemd, worden doorgaans in een kwantitatieve maat uitgedrukt.

### **8.2 Analyt**

Component of chemische entiteit die gemeten kan worden.

Opmerking: Het verschil tussen analyt en measurand toegelicht in een voorbeeld: ALAT is een enzym (het analyt), dat indirect gemeten wordt. De ALAT activiteit in serum gemeten met de IFCC methode is de measurand (zie ook aldaar).

### **8.3 Beoogde toepassing**

De "beoogde toepassing" van een medische onderzoeksprocedure omvat zowel de klinische conditie en/of de vraagstelling waarvoor de onderzoeksprocedure wordt ingezet, als ook de wijze waarop de onderzoeksprocedure inclusief de voorbereidingen wordt uitgevoerd. Er bestaat een verband tussen de acceptatiecriteria en de beoogde toepassing. Versmalling van de beoogde toepassing tot bepaalde situaties, doelgroepen of beslissingen kan ertoe leiden dat de acceptatiecriteria milder of juist strenger zijn dan wanneer de beoogde toepassing een brede of algemeen gangbare toepasbaarheid suggereert.

### **8.4 Measurand**

Kwantiteit, bedoeld om te worden gemeten. Hierbij moeten de te meten stof, de onderzoeksprocedure en de matrix gedefinieerd zijn. Bijvoorbeeld D-glucose in bloedserum via de hexokinase methode. Zie ook paragraaf 9.2.

### **8.5 ISO15189**

Norm voor kwaliteit en competentie van medische laboratoria. In de voorliggende NVKC richtlijn wordt onder ISO15189 bedoeld de formele NL vertaling van de Engelse norm anno 2012 met inbegrip van de correctie in 2015, d.w.z. NEN-EN-ISO 15189+C11:2015 nl

### **8.6 Onderzoeksprocedure**

Gedetailleerde beschrijving van een onderzoek volgens een onderzoeksprincipe en onderzoeksmethode, inclusief een benodigde berekening om een onderzoeksresultaat te verkrijgen.

Opmerking: ISO15189 spreekt ook van "Standaard onderzoeksprocedure"

Dat is een onderzoeksprocedure die de status van norm heeft, bijvoorbeeld referentiemethode of een door de beroepsvereniging gedetailleerd omschreven onderzoeksprocedure (bijvoorbeeld enzymmeting volgens IFCC-methode).

### **8.7 Prestatiekarakteristieken**

Vaststaande kwaliteitskenmerken van een onderzoeksprocedure waaraan, na beargumentering en afhankelijk van de beoogde toepassing, acceptatiecriteria kunnen worden toegekend, die vervolgens getoetst worden door middel van een verificatie of validatie. Een prestatiekarakteristiek omvat zowel de grootte als de uitkomst.

### **8.8 Referentie-interval**

Het biologische referentie-interval is een gedefinieerd interval voor de verdeling van waarden die ontleend zijn aan een biologische referentiepopulatie.

### **8.9 Referentiewaarde**

Term die is gereserveerd voor de waarde van een referentiemateriaal. De term referentiewaarde(n) niet gebruiken waar referentie-interval wordt bedoeld.

### **8.10 Validatie van een onderzoeksprocedure**

Via objectief bewijs aantonen dat een **nieuwe of gewijzigde** onderzoeksprocedure in de eigen werksituatie (of eigen laboratorium) geschikt is voor een specifiek beoogde toepassing binnen de medische diagnostiek en voldoet aan de daartoe door het medisch laboratorium omschreven

acceptatiecriteria. Verduidelijking van “nieuwe of gewijzigde” onderzoeksprocedures in minimumnorm II.

#### **8.11 Verificatie van een onderzoeksprocedure**

Via objectief bewijs bevestigen dat een **reeds gevalideerde** onderzoeksprocedure in de eigen werksituatie (of eigen laboratorium) geschikt is voor een specifiek beoogde toepassing binnen de medische diagnostiek en voldoet aan de daartoe door het medisch laboratorium omschreven acceptatiecriteria.

#### **8.12 Validatie-/verificatieplan**

Vastgelegd en geautoriseerd protocol waarin beschreven is op welke wijze en door wie de validatie/verificatie zal worden uitgevoerd.

#### **8.13 Validatie-/verificatierapport**

Overzichtelijke documentatie van de bewijzen en resultaten waarop de validatie/verificatie conclusie is gebaseerd.

### **9 Validatie en verificatie**

Conform ISO15189 moeten onderzoeksprocedures onderworpen worden aan onafhankelijke validatie of verificatie door het medisch laboratorium alvorens te mogen worden ingezet. In het validatie- dan wel verificatieplan wordt afhankelijk van de beoogde toepassing vastgelegd welke prestatiekenmerken en acceptatiecriteria relevant zijn bij de validatie of verificatie, om objectief te beoordelen dat de onderzoeksprocedure geschikt is voor de beoogde toepassing.

#### ***I Minimumnorm***

*Het laboratorium mag alleen onderzoeksprocedures in gebruik nemen die door het laboratorium voor de beoogde toepassing zijn gevalideerd of geverifieerd.*

#### **9.1 Validatie óf verificatie**

In de praktijk ontstaat regelmatig verwarring over de vraag of een validatie dan wel een verificatie noodzakelijk is. Dit is afhankelijk van het beschikbaar zijn van betrouwbare en geldige gegevens over de prestatiekenmerken van de in gebruik te nemen onderzoeksprocedure. Die gegevens kunnen bijvoorbeeld afkomstig zijn van de diagnosticaleverancier (CE of FDA-markering) of van een peer-reviewed publicatie of van validatie-/verificatiegegevens van andere geaccrediteerde laboratoria. De gebruiker verzamelt betrouwbare en geldige gegevens over de prestatiekenmerken en toetst of deze voldoen aan de acceptatiecriteria. Zo ja dan kan volstaan worden met verificatie van relevante prestatiekenmerken. Indien de prestatiekenmerken niet beschikbaar zijn of niet voldoen aan de acceptatiecriteria dan moet door de gebruiker zelf data verzameld worden (valideren). In de praktijk is het dus mogelijk dat bijvoorbeeld bij een elders gevalideerde procedure hoofdzakelijk verificatie nodig is (bijvoorbeeld precisie, juistheid en beslisgrens) maar dat aanvullend validatie nodig is van de houdbaarheidstermijn van de monsters.

##### **9.1.1 Validatie van onderzoeksprocedures**

ISO15189 noemt nadrukkelijk een aantal categorieën van onderzoeksprocedures die gevalideerd moeten worden. Waar ISO15189 “methoden” noemt, is dat conform nieuwe benaming omgezet in “onderzoeksprocedure”.

## **II Minimumnorm**

*Het laboratorium moet de volgende onderzoeksprocedures valideren:*

- a) niet-standaard onderzoeksprocedures*
- b) door het laboratorium zelf ontworpen of ontwikkelde onderzoeksprocedures*
- c) gevalideerde onderzoeksprocedures die buiten hun beoogde toepassingsgebied worden toegepast*
- d) gevalideerde onderzoeksprocedures die vervolgens zijn aangepast*

Nadere uitleg van minimumnorm II:

De onder a) genoemde niet-standaardprocedure staat in de ISO15189, maar het betreft in de praktijk altijd het onder b) of c) genoemde.

Bij item c) moet een gevalideerde onderzoeksprocedure als gelijkwaardig aan de in de ISO15189 genoemde standaardmethode worden gezien.

Onderdeel van het validatieproces is het objectief (door het verrichten van metingen) vaststellen van de relevante prestatiekenmerken. In bovenstaande situaties zijn de prestatiekenmerken niet conform ISO15189 vastgesteld, of is de onderzoeksprocedure zodanig gewijzigd dat deze volgens ISO15189 geen automatische geldigheid heeft voor de gewijzigde onderzoeksprocedure

### **9.1.2 Verificatie van onderzoeksprocedures**

De prestatiekenmerken van de onderzoeksprocedure die tijdens het verificatieproces worden getoetst, moeten relevant zijn voor de beoogde toepassing van de onderzoeksresultaten.

Indien alle relevante prestatiekenmerken wel beschikbaar zijn en geldig zijn voor het eigen laboratorium, mag de onderzoeksprocedure worden onderworpen aan een verificatie i.p.v. een validatie. Met geldig wordt bedoeld dat de data verkregen zijn onder gedocumenteerd vergelijkbare condities als in de beoogde toepassing. Het laboratorium moet hiervoor beschikken over informatie van de fabrikant/ontwikkelaar van de onderzoeksprocedure, dan wel onderzoeksresultaten van betrouwbare onafhankelijke studies, om de bekende prestatiekenmerken van de onderzoeksprocedure te kunnen bevestigen.

Bij het meten van een measurand op meerdere apparaten dient de juiste werking van ieder individueel instrument geverifieerd te worden.

## **III Minimumnorm**

*Onderzoeksprocedures welke op basis van beschikbare documentatie niet noodzakelijk gevalideerd hoeven te worden, moeten worden geverifieerd voor de relevante prestatiekenmerken.*

## **IV Minimumnorm**

*Bij onvolledig objectief bewijs verkregen uit een elders uitgevoerde validatie kan niet worden volstaan met verificatie en is aanvullende validatie in eigen laboratorium noodzakelijk.*

## **V Minimumnorm**

*Bij gebruik van meerdere analyzers en Point Of Care apparaten moet een passende verificatie van ieder individueel instrument worden uitgevoerd met daarbij passende acceptatiecriteria.*

### **9.1.3 Gewijzigde onderzoeksprocedures**

Als een onderzoeksprocedure na validatie of verificatie wordt aangepast, moet de invloed van een dergelijke wijziging worden beschouwd en geëvalueerd (gedocumenteerde afweging). Hierbij kan gebruik worden gemaakt van een risicoanalyse. Indien van toepassing, moet een nieuwe validatie of verificatie worden uitgevoerd zoals beschreven in 9.1.1 of 9.1.2.

#### **VI Minimumnorm**

*Indien een onderzoeksprocedure wordt gewijzigd, moet aantoonbaar worden overwogen of en welke potentiële/relevante gevolgen dit heeft voor de prestatiekenmerken.*

#### **VII Minimumnorm**

*Bij wijziging van een onderzoeksprocedure wordt naar aanleiding van gedocumenteerde afwijkingen zo nodig een (aanvullende) validatie of een verificatie uitgevoerd.*

#### **9.1.4 Verificatie op basis van prestatiekenmerken uit onderzoek zonder acceptatiecriteria**

Het is toegestaan om prestatiekenmerken afkomstig uit een "open" evaluatiestudie, waarbij vooraf geen acceptatiecriteria opgesteld waren, te bevestigen in een verificatie. Om bruikbaar te zijn dienen deze prestatiekenmerken wel op een met een validatiestudie vergelijkbare en goed gedocumenteerde wijze te zijn vastgesteld, en geldig te zijn voor de aanwezige situatie en beoogde toepassing. Als voorbeeld, oorspronkelijke publicaties van onderzoeksprocedures zijn zelden primair als validatie onderzoek opgezet, maar kunnen wel bruikbare gegevens leveren.

In het verificatieplan kan worden beoordeeld of de beschikbare prestatiekenmerken voldoen aan de door de verantwoordelijke opgestelde acceptatiecriteria. De gegevens uit de oorspronkelijke studie worden hierbij gezien als vergelijkbaar en vervangend voor een formele validatiestudie. Voor de prestatiekenmerken die relevant zijn voor de beoogde toepassing, moet in een verificatie worden bevestigd of aan de acceptatiecriteria wordt voldaan.

#### **9.2 Opstellen validatie- dan wel verificatieplan**

Voor zowel validatie als verificatie geldt dat de prestatiekenmerken moeten worden getoetst tegen de acceptatiecriteria. Deze acceptatiecriteria worden vooraf vastgelegd en onderbouwd in respectievelijk het validatie- of verificatieplan. Naast de **acceptatiecriteria** moet in deze plannen ook worden vastgelegd wat de measurand is, wat de beoogde toepassing is, op welke wijze wordt getoetst en wie de onderzoekers en de autorisator/eindverantwoordelijke zijn.

Met name voor validatie van een (zelf ontwikkelde) onderzoeksprocedure is het noodzakelijk om duidelijk de measurand vast te leggen. Beschrijving van de measurand vereist kennis van de component of chemische entiteit (analyt) die gezocht wordt, de matrix en toestand waarin de analyt zich bevindt en de kenmerken van de gebruikte onderzoeksprocedure. Dit speelt bijvoorbeeld bij de bepaling van eiwitachtige componenten met immunochemische onderzoeksprocedures een zeer belangrijke rol.

#### **VIII Minimumnorm**

*Validatie/verificatie moet geschieden volgens een vooraf opgesteld en geautoriseerd validatie/verificatieplan, dat tenminste de volgende onderdelen bevat:*

- 1) beoogde toepassing van de onderzoeksprocedure*
- 2) vastleggen van de measurand (geldt alleen bij validatie)*
- 3) selectie van de relevante prestatiekenmerken*
- 4) onderbouwde acceptatiecriteria in licht van beoogde toepassing*
- 5) wijze van toetsing*
- 6) identiteit van onderzoekers en bevoegde autorisator(en).*

Het laboratorium moet de voor de validatie toegepaste procedure documenteren en de verkregen resultaten vastleggen. Medewerkers met de juiste bevoegdheid moeten de validatieresultaten beoordelen en verslag opmaken van de beoordeling.

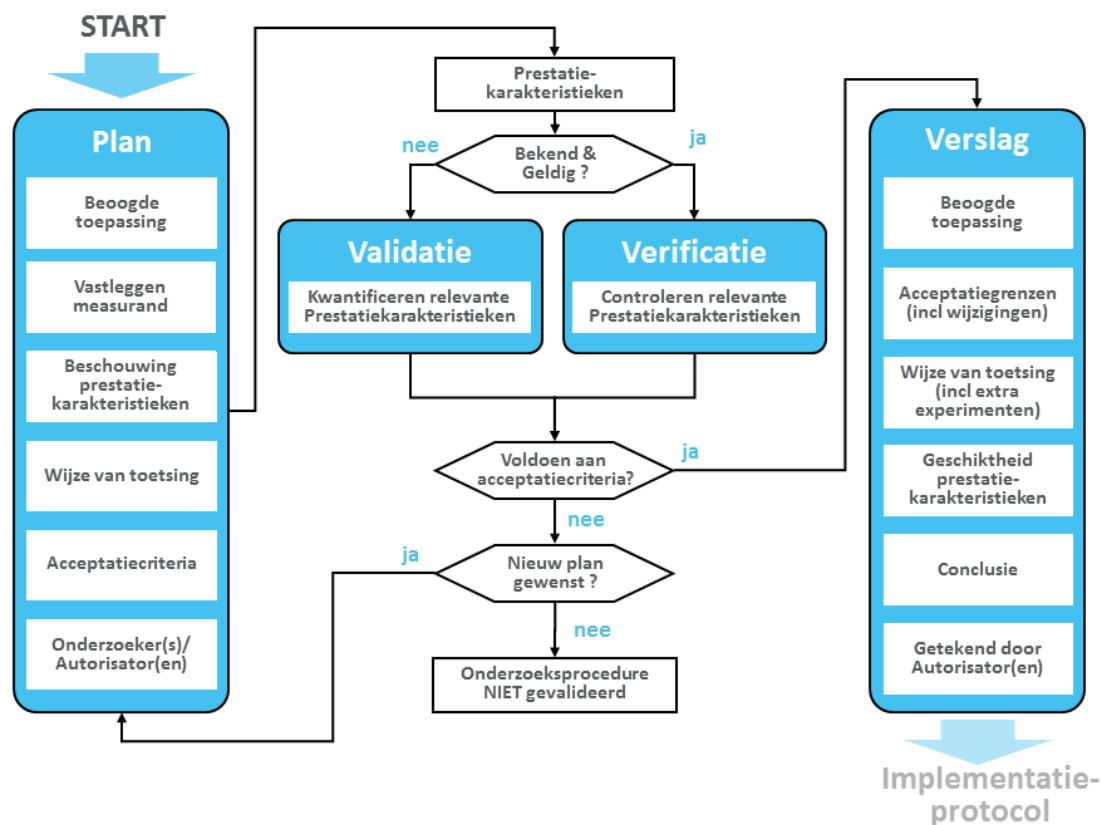
#### **IX Minimumnorm**

*Het verificatie-/validatieplan dient door de professional te worden geautoriseerd.*



### 9.3 Workflow schema van diverse scenario's

De workflow voor de diverse scenario's waarbij validatie of verificatie noodzakelijk is, wordt schematisch in onderstaand figuur weergegeven. Een uitvoerige beschrijving van de workflow is te vinden in bijlage 2.



**Figuur 1. Schematische weergave van de workflow voor de validatie en verificatie van onderzoeksprocedures.** Indien een eerder gevalideerde methode wordt gewijzigd, zijn volgens ISO15189 de prestatiekarakteristieken niet per definitie meer geldig en zullen relevante prestatiekarakteristieken gevalideerd moeten worden. Indien de prestatiekarakteristieken van de gewijzigde onderzoeksprocedure reeds bekend en geldig zijn (bijv. door validatie door een ander laboratorium) kan volstaan worden met verificatie.

## 10 Prestatiekarakteristieken

Als mogelijk relevante karakteristieken voor validatie worden in ISO15189 paragraaf 5.5.1.3 voorgesteld (onder "Opmerking" opgesomd): juistheid, accuraatheid\*, precisie met inbegrip van herhaalbaarheid en 'intermediate' precisie\*\* en meetonzekerheid\*\*\*, analytische specificiteit, met inbegrip van interfererende substanties, analytische sensitiviteit, detectielimiet en kwantificatielimiet, meetinterval, diagnostische specificiteit en diagnostische sensitiviteit van de meting. De wijze waarop deze prestatiekarakteristieken ingevuld worden is aan de verantwoordelijke ter beoordeling en dient statistisch verantwoord te zijn. Belangrijk element bij de selectie van de te beschouwen prestatie karakteristieken kan een risicoanalyse zijn.

Opmerkingen

\* Accuraatheid of nauwkeurigheid: niet gebruiken, zie paragraaf 10.2 in deze Richtlijn.

\*\* De term "tussentijdse precisie" is een onjuiste vertaling van de Engelse term "intermediate precision".

\*\*\* Meetonzekerheid omvat zowel bias als imprecisie componenten. Meetonzekerheid is momenteel onderwerp van een aparte ISO-norm in wording en wordt daarom hier niet nader besproken. Verwezen wordt naar paragraaf 5.5.1.4 van ISO15189 en de daar vermelde opmerking 2.

#### **X Minimumnorm**

*De professioneel verantwoordelijke moet **bij verificatie** minimaal de volgende prestatiekenmerken in beschouwing nemen: precisie, juistheid, bepalingsgrenzen, stabiliteit, referentie-interval en medische beslisswaarden en interferenties.*

#### **XI Minimumnorm**

*De professioneel verantwoordelijke moet **bij validatie** alle onder hoofdstuk 10 genoemde prestatiekenmerken in beschouwing nemen, exclusief accuraatheid.*

#### **XII Minimumnorm**

*Indien bepaalde prestatiekenmerken niet van toepassing zijn of gelet op de aard van de onderzoeksprocedure of de prevalentie van pathologie niet haalbaar, dan wordt dit meegenomen in de afweging en gedocumenteerd.*

In het onderstaande worden de prestatiekenmerken, die beschouwd moeten worden kort toegelicht, inclusief termen die nodig zijn voor het correct gebruik daarvan. In bijlage 3 worden gangbare modellen voor het opstellen van acceptatiecriteria voor precisie en bias nader besproken.

### **10.1 Precisie**

Precisie omvat met name herhaalbaarheid en 'intermediate' precisie, gemeten binnen hetzelfde laboratorium. Daarnaast kan reproduceerbaarheid van belang zijn.

Herhaalbaarheid (van uitkomsten van metingen)

Mate van gelijkheid tussen resultaten van opeenvolgende metingen van dezelfde measurand in hetzelfde monster die zijn uitgevoerd onder dezelfde meetcondities, binnen een korte tijdsperiode, gewoonlijk aangeduid als "within-run" precisie.

'Intermediate' precisie

Mate van gelijkheid tussen resultaten van metingen van hetzelfde measurand uitgevoerd in hetzelfde monster onder verschillende meetcondities (andere serie of dag) met hetzelfde of eenzelfde type apparaat of met dezelfde analist (waar relevant), gewoonlijk aangeduid als "between-run" precisie.

Reproduceerbaarheid

Mate van gelijkheid tussen resultaten van metingen van hetzelfde measurand uitgevoerd in hetzelfde of vergelijkbaar monster voor meetcondities omvattend verschillende locaties en meetsystemen.

Toelichting reproduceerbaarheid:

Met reproduceerbaarheid wordt vaak bedoeld het kunnen reproduceren van dezelfde resultaten in een ander laboratorium met een bepaalde onderzoeksprocedure, maar bij validatie of verificatie gaat het juist om de prestatiekenmerken van een onderzoeksprocedure binnen het eigen laboratorium.

## 10.2 Juistheid

Juistheid (werkelijke waarde) wordt soms verward met nauwkeurigheid of accuraatheid (accuracy). Nauwkeurigheid bevat zowel bias- als imprecisiecomponenten. Gebruik van de termen nauwkeurigheid en accuraatheid wordt afgeraden.

### Juistheid

Mate van gelijkheid tussen de gemiddelde waarde verkregen uit een grote serie van meetresultaten en een geaccepteerde referentiewaarde (true value). De mate van juistheid wordt meestal uitgedrukt in termen van 'bias'.

### Bias

Het verschil tussen de gemiddelde meetuitkomst en de werkelijke waarde of geaccepteerde referentiewaarde.

### Referentiemateriaal

Materiaal of substantie, waarvan eigenschappen voldoende homogeen zijn en degelijk vastgesteld, om gebruikt te kunnen worden voor kalibratie van een apparaat, de beoordeling van een meetmethode, of voor toekenning van waarden aan materialen. Consensuswaarde van externe rondzending kan worden gebruikt als referentiewaarde indien geen referentiemateriaal beschikbaar is.

### Herleidbaarheid/metrologische traceerbaarheid

Herleidbaarheid is een eigenschap van een meetresultaat, waarbij het resultaat via een ononderbroken keten van kalibraties tot een referentie materiaal of SI-eenheid herleid kan worden.

### Methodevergelijk/methode correlatie

Een statistische procedure die gebaseerd is op data verkregen uit de gepaarde analyse van dezelfde monsters door twee verschillende meetprocedures. Geschikt om de eigen methode te vergelijken met een referentiemethode met gebruik van een serie monsters die zoveel mogelijk lijken op patiënten materiaal. Voor het vaststellen van juistheid wordt in bovenstaande gekozen voor gebruik van de referentiemethode.

In de praktijk wordt een methodevergelijking vaak ook gebruikt voor het vergelijken van de nieuwe methode met de bestaande methode en bijbehorende diagnostische beslisgrenzen.

## 10.3 Bepalingsgrenzen

### Detectielimiet (Limit of Detection of LoD)

De laagste concentratie/hoeveelheid van een analyt in een monster dat gedetecteerd kan worden met een vastgestelde waarschijnlijkheid, hoewel deze concentratie/hoeveelheid wellicht niet exact gekwantificeerd kan worden.

### Kwantificeringslimiet (Limit of Quantitation of LoQ)

De laagste concentratie van een analyt in een monster dat kwantitatief kan worden gemeten met een vastgestelde acceptabele precisie en juistheid, onder vastgelegde experimentele omstandigheden.

### Meetbereik

Het bereik van de analytconcentratie die een meetmethode rechtstreeks kan meten in het monster zonder verdunning, concentreren, of andere voorbehandeling die niet deel is van het standaard meetproces.

#### 10.4 Lineariteit

##### Lineariteit

Het vermogen om binnen een gegeven meetbereik resultaten te verkrijgen die proportioneel zijn aan de concentratie (hoeveelheid) van een analyt in het monster.

##### Vergroten van meetbereik

Op het moment dat het meetbereik vergroot wordt ten opzichte van bekende prestatiekenmerken door toepassen van verdunning of concentratie, moet dit apart gevalideerd worden.

##### Maximale verdunning

De hoogste verdunning waarbij nog betrouwbaar de measurand gemeten kan worden.

#### 10.5 Stabiliteit

##### Stabiliteit

Het vermogen van een measurand om niet significant te veranderen gedurende een bepaalde periode en onder in de praktijk te verwachten condities van opslag en gebruik. Stabiliteit is niet alleen voor het monster van belang, maar tevens voor reagentia, standaarden en controles.

#### 10.6 Carry-over

##### Carry-over

Elke vorm van beïnvloeding van de hoeveelheid measurand van een monster op een ander monster t.g.v. het meetproces. Feitelijk moet dit ook bekeken worden voor een storende component die van het ene op het andere monster kan worden overgedragen.

#### 10.7 Analytische interferenties

##### Interferentie

Klinisch significante bias in de concentratie van het gemeten analyt, veroorzaakt door een andere component of door eigenschappen van het monster.

##### Analytische specificiteit

Het vermogen van een test of onderzoeksprocedure om een analyt juist te identificeren of te kwantificeren in de aanwezigheid van interfererende substanties/condities.

Deze karakteristiek is vooral afhankelijk van het gebruikte meetprincipe, maar kan variëren naar gelang van de klasse waartoe de verbinding of de matrix behoort .

Analytisch chemici gebruiken hiervoor de term selectiviteit

##### Analytische sensitiviteit

De geschiktheid van een methode om het beoogde analyt te detecteren in de monstermatrix. Zie ook 10.3.

##### Matrix effect

De invloed van een eigenschap van het monster, anders dan de analyt zelf, op de meting van de analyt met de betreffende methode en daarmee op de uitslag.

## 10.8 Diagnostische karakteristieken

### Referentie-interval

Het biologische referentie-interval is een gedefinieerd interval voor de verdeling van waarden die ontleend zijn aan een biologische referentiepopulatie. Volgens ISO15189 wordt dit meestal gedefinieerd als het centrale interval waarbinnen 95% van de meetresultaten van een gezonde normale populatie liggen.

Een referentie-interval kan afhangen van het type primaire monster, de preanalytische fase en van de gevolgde analysemethode. Bv. glucose wel of niet nuchter, kalium in serum versus plasma, renine/aldosteron liggend versus zittend.

Een verouderde benaming voor referentie-interval is normaalwaarde(n) of referentiewaarde(n).

### Streefwaarde

De waarde waarnaar gestreefd wordt door een interventie, omdat daar een bepaalde gezondheidsverwachting aan gekoppeld is.

### Beslisgrens/beslissingswaarde

De waarde waarbij, indien deze over- of onderschreden wordt, een interventie plaats gaat vinden of een eenduidige conclusie getrokken kan worden

### Afkapwaarde

Het punt waaronder of waarboven de gemeten waarde als afwijkend c.q. klinisch relevant wordt beschouwd.

### Diagnostische sensitiviteit

De fractie patiënten met een klinische aandoening die een afwijkende uitslag heeft voor de betreffende laboratoriumtest. Dit kan ook uitgedrukt worden als percentage. Bij een verificatie is er meestal geen sprake van een nieuwe relatie tussen de uitkomst van een test en een klinische toestand en hoeft de juistheid van die relatie dus ook niet aangetoond te worden. Dat is gebeurd bij de validatie.

### Diagnostische specificiteit

De fractie patiënten zonder de klinische aandoening die geen afwijkende uitslag voor de betreffende laboratoriumtest heeft. Dit kan ook uitgedrukt worden als percentage. Bij een verificatie is er meestal geen sprake van een nieuwe relatie tussen de uitkomst van een test en een klinische toestand en hoeft de juistheid van die relatie dus ook niet aangetoond te worden. Dat is gebeurd bij de validatie.

## 11 Verslaglegging

De documentatie behorend bij een validatie of verificatie bestaat uit een validatie-/verificatieplan (zie 9.2), de resultaten inclusief ruwe data en een validatie-/verificatie rapport, waarin naast toetsing van de acceptatiecriteria ook het implementatietraject is beschreven.

### ***XIII Minimumnorm***

*De verkregen resultaten worden vastgelegd en bewaard in een validatie/verificatie rapport, tenminste gedurende de periode dat de onderzoeksmethode in gebruik is.*

#### **XIV Minimumnorm**

*De verkregen resultaten moeten aantoonbaar worden getoetst aan de hand van de in het validatie-/verificatieplan vastgestelde acceptatiecriteria. De conclusie van de toetsing en daarmee het al dan niet geschikt zijn voor het beoogde doel worden vastgelegd en gearchiveerd in een validatie-/verificatierapport. Het validatie-/verificatierapport dient door de bevoegde leidinggevende of professional te worden beoordeeld en geautoriseerd.*

Opmerking: De documentatie wordt bewaard gedurende de gebruiksduur vermeerderd met de (zelf vastgestelde) bewaarperiode van alle andere registraties behorend bij resultaten van het betreffend laboratorium.

## **12 Vrijgave, implementatie en borging**

### **12.1 Vrijgave**

Op basis van een positieve conclusie in het validatie-/verificatierapport kan worden besloten tot vrijgave van de methode voor de beoogde toepassing. De vrij te geven onderzoeksprocedure wordt beschreven in een SOP.

Voordat de onderzoeksprocedure vrijgegeven mag worden, dient een systeem van interne en externe kwaliteitscontrole te zijn opgezet.

#### **XV Minimumnorm**

*De vrijgave van een onderzoeksprocedure op basis van het voldoen aan de acceptatiecriteria vindt plaats door de bevoegde leidinggevende of professional en dit wordt gedocumenteerd met vermelding van de ingangsdatum.*

#### **XVI Minimumnorm**

*De onderzochte onderzoeksprocedure wordt gedocumenteerd in een SOP conform ISO15189.*

#### **XVII Minimumnorm**

*Bij de implementatie van de methode dient een passende kwaliteitsborgingsprocedure opgezet te zijn met acceptatiegrenzen voor interne en externe kwaliteitscontroles en rekening houdend met medisch belangrijke beslisgrenzen.*

### **12.2 Implementatie**

Implementatie van een nieuwe onderzoeksmethode vereist communicatie met aanvragers en alle andere betrokkenen over relevante wijzigingen voortkomend uit de uitkomsten van de validatie/verificatie. Het opstellen van een implementatie procedure en/of checklist bij implementatie is noodzakelijk.

#### **XVIII Minimumnorm**

*Het proces van implementatie van een nieuwe of gewijzigde onderzoeksprocedure dient in een voorschrift en/of checklist vastgelegd te worden.*

Bij veranderingen in gerapporteerde resultaten of gebruikte onderzoeksprocedure die gevolgen kunnen hebben voor de interpretatie door de aanvrager dient de aanvrager over deze verandering te worden geïnformeerd.

#### **XIX Minimumnorm**

*Indien er sprake is van veranderingen die van belang zijn voor de aanvragers, dient vastgelegd te zijn hoe aanvragers hierover worden geïnformeerd.*

### 12.3 Borging

Om op lange termijn te borgen dat ook na vrijgave de onderzoeksprocedure functioneert zoals tijdens de validatie/verificatie, dient een procedure te zijn opgesteld voor het gebruik en de beoordeling van interne en externe kwaliteitsmonsters, waarbij medisch belangrijke beslisgrenzen worden meegenomen.

#### ***XX Minimumnorm***

Er moet een procedure zijn waarbij periodiek beschouwd wordt of nog aan de oorspronkelijke eigen acceptatiecriteria ten tijde van de validatie/verificatie voldaan wordt. Indien bij nader inzien soepelere criteria verdedigbaar zijn, dient te dit worden onderbouwd.

## **Referenties**

Zie Normatieve verwijzingen & Achtergrond documenten (paragraaf 6 en 7 van dit document)



## **Bijlagen**

### **Bijlage 1 Overzicht geformuleerde minimumnormen**

#### ***I Minimumnorm***

*Het laboratorium mag alleen onderzoeksprocedures in gebruik nemen die door het laboratorium voor de beoogde toepassing zijn gevalideerd of geverifieerd.*

#### ***II Minimumnorm***

*Het laboratorium moet de volgende onderzoeksprocedures valideren:*

- a) niet-standaard onderzoeksprocedures*
- b) door het laboratorium zelf ontwikkelde onderzoeksprocedures*
- c) gevalideerde onderzoeksprocedures die buiten hun beoogde toepassingsgebied worden toegepast*
- d) gevalideerde onderzoeksprocedures die vervolgens zijn aangepast*

#### ***III Minimumnorm***

*Onderzoeksprocedures welke op basis van beschikbare documentatie niet noodzakelijk gevalideerd hoeven te worden, moeten worden geverifieerd voor de relevante prestatiekenmerken.*

#### ***IV Minimumnorm***

*Bij onvolledig objectief bewijs verkregen uit een elders uitgevoerde validatie kan niet worden volstaan met verificatie en is aanvullende validatie in eigen laboratorium noodzakelijk.*

#### ***V Minimumnorm***

*Bij gebruik van meerdere analyzers en Point Of Care apparaten moet een passende verificatie van ieder individueel instrument worden uitgevoerd met daarbij passende acceptatiecriteria.*

#### ***VI Minimumnorm***

*Indien een onderzoeksprocedure wordt gewijzigd, moet aantoonbaar worden overwogen of en welke potentiële/relevante gevolgen dit heeft voor de prestatiekenmerken.*

#### ***VII Minimumnorm***

*Bij wijziging van een onderzoeksprocedure wordt naar aanleiding van gedocumenteerde afwijkingen zo nodig een (aanvullende) validatie of een verificatie uitgevoerd.*

#### ***VIII Minimumnorm***

*Validatie/verificatie moet geschieden volgens een vooraf opgesteld en geautoriseerd validatie/verificatieplan, dat tenminste de volgende onderdelen bevat:*

- 1) beoogde toepassing van de onderzoeksprocedure*
- 2) vastleggen van de measurand (geldt alleen bij validatie)*
- 3) selectie van de relevante prestatiekenmerken*
- 4) onderbouwde acceptatiecriteria in licht van beoogde toepassing*
- 5) wijze van toetsing*
- 6) identiteit van onderzoekers en bevoegde autorisator(en).*

#### ***IX Minimumnorm***

*Het verificatie-/validatieplan dient door de professional te worden geautoriseerd.*

**X Minimumnorm**

*De professioneel verantwoordelijke moet bij verificatie minimaal de volgende prestatiekenmerken in beschouwing nemen: precisie, juistheid, bepalingsgrenzen, stabiliteit, referentie-interval en medische beslisswaarden en interferenties.*

**XI Minimumnorm**

*De professioneel verantwoordelijke moet bij validatie alle onder hoofdstuk 10 genoemde prestatiekenmerken in beschouwing nemen, exclusief accuraatheid.*

**XII Minimumnorm**

*Indien bepaalde prestatiekenmerken niet van toepassing zijn of gelet op de aard van de onderzoeksprocedure of de prevalentie van pathologie niet haalbaar, dan wordt dit meegenomen in de afweging en gedocumenteerd.*

**XIII Minimumnorm**

*De verkregen resultaten worden vastgelegd en bewaard in een validatie/verificatie rapport, tenminste gedurende de periode dat de onderzoeksmethode in gebruik is.*

**XIV Minimumnorm**

*De verkregen resultaten moeten aantoonbaar worden getoetst aan de hand van de in het validatie-/verificatieplan vastgestelde acceptatiecriteria. De conclusie van de toetsing en daarmee het al dan niet geschikt zijn voor het beoogde doel worden vastgelegd en gearchiveerd in een validatie-/verificatierapport. Het validatie-/verificatierapport dient door de bevoegde leidinggevende of professional te worden beoordeeld en geautoriseerd.*

**XV Minimumnorm**

*De vrijgave van een onderzoeksprocedure op basis van het voldoen aan de acceptatiecriteria vindt plaats door de bevoegde leidinggevende of professional en dit wordt gedocumenteerd met vermelding van de ingangsdatum.*

**XVI Minimumnorm**

*De onderzochte onderzoeksprocedure wordt gedocumenteerd in een SOP conform ISO15189.*

**XVII Minimumnorm**

*Bij de implementatie van de methode dient een passende kwaliteitsborgingsprocedure opgezet te zijn met acceptatiecriteria voor interne en externe kwaliteitscontroles en rekening houdend met medisch belangrijke beslissgrenzen.*

**XVIII Minimumnorm**

*Het proces van implementatie van een nieuwe of gewijzigde onderzoeksprocedure dient in een voorschrift en/of checklist vastgelegd te worden.*

**XIX Minimumnorm**

*Indien er sprake is van veranderingen die van belang zijn voor de aanvragers, dient vastgelegd te zijn hoe aanvragers hierover worden geïnformeerd.*

**XX Minimumnorm**

Er moet een procedure zijn waarbij periodiek beschouwd wordt of nog aan de oorspronkelijke eigen acceptatiecriteria ten tijde van de validatie/verificatie voldaan wordt. Indien bij nader inzien soepelere criteria verdedigbaar zijn, dient te dit worden onderbouwd.

## **Bijlage 2 Toelichting op 9.3 Workflow schema van diverse scenario's**

### **Validatie proces** in het medisch laboratorium

1. Vaststellen van de beoogde toepassing van de onderzoeksprocedure
2. Beschouwen en selectie van de prestatiekenmerken
3. Vaststellen van acceptatiecriteria voor de beoogde toepassing (moet gebeuren zonder expliciet vooraf kennis te nemen van 4)
4. De wijze waarop de prestatiekenmerken worden vastgesteld en getoetst aan de acceptatiecriteria wordt vastgelegd in een validatieplan
5. Vaststellen van de prestatiekenmerken door objectief bewijs (dit is het technische validatie onderzoek)
6. Vaststellen of prestatiekenmerken voldoen aan acceptatiecriteria en dit vastleggen in een validatierapport waarin wordt geconcludeerd tot acceptatie of verwerping. Indien de resultaten aanleiding geven tot vervolgentoetsen die niet in het validatieplan zijn beschreven dan worden deze in het validatierapport beschreven. Indien de prestatiekenmerken niet voldoen aan de acceptatiecriteria zoals beschreven in het validatieplan dan kan alleen tot acceptatie worden gekomen indien de prestatiekenmerken wel voldoen aan bijgestelde acceptatiecriteria. Het validatierapport dient in dat geval een onderbouwing van de bijstelling te omvatten.

### **Verificatie proces** in het medisch laboratorium voor een elders gevalideerde test

1. Vaststellen van de beoogde toepassing van de onderzoeksprocedure
2. Beschouwen en selectie van de prestatiekenmerken
3. Vaststellen van acceptatiecriteria voor de beoogde toepassing
4. Selectie van mogelijk geschikte methoden op basis van beschikbare documentatie over prestatiekenmerken
5. Vaststellen welke prestatiekenmerken in het licht van de beoogde toepassing expliciet getoetst moeten worden in de eigen setting. In een verificatieplan worden alle prestatiekenmerken genoemd en per kenmerk wordt een afweging vastgelegd of en hoe wordt geverifieerd dat deze voldoet aan de acceptatiecriteria
6. Vaststellen door objectief bewijs of relevante prestatiekenmerken voldoen aan acceptatiecriteria in een verificatierapport waarin wordt geconcludeerd tot acceptatie of verwerping. Indien de resultaten aanleiding geven tot vervolgentoetsen die niet in het verificatieplan zijn beschreven dan worden deze in het verificatierapport beschreven. Indien de prestatiekenmerken niet voldoen aan de acceptatiecriteria zoals beschreven in het verificatieplan dan kan alleen tot acceptatie worden gekomen indien de prestatiekenmerken wel voldoen aan bijgestelde acceptatiecriteria. Het verificatierapport dient in dat geval een onderbouwing van de bijstelling te omvatten.

### **Aanvullende validatie** in diagnostisch laboratorium dat een eerder gevalideerde **test gewijzigd** wil gebruiken.

1. Vaststellen welke prestatiekenmerken, gelet op de wijziging, relevant verschillend kunnen zijn dan in eerdere validatie of verificatie vastgesteld.
2. Validatieplan opstellen waarin staat beschreven hoe genoemde prestatiekenmerken vastgesteld gaan worden en aan welke acceptatiecriteria deze moeten voldoen.
3. Vaststellen of deze prestatiekenmerken aan acceptatiecriteria voldoen en dit vastleggen in een validatierapport waarin wordt geconcludeerd tot acceptatie of verwerping. Indien de resultaten aanleiding geven tot vervolgentoetsen die niet in het validatieplan zijn beschreven dan worden deze in het validatierapport beschreven. Indien de prestatiekenmerken niet voldoen aan de acceptatiecriteria zoals beschreven in het

validatieplan dan kan alleen tot acceptatie worden gekomen indien de prestatiekenmerken wel voldoen aan bijgestelde acceptatiecriteria. Het validatierapport dient in dat geval een onderbouwing van de bijstelling te omvatten.

**Verificatie op basis van prestatiekenmerken die zijn verkregen zonder beoogde validatie (conform ISO15189).**

1. Vaststellen van de beoogde toepassing
2. Beschouwen en selectie van de prestatiekenmerken
3. Vaststellen van acceptatiecriteria voor de beoogde toepassing
4. Toetsen of de eerder vastgestelde prestatiekenmerken voldoen aan de acceptatiecriteria waarbij de eerdere studie gebruikt wordt als validatie.
5. Vaststellen welke prestatiekenmerken in het licht van de beoogde toepassing expliciet getoetst moeten worden in eigen setting. In een verificatieplan worden alle prestatiekenmerken genoemd en per kenmerk wordt een afweging vastgelegd of en hoe wordt geverifieerd dat deze voldoet aan de acceptatiecriteria
6. Vaststellen door objectief bewijs of relevante prestatiekenmerken voldoen aan acceptatiecriteria in een verificatierapport waarin wordt geconcludeerd tot acceptatie of verwerping. Indien de resultaten aanleiding geven tot vervolgentoetsen die niet in het verificatieplan zijn beschreven dan worden deze in het verificatierapport beschreven. Indien de prestatiekenmerken niet voldoen aan de acceptatiecriteria zoals beschreven in het verificatieplan dan kan alleen tot acceptatie worden gekomen indien de prestatiekenmerken wel voldoen aan bijgestelde acceptatiecriteria. Het verificatierapport dient in dat geval een onderbouwing van de bijstelling te omvatten.

Opmerking t.a.v. bijgestelde acceptatiecriteria:

Indien de methode niet aan de acceptatiecriteria voldoet, kan alleen tot acceptatie worden besloten indien in het validatieverslag wordt gedocumenteerd waarom achteraf toch tegen andere (mildere / bijgestelde) acceptatiecriteria wordt getoetst, waarbij nog steeds wordt gelet op geschiktheid voor de beoogde toepassing. Wanneer de prestatiekenmerken ook na revisie niet binnen de acceptatiegrenzen valt dien het validatieverslag expliciet acceptatie te verwerpen."

### **Bijlage 3 Toelichting gebruikelijke modellen voor invulling van acceptatiecriteria van precisie en bias**

Voor het vaststellen van acceptatiecriteria voor precisie en bias werd tot voor kort de hiërarchie zoals benoemd in de Stockholm conference aangehouden, zoals beschreven door Fraser et al. *The 1999 Stockholm Consensus Conference on quality specifications in laboratory medicine. Fraser Clin Chem Lab Med 2015; 53(6): 837–840* .

Deze is als volgt:

1. het effect op de klinische uitkomst binnen een specifieke klinische toepassing
2. het effect op de klinische besluitvorming ingegeven door biologische variatie
3. professionele gepubliceerde aanbevelingen
4. wet- en regelgeving
5. uitkomsten ringonderzoek
6. haalbaarheid

Let op: onder de professioneel gepubliceerde aanbevelingen horen ook de aanbevelingen van de betrokken medische disciplines thuis. Het is noodzakelijk om bij het vaststellen van de acceptatie criteria rekening te houden met de relevante medische richtlijnen.

In november 2014 is deze hiërarchie vereenvoudigd in de evaluatie conferentie van de Stockholm criteria, gehouden te Milaan, en is vanuit de European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFCCLM) een drie-model aanpak voorgesteld, zoals beschreven door Sandberg et al. De aard en toepassing van de test zal bepalen welk model het meest geschikt is om de acceptatiecriteria op te baseren.

*Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Sandberg et al Clin Chem Lab Med 2015; 53(6): 833–835).*

Model 1 is gebaseerd op het effect van de analytische performance op de klinische uitkomst. Dit kan vastgesteld worden door directe studies of indirecte studies, waarbij in het laatste geval het effect op klinische uitkomst indirect gemeten wordt, bijvoorbeeld door het effect te meten op klinische beslisregels of classificaties.

Dit is feitelijk de meest krachtige mogelijkheid volgens het oude model. Destijds was al geconcludeerd dat dit model vaak niet haalbaar is omdat de benodigde informatie ontbreekt of er nu eenmaal niet zo een sterke relatie is tussen de test en een klinische beslissing of uitkomst.

Model 2 is gebaseerd op het beschouwen van de analytische prestaties in relatie tot de biologische variatie. De maximaal toelaatbare fout TEa is de som die toelaatbaar is voor analytische variatie en bias. Daarbij wordt gesteld dat de gewenste analytische variatie  $CVa < 0.50 CVi$  moet zijn en de bias  $< 0.25 (CVi2 + CVg2)^{1/2}$ . Hieruit volgt dan  $TEa < 1.65CVa + B$ . Deze waarden zijn grotendeels gebaseerd op werk van Ricos en zijn te vinden in databases in o.a. EP-Evaluator, op [www.westgard.com](http://www.westgard.com) en in de literatuur.

Voor sommige analyten is het niet mogelijk om de gewenste CVa te halen omdat de biologische variatie simpel weg te klein is (b v Na). In die gevallen kan gekozen worden voor een minimale analytische variatie  $CVa < 0.75 CVi$  . Vice versa geldt dat voor analyten met een heel hoge biologische variatie de gewenste analytische variatie zo eenvoudig kan worden behaald dat overwogen moet worden om een optimale analytische variatie als eis te stellen. Deze is gedefinieerd als  $CVa < 0.25 CVi$

Model 3 gaat uit van state-of-the-art, met andere woorden: de momenteel technisch haalbare analytische performance. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van de SDsa of de SDpg. De SDsa is vastgesteld door de SKML en de SDpg kan afgeleid worden uit het jaaroverzicht van de SKML binnen de eigen gebruikersgroep.

*Clin Chem. 1999 Mar;45(3):321-3.*

*Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications.*

*Fraser CG, Petersen PH.*