



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Laboratoriumonderzoek virtueel gecentraliseerd ten behoeve van patient en geneesmiddelenonderzoek

Sanders, G.T.B.; Dijkman, J.H.M.; Sturk, A.; Jansen, R.T.P.

Publication date

1997

Published in

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Sanders, G. T. B., Dijkman, J. H. M., Sturk, A., & Jansen, R. T. P. (1997).
Laboratoriumonderzoek virtueel gecentraliseerd ten behoeve van patient en
geneesmiddelenonderzoek. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141(5), 234-236.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Laboratoriumonderzoek virtueel gecentraliseerd ten behoeve van patiënt én geneesmiddelenonderzoek

G.T.B.SANDERS, J.H.M.DIJKMAN, A.STURK EN R.T.P.JANSEN

Nederland is voor de farmaceutische industrie een aantrekkelijk land wat betreft de mogelijkheden om er klinisch geneesmiddelenonderzoek bij patiënten te verrichten. De uitgaven aan klinisch-farmaceutisch onderzoek bedragen in Nederland circa 200 miljoen gulden per jaar.¹

Een belangrijk onderdeel bij vrijwel elk klinisch-farmaceutisch onderzoek is het klinisch-chemisch en hematologisch laboratoriumonderzoek. Bij de farmaceutische industrie is een tendens ontstaan om bij multicentrische onderzoeken gebruik te maken van centrale, internationaal opererende laboratoria, vooral bij onderzoeken die worden uitgevoerd in een aantal Europese landen. Daarbij worden patiëntenmonsters per koerier getransporteerd; de uitslagen zijn na 24 à 48 h bekend bij het deelnemende centrum en bij de farmaceutische industrie die de opdracht heeft gegeven. Het werken met een centraal laboratorium heeft een aantal voordelen voor de farmaceutische industrie: van slechts één laboratorium behoeft de kwaliteit getoetst en bewaakt te worden, er is één set referentiewaarden en de gegevens worden, eventueel na statistische evaluatie, langs elektronische weg verstuurd naar de database van de opdrachtgever.

Door de toenemende ervaring met centrale laboratoria treedt echter ook een aantal minder positieve aspecten op de voorgrond. Van de lokale deelnemende laboratoria vergt het opsturen van de monsters van dergelijk onderzoek dikwijls grote organisatorische inspanning, zeker als er meerdere onderzoeken tegelijk lopen met ieder een eigen protocol. Indien snel een uitslag is vereist, bijvoorbeeld bij oncologische onderzoeken, kan de kwaliteit van de patiëntenzorg worden aangetast doordat uitslagen niet direct beschikbaar zijn. Doordat uitslagen van bepalingen die door het centrale laboratorium zijn uitgevoerd meestal niet aanwezig zijn in het informatiesysteem van het ziekenhuis kan een discontinuïteit van de reguliere laboratoriumzorg ontstaan. Ook kunnen monsters bij het transport verloren gaan of zo lang onderweg zijn dat er geen betrouwbare bepaling meer mee kan worden uitgevoerd.

SAMENVATTING

- Bij klinisch-farmaceutisch geneesmiddelenonderzoek wordt vaak gebruikgemaakt van een centraal (buiten Nederland gelegen) laboratorium voor de klinisch-chemische bepalingen.
- Patiëntenzorg is gebaat bij laboratoriumbepalingen in het lokale (ziekenhuis)laboratorium in Nederland.
- In het Virtueel Centraal Laboratorium (VCL) rapporteren de deelnemende Nederlandse (ziekenhuis)laboratoria hun uitslagen na datacommunicatie en -transformatie als waren ze één laboratorium. Door normering van de lokale laboratoriumuitslagen op basis van een kalibratiepreparaat wordt de tussenlaboratoriavariatie sterk gereduceerd.
- Een dergelijke opzet kan leiden tot één nationale set genormeerde referentiewaarden voor de algemene klinisch-chemische en hematologische laboratoriumtests.

Gezien deze bezwaren tegen centrale laboratoria meent de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC) dat uit het oogpunt van patiëntenzorg het veiligheidsonderzoek van farmaceutische middelen, hetwelk direct en rechtstreeks van belang is voor de bewaking van de individuele patiënt, zoveel mogelijk plaats dient te vinden in het lokale laboratorium van de instelling waar de patiënt onder behandeling is.²

WAT IS HET VIRTUEEL CENTRAAL LABORATORIUM?

Daarom presenteerde de NVKC in maart 1994 een nieuwe oplossing in de vorm van een zogenaamd virtueel centraal laboratorium (VCL). Daarbij worden de uitslagen van lokale laboratoria in een onderzoek dat in meerdere centra loopt genormeerd zodat één dataset ontstaat. Men gebruikt de reguliere laboratoriumfaciliteiten in de nabijheid van de patiënt en de klinisch onderzoeker. De normering bestaat daarin dat de uitslagen van de deelnemende laboratoria door het VCL worden omgerekend tot onderling direct vergelijkbare, bewerkbare getallen. Het VCL fungeert daarbij als datatransformatie- en -coördinatiecentrum; het rapporteert de uitslagen in de gewenste opmaak naar de database van de firma als waren ze afkomstig van één centraal laboratorium met één set referentiewaarden. Het VCL stelt de deelnemende laboratoria hiertoe klinisch-chemische ijkpreparaten (kalibratoren) en communicatieprogrammatuur ter beschikking. De programmatuur verbindt ieder deelnemend laboratorium elektronisch met het VCL en maakt de verzending van (getransformeerde) patiëntresultaten en kalibratiegegevens naar de centrale computer van het VCL mogelijk.

Academisch Medisch Centrum, afd. Klinische Chemie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Prof.dr.G.T.B.Sanders, klinisch chemicus.

Virtueel Centraal Laboratorium, Nijmegen.

J.H.M.Dijkman, arts.

Academisch Ziekenhuis, afd. Klinische Chemie, Leiden.

Prof.dr.A.Sturk, klinisch chemicus.

St. Annaziekenhuis, afd. Klinische Chemie, Geldrop.

Dr.R.T.P.Jansen, klinisch chemicus.

Correspondentie-adres: prof.dr.G.T.B.Sanders.

Bovendien fungeert het VCL als aanspreekpunt voor de farmaceutische firma en de participerende laboratoria. Het verzorgt ook de centralisatie van bijzondere bepalingen met eventueel benodigd transport, langetermijnopslag van monsters en archivering van primaire gegevens.

Bij gebruikmaking van het lokale laboratorium is de continuïteit van de laboratoriumzorg voor de patiënt gewaarborgd. De terugkoppeling van afwijkende uitslagen naar de behandelend arts vindt zodoende sneller plaats. Het materiaal is kort onderweg, hetgeen in alle gevallen beter is, in het bijzonder voor de bepaling van instabiele grootheden in de monsters. Bovendien komt op deze wijze de financiële vergoeding van de farmaceutische industrie voor het veiligheidsonderzoek ook terecht bij het laboratorium van de instelling waar de gezondheidszorg voor de patiënt plaatsvindt.

Het VCL biedt de farmaceutische industrie de faciliteiten van een centraal laboratorium, maar het maakt gebruik van de infrastructuur van de lokale laboratoria. Een voorwaarde voor het slagen van het VCL-plan was dat een groot percentage van de Nederlandse laboratoria zou meedoen, hetgeen inmiddels het geval is. De participerende laboratoria onderschrijven de doelstellingen en de werkwijze van het VCL: het eindproduct, bestaande uit de VCL-laboratoriumgegevens, moet uiteraard de toets der vergelijkbaarheid met het product van commerciële centrale laboratoria kunnen doorstaan. De plaatselijke laboratoria blijven zelf verantwoordelijk voor alle lokaal uit te voeren werkzaamheden.

De kwaliteit die geleverd wordt door de deelnemende laboratoria moet extern toetsbaar zijn door acreditatie op basis van de kwaliteitsrichtlijnen die verderop in dit artikel worden beschreven.

Het in 1994 gelanceerde idee heeft inmiddels geleid tot de oprichting van de Stichting Virtueel Centraal Laboratorium. Het bestuur telt 9 leden met vertegenwoordiging van de NVKC, de Stichting Kwaliteitsbewaking Ziekenhuis Laboratoria (SKZL), algemene en academische ziekenhuizen en Nefarma, de koepelorganisatie van farmaceutische bedrijven in Nederland.

TRANSFORMATIE VAN LABORATORIUMUITSLAGEN

De reproduceerbaarheid van uitslagen binnen één laboratorium is vaak uitstekend. Wanneer echter de verschillende Nederlandse laboratoria bij hetzelfde bloedmonster één bepaling verrichten, kunnen de uitslagen door de verscheidenheid van analytische methoden en analyseapparatuur sterk uiteenlopen, zodat ze zonder verdere bewerking niet kunnen worden samengevoegd. Voor het verkrijgen van genormeerde uitslagen analyseren laboratoria die participeren in het VCL-systeem op gezette tijden kalibratoren. De daarbij gevonden waarden worden afgezet tegen de uitslagen die zijn verkregen met een gestandaardiseerde referentiemethode. Uit de resulterende ijkcurven worden per bepaling laboratoriumspecifieke conversiefactoren afgeleid. Met deze conversiefactoren rekent men de resultaten van onderzoek van patiëntenmonsters om tot resultaten die verkregen zouden zijn als men de referentiemethode had

gebruikt. Nadat per laboratorium deze factoren zijn vastgesteld treedt een controlesysteem in werking voor de bewaking van de analytische stabiliteit en daarmee van de voortdurende geldigheid van de omgerekende uitslagen.

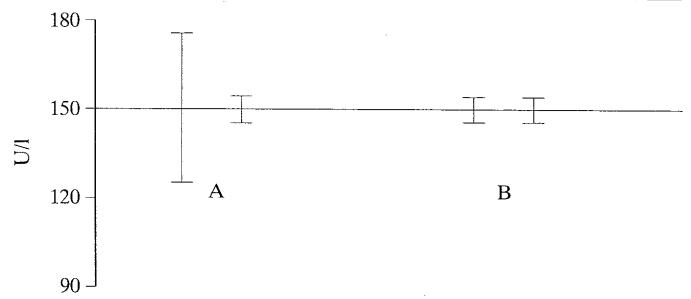
De gegevens voor één project die van diverse laboratoria afkomstig zijn, worden aldus getransformeerd tot vergelijkbare gegevens met een acceptabele spreiding en identieke referentiewaarden. Door de toepassing van deze correctieprocedures is de onderlinge overeenkomst van laboratoriumuitslagen in hoge mate verbeterd. De spreiding tussen de laboratoria is teruggebracht tot maximaal $1,5 \times$ de spreiding binnen elk laboratorium.³ In de figuur wordt als voorbeeld het effect van de normering op de resultaten met alkalische fosfatase geïllustreerd.

Op dit moment is de beschreven normeringsmethode toepasbaar op alle algemene klinisch-chemische bepalingen (23 in totaal). Dit pakket is kwantitatief het belangrijkste onderdeel van het klinisch laboratoriumonderzoek bij geneesmiddelenonderzoek. Ook kon op basis van de resultaten van de regionale rondzendprogramma's met vers humaan materiaal worden vastgesteld dat samenvoeging van algemene hematologische uitslagen niet leidde tot een sterk toegenomen spreidingsgebied. Voor zeer gespecialiseerde klinisch-chemische en hematologische bepalingen is op dit moment nog geen conversiemethode beschikbaar.

KWALITEIT

Het VCL-kwaliteitssysteem heeft 3 belangrijke pijlers. Dit zijn 'good clinical practice' (GCP), kwaliteitsborging en bewaking van de analytische stabiliteit.

'Good clinical practice'. Op grond van richtlijn III/3976/88 van de Europese Gemeenschap (EG), een richtlijn die inmiddels verankerd is in onze nationale wetgeving, is iedere deelnemer aan dan wel organisator van klinisch onderzoek verplicht om te werken volgens GCP. GCP behelst vooral een gedegen beschrijving van de onderzoeksprocedures, het bijhouden van een kwaliteitshandboek, het verzamelen en opslaan (gedurende 15 jaar) van brongegevens en het bijhouden van gegevens



Variatie bij 55 laboratoria in de uitslag van een bepaling van alkalische fosfatase in eenzelfde bloedmonster (A) en het effect van normering (B) op die variatie. Het linker verticale lijnstuk geeft telkens de variatie tussen laboratoria aan (weergegeven als gemiddelde standaarddeviatie),⁴ het rechter de variatie binnen laboratoria. Door normering is de tussenlaboratoriavariatie gelijk geworden aan de binnenlaboratoriavariatie. Bij de normering worden per laboratorium correctiefactoren toegepast om de uitslagen vergelijkbaar te maken. (De bovengrens van het referentiegebied is 100 U/l.)

over bevoegdheden en verantwoordelijkheden van de lokale laboratoriumstaf.

Kwaliteitsborging. De aangewezen kwaliteitsnorm voor klinische laboratoria in Nederland is de praktijkrichtlijn van de Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbeheersing van het Laboratoriumonderzoek op het gebied van de Gezondheidszorg (CCKL).^{5,6} Deze praktijkrichtlijn houdt vooral de criteria in waaraan laboratoria dienen te voldoen als kwaliteitsborging wordt beoogd. Deze criteria omvatten in het bijzonder de organisatie van het laboratorium, inclusief opleidingsniveau en verantwoordelijkheden van de staf, en de procedures op het gebied van de preanalytische, analytische en postanalytische activiteiten (in de laatste categorie vallen rapportage en consultatie). Dit kwaliteitssysteem voldoet ruimschoots aan alle eisen die zijn beschreven in de binnen Europa gangbare norm EN-45001. Het VCL stelt als voorwaarde dat deelnemende laboratoria werken volgens de praktijkrichtlijn; ze moeten bereid zijn toetsing ('audits') van VCL of opdrachtgevers op grond van deze norm te accepteren en moeten streven naar accreditatie binnen 3 jaar.

Analytische stabiliteit. Gedurende de uitvoering van onderzoeksprojecten bewaakt het VCL de geldigheid van de gevonden conversiefactoren, dat wil zeggen de analytische stabiliteit van het laboratorium. Immers, discontinuïteit ten opzichte van eerder gevonden uitslagen zou na conversie onbetrouwbare gegevens opleveren.

EUROPESE UITBREIDING

Door de internationalisering van productregistraties wordt klinisch geneesmiddelenonderzoek vaak centraal gecoördineerd voor een groot aantal landen. Om zich voor dit type projecten te kwalificeren zal het VCL dus in staat moeten zijn om ook buiten Nederland zijn dienstverlening aan te bieden. Op dit moment is dat op 2 manieren mogelijk:

– Het VCL werkt actief aan de totstandbrenging van organisaties volgens soortgelijk model in het buitenland. Op dit moment is reeds een organisatie in het Verenigd Koninkrijk werkzaam (VCL-UK) met steun van de Association of Clinical Biochemists, de zusterorganisatie van de NVKC. Op basis van de resultaten van deze samenwerking worden de mogelijkheden voor verdere uitbreiding onderzocht.

– Door de conversiemethode is het mogelijk om uitslagen van buitenlandse laboratoria te laten aansluiten bij uitslagen van VCL-laboratoria. Hiervoor moeten alle andere laboratoria bepalingen verrichten met de vastgestelde klinisch-chemische kalibratoren.

TOEKOMSTPERSPECTIEF

De conversie van laboratoriumgegevens kan in een later stadium ook van groot belang zijn wanneer patiënten van het ene naar het andere ziekenhuis worden overgeplaatst of wanneer zij voor hun poliklinische behandeling van centrum wisselen. De resultaten van een bij het VCL aangesloten laboratorium kunnen dan worden genormeerd en doorgezonden naar een ander aangesloten laboratorium.

Aldus kunnen de Nederlandse klinisch chemici bovendien op een goede manier bijdragen tot een vermindering van het aantal onnodige laboratoriumtests en dus tot een goedkopere gezondheidszorg.

Inmiddels heeft het VCL reeds meer dan 10 opdrachten van farmaceutische bedrijven weten te verwerven; in 5 gevallen gaat het om projecten waarbij meer dan 20 centra zijn betrokken.

CONCLUSIES

Er kan geconcludeerd worden dat door de unieke aanpak van het VCL voor het eerst in de wereld op grote schaal laboratoriumuitslagen gestandaardiseerd kunnen worden, wat leidt tot een geheel nieuwe opzet van het laboratoriumonderzoek bij klinische onderzoeken. Hierdoor komt een symbiose tot stand tussen patiëntenzorg en geneesmiddelenonderzoek; tevens wordt optimaal gebruikgemaakt van de mogelijkheden die de moderne informatietechnologie ons biedt in de vorm van elektronische gegevensverzending.

Wij danken dr.H.Baadenhuijsen, klinisch chemicus, en drs.H. Steigstra, analytisch chemicus, voor het beschikbaar stellen van de figuur.

ABSTRACT

Virtually centralized laboratory testing to benefit patients and pharmaceutical drug testing

– Laboratory analyses in multicentre safety studies of new drugs usually are performed in central laboratories outside the Netherlands.

– Patient care requires local (hospital) laboratory tests.

– In the so-called Virtually Centralized Laboratory the Dutch local laboratories report their results after data communication and data transformation in such a way that they seem to form one laboratory. The local analytical results are transformed by calibrating the local methods using standard preparations, thus reducing the inter laboratory variation.

– This concept may lead to one set of national reference values for all general clinical chemical and haematological laboratory tests.

LITERATUUR

- 1 European pharma R & D spent in 1993. SCRIIP, World Pharmaceutical News 1994 September; nr 1957:6.
- 2 Gorgels JPMC, Brombacher PJ. Waar wordt laboratoriumonderzoek bij klinisch-farmaceutisch onderzoek uitgevoerd? Medisch-ethische afweging. Ned Tijdschr Geneesk 1993;137:143-4.
- 3 Baadenhuijsen H, Steigstra H, Weykamp CW, Jansen RTP. Overdraagbaarheid van laboratoriumuitslagen: een studie naar verkleining van de tussen-laboratorium variatie. Ned Tijdschr Klin Chem 1996;21:56-61.
- 4 Steigstra H, Jansen RTP, Baadenhuijsen H. Combi Scheme: new combined internal/external quality-assessment scheme in the Netherlands. Clin Chem 1991;37:1196-204.
- 5 Loeber JG, Slagter S, redacteuren. Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbeheersing van het Laboratoriumonderzoek op het gebied van de Gezondheidszorg (CCKL). Praktijkrichtlijn laboratoria in de gezondheidszorg. Bilthoven: CCKL, 1991:1-67.
- 6 Jansen RTP, Bank CMC, Huisman W, Penders TJ, redacteuren. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC). Model kwaliteitshandboek. 2e dr. Utrecht: NVKC, 1996.

Aanvaard op 5 november 1996