

Database + infrastructuur voor het vaststellen van uniforme referentie-intervallen in Nederland

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)

FINANCIERING

Het project werd gefinancierd door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS), projectnummer 59943982

augustus 2022



1. Inhoud.....	p.2
2. Verantwoording	
2.1 Samenstelling werkgroep.....	p.3
3. Afkortingen.....	p.4
4. Inleiding.....	p.5
5. Doel en deliverables	
5.1 Doel van het project.....	p.6
5.2 Deliverables.....	p.6
6. Resultaten	
6.1 Samenvatting van de resultaten.....	p.7
6.2 Proces flow-chart.....	p.7
6.3 METC toetsing.....	p.9
6.4 Netwerk met koppelingmogelijkheden naar de laboratorium-informatie- systemen in Nederland.....	p.9
6.5 Koppeling van de analytische performance van het insturende laboratorium (d.m.v. prestaties bij SKML rondzending) en de ingestuurde patiëntresultaten.....	p.10
6.6 Database waarmee de statistische analyses op de patiëntresultaten uitgevoerd kunnen worden voor het deduceren van de referentie-intervallen.....	p.10
6.7 Proof of principle.....	p.11
6.8 Vastgelegde afspraken over het beheer van het netwerk en de database.....	p.12
7. Conclusies en aanbevelingen	
7.1 Conclusies.....	p.13
7.2 Aanbevelingen.....	p.13
8. Publicatie	
8.1 publicatie op NVKC website.....	p.14
8.2 publicatie op referentieinterval.nl.....	p.15
8.3 publicatie op SKML website.....	p.15
9. Literatuur.....	p.16

Bijlage 1 – proces flow chart (figuur 1)

Bijlage 2 – onderzoeksprotocol SKML structural monitoring system for reference intervals

Bijlage 3 – NUMBER METC niet-toets-ok

Bijlage 4 – specificatie NUMBER dataspecificaties

Bijlage 5 – voorbeeld bestand dataspecificaties

Bijlage 6 – FileCap

Bijlage 7 – data upload in de SKML Oracle database

Bijlage 8 – presentatie data na upload in Oracle in histogrammen

Bijlage 9 – SKML combi rapport chloride

Bijlage 10 – NUMBER histograms

Bijlage 11 – CSV-bestand ALAT

Bijlage 12 – SKML divisie 4 research collaboration agreement

2. Verantwoording

2.1 Samenstelling werkgroep

Dr. N. Brouwer (voorzitter), klinisch chemicus, Diagnost-IQ, Hoorn

Prof. dr. M. Thelen, klinisch chemicus, Result laboratorium lid directie, Result laboratorium, Breda / wetenschappelijk directeur SKML, Nijmegen

Drs. M. van Schrojenstein Lantman, Promovendus, Radboud Universiteit, Nijmegen / SKML, Nijmegen / Result Laboratorium, Breda

Dhr. R. Meijer, Data-analist, software-inrichter, SKML, Nijmegen

Drs. G. van Dam, Softwarespecialist SKML, Nijmegen

Dr. W. den Elzen, klinisch chemicus / epidemioloog, Amsterdam UMC, Amsterdam

Dr. R. Noordam, Assistant professor, LUMC, Leiden

Prof. dr. C. Cobbaert, klinisch chemicus, afdelingshoofd afdeling klinische chemie, LUMC, Leiden

Dr. W.P.H.G Verboeket (secretaris), wetenschappelijk onderzoeker klinische chemie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen

Onze erkenning gaat uit naar de participerende laboratoria van de NUMBER werkgroep voor het aanleveren van datasets.

- Atalmedial, Amsterdam
- Elkerliek Ziekenhuis, Helmond
- Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn
- Isala, Zwolle
- Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar
- OLVG, Amsterdam
- SALT, Koog aan de Zaan
- SCAL, Leiden

3. Afkortingen

LISsen	laboratoriuminformatiesystemen
METC	Medisch Ethische Toetsings Commissie
NVKC	Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
NUMBER	Nederlandse UniforMe Beslisgrenzen En Referentie-intervallen
SKML	Stichting Kwaliteitsbewaking Medische laboratoriumdiagnostiek
SKMS	Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
UMC	Universitair Medisch Centrum
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen

4. Inleiding

Referentie-intervallen van laboratoriumuitslagen staan aan de basis van veel diagnostische beslissingen in de medische zorg. Het vaststellen van referentie-intervallen (zeker wanneer subcategoriseren op basis van geslacht of leeftijd noodzakelijk is) is een lastig, tijdrovend en kostbaar karwei. Hierdoor worden referentie-intervallen regelmatig overgenomen uit andere bronnen, wat kan leiden tot inadequante interpretatie van uitslagen.

De werkgroep NUMBER (Nederlandse Uniforme Beslisgrenzen En Referentie-intervallen) richt zich op het vaststellen van gestandaardiseerde referentie-intervallen (ref. 1) voor analieten die gestandaardiseerd of geharmoniseerd zijn (de door het laboratorium gebruikte methode is herleidbaar naar een hogere orde referentiemethode en/of referentiemateriaal) door big data analyse van bestaande patiëntresultaten. Deze uniforme referentie-intervallen zijn belangrijk om eenheid van taal te creëren en daarmee uitwisselbaarheid van testresultaten tussen ziekenhuizen of het verzamelen van testresultaten in een patiëntgebonden dossier mogelijk te maken. Duiding geven aan de door de klinisch chemische laboratoria geproduceerde data is ook een speerpunt in de Visie 2025 van de NVKC (ref. 2).

Het doel van dit SKMS project is het opzetten van een infrastructuur en database voor het geautomatiseerd deduceren en verifiëren van uniforme referentie-intervallen uit bestaande patiëntresultaten. Door het ontwikkelen van een infrastructuur waarbij het verzamelen en analyseren van bestaande testresultaten gekoppeld kan worden aan een check op de analytische prestaties van een laboratorium (d.m.v. de score in de SKML rondzending, de organisator van de externe kwaliteitscontroles) kunnen gestandaardiseerde, uniforme referentie-intervallen uit de testresultaten gededuceerd worden. Daarnaast maakt dit systeem het mogelijk om door big data analyse voldoende data te includeren zodat het vaststellen van een referentie-interval ook mogelijk wordt voor analieten waarbij subcategorisatie (op leeftijd en geslacht) noodzakelijk is. Dit is een van de top 10 kennishiaten uit de Kennisagenda van de NVKC (ref. 3).

Bovendien stelt deze infrastructuur ons in staat de reeds vastgestelde referentie-intervallen structureel te verifiëren op blijvende toepasbaarheid. Het toetsen op toepasbaarheid van referentie-intervallen is één van de eisen uit de ISO 15189 (ref. 4), waar alle geaccrediteerde laboratoria in Nederland aan moeten voldoen. Door dit centraal, en zo veel mogelijk geautomatiseerd, te organiseren, professionaliseren we het proces en verlagen we de werk- en registratielast voor alle Nederlandse laboratoria met dit project.

Door het toepassen van uniforme referentie-intervallen kan er universeel gebruik gemaakt worden van de klinische beslisgrenzen in klinische richtlijnen en NHG standaarden. Het voordeel hiervan is dat er een adequate patiëntscreening, risicofratificatie, diagnosestelling, monitoring en prognose kan plaatsvinden. Dit voorkomt over- of onderbehandeling van patiënten, alsook ongelijke behandeling van patiënten. Dit bevordert de doelmatigheid en vermindert onnodige (herstel)kosten en patiëntonveilige situaties.

5. Doel en deliverables van het SKMS project

5.1 Doel van het project

Het automatiseren van het verzamelen van anonieme testresultaten van (eerstelijns-) patiënten, de statistische analyses op de data en de check met de analytische performance van het laboratorium (d.m.v. SKML score) dat de data instuurt; met als uitkomsten:

- het vaststellen van een referentie-interval gebruikmakend van bestaande data (indirecte methode) van laboratoria die een methode hanteren met een volledige traceerbaarheidsketen, en die alle grote platforms en matrices (plasma / serum) representeren.
- het verifiëren van een reeds vastgesteld referentie-interval (structureel, 1x per 3 tot 5 jaar - termijn nog vast te stellen), nodig voor de toetsing op blijvende toepasbaarheid van het referentie-interval bij bijv. ontwikkelingen in methodiek of verschuivingen in populatie van de bevolking.

5.2 Deliverables

Hiervoor is het nodig om:

1. een database op te zetten / ter beschikking te hebben voor de statistische analyses; opgeleverd zoals beschreven in paragraaf 6.6.
2. een netwerk tussen de database en laboratoriuminformatiesystemen (LISsen) te genereren; beschreven in paragraaf 6.4.
3. een koppeling te realiseren tussen de patiëntdata en externe kwaliteitscontrole resultaten van hetzelfde laboratorium; proces en uitkomst hiervan staan beschreven in paragraaf 6.5.
4. het beheer van de infrastructuur onder te brengen bij een bestaande solide organisatie die al jarenlang standaardisatie nastreeft (SKML); beschreven in paragraaf 6.8.

6. Resultaten:

6.1 Samenvatting van de resultaten

- Het onderzoeksprotocol is getoetst bij de METC en er is een uitspraak van de METC over de verwerking van geanonimiseerde patiëntendata door de SKML.
- Ten behoeve van veilige data uitwisseling is een FileCap server geïnstalleerd bij SKML.
- Ten behoeve van communicatie met de participerende laboratoria is een emailadres beschikbaar gesteld bij de SKML (NUMBER@skml.nl).
- Ten behoeve van het maken van een netwerk tussen de LISsen van de laboratoria en Oracle / R-script is er een specificatie opgesteld waaraan de datafiles die uit de LISsen van de laboratoria worden gegenereerd moeten voldoen. Daarnaast is een voorbeeldbestand met de manier waarop de data aangeleverd moeten worden en een begeleidende brief voor de participerende laboratoria gemaakt.
- De databestanden zijn via Oracle ingelezen, participerende laboratoria zijn gecheckt op analytische performance gedurende de periode waarover de patiëntresultaten zijn aangeleverd en resultaten uit een periode met een analytische performance < 2 sigma zijn geëxcludeerd van de datasets voordat de resultaten in R-script worden ingelezen.
- In R-script is het algoritme ontwikkeld, waarin de statistische data-analyses worden uitgevoerd en indien nodig data exclusie plaatsvindt, getoetst wordt op normaalverdeling en waar de Gemiddelden en SD's berekend worden die de basis vormen voor de referentie-intervallen.
- Het ontwikkelde netwerk en database structuur is getoetst met diverse analieten en patiëntresultaten sets (proof of principle).
- Ten behoeve van het lange termijn beheer van de ontwikkelde netwerk opzet en database zijn er afspraken vastgelegd tussen het LUMC en SKML in een research agreement collaboration.

6.2 Proces flow chart

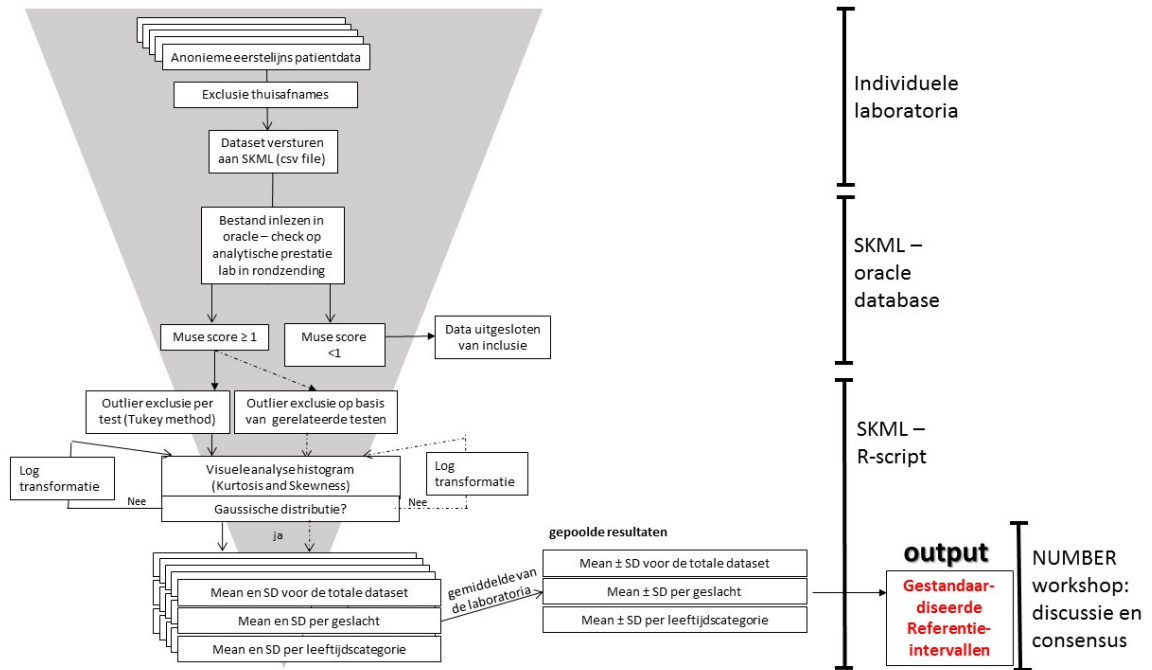
In Figuur 1 is de volledige proces flowchart weergegeven van de geanonimiseerde patiënten data bij de diverse eerstelijns laboratoria in ons land, tot de uitkomsten van het gehele proces, een middels big data berekende referentie-interval voor gestandaardiseerde of geharmoniseerde testen. Aan de rechter zijde staat weergegeven welke onderdelen van dit proces in welke softwarecomponent uitgevoerd worden.

Beschrijving van het proces:

Diverse klinisch chemische laboratoria in Nederland verrichten een data-extractie uit hun LIS met de eerstelijns patiëntresultaten voor de benodigde analieten. Resultaten van thuisafnames worden geëxcludeerd, voordat de patiëntresultaten als CSV file format middels FileCap ingezonden worden naar SKML. Via Qbase hebben de laboratoria de resultaten van de externe rondzending monsters ingestuurd naar SKML.

De patiëntresultaten worden ingelezen in Oracle. Externe rondzending resultaten van de participerende laboratoria zijn reeds bekend in Oracle, waarna een check op analytische performance van de laboratoria plaatsvindt van de periode waarover de patiëntresultaten zijn ingezonden. Bij malperformance (laboratorium heeft een MUSE score < 1 (gelijk aan $\sigma < 2$ – op <https://www.skml.nl/rondzendingen/rapportages/muse> staat de uitleg hierover beschreven, zie ref. 5) voor een betreffende analiet in deze periode) dan worden de

patiëntresultaten voor die betreffende analiet automatisch geëxcludeerd voor verdere analyse.



Figuur 1: Procesflow van de NUMBER werkwijze met SKML Oracle en R-script. (ook toegevoegd als Bijlage 1 in A4 formaat)

In R-script worden alleen de patiëntresultaten van deelnemers die aan de analytische performance voldoen ingelezen. Er worden histogrammen gegenereerd van alle datasets voor de beoordeling op Gaussische distributie. Tevens wordt de logtransformatie gedaan op alle datasets, indien er geen Gaussische distributie is gevonden.

In R-script vinden een tweetal uitbijterexclusies plaats indien van toepassing. Ten eerste op basis van de Tukey methode (de interkwartiel range wordt berekend, alle patiëntresultaten met een waarde kleiner dan het interkwartiel range min $1,5 \times$ het 25% interkwartiel en groter dan het interkwartiel range plus $1,5 \times$ het 75% kwartiel worden verwijderd). Ten tweede op basis van afwijkende gerelateerde parameters (bijvoorbeeld: indien een van de leverenzymen van een patiënt geëxcludeerd is op basis van de Tukey methode, worden de resultaten van de andere leverenzymen bij deze patiënt ook geëxcludeerd). Deze uitbijterexclusieprocedure wordt uitgevoerd op zowel de niet-log getransformeerde data als de log getransformeerde data.

Op deze datasets wordt per laboratorium per analiet een gemiddelde en SD berekend. Deze berekening wordt gedaan op de gehele groep, na subcategorisatie op geslacht, na subcategorisatie op (vooraf vastgestelde) leeftijdscategorieën, en na subcategorisatie op geslacht en leeftijd. Het gemiddelde en de SD's van alle laboratoria wordt berekend uit de gemiddelden en SD's van ieder laboratorium (voor iedere hierboven genoemde categorie).

Deze resultaten vormen de basis voor de berekende referentie-intervallen (centrale 95% interval).

Deze berekende referentie-intervallen worden besproken in de NUMBER workshops, bestaande uit de NUMBER stuurgroep en klinisch chemici uit diverse laboratoria om tot consensus te komen over de gevonden referentie-intervallen, de te hanteren subcategorieën en of er methode of materiaal (serum, plasma) specifieke referentie-intervallen gedefinieerd moeten worden.

Door het opzetten van de infrastructuur en het grotendeels automatiseren van het proces door middel van Oracle en R-script database is het mogelijk om in een veel korter tijdsbestek deze analyses uit te voeren. Daarnaast is lange termijn borging ondergebracht bij de SKML.

6.3 METC toetsing

Voor de start van het project is het onderzoeksprotocol (Bijlage 2: Onderzoeksprotocol SKML structural monitoring system for reference intervals) ingediend bij de METC van het Radboud UMC. De METC heeft het onderzoek als niet WMO plichtig beoordeeld. De onderzoeksdeelnemers worden niet aan WMO-plichtige handelingen onderworpen en aan hen worden geen WMO-plichtige gedragingen opgelegd (Bijlage 3 NUMBER METC niet-toets-ok). Hiermee is de toestemming gerealiseerd voor de SKML voor het verwerken van de anonieme patiëntresultaten binnen het NUMBER project.

6.4 Netwerk met koppelingsmogelijkheden naar de laboratoriuminformatiesystemen van de laboratoria in Nederland

De SKML is een gerenommeerde stichting die kwaliteitsrondzendingen organiseert voor de medische laboratoria en zich al jarenlang inzet voor de standaardisatie van testen. De meeste laboratoria in Nederland maken dan ook gebruik van de SKML rondzendingen voor de toetsing van hun analytische performance. Dat maakt de SKML bij uitstek de geschikte organisatie om ten behoeve van het vaststellen en verifiëren van referentie-intervallen het daarvoor benodigde netwerk en database beheer te beleggen.

Via Qbase zijn alle laboratoria in Nederland die gebruik maken van de SKML externe kwaliteitsrondzendingen in een netwerk verbonden met de SKML. Middels dit platform sturen de laboratoria de resultaten in van de gemeten externe kwaliteitsrondzendingmonsters, die noodzakelijk zijn voor de toetsing van de juistheid (absoluut, of binnen een methodegroep) van de analyses op de lokale apparatuur.

Er is een gedetailleerde bestandsspecificatie gemaakt van de door de labs aan te leveren data (Bijlage 4 Specificatie NUMBER dataspecificaties). De specificaties van de aan te leveren bestanden zijn tot stand gekomen door meerdere test analyses te evalueren. De bestandsspecificaties vaststellen en met de laboratoria afstemmen is een essentieel onderdeel van het geautomatiseerd kunnen verwerken van de data. Immers als er één letter in een testomschrijving verschilt, zal een manuele handeling nodig zijn voordat in de database de test herkend wordt. De participerende laboratoria zijn hierbij enorm van belang geweest om dit onderdeel van het proces goed gefinetuned te krijgen. Door de opgedane ervaringen is ter

ondersteuning van de participerende laboratoria door SKML ook een proef-bestand gemaakt ter verduidelijking van de bestandsspecificatie. Zie Bijlage 5 Voorbeeld dataspecificaties.

Ten behoeve van de ondersteuning en communicatie van de NUMBER activiteiten is een emailadres bij SKML aangemaakt NUMBER@skml.nl, de softwarespecialist SKML beheert dit emailadres, en de mails worden door hem of de data-analist beantwoord.

Voor veilige data-uitwisseling is SKML een contract aangegaan met FileCap. Dit in verband met de AVG wetgeving. FileCap server draait bij SKML op de server, dus niet in de Cloud. De bestanden kunnen op uitnodiging van de SKML op een veilige manier naar de SKML worden gestuurd middels FileCap (zie Bijlage 6).

Ten behoeve van de data-upload van de aangeleverde geanonimiseerde patiëntresultaten zijn er twee tabellen toegevoegd aan de SKML Oracle-database.

NUMBER_TEMP voor het laden van data van een enkel laboratorium (een zogenaamde staging tabel) en NUMBER_RESULT voor de data van alle laboratoria tezamen (Bijlage 7).

6.5 Koppeling van de analytische performance van het insturende laboratorium (d.m.v. prestaties bij SKML rondzending) en de ingestuurde patiëntresultaten

Van de ingestuurde patiëntresultaten moet verwittigd worden, dat deze zijn geproduceerd onder de juiste analytische performance op de diverse laboratoria. Daarom worden de patiëntresultaten geschoond van resultaten die hieraan niet voldoen. Dit wordt gedaan door middel van de beoordeling van de externe kwaliteitscontrole van dat laboratorium in de desbetreffende periode. Hiervoor zijn twee views toegevoegd aan de SKML Oracle-database. NUMBER_TEMP_R voor data van een enkel lab (staging data) en NUMBER_RESULT_R voor de data van alle labs. De daarbij gehanteerde criteria voor performance score is een MUSE score ≥ 1 (of wel een sigma score ≥ 2).

De werkzaamheid hiervan is ten behoeve van deze rapportage aangetoond middels fictieve patiëntresultaten (Bijlage 8) in verband met de privacy waarborging van de participerende laboratoria. In Bijlage 8 is te zien dat het 9^e record (Chloride) uit de patiëntresultaten is gefilterd. Dit is correct als we kijken naar de performance score van Chloride van dat laboratorium in de desbetreffende periode in het SKML combi report (Bijlage 9).

6.6 Database waarmee de statistiek analyses op de patiëntresultaten uitgevoerd kunnen worden voor het deduceren van de referentie-intervallen

Het NUMBER-R-script ten behoeve van de statistische analyses is ontwikkeld en beschikbaar gesteld door het LUMC.

De geschoonde patiëntresultaten worden vanuit de SKML-Oracle database geüpload naar dit NUMBER-R-script. Op de records die aan de inclusiecriteria voldoen (vanuit de SKML-Oracle database) wordt een datapresentatie gegenereerd per analiet in de vorm van histogrammen voor zowel de niet-log getransformeerde als de log-getransfomeerde data (Bijlage 10, NUMBER 2019 Histograms). Deze histogrammen geven per test, per laboratorium een direct inzicht over de aangeleverde data, zodat een eerste check op de kwaliteit van de aangeleverde data gedaan kan worden. Er wordt gekeken naar Gaussische distributie van de datapunten op basis waarvan het besluit genomen kan worden dat de uiteindelijke referentie-interval

berekening op de niet-log getransformeerde of log-getransformeerde datasets moet worden uitgevoerd.

Het ontwikkelde NUMBER-R-script bevat de volgende statistische analyses op de big data bestanden met geanonimiseerde patiëntresultaten:

- Uitbijter exclusie op basis van Tukey methode
- Uitbijter exclusie op basis van gecorreleerde parameters (per test variërend)
- Gemiddelde en SD berekeningen per insturen laboratorium voor
 - de gehele groep
 - geslacht subcategorieën
 - leeftijd subcategorieën
 - Age_1: <28 dagen
 - Age_2: 28 dagen tot 1 jaar
 - Age_3: 1–5 jaar
 - Age_4: 5–12 jaar
 - Age_5: 12–18 jaar
 - Age_6: 18–50 jaar
 - Age_7: 50–65 jaar
 - Age_8: 65–80 jaar
 - Age_9: 80+ jaar
 - leeftijd + geslacht subcategorieën
- Gepoolde resultaten van alle laboratoria, Gemiddelde en SD, waaruit op basis van de centrale 95% het referentie-interval wordt berekend.

De output is een CSV-bestand per bepaling met daarin de referentie-intervallen voor die bepaling.

6.7 Proof of principle

Met diverse laboratoria en diverse parameters is het proces voor de geautomatiseerde check op analytische performance van de laboratoria en de NUMBER statistische analyses ten behoeve van het deduceren van een gestandaardiseerd referentie-interval uitgetest.

Als voorbeeld hiervan is de analyse van ALAT toegevoegd als Bijlage 11. In deze bijlage is een CSV bestand weergegeven met daarin de ruwe data van alle verschillende subcategorieën zoals hierboven gedefinieerd. Voor de jongste leeftijdscategorieën is het aantal patiënten waarbij door de huisarts laboratoriumdiagnostiek wordt aangevraagd maar minimaal; daarom voldoen we bij deze categorieën niet aan het minimum aantal datapunten om het referentie-interval te berekenen. Dit was in de eerdere studie van NUMBER ook al niet mogelijk gebleken, en staat buiten de scope van de SKMS project.

Ter illustratie van de effectiviteit van de automatiseringsslag die er gemaakt is door dit SKMS project: bij het in Bijlage 11 gebruikte voorbeeld blijven van de ingestuurde data er uiteindelijk 2.883.373 records over die aan de criteria voldoen ($\text{Sigma} \geq 2$). Dit is een Excel file van ruim 123 MB, die door het NUMBER-R-script in 5 minuten doorgerekend wordt en de resultaten genereert in PDF. Dit maakt het mogelijk om een korte tijd hele grote databestanden te analyseren. De capaciteit van de databases, en de snelheid waarmee nu de analytische performance gecontroleerd kan worden en de referentie-interval berekening plaats vindt,

maakt de huidige opgezette methode geschikt om voor alle gestandaardiseerde analieten, die aan de inclusiecriteria van het NUMBER concept voldoen, referentie-intervallen te berekenen en te verifiëren aan de hand van bestaande datapunten.

6.8 Vastgelegde afspraken over het beheer van het netwerk en de database

Teneinde goede afspraken over data eigendom, publicatie en verspreiding vast te leggen is een research collaboration agreement opgesteld tussen het LUMC en SKML. Zie Bijlage 12 SKML divisie 4 research collaboration agreement.

Afspraken over overdracht van R-script onderhoud en beheer van LUMC naar SKML (per mail afgestemd met Dr. R. Noordam dd. 09-01-2022 – akkoord beheer bij SKML).

De NUMBER procesflow zoals hier beschreven is ontwikkeld, getest en in productie genomen in de normale technische infrastructuur van de SKML. Hiermee is het onderhoud en beheer opgenomen in de productieomgeving van de SKML databases.

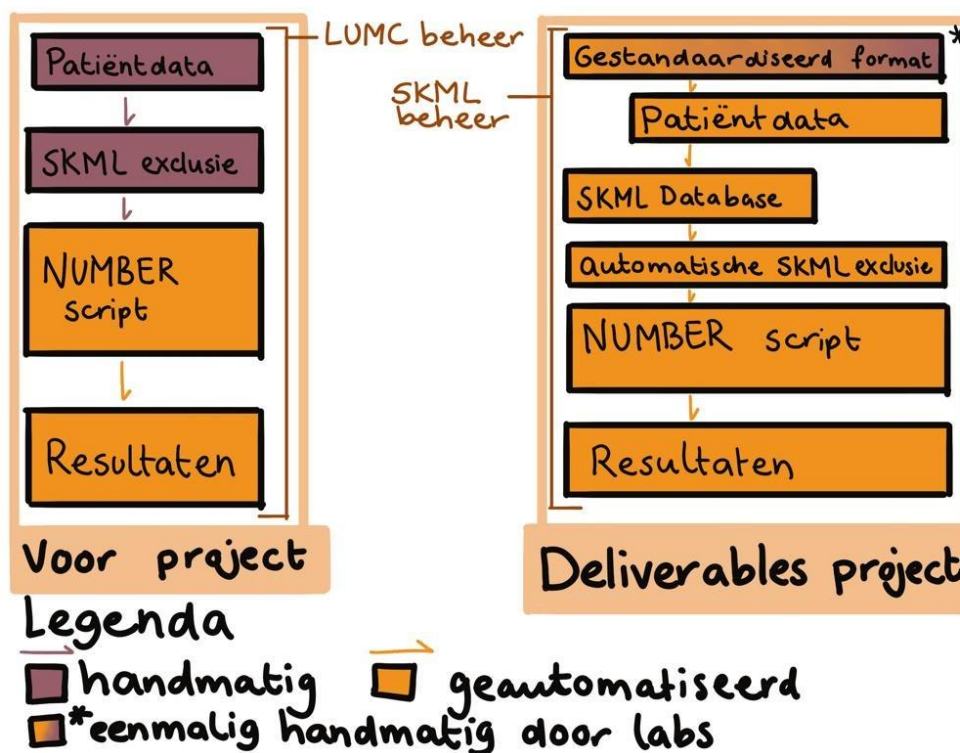
7. Conclusies en aanbevelingen

7.1 Conclusies

Door middel van de deliverables van dit SKMS project is het gehele proces voor de automatisering van de berekening van referentie-intervallen van gestandaardiseerde testen door middel van big data analyse ontwikkeld, uitgetest en in een goede beheer structuur gekomen.

Er is een betrouwbare infrastructuur, automatisering van de data-upload, check op analytische malperformance en daarbij tevens geautomatiseerde exclusie van betreffende datapunten, gevolgd door het runnen van het script ten behoeve van de berekening van de referentie-intervallen. In Figuur 2 is inzichtelijk gemaakt welke wijzigingen dit SKMS project heeft opgeleverd in het beheer en uitvoering van de NUMBER procesflow.

Hiermee zijn alle deliverables zoals vooraf gesteld bij het aanvragen van het SKMS project gerealiseerd, en kijken we terug op een geslaagd project.



Figuur 2: weergave van de uitkomst van het SKMS project NUMBER infrastructuur en database op de automatisering van de proces flow en het beheer en onderhoud van de infrastructuur en SKML-Oracle en NUMBER-R-script databases. Links de werkwijze en situatie voorafgaand aan het project, rechts de situatie nu de deliverables van project zijn opgeleverd.

7.2 Aanbevelingen

De in dit project ontwikkelde geautomatiseerde proces flow van de NUMBER analyse ten behoeve van het vaststellen van gestandaardiseerde referentie-intervallen wordt pas waardevol in betekenis door het implementeren ervan in de praktijk. De projectgroep

adviseert de NUMBER stuurgroep, die projecteigenaar is van de NUMBER studie, dan ook om op korte termijn een vervolg te geven aan de NUMBER studie en gezamenlijk met de participerende laboratoria referentie-interval berekeningen uit te voeren, de gevonden referentie-intervallen te bespreken in NUMBER workshops voor expert opinion en consensus en implementatie van de vastgestelde referentie-intervallen te stimuleren in Nederland.

Ten behoeve van de implementatie van de met de indirecte methode berekende gestandaardiseerde referentie-intervallen heeft de NUMBER-stuurgroep reeds het SKMS project Implementatietools voor invoering uniforme referentie-intervallen in Nederland (60388112) lopen. De resultaten van dit project worden nog in 2022 opgeleverd.

Om het effect van gestandaardiseerde referentie-intervallen op de klinische uitkomst van patiëntenzorg zichtbaar te maken wordt geadviseerd om voor landelijke implementatie van gestandaardiseerde referentie-intervallen een externe rondzending postanalyse te organiseren door de SKML waarin naar de bron en waarden van de huidige gebruikte referentie-intervallen wordt gevraagd. Op basis hiervan en de score van de betreffende laboratoria in de externe rondzendingen kan dan inzichtelijk worden gemaakt wat de bijdrage is van onnodige verschillen in referentie-intervallen bij duiding van laboratoriumresultaten en daarmee wordt dus ook de potentie gekwantificeerd die harmonisatie van referentie-intervallen kan hebben op de duiding van gestandaardiseerde of geharmoniseerde laboratoriumuitslagen.

Beschikbaarheid van deze informatie zal bijdragen aan de bereidheid van laboratoria om de geharmoniseerde referentie-intervallen ook daadwerkelijk toe te passen. Voordat dat daadwerkelijk voldoende draagvlak voor is, zal ook de methode van data-bewerking en filtering nog moeten worden geanalyseerd. Zo zijn er bijvoorbeeld mogelijkheden om patiëntdata te excluseren van patiënten die meer dan eens voorkomen en daarmee minder waarschijnlijk als normaal mogen worden beschouwd. Zulke aanpassingen vallen buiten de scope van dit project. Het eindproduct van dit SKMS project faciliteert echter wel het herhaaldelijk en met beperkte tijdsinzet uitvoeren van de routine benodigd voor het berekenen van de gestandaardiseerde referentie-intervallen. Dit door het koppelen en automatiseren en daarmee sneller en eenvoudiger maken van de routine voor patiëntresultaatexclusie op basis van analytische malperformance van de insturende laboratoria en exclusie van uitbijters eenvoudig aanpasbaar te maken.

Nadat laboratoria voldoende gelegenheid hebben gehad tot implementatie van de geharmoniseerde referentie-intervallen, is het interessant om de eerder genoemde SKML rondzending postanalyse te herhalen om zo het effect van deze harmonisatie op duidingsverschillen (vervolgonderzoek, therapie, verwijzing) van laboratoriumresultaten inzichtelijk te maken.

8. Publicatie van de resultaten

8.1 Publicatie op NVKC website

Deze eindrapportage zal worden gepubliceerd op de NVKC website:

<https://www.nvkc.nl/kwaliteit/richtlijnen/normen-en-richtlijnen> onder het kopje 'Overige door NVKC geautoriseerde richtlijnen en andere kwaliteitsdocumenten'. Hiermee is het eindproduct beschikbaar voor alle NVKC leden.

8.2 Publicatie op referentieinterval.nl

Ten einde de vindbaarheid en promotie van dit project te verhogen zal tevens onder "nieuws" op de website www.referentieinterval.nl (een van de eindproducten van het SKMS project Implementatietools voor invoering uniforme referentie-intervallen in Nederland (60388112) een samenvatting van dit SKMS project worden gepubliceerd, en tevens een hyperlink naar de documenten op de NVKC website.

8.3 Publicatie op SKML website

Het NUMBER project is een spin-off van de werkgroep kalibratie 2.000, die zich al meer dan twee decennia inzet voor de ontwikkeling van commuteerbaar kalibratie- en juistheid-verificatiemateriaal ten behoeve van kalibratie van de medische laboratoria ter bevordering van conformiteit van methodes binnen de in vitro diagnostiek. Op de website van SKML hebben zij een eigen "tabblad" <https://skml.nl/organisatie/werkgroep-kalibratie-2000>. Op dit gedeelte van de website zal ook de publicatie van de eindverantwoording van dit SKMS project worden geplaatst.

9. Referenties

1. WPJ den Elzen, N Brouwer, MH Thelen, S Le Cessie, IA Haagen, CM Cobbaert; NUMBER: standardized reference intervals in the Netherlands using a 'big data' approach. Clin Chem Lab Med 2018, 57:42-56, doi: 10.1515/cclm-2018-0462.
2. Visie NVKC 2020-25 https://www.nvkc.nl/sites/default/files/Spread_NVKC_23032018_new.pdf
3. Kennisagenda: https://www.nvkc.nl/sites/default/files/nieuws/NVKC_kennisagenda_2018_DEF.pdf
4. NEN-EN-ISO 15189+C11 (nl) Medische laboratoria - Bijzondere eisen voor kwaliteit en competentie (ISO 15189:2012), Cor. 2014-09, IDT, Norm ICS Codes 03.120.10,11.100.01 (2015)
5. Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek, MUSE Multi Sample Evaluation, SKML Score- en Rapportagesysteem. Versie 2.5, November 2019. Beschikbaar via: <https://www.skml.nl/rondzendingen/rapportages/muse>