

Symposiumverslag en beschouwing

Praktische consequenties van de IVD-richtlijn voor laboratoria, kansen en beperkingen

J.P.M. WIELDERS¹, J.G. LOEBER² en P.C.M. BARTELS³

Recent is voor medische diagnostica de Europese IVD-richtlijn van kracht geworden. Testen die hieraan voldoen komen in aanmerking voor het CE-(Communautés Européennes)-keurmerk. De historische ontwikkeling van de Richtlijn wordt beschreven in combinatie met praktische consequenties voor de gebruiker. Voor verdere achtergronden wordt deels gebruik gemaakt van voordrachten tijdens een in 2003 gehouden symposium over IVD.

Te zijner tijd mogen alleen testen met CE-keurmerk in de handel gebracht worden. Het huidige inzicht impliceert dat in eigen beheer ontwikkelde testen zijn toegestaan mits passend gevalideerd volgens bijvoorbeeld CCKL-criteria en exclusief ontwikkeld voor eigen gebruik.

Per 7 december 2003 zijn nieuwe wettelijke voorschriften in werking getreden voor het gebruik van in-vitro-diagnostica (IVD). Bij de nieuwe IVD-richtlijn gaat het primair om de borging van optimale zorg voor de patiënten.

Implementatie van deze richtlijn kan voor klinisch-chemische laboratoria tot wijzigingen in het arsenaal van gebruikte testen en apparatuur leiden. Wij presenteren een kort overzicht van de achtergronden van deze richtlijn en de praktische consequenties voor het beroepsveld, ten dele op basis van gegevens gepresenteerd op het symposium 'Normen voor IVD, wat kun je ermee?' (16 januari 2003, NEN, Delft).

Onder-in-vitro diagnostica vallen kortweg alle meetsystemen en analysemethoden inclusief reagentia, kalibratoren, controlematerialen, afnamesystemen en verpakkingsmaterialen die bedoeld zijn om (patho-) fysiologische toestanden te evalueren of het effect van therapie te vervolgen.

Historie IVD-richtlijn

Klinisch-chemische laboratoria betrekken sinds de jaren '80 van de vorige eeuw het merendeel van reagentia van de diagnostica-industrie. Sindsdien is er een scala aan wijzigingen in regelgeving op dit gebied gerealiseerd. Tot voor kort was er in Nederland

nauwelijks overheidsregelgeving terzake. Het aanbod van producten was marktgestuurd. In andere landen was er een wisselende mate van overheidstoezicht.

Gelet op het belang voor optimale patiëntenzorg en de noodzaak tot grensoverstijgende vergelijkbaarheid van analyseresultaten heeft de Europese Commissie besloten om een IVD-richtlijn te introduceren. Veiligheid, bevordering van uniformiteit en herleidbaarheid van analyseresultaten zijn essentiële factoren (1). De richtlijn richt zich zowel op de analytische fase als op de preanalytische fase. Met name bij biologische monsters behoren de aard van de afnamesystemen en monsterhouders, alsmede criteria voor transport en opslag in verband met beperkte houdbaarheid, nauwkeurig te worden gedefinieerd. In de IVD-richtlijn, een Europese raamwet die door individuele lidstaten wordt verwerkt tot nationale regelgeving, zijn specifieke eisen voor leveranciers en diagnostica vastgelegd.

De richtlijn onderscheidt drie toelatingsniveaus voor in-vitro-diagnostica. Voor het grootste deel van de IVD-producten wordt vertrouwd op het kwaliteitsborgingssysteem van de fabrikant. Een tweede groep IVD-producten betreft diagnostica die moeten worden gekeurd door een zogenaamd onafhankelijk 'notified body'. Een 'notified body' is een 'aangemelde instantie', d.w.z. een door de overheid aangewezen en bij de Europese Commissie aangemelde instantie die diagnostica keurt. De samenstelling van de overigens beperkte lijst diagnostica van de tweede groep, onder meer bloedgroeptesten en virologische testen (1), is het resultaat van een politiek compromis. Criteria zijn derhalve niet in alle gevallen op wetenschappelijke gronden gebaseerd.

De IVD-richtlijn is qua opzet op detailpunten tamelijk globaal. Aan de Europese normalisatie-instantie CEN is opgedragen om de richtlijn te ondersteunen met specifieke normen. Voorbeelden voor aanvullende specifieke normen zijn de specificaties voor afmetingen en inrichting van etiketten op verpakkingen, inhoud van bijsluiters, etc.

Achtergronden van de IVD-richtlijn, toegelicht tijdens het symposium

Normen en richtlijnen

Drs. S. Lalout (NEN) besprak normalisatie als proces waarin afspraken gemaakt worden tussen belanghebbenden over specificaties van product, proces of

Meander Medisch Centrum, Klinisch Chemisch Laboratorium, Postbus 1502, 3800 BM Amersfoort¹, RIVM Bilthoven, Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening² en Medisch Centrum Alkmaar, Laboratorium voor Klinische Chemie, Hematologie en Immunologie³

dienst met o.a. als doel kwaliteitsverbetering en veiligheidsbevordering. Op 7 december 1998 is de Europese richtlijn betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitro-diagnostiek van kracht geworden (Richtlijn 98/79/EEG) (2). Onder de richtlijn vallen reagentia, controlematerialen, kits, apparatuur, afnamesystemen, etc, die afzonderlijk of in combinatie ten behoeve van medische diagnostiek worden aangeboden. Sinds 7 juni 2000 is het toegestaan om de CE-markering te gebruiken. Na 7 december 2003 moet een nieuw product CE-goedgekeurd zijn, met ingang van 7 december 2005 moeten alle producten voor IVD voorzien zijn van CE-goedkeuring. Tot 7 december 2005 is het toegestaan om de vóór 7 december 2003 gereedgekomen voorraden van bestaande producten op de markt te brengen.

Ter toelichting: Een Europese richtlijn ('directive') is een wettelijke verplichting, die nationale bekrachtiging behoeft. Richtlijnen zijn in algemene termen gesteld, de uitwerking tot specifieke eisen gebeurt via landelijke normen ('standards'). Een norm impliceert, behoudens de vermelde essentiële eisen, geen wettelijke verplichting.

Keurmerk en toetsbaarheid

Dr. A.G.M. Buiting (CCKL) wees op de noodzakelijke toetsbaarheid van kwaliteitsaspecten in het algemeen en de praktische consequenties van de CE-merksystematiek in het bijzonder. Belanghebbenden bij implementatie van de CE-keuring en IVD-normen zijn o.a. producenten, leveranciers, onderzoekers, gebruikers van diagnostica, keuringsinstellingen.

In de normcommissie IVD (code 301086) van het NEN participeren afgevaardigden van RIVM, NVKC, Diagned, CLB, TNO etc. De normcommissie ontwikkelt normen voor IVD, respectievelijk beoordeelt normen, die in internationaal verband zijn opgesteld. Een CE-keuring voor een IVD-product geschiedt aan de hand van algemeen bekende en geaccepteerde normen. Een voorbeeld van een dergelijke norm is de NEN-EN 592:2002: Instructies voor het gebruik van in vitro diagnostica voor zelftesten.

Juridische aspecten

Mr. M. Meerburg (Ministerie VWS) lichtte de wettelijke aspecten toe. De Europese IVD-richtlijn 98/79 is bekrachtigd door het besluit IVD van 22 juni 2001, als zodanig gepubliceerd in Staatscourant 2001, 385. De definitie luidt als volgt:

"Een In-Vitro Diagnosticum is een medisch hulpmiddel dat afzonderlijk of in combinatie wordt gebruikt en door de fabrikant is bestemd om te worden gebruikt voor in vitro onderzoek van specimens die afkomstig zijn van het menselijk lichaam....., uitsluitend of hoofdzakelijk met het doel om informatie te verschaffen over

- een fysiologische of pathofysiologische toestand
- een aangeboren afwijking
- bepaling van de veiligheid en de mate van verenigbaarheid met potentiële ontvangers
- toetsing van de uitwerking van therapeutische maatregelen".

De IVD-richtlijn omvat de onderdelen Werkingssfeer (zie definitie hierboven), Essentiële eisen, Indeling naar risicoklassen (andere normen voor HIV-test dan voor glucose) en Inspectie. Bij de essentiële eisen zijn overwegingen van belang, zoals geen gevaar opleveren voor patiënt en gebruiker, eventuele risico's dienen afgewogen te worden tegen het nut en het IVD dient naar de stand der techniek geschikt te zijn voor het beoogde doel. Er worden technische eisen gesteld aan ontwerp en fabricage met betrekking tot chemische en fysische eigenschappen, kans op besmetting, milieu, stralingsbescherming etc. Er zijn aparte eisen geformuleerd m.b.t. de instructie voor gebruikers en voor zelftesten.

Verantwoordelijkheid van leveranciers

Mr. J. van Lieshout (BioMérieux) behandelde de specifieke verantwoordelijkheid van de fabrikant. De fabrikant is verantwoordelijk voor ontwerp, fabricage, verpakking en labelen van het product, ongeacht door wie deze activiteiten worden verricht. De naam van de fabrikant wordt duidelijk bij het product vermeld. De oorspronkelijke producent van de reagentia of de loonafvuller is niet persé de fabrikant. Fabrikant volgens de richtlijn is alleen diegene onder wiens logo een IVD op de markt komt.

De fabrikant is verplicht om de prestaties van het product in de markt nauwlettend te volgen en incidenten in voorkomende gevallen te melden bij bevoegde autoriteiten. De diagnosticaproductent bepaalt zelf of het product (testkit, apparaat, software, etc) onder de werkingssfeer van de IVD-richtlijn valt, behalve voor productgroepen waar dit uitdrukkelijk voorgescreven is, zoals hieronder uitgelegd.

De classificatie van IVD-producten omvat vier groepen:

- Annex II Lijst A: hoogrisicotesten waaronder HIV- en ABO/Rh/Kell-bloedgroeptesten,
- Annex II Lijst B: intermediairrisicotesten waaronder rubella, toxoplasmose, HLA-typering, PSA, trisomie 21 en de glucosezelftest.
- IVD-producten voor zelftesten
- Restgroep: Overigen en 'Performance Testen'.

Voor de eerste drie klassen dient een 'notified body' een procedure voor zogenaamde conformiteitstoetsing uit te voeren. Pas indien aan de eisen is voldaan mag het CE-merk worden gevoerd. 'notified bodies' worden in ons land aangewezen door het Ministerie van VWS, momenteel zijn aangewezen Kema Registered Quality B.V. en TNO Certification B.V. Medical.

Vragen ontstaan bij het gebruik van een test op algemene laboratoriumapparatuur (b.v. spectrofotometer) of bij het gebruik van in eigen beheer bereide reagentia, hetzij 'open testen' op een analyseautomaat i.p.v. 'gesloten kits' hetzij volledig in eigen beheer ontwikkelde analysemethoden. Researchproducten vallen niet onder de werkingssfeer van de IVD-richtlijn, totdat ze in het veld aan zogenaamde 'Performance Testen' worden onderworpen.

Herleidbaarheid

Dr. R.M. Lequin (Diagnostics Consultancy) ging in op de herleidbaarheid van meetresultaten als basis

voor de juistheid. Men onderscheidt stoffen waarbij analysemeetresultaten worden uitgedrukt in SI-eenheden en stoffen waarvan de meetwaarden worden uitgedrukt in arbitraire eenheden, zoals WHO-Internationale Eenheden of massa-eenheden.

Om te voldoen aan gestelde eisen van herleidbaarheid heeft men in het eerste geval internationaal erkende referentiemeetsystemen nodig die onafhankelijk zijn van de bepalingmethoden van commercieel verkrijgbare meetsystemen. Partijen dienen zich te conformeren aan een internationaal geaccepteerd stelsel voor terminologie.

De IVD-richtlijn eist herleidbaarheid van kalibratoren en controlematerialen naar referentiemethoden en referentiematerialen. Binnen de IVD-analysemethoden zijn naar schatting niet meer dan 60 - 100 SI-herleidbare stoffen zoals natrium of cholesterol aanwezig. Doorgaans ontbreekt de procedure inzake herleidbaarheid en wordt er met geselecteerde referentiematerialen / -preparaten gewerkt. Ingegaan werd op voorbeelden van heterogene materialen zoals WHO-standaarden voor biologische substanties. Bij de bereiding van monoklonale antistoffen ten behoeve van bindingsanalysemethoden kunnen bijvoorbeeld verschillende epitopen meespelen, hetgeen eenduidige herleidbaarheid bemoeilijkt.

Ontwikkeling van normen

Dr. J.G. Loeber (RIVM) sprak over de totstandkoming van de norm ISO 15189. In 2000 kwam de ISO-richtlijn 17025, General requirements for the competence of examination of calibrating laboratories, tot stand, vooral bedoeld voor analytisch-chemische laboratoria, en in 2002 de ISO 15189, Medical laboratories - particular requirements for quality and competence, vroeger bekend als 'Quality management in the medical laboratory'. De ontwikkeling van een dergelijke norm impliceert een complex krachterspel tussen professionele gebruiker, fabrikant/leverancier en overheid. Daarbij speelt ook nog een internationale discussie met soms als resultaat een politiek compromis tussen vertegenwoordigers van een groot aantal landen. De implicaties van de nieuwe ISO-richtlijn 15189 voor medische laboratoria werden in de voordracht verduidelijkt door de interactie met de CCKL-Praktijkrichtlijn aan te stippen. CCKL heeft in de afgelopen jaren actief bijgedragen aan de ontwikkeling van de genoemde kwaliteitsnorm.

Praktische consequenties

Dr. P.C.M. Bartels (Medisch Centrum Alkmaar) gaf zijn visie over de praktische consequenties van de nieuwe kwaliteitsnorm. Hij ging in op de integrale procesgang van medisch-diagnostisch onderzoek in het klinisch-chemisch laboratorium en wees aan de hand van een aantal praktijkvoorbeelden op geschikte instrumenten voor kwaliteitsbeheer.

Implementatie van de IVD-richtlijn vereist een doeltreffende interactie tussen consument en producent van diagnostica. Het verdient aanbeveling om bij ontwikkeling en aanpassing van richtlijnen de integrale keten van noodzakelijke deelprocessen tussen monsterafname en analyserapport kritisch te evalueren.

Bundeling van de expertise van diagnostica leveranciers met de 'know how' van de laboratoriumorganisaties, resulteert in synergie. Prestatie-indicatoren kunnen worden aangewend om (verbeter)activiteiten te evalueren en consequenties voor individuele patiëntenzorg duidelijk in kaart te brengen. Het 'management review' werd als evaluatiesysteem van een cyclische verbeteraanpak toegelicht.

Beschouwing vanuit de dagelijkse praktijk

Duidelijk is dat de Europese IVD-richtlijn primair geldt voor commerciële producten. Gebruikers werken doorgaans in de eigen laboratoriumsetting met inachtneming van criteria conform ISO-norm 15189. De ontwikkeling en onderlinge afstemming van universele regels voor IVD-producten binnen Europa wordt door alle betrokkenen wenselijk en noodzakelijk geacht. Het is een enorme verspilling om in de laboratoria telkens weer het wiel uit te moeten vinden door zelf nieuwe testen te ontwikkelen en/of te valideren. Echter daarmee komen we meteen op een aantal kernvragen waarmee een klinisch chemicus te maken kan krijgen.

Is het voor een diagnosticaproductent wel mogelijk om een IVD volledig te valideren?

Het antwoord hierop is ja, mits de producent de beschikking heeft over gekwalificeerde testlocaties, waar bepaalde categorieën patiënten beschikbaar zijn om voorgeschreven protocollen en klinische validaties uit te voeren.

Belangrijk criterium hierbij is dat de wijze waarop een representatief monster wordt verkregen voldoende aandacht krijgt. In biologische systemen kunnen preanalytische factoren immers een significante invloed hebben op de meetresultaten. Houding van de patiënt, dagritme, vochtbalans, nutriëntenstatus zijn enkele voorbeelden van relevante in-vivo-factoren. Verder is het is noodzakelijk om de wijze van bloedafname, type anticoagulans en afnamesysteem nauwkeurig te documenteren. Specificatie van naalden, vacuümbuizen, eventueel met gel als scheidingsmedium om cellen en plasma adequaat te scheiden, zijn essentiële details.

Indien de diagnosticaproductent bij het 'notified body' kan aantonen dat producten volgens internationaal geaccepteerde protocollen zowel technisch als klinisch zijn gevalideerd, kan de consument volstaan met een beperkte validatieprocedure.

Is het 'notified body' voldoende toegerust voor de controlerende taak en gebeurt goedkeuring in alle lidstaten volgens identieke criteria?

Om in aanmerking te komen voor het keurmerk wordt door een nationale instantie een omvangrijk dossier samengesteld. Het betreft onder meer een compilatie van onderzoeksresultaten omtrent vergelijking met alternatieve bepalingmethoden en stabiliteit van reagentia in diverse omstandigheden voor opslag en transport.

De ultieme beproeving impliceert de beschikbaarheid van monsters waarbij in geval van uitzonderlijke omstandigheden sterk afwijkende testresultaten kunnen

worden gevonden. Derhalve is een intensieve samenwerking van belang tussen de producent van IVD-producten en de professionals die in laatste instantie verantwoordelijk zijn voor klinische evaluatie en fiat-tering voor ingebruikneming.

Bij de formulering van praktische consequenties van de Europese IVD-richtlijn voor onderscheidene lidstaten blijkt de interpretatie van de IVD-richtlijn te resulteren in aanzienlijke discrepanties in nationale regelgeving. Dit houdt het risico in dat er significante verschillen kunnen ontstaan in de goedkeuringsprocedures.

Hoe staat het met de juistheid en de herleidbaarheid van de verkregen resultaten?

Bereiding van kalibratoren is een complexe aangelegenheid aangezien diverse 'analieten' niet eenduidig kunnen worden gedefinieerd. Bovendien is de omgeving van te analyseren componenten in hoge mate bepalend voor de verkregen meetresultaten (matrix-effecten).

De IVD-richtlijn impliceert expliciete verantwoordelijkheid voor de leverancier bij het verstrekken van analytische specificaties omtrent sensitiviteit, specificiteit, reproduceerbaarheid, herleidbaarheid, detectielimiet, referentiegebied en storende stoffen. Voor het verkrijgen van dergelijke specificaties is een intensieve ketengeoriënteerde samenwerking vereist tussen leveranciers van diagnostica en professionals van het betreffende vakgebied.

Zijn er consequenties voor onderlinge uitwisseling van monsters of controle materiaal?

Materialen die gebruikt worden voor bijvoorbeeld regionale rondzendingen of enquêtes vallen niet onder de IVD-richtlijn zolang ze als onderlinge controle achteraf dienen. Echter als ze bedoeld zijn als kalibrator voor bijvoorbeeld een niet-routinebepaling als CDT en als zodanig worden aangeboden, dan vallen ze wel onder de IVD-richtlijn met alle daarbij horende verplichtingen en regels.

Welke consequenties heeft de invoering van de IVD-richtlijn voor het huidige pakket aan diagnostica?

Analysmethoden met een beperkte omzet worden door enkele leveranciers eenzijdig en onverwacht uit de markt genomen. De gebruiker van dergelijke diagnostica wordt daarmee voor een voldongen feit geplaatst. Uit oogpunt van cliëntgerichtheid wordt deze gang van zaken laakbaar geacht. Bij gereede twijfel omtrent strategische intenties van de leverancier verdient het aanbeveling om prospectief het commitment schriftelijk vast te leggen.

Levering van diagnosticakits etc, waarvoor de producent geen CE-kenmerk wenst te verwerven, kan alleen nog plaatsvinden indien de kits voor 7 december 2003 zijn geproduceerd en deze nu reeds kant-en-klaar op de plank liggen.

Verder is de IVD niet van toepassing voor alle producten, die al voor 7 december 2003 bij de gebruiker op voorraad waren. Deze worden dan immers niet meer verhandeld. Dit geldt ook voor reeds aanwezige analyseapparatuur (al of niet in actief gebruik) die soms meer dan 10 jaar meegaat.

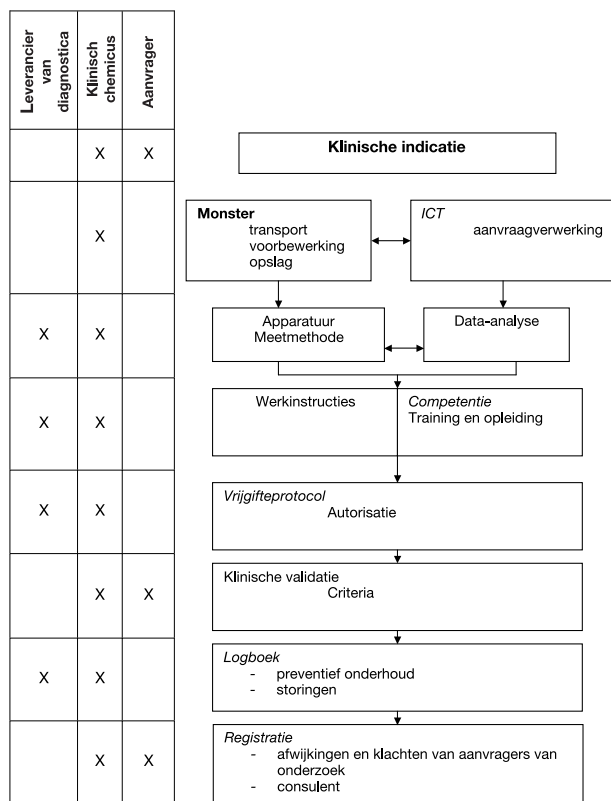
Interactie van CCKL-accreditatie en IVD-richtlijn

Vreemd genoeg manifesteert zich door het invoeren van de IVD-richtlijn voor enkele parameters (waarvoor een commerciële kit niet meer verkrijgbaar is), een ontwikkeling die we al lang achter ons dachten te hebben, namelijk het in eigen beheer aanmaken van reagentia voor 'in huis'-methoden.

De IVD-richtlijn is niet van toepassing op in eigen beheer ontwikkelde analysemethoden.

Er is immers geen sprake van een fabrikant zoals genoemd in het IVD-besluit, aangezien het product niet in de handel wordt gebracht. Het betreft een situatie zoals aangeduid in artikel 2, tweede lid van het besluit dat luidt: "Dit besluit is niet van toepassing op een in-vitro-diagnosticum dat uitsluitend wordt toegepast in één en dezelfde instelling in de zin van de Kwaliteitswet Zorginstellingen en binnen de bedrijfsruimte waarin het is vervaardigd of in een belendende ruimte, zonder dat er sprake is van aflevering aan een andere rechtspersoon".

Conform de geldende CCKL-criteria behoort te worden voldaan aan validatie en vrijgifte op basis van vergelijking met een geëigende procedure. Een gevalideerde 'in house'-methode mag dus niet met een procedurebeschrijving aan een collega elders ter beschikking worden gesteld. Overdracht van de procedure kan wel geschieden, indien de ontvangende organisatie zelf een adequate methodebeschrijving vervaardigt onder professionele eindverantwoordelijkheid van de klinisch chemicus.



Figuur 1. Indicatie van specifieke verantwoordelijkheden en interactie van proceseigenaren in diverse deelprocessen.

Samenspel van partijen, ook t.a.v. IVD

Tot slot willen we stilstaan bij het complexe samenspel dat nodig is tussen de diverse partijen (aanvrager, klinisch chemicus en diagnosticaleverancier) bij het tot stand brengen van een kwalitatief hoogstaande dienst als het medisch-diagnostisch onderzoek. In figuur 1 zijn de specifieke verantwoordelijkheden voor deelprocessen in detail vermeld in een stroomdiagram. Met de segmentering wordt beoogd om de interactie van diverse functionarissen in kaart te brengen. Het stroomdiagram wordt van boven naar beneden doorlopen tijdens het analyseproces. In geval van evaluatie en feedback bij gesignaleerde afwijkingen wordt het diagram vanzelfsprekend in omgekeerde richting gevolgd.

Retrospectief evaluatieoverleg tussen geïndiceerde proceseigenaren in de onderscheiden deelfasen volgens de 'Plan Do Check Act'-cyclus resulteert in systematische verbeteractiviteiten.

Complicaties ten gevolge van interferentie door storende componenten komen veelal slechts ad hoc aan het licht in het kader van validatieprocedures op locatie. 'Problem reports', klachtmeldingen, 'back office

management' en klinische evaluaties zijn instrumenten die in onderlinge samenhang bijdragen aan optimalisering van een testmethode en bevordering van doelmatig gebruik van diagnostica (3).

Met een ketengeoriënteerd systeem voor integrale aanwending van specifieke competenties en kennismanagement (zie figuur 1) kan individuele expertise van professionals efficiënter worden benut. Voor een ketengerichte benadering is een naadloze afstemming en intensieve samenwerking met de leverancier een essentiële randvoorwaarde.

Literatuur

1. Dati F. The new European Directive on *in vitro* diagnostics. Clin Chem Lab Med 2003; 41: 1289-1298.
 2. Europese Commissie. Richtlijn 98/79/EG betreffende medische hulpmiddelen voor *in vitro* diagnostiek. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen, 7.12.98, L331/1-37.
 3. Burnett D. A practical guide to accreditation in Laboratory Medicine. ACB Venture Publications, London 2002.
- * Website voor uitgebreide informatie over IVD: <http://www.cepartner4u.nl/nl/info.html>