



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

In-huis ontwikkelde IVD testen Gebruik en kwaliteitsborging

RIVM Briefrapport 2015-0152
A.C.P. de Bruijn | B.R. Roszek



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

In-huis ontwikkelde IVD testen

Gebruik en kwaliteitsborging

RIVM Briefrapport 2015-0152
A.C.P. de Bruijn | B.R. Roszek

Colofon

© RIVM 2015

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Adrie de Bruijn (auteur), RIVM
Boris Roszek (auteur), RIVM

Contact:
Adrie de Bruijn
GZB
Adrie.de.Bruijn@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van IGZ, in het kader van Toezichtsondersteuning medische hulpmiddelen

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

In-huis ontwikkelde IVD testen

Ziekenhuizen en andere instellingen gebruiken laboratoriumtesten om medische diagnoses te kunnen stellen, bijvoorbeeld door onderzoek van bloed of urine. De diagnostische laboratoria kunnen hiervoor zogeheten in-vitro diagnostica (IVD's) gebruiken die commercieel verkrijgbaar zijn. Deze laboratoria ontwikkelen ook zelf diagnostische testen, de zogeheten in-huis ontwikkelde IVD's. Bijvoorbeeld voor zeldzame aandoeningen waarbij het voor een fabrikant niet rendabel is om een test op de markt te brengen.

De commercieel verkrijgbare testen zijn medische hulpmiddelen en moeten aan wettelijke eisen voldoen voordat ze op de Europese markt mogen worden toegelaten; de in-huis ontwikkelde IVD's hoeven dat niet. Het RIVM heeft in opdracht van IGZ onderzocht hoeveel in-huis ontwikkelde testen er worden gebruikt en of de kwaliteit van de testen voldoende wordt gewaarborgd. Daaruit blijkt dat ruim 1200 van deze testen worden gebruikt door 80 van de 122 laboratoria van ziekenhuizen en andere instellingen die aan het onderzoek hebben meegedaan. De testen worden soms ook voor andere partijen uitgevoerd, bijvoorbeeld voor andere ziekenhuizen als zij niet zelf de benodigde kennis of apparatuur in huis hebben.

Er blijkt veel aandacht te zijn voor de kwaliteitsbewaking bij de ontwikkeling en bij het gebruik van de testen. Bijna alle testen zijn opgenomen in het kwaliteitssysteem van het laboratorium waar ze worden gebruikt, waardoor wordt gewaarborgd dat de test de juiste uitslag geeft. Het kwaliteitssysteem voldoet bovendien aan de geldende richtlijn en norm.

Kernwoorden: IVD, in-huis ontwikkeld, CE-markering, Europese verordening

Synopsis

Use of In-House IVDs

Hospitals and other institutions routinely use laboratory tests to make medical diagnoses, for instance by performing blood or urine tests. Diagnostic laboratories can use commercially available In-Vitro Diagnostics (IVDs) for this purpose. However, they can also develop their own diagnostic tests (known as In-House IVDs), for instance to test for rare diseases, where marketing a diagnostic test does not offer a sufficient return on investment for manufacturers.

The commercially available tests qualify as medical devices and must meet certain statutory requirements before they are authorized for the European market. Such requirements do not apply to In-House IVDs. The Netherlands Health Care Inspectorate (IGZ) commissioned the Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) to investigate how frequently In-House IVDs are used, and whether adequate measures are in place to assure their quality. The results showed that over 1200 In-House IVDs are used by 80 of the 122 hospital laboratories and other institutions that took part in this study. In some cases these diagnostic tests are also performed for third parties, e.g. for other hospitals that do not possess the required in-house expertise or equipment.

The organizations surveyed devote a great deal of attention to quality assurance during the development and use of these diagnostic tests. Nearly all tests are included in the quality management system of the laboratory where they are used, thus providing sufficient assurances of the accuracy of test results. In addition, the quality management systems in place comply with the applicable guidelines and standards.

Keywords: IVD, In-House, CE marking, EU Regulation

Inhoudsopgave

Samenvatting – 9

Afkortingen – 11

1 Inleiding – 13

1.1 Onderzoeksvragen – 13

2 Methode – 15

2.1 Vragenlijst – 15

2.2 Uitnodiging ziekenhuizen en laboratoria – 15

3 Resultaten – 17

3.1 Respons en expertisegebieden – 17

3.2 Gebruik van in-huis ontwikkelde diagnostische testen – 18

3.3 De redenen om een in-huis ontwikkelde test te gebruiken – 20

3.4 Kwaliteitsborging bij de ontwikkeling en validatie – 22

3.5 Analytische validatie – 24

3.6 Klinische validatie – 25

3.7 Validaties bij overname van een diagnostische test – 26

3.8 Kwaliteitsborging in het gebruik – 27

3.9 Opmerkingen over de enquête – 29

4 Conclusies – 33

Referenties – 35

Bijlage 1 Enquêtevragen in-huis ontwikkelde IVD's – 37

Bijlage 2 Uitnodiging tot invullen van de enquête – 41

Bijlage 3 Overzicht van toegepaste in-huis ontwikkelde IVD's – 42

Bijlage 4 Overzicht van extern ontwikkelde in-huis IVD's – 62

Bijlage 5 Informatie van de fabrikant over de prestatie van de IVD – 66

Samenvatting

Diagnostische laboratoria gebruiken commercieel verkrijgbare *in-vitro* diagnostica (IVD's) die voldoen aan de wettelijke eisen en zijn voorzien van een CE-markering. Daarnaast worden ook zgn. in-huis ontwikkelde IVD's gebruikt. Dit zijn diagnostische testen die niet commercieel verkrijgbaar zijn, maar door het laboratorium zelf zijn ontwikkeld. Hoewel het duidelijk is dat er in-huis ontwikkelde testen gebruikt worden, is er geen zicht op de omvang ervan, noch op de mate van kwaliteitsborging rondom de ontwikkeling en het gebruik van de testen. Het onderzoek dat in dit rapport wordt beschreven is uitgevoerd in opdracht van de IGZ.

Op basis van de onderzoeksvraag van IGZ is door RIVM een enquête ontwikkeld. De enquête is door 122 personen ingevuld; 92 van 150 ziekenhuizen, 23 van 76 andere laboratoria.

Door de deelnemende laboratoria worden ruim 1200 testen gebruikt die onder de definitie van 'in-huis ontwikkelde test' vallen. Het gaat niet alleen om geheel nieuwe testen, maar ook om aanpassingen aan bestaande testen zodat deze in het eigen laboratorium goed uitgevoerd kunnen worden. De testmethoden zijn vaak gepubliceerd, en worden ook voor derden uitgevoerd. De in-huis ontwikkelde testen zijn niet altijd door de organisatie zelf ontwikkeld. Door de respondenten werden 270 testen genoemd die door een andere organisatie zijn ontwikkeld.

Door respondenten werd gewezen op de belangrijke rol van in-huis ontwikkelde testen in de reguliere diagnostiek. De redenen om een in-huis ontwikkelde test te gebruiken komen vaak voort uit een combinatie van factoren. Deze zijn gelegen in:

- Het niet verkrijgbaar zijn van een commerciële test. Binnen bepaalde vakgebieden zijn weinig tot geen CE-gemarkeerde IVD's beschikbaar.
- Het niet voldoen aan de analytische eisen die men stelt aan de test.
- Het ontbreken van de nodige documentatie bij de commerciële test zodat de betrouwbaarheid niet vastgesteld kan worden.
- De kosten van de commerciële testen, die als de test eenmaal beschikbaar is gekomen vaak hoger uitvallen dan bij de in-huis ontwikkelde test.

Het merendeel van de respondenten gaf aan dat men niet zondermeer zou stoppen met het uitvoeren van de in-huis ontwikkelde test indien een commerciële test beschikbaar zou komen. Er zal dan worden gekeken naar de prestaties van de test en de kosten die het gebruik van de test met zich meebrengt. Belangrijke belemmering om over te stappen is ook dat men van de eigen methode, door de lange ervaring die bij het gebruik ervan is opgebouwd, alle aspecten onder controle heeft zodat de kwaliteit ook op de langere termijn gewaarborgd is. De validatie van de in-huis ontwikkelde test heeft bovendien kosten met zich mee gebracht die bij overstap naar een commerciële test niet langer terugverdiend kunnen worden.

De deelnemers aan het onderzoek lijken zeer goed doordrongen te zijn van het belang van kwaliteit van de testen die men uitvoert. Of een IVD

CE-gemarkeerd is, is daarbij van minder belang, de kwaliteit en prestaties staan voorop. Door respondenten werd aangegeven dat het niet vanzelfsprekend is dat CE-gemarkeerde testen voldoen aan de eisen die men stelt. Deze testen moeten ook gevalideerd worden. Bijkomend probleem daarbij is de gebrekkige informatievoorziening over de analytische kwaliteiten van de test door de fabrikanten van de IVD's. Bij overname van een test die door een andere organisatie is ontwikkeld wordt aandacht besteed aan de kwaliteitsborging in de vorm van analytische, klinische en implementatie validatie. De ontwikkeling van de in-huis ontwikkelde testen heeft vrijwel zonder uitzondering binnen een kwaliteitssysteem plaatsgevonden en hetzelfde geldt voor het gebruik van testen. De analytische validatie wordt uitgevoerd op vele aspecten en ook zijn de relevante factoren die de robuustheid van de test bepalen vastgesteld. De klinische relevantie van de testuitslag is meestal vastgesteld of uit de literatuur afgeleid. De in-huis ontwikkelde testen zijn nagenoeg altijd onderdeel van de CCKL/RvA geaccrediteerde verrichtingen. Waar mogelijk wordt gebruik gemaakt van de mogelijkheden voor externe kwaliteitsbewaking, bijvoorbeeld door deelname aan de rondzendingen van de SKML.

Afkortingen

- CCKL: Stichting voor de bevordering van de kwaliteit van het laboratoriumonderzoek en voor de accreditatie van laboratoria in de gezondheidszorg
- CE: Conformité Européenne
- EDMA: European Diagnostic Manufacturers Association
- EFI: European Federation for Immunogenetics
- IGZ: Inspectie voor de Gezondheidszorg
- IVD: In-vitro diagnosticum
- NPV: Voorspellende waarde van een negatieve testuitslag
- NVKC: Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
- NVMM: Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
- PPV: Voorspellende waarde van een positieve testuitslag
- RvA: Raad voor Accreditatie
- SKML: Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek

1 Inleiding

Diagnostische laboratoria gebruiken commercieel verkrijgbare *in-vitro* diagnostica (IVD's) die voldoen aan de wettelijke eisen en zijn voorzien van een CE-markering [1]. Daarnaast worden ook zgn. in-huis ontwikkelde IVD's gebruikt. Dit zijn testen die niet commercieel verkrijgbaar zijn, maar door een laboratorium zelf zijn ontwikkeld:

- In de literatuur beschreven testen
- Testmethoden die door fabrikanten van geneesmiddelen worden aangereikt
- Off-label combinaties van ingekochte CE-gemarkeerde IVD's
- Off-label monstervoorbereiding voor ingekochte CE-gemarkeerde IVD's
- Off-label aanpassing/wijziging van reagentia, referentie- en kalibratiematerialen en/of apparatuur die in CE-gemarkeerde IVD's worden gebruikt

De huidige wetgeving, het Besluit *in-vitro* diagnostica [1], is volgens artikel 2.2 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.

In ziekenhuizen leeft de zorg of men na het van kracht worden van de Europese verordening betreffende medische hulpmiddelen voor *in-vitro* diagnostiek [4], de in-huis ontwikkelde diagnostische testen zondermeer mag blijven gebruiken of dat men, als ware men een fabrikant, een Europese toelatingsprocedure moet doorlopen. Soms voert een ziekenhuis de betreffende testen ook voor andere ziekenhuizen uit en dat is in het voorstel voor de verordening niet meer mogelijk. De test wordt dan feitelijk op de markt gebracht.

Ook fabrikanten van IVD's stellen de vraag of in de toekomst in-huis ontwikkelde testen nog zondermeer mogen worden gebruikt. De fabrikanten zien een zekere ongelijkheid in de markttoelating van IVD's die door de industrie worden ontwikkeld en de testen die door een ziekenhuis zijn ontwikkeld en zonder toetsing aan de regelgeving worden gebruikt. Sinds 2012 wordt in Brussel onderhandeld over een voorstel- verordening voor *in-vitro* diagnostica. In dit voorstel voor de Europese verordening [4] worden eisen gesteld aan de ontwikkeling en het gebruik van in-huis ontwikkelde IVD's. Op het moment van verschijnen van dit rapport waren de onderhandelingen over de precieze inhoud van de verordening nog niet afgerond, maar het is te voorzien dat er strengere voorwaarden en eisen aan de ontwikkeling van in-huis ontwikkelde IVD's worden gesteld. Met de verordening worden ook de eisen voor de door fabrikanten op de markt gebrachte IVD's aangescherpt.

1.1 Onderzoeksvragen

Hoewel het duidelijk is dat er in-huis ontwikkelde testen gebruikt worden, is er geen zicht op de omvang ervan, noch op de mate van kwaliteitsborging rondom de ontwikkeling en het gebruik van de testen.

In-huis ontwikkelde IVD's zijn niet specifiek opgenomen in het Besluit *in-vitro* diagnostica [1] en onttrekken zich op deze wijze grotendeels aan het toezicht door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Om een beeld te krijgen van de ontwikkeling en het gebruik van in-huis ontwikkelde IVD's heeft IGZ de volgende vragen:

1. Welke in-huis ontwikkelde diagnostische testen worden in Nederland uitgevoerd, inclusief in de literatuur beschreven testen, in-huis gemodificeerde ingekochte IVD's (hybriden) en niet-commercieel beschikbare IVD's/testmethoden die door derden zijn ontwikkeld?
2. Worden deze testen ook voor derden uitgevoerd?
3. Wat zijn de redenen om in-huis ontwikkelde testen te gebruiken?
4. Welke aspecten van analytische validatie zijn uitgevoerd?
5. Is de klinische validatie uitgevoerd?
6. Onder welk kwaliteitssysteem zijn de testen ontwikkeld en gevalideerd?
7. Onder welk kwaliteitssysteem worden de testen gebruikt?

2 Methode

2.1 Vragenlijst

De vraagstelling van de IGZ is omgezet naar een vragenlijst. De vragenlijst is besproken met een vertegenwoordiger van de NVKC en daarna op details aangepast. De uiteindelijke vragenlijst die door de ICT-afdeling van het RIVM is omgezet naar een 'web-based vragenlijst', staat in bijlage 1.

2.2 Uitnodiging ziekenhuizen en laboratoria

De uitnodiging om deel te nemen aan de enquête (zie bijlage 2) is verstuurd naar alle locaties van de ziekenhuizen (150) en naar de laboratoria die zijn gevonden op de websites van de volgende organisaties (76):

- Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Raad voor de Accreditatie (RvA)
- Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML)
- Stichting voor de bevordering van de kwaliteit van het laboratoriumonderzoek en voor de accreditatie van laboratoria in de gezondheidszorg (CCKL)
- Vereniging Artsen Laboratoriumdiagnostiek (VAL)
- Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM).

Ziekenhuizen en laboratoria werden verzocht om zich per e-mail aan te melden. Respondenten ontvingen per email een link naar de web-based vragenlijst met het verzoek deze in te vullen.

3 Resultaten

3.1 Respons en expertisegebieden

De uitnodiging om deel te nemen aan de enquête is verstuurd naar 226 vestigingen van diagnostische laboratoria. Dit heeft geresulteerd in 148 aanmeldingen. Door 63 organisaties is niet gereageerd.

Door 15 van de aangeschreven organisaties is op voorhand, per e-mail, aangegeven dat er geen in-huis ontwikkelde IVD's gebruikt worden, diagnostische testen door een andere organisatie worden uitgevoerd of dat de verantwoordelijkheid voor het uitvoeren van de diagnostische testen bij een andere organisatie ligt. Deze organisaties hebben zich niet aangemeld voor deelname aan de enquête.

De enquête is door 122 personen ingevuld; 92 van 150 ziekenhuizen, 23 van 76 andere laboratoria. Van 7 respondenten kon niet vastgesteld worden tot welke groep ze behoorden. Dit maakt dat de respons uit de groep 'ziekenhuizen' tussen 61% en 66% ligt en van de groep 'andere laboratoria' tussen 30% en 39%.

Van de 122 respondenten gaven er 80 aan in-huis ontwikkelde testen te gebruiken; 64 (70%) uit de groep 'ziekenhuizen' (n=92), 11 (47%) uit de groep 'andere laboratoria' (n=23) en 5 uit de groep 'onbekend'. De expertisegebieden van deze respondenten staan weergegeven in figuur 1.

Antwoord	Aantal	Percentage	
Algemene Chemie	22	27.50 %	
Bacteriologie / Mycologie	29	36.25 %	
Endocrinologie	23	28.75 %	
Geneesmiddelanalyse en toxicologie	18	22.50 %	
Hematologie	26	32.50 %	
Humorale immunologie	17	21.25 %	
Immunologische en Moleculaire Celdiagnostiek	17	21.25 %	
Infectieziekten serologie	27	33.75 %	
Moleculaire Biologie in de Klinische Chemie	22	27.50 %	
Parasitologie	32	40 %	
Pathologie	4	5 %	
Semen	16	20 %	
Stolling	23	28.75 %	
Virologie	30	37.50 %	
Anders:	20	25 %	
Aantal respondenten	80		

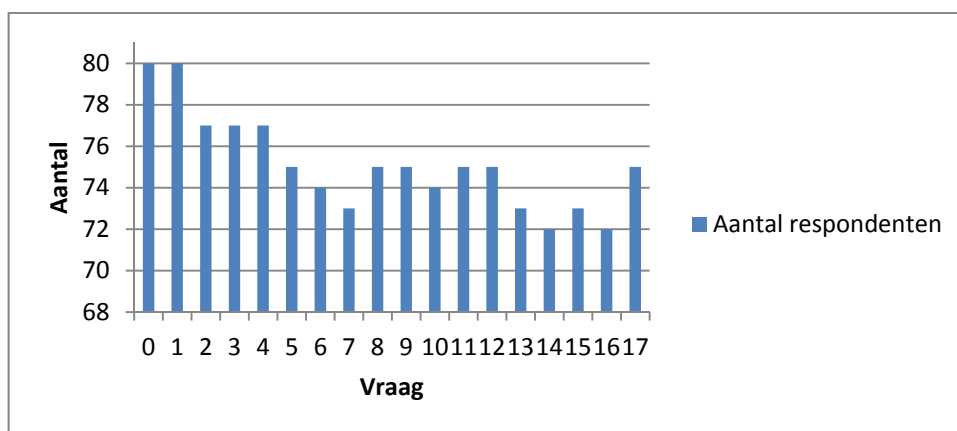
Figuur 1 Expertisegebieden van de respondenten die in-huis ontwikkelde testen gebruiken.

Onder 'anders' werd genoemd:

- Genoomdiagnostiek / klinische genetica (8)

- Moleculaire diagnostiek in de Medische Microbiologie (4)
- Metabole diagnostiek (2)
- Biochemische basis- en enzymdiagnostiek (1)
- Functionele celdiagnostiek binnen de immunologie (1)
- Eiwitchemie (1)
- Moleculaire Biologie in de Pathologie (1)
- Moleculaire Immunologie (1).
- Vitaminen, voedingsmiddelen en metabolieten (1)

Niet alle vragen zijn door alle respondenten beantwoord. Figuur 2 laat het aantal respondenten per vraag zien.



Figuur 2 Aantal respondenten per vraag

3.2

Gebruik van in-huis ontwikkelde diagnostische testen

Door 80 respondenten is aangegeven dat er ongeveer 1200 in-huis ontwikkelde IVD's worden gebruikt. Het overzicht van de genoemde testen staat weergegeven in bijlage 3. Bij de opgave van de testen zijn door respondenten de volgende opmerkingen geplaatst:

- "De specialistische laboratoria gebruiken veel eigen testen omdat veelal geen commerciële testen verkrijgbaar zijn. Dit zijn er te veel om op te noemen. Het gaat om diverse technieken zoals LCMS, PCR, moleculaire testen, RIA, ELISA, flowcytometrie, microscopie etc."
- "Diverse testen, we zijn momenteel zelf een inventarisatie aan het doen. Met name het gebruik van afwijkende monstervoorbewerking, reagentia, referentie- en kalibratiematerialen en/of apparatuur stelt ons voor nog niet geïnventariseerde uitdagingen. Onze huidige testen zijn alle gevalideerd."
- "Ongeveer 65 in-huis ontwikkelde PCR-testen, tegen 3 commerciële kits. Ook de (bacteriologische) kweek draait grotendeels op zelf geproduceerde kweekmedia."
- "Te veel om op te noemen, met name moleculair; ook op andere gebieden volgen wij niet altijd exact de protocollen van de fabrikant, meestal als gevolg van klinische validatie (iets dat een fabrikant in de regel niet, of in ieder geval niet uitvoerig, doet)."
- "Dit betreft een breed scala aan testen. Alle medische labs dienen na 2015 te voldoen aan ISO 15189 [5]. Alle labs dienen dan alle testmethoden te rubriceren volgens de aangegeven RvA





- driedeling van definities; "eigen methoden", "conform protocol producent of referentiemethode" en "gelijkwaardig aan".
- "In het routine diagnostische laboratorium met doorgedreven robotisering is enkele % van de medische testen gebaseerd op een eigen methode. Echter, in de minder gerobotiseerde domeinen (bloedtransfusie, stolling, immunologie, metabool onderzoek, etc.) kan de proportie 'eigen methode' en 'gelijkwaardig aan' applicaties gemakkelijk oplopen tot meer dan 50%."
 - "Vrijwel al onze testen zijn in huis ontwikkeld."
 - "Alle liquor bepalingen (niet gevalideerd volgens bijsluiter, wel door lab zelf)."

Door 34 respondenten werd tevens aangegeven dat er testen worden gebruikt die door een ander laboratorium ontwikkeld zijn. Deze testen zijn weergegeven in bijlage 4. Bij de opgave van de testen zijn door respondenten de volgende opmerkingen geplaatst:

- "De lijst bestaat uit zowel eigen ontwikkelde testen als door collega laboratoria ontwikkelde testen. De omvang van de validatie voorafgaand aan de implementatie is ook afhankelijk van de elders verrichte validaties."
- "Firma stopte met het leveren van de kit en heeft primer- en probe-sequenties bekend gemaakt. Sindsdien zien we dit als 'homebrew' en voeren we zelf QC uit."
- "Het betreft vaak in samenwerking ontwikkelde testen."
- "Het grootste deel van de eerder genoemde testen is in eerste instantie elders ontwikkeld en door ons (soms met adaptaties voor bv. andere apparatuur) overgenomen."
- "Iets meer dan de helft van de testen in bijgevoegde tabel zijn testen die ik heb aangepast, maar die door anderen zijn ontwikkeld als IVD test."
- "Meeste testen zijn elders of in samenwerking met anderen ontwikkeld en mogelijk enigszins aangepast voor eigen gebruik en in huis gevalideerd. Andere testen zijn geheel of grotendeels uit de literatuur overgenomen."

3.2.1 Aandeel van de in-huis ontwikkelde testen op het totale aantal testen dat men per jaar uitvoert

Het relatieve aandeel van de in-huis ontwikkelde testen in het totaal van de uitgevoerde testen varieert, zie figuur 3.

Antwoord	Aantal	Percentage	
0-25%	34	44.16 %	
25-50%	14	18.18 %	
50-75%	9	11.69 %	
75-100%	20	25.97 %	
Aantal respondenten		77	

Figuur 3 Relatief aandeel van de in-huis ontwikkelde testen in het totaal van uitgevoerde testen.

3.2.2 Publicatie van de testmethode(n)

Door 47 van 73 respondenten (64%) werd aangegeven dat de testmethode(n) gepubliceerd is/zijn. In de gegeven toelichtingen wordt

dit genuanceerd. Door 29 respondenten wordt aangegeven dat dit voor een deel van de methoden geldt. Niet alle methoden of modificaties van methoden zijn namelijk vernieuwend genoeg om te publiceren. Nog eens zeven respondenten geven aan dat informatie ook wordt gedeeld in werkgroepen, binnen samenwerkende laboratoria en in persoonlijke communicatie. Drie keer werd genoemd dat men een test gebruikt die door anderen is gepubliceerd.

3.2.3 Verrichting van testen voor derden

Door 63 van 77 respondenten (82%) worden de in-huis ontwikkelde testen ook voor andere organisaties uitgevoerd. Door 5 deelnemers werd in een toelichting expliciet aangegeven dat op grond van het *Planningsbesluit klinische genetica en erfelijkheidsvoorlichting* [6], genetische testen niet allemaal in alle vergunning houdende universitaire medische centra worden aangeboden. De testen worden daarom ook voor anderen buiten de eigen organisatie verricht, incl. verzoeken uit het buitenland. De ontwikkelde laboratoriumprocedures en testen zijn geborgd in een kwaliteitssysteem en worden door specifiek opgeleide professionals uitgevoerd en geïnterpreteerd. Door 11 deelnemers werd genoemd dat zij specialistische bepalingen of technieken voor anderen uitvoeren, soms voor laboratoria over de hele wereld.

3.3 De redenen om een in-huis ontwikkelde test te gebruiken

De belangrijkste redenen voor het gebruik van de in-huis ontwikkelde test(en) is het ontbreken van commerciële alternatieven, zie figuur 4.

Antwoord	Aantal	Percentage
Test is niet commercieel verkrijgbaar	27	36 %
Commercieel verkrijgbare test voldoet niet aan de analytische eisen	15	20 %
Commercieel verkrijgbare test is te kostbaar	9	12 %
Anders:	24	32 %
Aantal respondenten	75	

Figuur 4 Redenen om een in-huis ontwikkelde test te gebruiken.

De input van de deelnemers onder 'Anders' geeft een nader beeld van de overwegingen die men maakt. De reden om een in-huis ontwikkelde test te gebruiken is vaak een combinatie van factoren. Vaak is een test niet commercieel verkrijgbaar en wordt dan zelf ontwikkeld. Als de test vervolgens toch commercieel beschikbaar komt blijft de eigen test meestal in gebruik, omdat de commerciële test te duur blijkt en/of de in-huis ontwikkelde test zich al jaren heeft bewezen. Soms hebben andere gebruikers al ervaring met een commerciële test en blijkt deze niet specifiek of gevoelig genoeg te zijn. Als bijkomend probleem werd genoemd dat niet altijd de gewenste informatie met de commerciële testen wordt meegeleverd. Hierdoor weet men niet precies wat wel of niet wordt aangetoond. In-huis ontwikkelde testen zijn daarmee niet alleen goedkoper maar ook betrouwbaarder, omdat men de test door en door kent.

3.3.1 Continuering van de in-huis ontwikkelde test als er een CE-gemarkeerde test beschikbaar komt

De vraag of men zou stoppen met het gebruik van de in-huis ontwikkelde diagnostische testen als er CE-gemarkeerde IVD's commercieel beschikbaar komen is door 47 van 74 respondenten (64%) met "Nee" beantwoord, zie figuur 5.

Antwoord	Aantal	Percentage
Ja	15	20.27 %
Nee	47	63.51 %
Nvt, CE-gemarkeerde test is beschikbaar, maar voldoet niet	12	16.22 %
Aantal respondenten		74

Figuur 5 Stoppen met het gebruik van in-huis ontwikkelde testen.

Door 50 respondenten (7 'Ja'-, 38 Nee'- en 5 'Nvt'-antwoorders) is een toelichting op het antwoord gegeven:

- Voor de respondenten is de kwaliteit van de bepalingen die men uitvoert van essentieel belang. Dit werd door 37 respondenten nadrukkelijk genoemd. Voor velen is de kwaliteit leidend bij de keuze voor een methode. Enkele respondenten geven aan dat men wel wil overstappen op een CE-gemarkeerde methode, mits de kwaliteit beter is dan de huidige methode. Daarvan is men echter niet altijd overtuigd. Eén respondent wees op een vergelijkend onderzoek uit 2012 waarin een aantal commercieel verkrijgbare routine-assays voor 25-hydroxyvitamin D zijn vergeleken met een referentiemethode waaruit bleek dat de kwaliteit van de CE-gemarkeerde methoden niet in orde was [2].
- Ten aanzien van de kwaliteit heeft men veel vertrouwen in de eigen methoden, omdat men deze goed kent en uitgebreid heeft gevalideerd. Men heeft de methode onder controle zodat de kwaliteit, ook op de langere termijn geborgd kan worden. Volgens respondenten kan de fabrikant van een testkit daarentegen de samenstelling naar eigen inzicht en onaangekondigd wijzigen. Voor langjarige trends is inzicht in samenstelling, methode, reagentia, alsmede sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV noodzakelijk. Een bijkomend probleem dat door respondenten werd genoemd is dat de fabrikant niet altijd de nodige informatie ter beschikking te stelt.
- Verder wordt aangevoerd dat inbedding in een geaccrediteerd laboratorium met professionele medewerkers onder leiding van specifiek opgeleide laboratoriumspecialisten van een even groot, zo niet groter belang is voor de kwaliteit van zowel de uitvoering als de interpretatie van het resultaat. Onder het kwaliteitsregime is het hele proces van ontvangst van materiaal tot en met de uitslag geborgd. Een respondent schreef dat een test implementeren betekent dat met het totale testproces en de totale applicatie rekening gehouden dient te worden: applicatie, analyzer, monstermateriaal, commerciële of niet commerciële kit, etc. "Het is niet omdat een fabrikant een CE-gemarkeerde kit verkoopt, dat deze in ieder lab op dezelfde wijze geïmplementeerd wordt. Medische laboratoria voldoen reeds

- decennia aan CCKL/RvA criteria om te waarborgen dat zij dit op de juiste manier implementeren.”.
- Er zijn financiële belemmeringen om over te stappen naar CE-gemarkeerde methoden, kits of reagentia. Dit aspect werd door 24 respondenten genoemd. Ten eerste zijn deze producten volgens de respondenten (veel) duurder. Ten tweede heeft de methode die men gebruikt al een ontwikkelings- en implementatietraject, inclusief validatie, doorlopen. De kosten daarvan worden bij overstap naar een andere methode niet langer terugverdiend. Daarnaast moet ook een commercieel verkrijgbare methode in ieder laboratorium geïmplementeerd en gevalideerd worden.
 - De eigen 'in-huis' methoden hebben volgens 9 respondenten het grote voordeel dat daarmee veel flexibeler ingespeeld kan worden op de veranderingen in het vakgebied bijvoorbeeld epidemiologische veranderingen of ontwikkelingen in de diagnose van zeer zeldzame aandoeningen. De CE-markering komt vaak te laat. Bij het ontwerpen van analyses is er geen CE-gemarkeerde test beschikbaar. Tegen de tijd dat deze wel beschikbaar is heeft het lab alle validaties al uitgevoerd en is de methode al in gebruik. Commerciële testen bieden verder niet altijd het volledige pakket aan testen dat men wil aanbieden, hetgeen soms opgelost kan worden door testen van verschillende leveranciers te gebruiken. Dit kan echter de logistieke processen in de organisatie bemoeilijken.
 - Tot slot geven enkele respondenten aan dat er nadrukkelijk ruimte moet zijn voor het professionele handelen van de klinisch chemicus en dat het belangrijk is dat er labs zijn die ontwikkelingswerk doen, buiten commerciële partijen. “Dit is met name voor academische centra en gespecialiseerde labs het geval, hetgeen belangrijk is voor de R&D in Nederland.”.

3.4 Kwaliteitsborging bij de ontwikkeling en validatie

De vraag “Heeft de ontwikkeling en analytische validatie van de in-huis ontwikkelde diagnostische testen binnen een kwaliteitssysteem plaatsgevonden?” is door vrijwel alle respondenten (95%) positief beantwoord. Eén respondent heeft 'onbekend' geantwoord maar gaf in een toelichting wel aan dat de verificatie en validatie is uitgevoerd in het kwaliteitssysteem volgens CCKL richtlijn. Door twee respondenten werd aangegeven dat men bezig was met de transitie van de 4^{de} CCKL Praktijkrichtlijn naar ISO 15189. Hierbij heeft de validatie van in-huis ontwikkelde testmethoden speciale aandacht.

Uit verder toelichtingen kwam naar voren dat een methode altijd wordt gevalideerd, ongeacht de herkomst;

- “In het eigen kwaliteitssysteem vindt altijd een validatie plaats om vast te stellen dat de methode aan de vooraf opgestelde acceptatiecriteria voldoet voor de prestatiekenmerken die relevant zijn voor de beoogde toepassing.”.
- “Een test implementeren betekent dat met het totale testproces en de totale applicatie rekening dient te worden gehouden: applicatie, analyzer, monstermateriaal, commerciële of niet-commerciële kit etc.. Een CE-gemarkeerde kit wordt derhalve

niet in ieder lab op dezelfde wijze geïmplementeerd. Medische laboratoria voldoen al geruime tijd aan CCKL/RvA criteria om te waarborgen dat zij testmethoden op de juiste manier implementeren. Dit is onderdeel van het professionele handelen van de klinisch chemicus”.

Door 71 deelnemers is aangegeven onder welk kwaliteitssysteem de ontwikkeling van de in-huis ontwikkelde test heeft plaatsgevonden, zie figuur 6.

Antwoord	Aantal	Percentage	
CCKL richtlijn	59	83.10 %	
ISO 17025	1	1.41 %	
ISO 15189	16	22.54 %	
Anders:	4	5.63 %	
Aantal respondenten	71		

Figuur 6 Kwaliteitssysteem bij de ontwikkeling van de in-huis ontwikkelde test (meerdere antwoorden mogelijk)

Onder 'Anders:' werden genoemd:

- Normen beroepsgroep (1990), niet nader gespecificeerd,
- EFI-richtlijn (European Federation for Immunogenetics) (2x),
- CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988) van CDC.

3.4.1

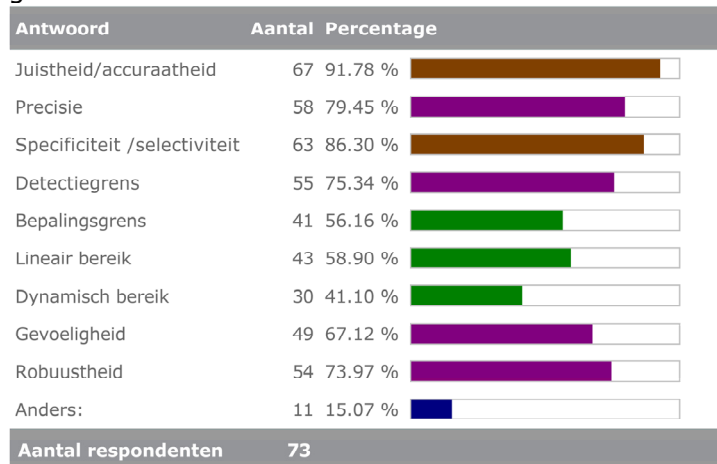
Samenwerking met leveranciers van apparatuur en/of reagentia bij de ontwikkeling van de test

Door 20 deelnemers werd aangegeven dat de ontwikkeling van de test een co-creatie was met leveranciers van apparatuur en/of reagentia. Volgens de gegeven toelichtingen gebeurt dit op verschillende manieren:

- Sommige leveranciers geven aan hoe de test zelf opgezet kan worden of ondersteunen daarbij.
- "De IVD provider van zowel onze HPLC apparatuur als onze DNA/PCR apparatuur weet welke methoden wij niet CE-gemarkeerd hebben gevalideerd en geïmplementeerd en daarbij hebben zij ons ook ondersteund, zelfs in gevallen waarbij ze zelf een CE-gemarkeerd alternatief kunnen bieden."
- "Dat is wisselend. Maar meestal nemen wij zelf de regie t.a.v. de wenselijke analytische en klinische performance."
- "Het toepassen van een commercieel verkrijgbare immunoassay op een reeds aanwezige open analyser van een andere leverancier."
- "Wel is er natuurlijk sprake van ontwikkeling van een test, afhankelijk van de gebruikte apparatuur."
- "Het laboratorium is betrokken bij de ontwikkeling van IVD's in samenwerking met commerciële partners. Dit gebeurt op contractuele basis."
- "Het laboratorium werkt samen met leveranciers in het opzetten van nieuwe methodes en/of IVD's."
- "Of in gebruikersoverleg met andere laboratoria."

3.5 Analytische validatie

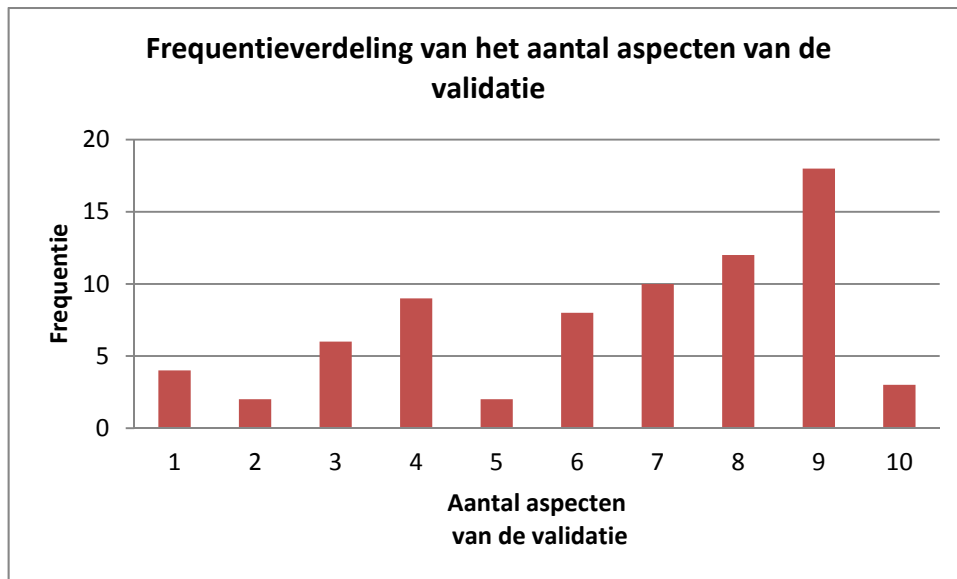
Figuur 7 toont de door de respondenten aangekruiste aspecten van de validatie van de meest gebruikte methode. Het aantal aspecten waarop wordt gevalideerd varieert van 1 tot 10 (inclusief 'anders'), zie figuur 8 voor de frequentieverdeling. Omdat er geen nadere gegevens over de test bekend zijn kan er niet uit worden afgeleid of de respondenten voor de onderhavige 'meest gebruikte test' alle relevante aspecten hebben gevalideerd.



Figuur 7 De door respondenten genoemde aspecten van validatie.

Onder 'Anders:' werd het volgende genoemd:

- Alles wat relevant is (2x). De klinisch chemicus bepaalt per geval welke test noodzakelijk is.
- Bepaling is elders uitvoerig gevalideerd.
- Carry-over (waar van toepassing) en interferentie.
- Interferentie, gebruiksverduunning van de antistof.
- Klinische toepasbaarheid, referentiewaarden, stoorfactoren, bewaarcondities, reproduceerbaarheid.
- Meetonzekerheid.
- Vergelijking met 'oude methode'.
- Vergelijking monsters en testen met resultaten behaald door andere laboratoria.
- Voor testen gelden andere criteria. Wij hebben hier een validatie-SOP voor, hier komt o.a. ook een methodevergelijking in voor.



Figuur 8 Frequentieverdeling van het aantal aspecten van de validatie

3.5.1

Factoren die de robuustheid van de testmethode beïnvloeden

Onder robuustheid wordt hier verstaan: de mate waarin de resultaten van de analysemethode niet worden beïnvloed door kleine, bewust aangebrachte veranderingen in de operationele parameters van de methode. Door 85% van de respondenten werd bevestigd dat deze factoren voor de meest gebruikte testmethode bekend zijn.

In gegeven toelichtingen werd verder genoemd dat alleen die factoren zijn onderzocht, die voor de hand liggen te storen. Een dergelijke afweging (risico-inschatting) is onderdeel van de standaard validatieprocedure waarbij aandacht is voor storende factoren. Ook wordt de methode dagelijks gemonitord door het volgen van de controles. Bij onwaarschijnlijke resultaten volgt ad hoc onderzoek naar andere nog niet onderzochte foutbronnen.

3.6

Klinische validatie

3.6.1

Klinische relevantie van de testuitslag

De vraag of de klinische relevantie van de testuitslag is vastgesteld is door 57 van 74 respondenten positief beantwoord. Hierbij is 32 maal (23 'Ja'- en 9 'Nee'- antwoorders) een toelichting gegeven:

- Enkele respondenten zijn zeer uitgesproken en geven aan dat het *noodzakelijk* is om de klinische relevantie vast te stellen voordat de test zinvol toegepast kan worden en dat dit *vanzelfsprekend* is in een geaccrediteerd laboratorium. Anderen zijn genuanceerder en geven aan dat het lang niet altijd mogelijk is om de klinische relevantie aan te tonen, in het bijzonder in het geval van zeldzame en zeer zeldzame aandoeningen (8 maal genoemd). Het vaststellen van de klinische relevantie vergt bovendien een specifiek onderzoek; patiëntgebonden, METC-plichtig en het vereist een intensieve samenwerking met vele klinici. Men gebruikt daarom ook wel de parameter *diagnostic yield*, waarmee het mogelijk is om methoden onderling te vergelijken.
- Ook het vergelijken van de resultaten van de gebruikte methode met de resultaten van een CE-gemarkeerde test, een 'gouden

standaard' of de resultaten van een ander ziekenhuis werd genoemd.

- Een negental respondenten geeft aan dat de klinische relevantie niet altijd door eigen onderzoek wordt vastgesteld, maar waar mogelijk uit de literatuur wordt afgeleid.
- Eén respondent geeft aan dat de hij met de testmethode een organisme aantoon; de mate van pathogeniciteit van de aanwezigheid van het desbetreffende organisme is een apart onderzoek. Over de organismen waarop wordt getest is doorgaans een scala van publicaties over de pathogenese beschikbaar.

3.6.2 Referentiewaarden voor de patiëntenpopulatie

De vraag of de referentiewaarden voor de patiëntenpopulatie is vastgesteld is door 47 van 73 respondenten positief beantwoord. Door 40 respondenten (22 'Ja'- en 18 'Nee'-antwoorders) is een toelichting gegeven:

- Enkele respondenten zijn zeer uitgesproken en geven aan dat het noodzakelijk is om de referentiewaarden voor patiëntenpopulatie vast te stellen voordat de test zinvol toegepast kan worden en dat dit vanzelfsprekend is in een geaccrediteerd laboratorium. Anderen (21) zijn genuanceerder en geven aan dat het lang niet altijd mogelijk is om de referentiewaarden voor specifieke patiëntengroepen vast te stellen, dat dit principe niet van toepassing is of dat de test een kwalitatieve uitslag geeft.
- Een zevental respondenten geeft aan dat de klinische relevantie niet altijd door eigen onderzoek wordt vastgesteld, maar waar mogelijk uit de literatuur wordt afgeleid.
- Enkele respondenten gaven als terugkoppeling dat de vraagstelling niet duidelijk was of dat de vraagstelling niet afhankelijk is van CE-markering.

3.7 Validaties bij overname van een diagnostische test

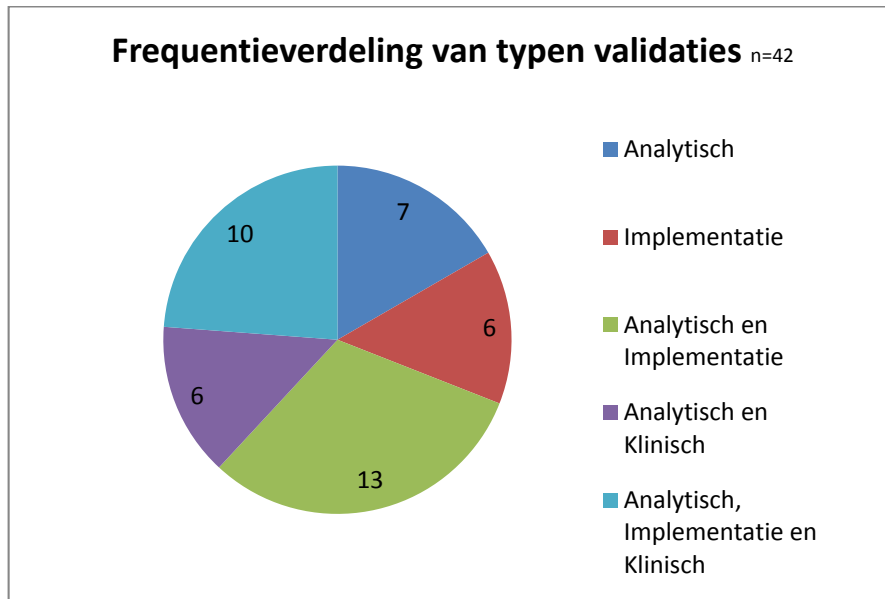
Figuur 9 toont de door de respondenten aangekruiste typen validaties die bij overname van een test van een ander laboratorium worden uitgevoerd. Het aantal typen validaties varieert van 1 tot 3, zie figuur 10 voor de frequentieverdeling. De in de enquête verzamelde gegevens zijn echter niet gedetailleerd genoeg om te kunnen zeggen dat alle relevante validaties worden uitgevoerd.

Antwoord	Aantal	Percentage	
Analytische validatie	36	48 %	
Klinische validatie	16	21.33 %	
Implementatie validatie	29	38.67 %	
Niet van toepassing	33	44 %	
Anders:	4	5.33 %	
Aantal respondenten	75		

Figuur 9 Door deelnemers uitgevoerde validaties bij overname van een door een ander laboratorium ontwikkelde test.

Onder 'Anders:' werd het volgende genoemd:

- Hangt af van het micro-organisme en wat het andere laboratorium al heeft gedaan
- Implementatievalidatie: soms
- Maar iets minder uitgebreid tov zelf ontwikkelde assays
- Implementatievalidatie: volgens ISO heet dit verificatie



Figuur 10 Frequentieverdeling van typen validaties

3.8

Kwaliteitsborging in het gebruik

Door het merendeel van de deelnemers (71/74) werd aangegeven dat het gebruik van de in-huis ontwikkelde testmethoden is geborgd in een kwaliteitssysteem, zie figuur 11. In toelichtingen werd genoemd dat *alle* activiteiten onder het kwaliteitssysteem vallen (5x), zowel de validatie als het gebruik van testen. Onder 'Anders:' werd 2 maal de richtlijn van de European Federation for Immunogenetics (EFI) genoemd.

Antwoord	Aantal	Percentage
CCKL richtlijn	60	84.51 %
ISO 17025	1	1.41 %
ISO 15189	16	22.54 %
Anders:	2	2.82 %
Aantal respondenten	71	

Figuur 11 Kwaliteitsborging; gebruikte kwaliteitssystemen.

Door het merendeel van de respondenten werd aangegeven dat de in-huis ontwikkelde diagnostische testmethoden onderdeel zijn van de CCKL/RvA geaccrediteerde verrichtingen, zie figuur 12.

Antwoord	Aantal	Percentage	
Niet van toepassing	1	1.33 %	
Nee	2	2.67 %	
Ja, (nagenoeg) alle (>90%)	69	92 %	
Ja, ongeveer de helft	1	1.33 %	
Ja, enkele in %:	2	2.67 %	
Aantal respondenten	75		

Figuur 12 In-huis ontwikkelde testen zijn onderdeel van de CCKL/RvA geaccrediteerde verrichtingen

3.8.1 Externe kwaliteitsbewaking

De vraag of de meest gebruikte in-huis ontwikkelde diagnostische testmethode is opgenomen in een systeem van externe kwaliteitsbewaking waarbij bijvoorbeeld referentiemonsters door verschillende laboratoria worden onderzocht zodat men de resultaten van de uitgevoerde bepaling kan afzetten tegen de resultaten van andere laboratoria, werd door 69 van 75 respondenten (92%) positief beantwoord. Twee keer werd de kanttekening geplaatst dat niet voor alle bepalingen externe kwaliteitsbeoordeling beschikbaar is, bijvoorbeeld voor nieuwe of zeer zeldzame pathogenen. Door 46 respondenten werden de organisaties achter de externe kwaliteitsbewaking genoemd, zie tabel 1. De SKML (Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek) werd daarbij het meest genoemd. Drie maal werd een niet nader te identificeren instantie genoemd.

Organisatie achter de externe kwaliteitsbewaking	Aantal keren genoemd
SKML, Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek	52
QCMD, Quality Control for Molecular Diagnostics	24
(UK) NEQAS, United Kingdom National External Quality Assessment Service	22
EMQN, The European Molecular Genetics Quality Network	7
CEQAS, Cytogenetic European Quality Assessment Service	6
ERNDIM, European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited Disorders	5
CDC, Centers for Disease Control and Prevention	2
DEQAS, Danish External Quality Assessment Scheme	2
DGKL, Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	2
INSTAND, Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V.	2
KKGT, Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische Geneesmiddelanalyse en Toxicologie	2
ASHI, American Society for Histocompatibility and Immunogenetics	1
EDQM, European Directorate for the Quality of Medicines	1
EFI, European Federation for Immunogenetics	1
EQAS, firma Biorad	1
ESP, European Society of Pathology	1
LGC, LGC is an accredited int. provider of proficiency testing	1
MODHEM, Network for Molecular Diagnostics of Hematologic Malignancies	1
Quandhip, Quality Assurance Exercises and Networking on the Detection of Highly Infectious Pathogens	1
SKGL, Stichting Klinische Genetica Limburg	1
UCLA, University of California	1

Tabel 1 Genoemde organisaties voor externe kwaliteitscontrole

3.9 Opmerkingen over de enquête

Tot slot van de enquête zijn de respondenten uitgenodigd om een laatste opmerking over de enquête toe te voegen. Hiervan hebben 16 respondenten gebruik gemaakt. De reacties geven een duidelijk beeld van hoe de problematiek leeft.

"De terminologie "in-huis ontwikkeld" is ongelukkig. Het verdient de voorkeur de term "laboratory developed procedure" (LDP) te gebruiken. Deze term doet meer recht aan het professionele toezicht op uitvoering, interpretatie en rapportage van begin tot einde in een geaccrediteerd laboratorium, in tegenstelling tot een commercieel verkrijgbare IVD die vrij te verkrijgen is."

"In-huis testontwikkeling is een essentiële bijdrage van laboratoria aan de ontwikkeling van diagnostiek."

Door een aantal respondenten is benadrukt dat een CE-markering niet wil zeggen dat de test ook kwalitatief goed is:

"Als laboratorium doen we graag ons voordeel met het comfort dat CE gemarkeerde IVD producten bieden. Waar dit comfort een te hoge meerprijs heeft en/of nadelen heeft voor de kwaliteit van zorg, kiezen we voor een (gedeeltelijke) toepassing van niet CE-IVD gemarkeerde producten en valideren we dat zorgvuldig. Overigens valideren we ook de wel CE gemarkeerde IVD producten en dat is zeker nodig, want die presteren lang niet altijd zo goed als geclaimd."

"Er zijn allerlei testen met CE markering verkrijgbaar, maar als je die naast elkaar uittest, komen daar enorm verschillende resultaten uit. Het is dus aan het lab om de kwalitatief juiste test te selecteren met een redelijke prijs. De validaties die binnen het lab worden uitgevoerd zijn veel belangrijker dan het wel/niet hebben van een CE markering. Daarnaast is het zo dat het niet duidelijk is wat de criteria zijn om een CE markering te verkrijgen. De NEN kan hier geen antwoord op geven, de bedrijfsvertegenwoordigers weten het antwoord ook niet en willen hun gegevens waarop zij hun bijsluiters baseren niet vrij geven. Voor het lab is er daarom geen overtuigende noodzaak om met CE gemarkeerde reagentia te werken, al geven we hier bij het selecteren van te valideren testen toch de voorkeur aan wanneer dit mogelijk is."

De concrete diagnostische criteria waaraan een IVD moet voldoen voordat de fabrikant de CE-markering mag aanbrengen zijn inderdaad niet vastgelegd in de Europese IVD-richtlijn [3]. Voor de IVD's op lijst A van de IVD-richtlijn zijn 'common technical specifications' (CTS) opgesteld. Voor enkele IVD's bestaan zogenoemde geharmoniseerde normen.

De Europese IVD-richtlijn stelt in annex I eisen aan de informatie die de fabrikant bij de IVD moet verstrekken en in annex III eisen aan de informatie die hij in het technisch dossier opgenomen moet hebben (zie bijlage 5). Het feit dat de fabrikant niet alle informatie wil verstrekken aan zorginstellingen of laboratoria kan weliswaar de kwaliteitsborging door de gebruiker hinderen, maar de fabrikant is niet verplicht om alle informatie beschikbaar te stellen. De fabrikant dient wel de specifieke kenmerken met betrekking tot de analytische prestaties (bijvoorbeeld gevoeligheid, specificiteit, nauwkeurigheid, herhaalbaarheid, reproduceerbaarheid, detectiedrempels en meetgebied, inclusief de nodige gegevens voor de bescherming van de bekende relevante interferenties), de beperkingen van de methode en de gegevens van de toepassing van de referentiemeetprocedures en -materialen te verstrekken.

"Het maakt voor een (ISO15189 of CCKL) geaccrediteerd laboratorium met een geregistreerd klinisch chemicus aan het hoofd niet uit of een test 'in -huis'-ontwikkeld is of commercieel verkrijgbaar. De kwaliteitscriteria waar de test aan moet voldoen zijn gelijk."

"De borging van het hele diagnostisch proces is van het grootste belang, inclusief opleiding/kwalificatie van deskundige en bekwame medewerkers. Dat realiseren wij door volledig volgens ISO15189 norm te werken. De test is daar een onderdeel van en in wezen is het voor

ons niet relevant of die test dan een CE-markering heeft, daarmee verandert er niets aan onze werkwijze en alle controlesystemen die wij nu gebruiken."

"Indien ISO 15189 accreditatie wordt verlangd, dan zijn alle bovenvermelde punten noodzakelijk. De test moet uitgebreid gevalideerd zijn en ook de klinisch relevantie moet bekend zijn."

"Bij de moleculaire diagnostiek ontbreekt tot nog toe een breed aanbod CE-gemarkeerde testen met goede prestaties. Daarom is in ons lab ongeveer 85% van de productie d.m.v. home brew PCR diagnostiek."

"Binnen het bacteriologisch/mycologisch/mycobacterieel kweeklab worden allerlei niet-gevalideerde methoden gebruikt (omdat ze al heel lang in gebruik zijn). Gebruikte reagentia zijn hierbij soms, maar zeker niet altijd CE gemarkeerd."

"Binnen de klinische bacteriologie is nog sprake van veel handwerk. Vaak is de agarplaat of aanvullende test wel geschikt voor IVD gebruik maar wordt deze gebruikt als stap in een aaneenschakeling van stappen om tot een eindresultaat te komen. Al deze andere stappen zijn niet altijd CE-IVD gevalideerd."

"Het antwoord op vraag 4 betreft de moleculaire testen. De serologische testen betreffen wel allen CE-gemarkeerde assays. De bacteriologische testen omvatten dermate veel handmatige stappen dat CE-markering daarvoor niet zou kunnen."

"Onze methoden zijn evenals die van de leveranciers een combinatie van reagentia, apparatuur en kritische componenten zoals HPLC kolommen en detectoren waarvan de werking in de tijd kan variëren en kan worden beïnvloed door instellingen. Hoe borgen we dit in het IVD-concept? Want het borgen van al deze componenten bij IVD-reagentia is economisch en praktisch onhaalbaar voor leverancier en gebruiker."

Deze opmerkingen bevestigen de toelichtingen gegeven bij vraag 6:

- Of een IVD CE-gemarkeerd is, is voor de deelnemers van minder belang, de kwaliteit en prestaties van de test staan voorop.
- Validatie en kwaliteitsborging van een specifieke methode is niet eenvoudig en vraagt veel aandacht.
- Binnen bepaalde vakgebieden zijn weinig tot geen CE-gemarkeerde IVD's beschikbaar.

4 Conclusies

Door de deelnemende laboratoria worden veel testen gebruikt die onder de definitie van 'in-huis ontwikkelde test' vallen. Door 80 respondenten werden ruim 1200 testen genoemd. Door een kwart werd aangegeven dat het aandeel van deze testen op het totale aantal testen dat men per jaar uitvoert tussen de 75-100% ligt. Het gaat niet alleen om geheel nieuwe testen, maar ook om aanpassingen aan bestaande, CE-gemarkeerde, testen zodat deze in het eigen laboratorium goed uitgevoerd kunnen worden. De methoden zijn vaak gepubliceerd, maar niet alle methoden of aanpassingen aan methoden zijn vernieuwend genoeg om gepubliceerd te kunnen worden. De methoden worden ook gedeeld binnen vakverenigingen en in persoonlijke contacten. In-huis ontwikkelde testen worden ook voor derden uitgevoerd, soms ook voor buitenlandse aanvragers.

De huidige wetgeving, het Besluit in-vitro diagnostica [1], is volgens artikel 2.2 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. Door respondenten werd gewezen op de belangrijke rol van in-huis ontwikkelde testen in de reguliere diagnostiek en men vreest dat dit mogelijk niet goed bekend is bij de Nederlandse en Europese overheid en dat de gevolgen van het beperken van de mogelijkheden op dit vlak daardoor mogelijk onderschat worden; *"In-huis testontwikkeling is een essentiële bijdrage van laboratoria aan de ontwikkeling van diagnostiek. Het is niet overdreven om te zeggen dat veel laboratoria zonder in-house testen volledig plat zouden liggen."*

De doelstelling van dit onderzoek was om inzicht te verkrijgen in de omvang van het gebruik van in-huis ontwikkelde testen, de motivatie om deze testen te gebruiken en de kwaliteitsborging bij de ontwikkeling en het gebruik. Dit kan een bijdrage leveren aan de implementatie van toekomstige regelgeving.

De in-huis ontwikkelde testen zijn niet altijd door de organisatie zelf ontwikkeld. Door de respondenten werden zo'n 270 testen genoemd die door een andere organisatie ontwikkeld. Bij overname van de test wordt aandacht besteed aan de kwaliteitsborging in de vorm van analytische-, klinische- en implementatievalidatie. De in de enquête verzamelde gegevens zijn echter niet gedetailleerd genoeg om te kunnen zeggen dat alle relevante validaties worden uitgevoerd.

De redenen om een in-huis ontwikkelde test te gebruiken komen vaak voort uit een combinatie van factoren. Deze zijn gelegen in:

- Het niet verkrijgbaar zijn van een commerciële test. Binnen bepaalde vakgebieden zijn weinig tot geen CE-gemarkeerde IVD's beschikbaar.
- Het niet voldoen aan de analytische eisen die men stelt aan de test.
- Het ontbreken van de nodige documentatie bij de commerciële test zodat de betrouwbaarheid niet vastgesteld kan worden.

- De kosten van de commerciële testen, die als de test eenmaal beschikbaar is gekomen vaak hoger uitvallen dan bij de in-huis ontwikkelde test.

De deelnemers aan het onderzoek lijken zeer goed doordrongen te zijn van het belang van kwaliteit van de testen die men uitvoert. Of een IVD CE-gemarkeerd is, is daarbij van minder belang, de kwaliteit en prestaties staan voorop. Het is niet vanzelfsprekend dat CE-gemarkeerde testen voldoen aan de eisen die men stelt. Deze testen moeten ook gevalideerd worden. Door een aantal respondenten werd als bijkomend probleem genoemd dat de informatievoorziening over de analytische kwaliteiten van de test door de fabrikanten van de IVD's gebrekkig is. Hier kan sprake zijn van een kloof tussen de wensen van de gebruiker en de verplichtingen van de fabrikant. De Europese IVD-richtlijn stelt in annex I eisen aan de informatie die de fabrikant bij de IVD moet verstrekken en in annex III eisen aan de informatie die hij in het technisch dossier opgenomen moet hebben (zie bijlage 5). Het feit dat de fabrikant niet alle informatie wil verstrekken aan zorginstellingen of laboratoria kan weliswaar de kwaliteitsborging door de gebruiker hinderen, maar de fabrikant is niet verplicht om alle informatie beschikbaar te stellen. De fabrikant dient wel de specifieke kenmerken met betrekking tot de analytische prestaties, de beperkingen van de methode en de gegevens van de toepassing van de referentiemeetprocedures en -materialen te verstrekken. Met het voorstel voor de Europese verordening [4] worden ook de eisen voor de door fabrikanten op de markt gebrachte IVD's aangescherpt.

De ontwikkeling van de in-huis ontwikkelde testen heeft vrijwel zonder uitzondering binnen een kwaliteitssysteem plaatsgevonden en hetzelfde geldt voor het gebruik van test. De analytische validatie wordt uitgevoerd op vele aspecten en ook zijn de relevante factoren die de robuustheid van de test bepalen vastgesteld. De klinische relevantie van de testuitslag is meestal vastgesteld of uit de literatuur afgeleid. De in-huis ontwikkelde testen zijn nagenoeg altijd onderdeel van de CCKL/RvA geaccrediteerde verrichtingen.

Er wordt veel gebruik gemaakt van de mogelijkheden voor externe kwaliteitsbewaking, bijvoorbeeld door deelname aan de rondzendingen van de SKML. Externe kwaliteitsbewaking is echter niet voor alle bepalingen beschikbaar.

Het merendeel van de respondenten gaf aan dat men niet zondermeer zou stoppen met het uitvoeren van de in-huis ontwikkelde test indien een commerciële test beschikbaar zou komen. Er zal dan worden gekeken naar de prestaties van de test en de kosten die het gebruik van de test met zich meebrengt. Belangrijke belemmering om over te stappen is ook dat men van de eigen methode, door de lange ervaring die bij het gebruik ervan is opgebouwd, alle aspecten onder controle heeft zodat de kwaliteit ook op de langere termijn gewaarborgd is. De validatie van de in-huis ontwikkelde test heeft bovendien kosten met zich mee gebracht die bij overstap naar een commerciële test niet langer terugverdiend kunnen worden.

Referenties

1. Besluit in-vitro diagnostica:
Besluit van 22 juni 2001, houdende regels met betrekking tot het in de handel brengen en het toepassen van medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek (<http://wetten.overheid.nl/BWBR0012610>).
2. Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of 6 routine 25-hydroxyvitamin D assays: influence of vitamin D binding protein concentration. Clin Chem. 2012;58:543-8
3. IVD-directive: Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices
4. IVD-verordening COM (2012) 541:
Voorstel voor een VERORDENING VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek. Deze regelgeving gaat het Besluit in-vitro diagnostica vervangen (http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/revision_docs/proposal_2012_541_en.pdf).
5. NEN-EN-ISO 15189:
Medische laboratoria - Bijzondere eisen voor kwaliteit en competentie
6. Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering (http://wetten.overheid.nl/BWBR0014594/geldigheidsdatum_19-06-2015)

Bijlage 1 Enquêtevragen in-huis ontwikkelde IVD's

Inleiding

Diagnostische laboratoria gebruiken commercieel verkrijgbare in-vitro diagnostica (IVD's) die voldoen aan de wettelijke eisen van het Besluit in-vitro diagnostica en voorzien zijn van een CE-merk. Er worden echter ook IVD's gebruikt die niet CE-gemarkeerd zijn, waaronder de in-huis ontwikkelde diagnostische testen (zgn. 'specialties' of 'home-brew IVDs'). Ook worden ingekochte CE-gemarkeerde IVD's *off-label* gebruikt, d.w.z. op een andere wijze (inclusief mogelijke afwijkende monstervoorbereiding, reagentia, referentie- en kalibratiematerialen en/of apparatuur) of voor een ander doel dan de fabrikant voorschrijft.

Uw laboratorium

0. Binnen welke expertisegebieden vallen de door uw laboratorium uitgevoerde diagnostische testen?

- *Algemene Chemie*
- *Bacteriologie / Mycologie*
- *Endocrinologie*
- *Geneesmiddelanalyse en toxicologie*
- *Hematologie*
- *Humorale immunologie*
- *Immunologische en Moleculaire Celdiagnostiek*
- *Infectieziekten serologie*
- *Moleculaire Biologie in de Klinische Chemie*
- *Parasitologie*
- *Pathologie*
- *Semen*
- *Stolling*
- *Virologie*
- *Anders: ...*

Welke testen

1. Gebruikt u in-huis ontwikkelde¹ diagnostische testen?

- *Ja*
- *Nee (door naar einde enquête)*

Zo ja, welke testen?

2. Worden deze in-huis ontwikkelde diagnostische testen ook voor anderen, buiten uw eigen organisatie, uitgevoerd?

- *Ja*

¹ Dit zijn testen die niet commercieel verkrijgbaar zijn, maar door uw laboratorium of een collega laboratorium zelf zijn ontwikkeld:

- In de literatuur beschreven testen
- Testmethoden die door fabrikanten van geneesmiddelen worden aangereikt
- Off-label combinaties van ingekochte CE-gemarkeerde IVD's
- Off-label monstervoorbereiding voor ingekochte CE-gemarkeerde IVD's
- Off-label aanpassing/wijziging van reagentia, referentie- en kalibratiematerialen en/of apparatuur die in CE-gemarkeerde IVD's worden gebruikt

- *Nee*
Toelichting: ...

3. Gebruikt u diagnostische testen die door een ander laboratorium in-huis ontwikkeld zijn?
- *Ja*
 - *Nee*

Zo ja, welke testen?

4. Welk percentage van de diagnostische testen die u jaarlijks uitvoert, valt onder de noemer 'in-huis ontwikkeld'?
- *0-25%*
 - *25-50%*
 - *50-75%*
 - *75-100%*

Reden voor het gebruik van niet CE-gemarkeerde testmethoden

5. Wat zijn de redenen om de in-huis ontwikkelde diagnostische test te gebruiken?
- *Test is niet commercieel verkrijgbaar*
 - *Commercieel verkrijgbare test voldoet niet aan de analytische eisen*
 - *Commercieel verkrijgbare test is te kostbaar*
 - *Anders: ...*

6. Zou u stoppen met het gebruik van de in-huis ontwikkelde diagnostische testen als er CE-gemarkeerde IVD's commercieel beschikbaar komen?
- *Ja*
 - *Nee*
 - *Nvt, CE-gemarkeerde test is beschikbaar, maar voldoet niet*
Toelichting: ...

7. Is/zijn de testmethode(n) gepubliceerd, zodat ook andere laboratoria deze kunnen inzetten voor diagnostiek bij patiënten?
- *Ja*
 - *Nee*
Toelichting: ...

Kwaliteitssysteem

8. Heeft de ontwikkeling en analytische validatie van de in-huis ontwikkelde diagnostische testmethoden binnen een kwaliteitssysteem plaatsgevonden?
- *Ja*
 - *Nee*
 - *Onbekend, methode is niet binnen onze organisatie ontwikkeld*
Toelichting: ...

Zo ja, aan welke richtlijn/standaard voldeed dit kwaliteitssysteem?

- *CCKL richtlijn*
- *ISO 17025*

- *ISO 15189*
- *Onbekend, methode is niet binnen onze organisatie ontwikkeld*
- *Anders: ...*
Toelichting: ...

9. Was de ontwikkeling een co-creatie met leveranciers van apparatuur en/of reagentia?

- *Ja*
- *Nee*
Toelichting: ...

10. Is het gebruik van de in-huis ontwikkelde diagnostische testmethoden geborgd in een kwaliteitssysteem?

- *Ja*
- *Nee*
Toelichting: ...

Zo ja, aan welke richtlijn/standaard voldoet dit kwaliteitssysteem?

- *CCKL richtlijn*
- *ISO 17025*
- *ISO 15189*
- *Anders: ...*
Toelichting: ...

11. Zijn de in-huis ontwikkelde diagnostische testmethoden onderdeel van de CCKL/RvA geaccrediteerde verrichtingen?

- *Ja, (nagenoeg) alle (>90%)*
- *Ja, ongeveer de helft*
- *Ja, enkele: ...%*
- *Nee*
Toelichting: ...

12. Is de **meest gebruikte** in-huis ontwikkelde diagnostische testmethode opgenomen in een systeem van externe kwaliteitsbewaking waarbij referentiemonsters door verschillende laboratoria worden onderzocht?

- *Ja, door middel van analyse van referentiemonsters afkomstig van de SKML²*
- *Ja, door middel van analyse van referentiemonsters afkomstig van anderen, namelijk: ...*
- *Nee*
Toelichting: ...

Validatie van de **meest gebruikte** in-huis ontwikkelde diagnostische testmethode

13. Welk van de onderstaande aspecten zijn in de analytische validatie vastgesteld?

- *Juistheid/accuraatheid*
- *Precisie*

² Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek

- *Specificiteit /selectiviteit*
- *Detectiegrens*
- *Bepalingsgrens*
- *Lineair bereik*
- *Dynamisch bereik*
- *Gevoeligheid*
- *Robuustheid*
- *Anders: ...*

14. Zijn de factoren bekend die de robuustheid³ van de testmethode beïnvloeden?

- *Ja, dit zijn: ...*
 - *Nee*
- Toelichting: ...*

15. Is de klinische relevantie van de testuitslag vastgesteld (klinische validatie)?

- *Ja*
 - *Nee*
- Toelichting: ...*

16. Zijn de referentiewaarden voor uw patiëntenpopulatie vastgesteld (klinische validatie)?

- *Ja*
 - *Nee*
- Toelichting: ...*

17. Bij overname van een door een ander laboratorium in-huis ontwikkelde diagnostische testmethode, welk van de volgende validaties zijn uitgevoerd?

- *Analytische validatie*
- *Klinische validatie*
- *Implementatie validatie*
- *Anders: ...*

18. Uw opmerkingen over de enquête: ...

Einde enquête.

³ Onder robuustheid wordt hier verstaan: de mate waarin de resultaten van de analysemethode niet worden beïnvloed door kleine, bewust aangebrachte veranderingen in de operationele parameters van de methode

Bijlage 2 Uitnodiging tot invullen van de enquête



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2680 3500 GR Utrecht

T.a.v. geadresseerde

Datum 1 december 2014
Onderwerp Onderzoek naar in-huis ontwikkelde IVD's

Geachte Directie,

Diagnostische laboratoria gebruiken commercieel verkrijgbare in-vitro diagnostica (IVD's) die voldoen aan de wettelijke eisen en zijn voorzien van een CE-merk. Daarnaast worden ook zgn. in-huis ontwikkelde diagnostische testen gebruikt; de zogenoemde 'specialties' of 'home-brew IVDs'. Ook worden ingekochte CE-gemarkeerde IVD's off-label gebruikt, d.w.z. op een andere wijze (inclusief mogelijke afwijkende monstervoorbereiding, reagentia, referentie- en kalibratiematerialen en/of apparatuur) of voor een ander doel dan de fabrikant voorschrijft.

Hoewel het duidelijk is dat er in-huis ontwikkelde IVD's gebruikt worden, is er geen zicht op de omvang ervan, noch op de mate van kwaliteitsborging rondom de ontwikkeling en het gebruik van de testen. Omdat deze IVD's niet specifiek zijn opgenomen in het Besluit in-vitro diagnostica onttrekt het gebruik van deze testen zich grotendeels aan het toezicht door IGZ. IGZ heeft daarom behoefte aan een verkennend onderzoek van het veld. De resultaten zijn bedoeld voor de ondersteuning van de toezichtstaken.

De inspectie heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in dit verband gevraagd om een verkennend onderzoek uit te voeren naar het gebruik van in-huis ontwikkelde IVD's. Voor dit onderzoek vraagt de inspectie als opdrachtgever van het onderzoek uw medewerking. Door middel van een web-based enquête verzamelt het RIVM-onderzoeksteam informatie over de in-huis ontwikkelde IVD's, die in uw laboratorium worden gebruikt.

U wordt verzocht het hoofd van het laboratorium of indien van toepassing de hoofden van de laboratoria binnen uw organisatie, zich aan te laten melden bij het RIVM-onderzoeksteam via het email-adres: inhuisivd@rivm.nl. Iedere aangemelde functionaris zal vervolgens per email een link naar de enquête ontvangen.

Het RIVM zal de gegevens uit de enquête strikt vertrouwelijk behandelen. De gegevens worden alleen geaggregeerd in de eindrapportage van het onderzoek verwerkt en zullen niet herleidbaar zijn naar uw organisatie. Via de aangemelde contactpersoon zullen we u informeren wanneer de eindrapportage gereed is. Voor eventuele vragen over het onderzoek kunt u zich wenden tot de betrokken onderzoekers van het RIVM: Boris Roszek (030 2743521, boris.roszek@rivm.nl) of Adrie de Bruijn (030 2742842, adrie.de.bruijn@rivm.nl).

Bij voorbaat hartelijk dank voor uw medewerking.

Met vriendelijke groet,

Dr. ing. Kees Maquelin
Senior Inspecteur
Programma Medische Technologie
Inspectie voor de Gezondheidszorg

St. Jacobsstraat 16
3511 BS Utrecht
Postbus 2680
3500 GR Utrecht
T 088 120 50 00
F 088 120 50 01
www.igz.nl

Inlichtingen bij
B. Roszek
boris.roszek@rivm.nl
T (030) 2743521
A. de Bruijn
adrie.de.bruijn@rivm.nl
T (030) 2742842

Ons kenmerk
IGZ/2014-1129692/KM

Bijlage 3 Overzicht van toegepaste in-huis ontwikkelde IVD's

Bepaling	Aantal keren genoemd
1.25-dihydroxyvitamine D	1
11-deoxycortisol	2
16S rDNA sequentieanalyse	5
17-hydroxyprogesteron	2
25-hydroxyvitamine D	2
3-Fosfoglyceraat dehydrogenase activiteit	4
3-Hydroxy-glutaarzuur (en glutaarzuur)	1
3-Hydroxy-isovaleriaanzuur (3HIVA)	1
3-methylglutaconic aciduria, type III; MGCA3 OPA3 #258501	1
4-Aminoboterzuur (GABA) en 3-Alanine (β -alanine)	1
4-aminobutyraat aminotransaminase (GABA-T)	1
4-Hydroxyboterzuur (GHB)	2
5-HIAA urine	3
5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase (cbIG) MTR #156570	1
5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase (cbIE) MTRR #602568	1
7-Dehydrocholesterol	1
ABL mutatie analyse	1
Acanthamoeba PCR	1
Acanthamoeba spp.	3
Acylcarnitines	3
Acyl-CoA synthetase family member 3 deficiency ACSF3 614265	1
Adalimumab spiegel ELISA met behulp van de Tecan twin Evo	1
Adalimumab-ABT	1
Adenine fosforibosyltransferase	1
Adenosine deaminase	1
Adenosine kinase deficiency ADK #614300	1
Adenovirus	3
Adenovirus 40/41	1
Adenovirus generiek	2
Adenovirus PCR	1
Adenovirus QPCR	1
Adenovirus type F	1
Adenylosuccinate lyase (ADSL) deficiency ADSL 103050	1
Aeromonas spp	1
Alanyl-tRNA synthetase domain containing 1 AARSD1 *613212	1
Alanyl-tRNA synthetase 2 (mitochondrial) AARS2 #612035	1
Alanyl-tRNA synthetase AARS #601065	1

Alexander disease GFAP #203450	1
Alfa-Galactosidase A	1
Alfa-Glucosidase	1
Alfa-thalassemie	2
Alfa-thalassemie PCR	1
Alpha-aminoadipine semialdehyde (α -AASA)	1
Aminoacyl-tRNA synthetase Complex-interacting Multifunctional Protein 1 AIMP1 *603605	1
Aminoacyl-tRNA synthetase Complex-interacting Multifunctional Protein 2 AIMP2 *600859	1
Aminomethyltransferase deficiency AMT 605899	1
Aminozuren	4
Amiodaron	1
AML-ETO	1
AmpC ACC	1
AmpC ACT	1
AmpC CMY	1
AmpC DHA	1
AmpC FOX	1
AmpC MOX	1
ANA Hep-2 cel	1
Ancylostoma duodenalis	1
Androsteendion (Serum en speeksel)	1
Aneupoidie bepaling	1
Antistoffen tegen aquaporine-4	1
Antistoffen tegen C1-esteraseremmer	1
Antistoffen tegen ds-DNA m.b.v. PEG assay	1
Antistoffen tegen ds-DNA mbv FARR assay	1
Antistoffen tegen Histonen	1
Antistoffen tegen intrinsic factor recombinant	1
Antistoffen tegen kern- en cytoplasmatische antigenen	1
AP50-titer	1
ApoE genmutaties (methode: PCR)	1
ApoE genotype	2
Arginase activiteit	4
Arginine glycine amidino transaminase (AGAT)	1
Arginine glycine amidinotransferase deficiency AGAT/GAMT #612718	1
Arginosuccinaat lyase activiteit	4
Arginyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial RARS2 *611524	1
Arginyl-tRNA synthetase RARS *107820	1
Arylsulfatase A (ARSA) deficiency ARSA 250100	1
Arylsulfatase B-activiteit (MPS-VI, Maroteaux-Lamy)	2
Ascaridoidea	2
Ascaris sp.	1
Asparaginyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial NARS2 *612803	1
Asparaginyl-tRNA synthetase NARS *108410	1
Aspartyl-tRNA Synthetase deficiency DARS #615281	1
Aspergillus fumigatus	1
Aspergillus spp	1

Astrovirus	2
ASXL1-mutatie	1
Atypische mycobacteriën	2
Auto-antistoffen tegen ADAMTS-13	1
Bacillus anthracis	1
Bacterieel luchtweg pakket: Chlamydophila pneumonia, Chlamydophila psittaci, Mycoplasma pneumonia en Legionella pneumonia)	1
Bacteriële en protozoaire pathogenen in feces (feces PCR)	1
Balamuthia mandrillaris	2
Bartonella henselae	2
Bartonella henselae PCR	1
Bartonella spp	2
Basofiele granulocyten activatie test in kader van allergische aandoeningen	1
B-Cell Receptor Associated Protein 31 BCAP31 #300398	1
BCR/ABL	1
Beta-galactosidase activiteit (Gangliosidose GM 1)	2
bijzondere stollingstesten	1
Biotinidase	6
BK virus	1
BK virus PCR	1
Blastocystis	2
Blastocystis hominis	2
Bocavirus	2
Bofvirus	1
Bofvirus PCR	1
Bordetella (para)pertussis	1
Bordetella IS 1002	1
Bordetella parapertussis	2
Bordetella parapertussis IS 1001	1
Bordetella PCR	2
Bordetella pertussis	3
Bordetella pertussis en parapertussis PCR	1
Bordetella pertussis IS 481	1
Bordetella pertussis/parapertussis	1
Bordetella species	1
Borrelia	2
Borrelia burgdorferi	1
Borrelia burgdorferi sl	1
BRAF	1
Breukgevoeligheidstest	1
Brucella	1
b-trace proteïne	1
Burkholderia PCR	1
C1-esteraseremmeractiviteit	1
C1q	1
C3d	1
C5	1
Calreticuline exon 9 mutatie	1

Campylo multiplex	1
Campylobacter	2
Campylobacter jejuni	1
Campylobacter jejuni/coli	1
Campylobacter PCR	1
Campylobacter spp	2
Canavan disease ASPA #271900	1
Candida albicans	1
Candida dubliniensis	1
Candida glabrata	1
Candida lusitaniae	1
Candida metapsilosis	1
Candida orthopsilosis	1
Candida parapsilosis	1
Candida tropicalis	1
Carbamylphosphate synthase 1 deficiency, hyperammonemia due to CPS1 #237300	1
Carbapenemase PCR	1
Carbapenemases	1
Carbonic anhydrase VA (CA5A) deficiency CA5A	1
Carnitine	1
Carnitine + acylcarnitine profilering	1
Catecholamines	1
CBFβ-MYH11	1
CDC screening dmv geselecteerde cellen	1
CDT	1
CEBPA-mutatie	1
Certolizumab spiegel ELISA	1
Certolizumab-ABT	1
Ceruloplasmin (ferroxidase) (CP) deficiency CP 604290	1
Cestoden	2
CH50-titer	1
Chimerisme STR	1
Chitotriosidase	3
Chlamydia / Chlamydophila species	1
Chlamydia pneumoniae	1
Chlamydia psittaci	2
Chlamydia psittaci/Mycoplasma pneumoniae PCR	1
Chlamydia trachomatis	3
Chlamydia trachomatis LGV PCR	1
Chlamydia trachomatis LGV type	1
Chlamydia trachomatis PCR	1
Chlamydophila pneumoniae	3
Chlamydophila psittaci	3
Chlamydophila psittaci / abortus	1
Chlamydophila psittaci PCR	1
Cholesterol en biosynthese intermediaren	1
Cholesterol intermediaren	2
Ciclosporine	1
Circulerende immuuncomplexen, C1q bindingstest	1
Citalopram	1
Citrobacter spp	1

Citrulline	1
Citrullinemia type 1 (argininosuccinate synthetase 1 deficiency) ASS1 #215700	1
Clobazam	1
Clomipramine	1
Clonaliteitsanalyse (PCR-based, met behulp van fragmentanalyse van microsatellieten)	1
Clostridium difficile	1
Clostridium difficile (tox)	1
Clostridium difficile delta 119	1
Clostridium difficile PCR	1
Clostridium difficile toxine A gen	1
Clostridium difficile toxine B gen	1
Clostridium difficile toxine C gen	1
Clostridium toxine A	1
Clozapine	1
Clozapine en norclozapine	1
CMV cytomegalovirus	1
complementeiwit C2	1
Coronavirus 229E	2
Coronavirus HKU1	1
Coronavirus NL63	2
Coronavirus OC43	2
Coronavirus OC43, E223, NL63	1
Cortisol (methode: UPLC)	1
Cortisol en cortison in urine	1
Cortisol in speeksel	3
Cortisol in speeksel en urine	1
Cortisol urine	2
Costridium difficile	1
Coxiella burnetii	5
Coxiella burnetii PCR	3
Creatine en Guanidinoacetaat	3
Creatine opname assay (CTR)	1
Creatine transporter 2 / monocarboxylate transporter 12 (MCT12) deficiency SLC16A12 612018	1
Creatine transporter defect, X-linked SLC6A8 #300352	1
Creatine, guanidine azijnzuur, creatinine	1
Cryoglobuline	1
Cryosporidium parvum/hominis	1
Cryosporidium parvum/hominis PCR	1
Cryptococcus gattii	1
Cryptococcus neoformans	1
Cryptosporidium	1
Cryptosporidium hominis	1
Cryptosporidium parvum	1
Cryptosporidium parvum/hominis	2
Cryptosporidium spp	2
CTX-M	1
CTX-M/qnrA	1
Cyclospora PCR	1
Cystathionine beta synthase (CBS)	1

Cystathionine Beta-Synthase deficiency, Hyperhomocysteinemia due to CBS #236200	1
Cysteinyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial CARS2 *612800	1
Cysteinyl-tRNA synthetase CARS *123859	1
Cytochrom P450 DNA analyse	1
Cytomegalovirus	3
Cytomegalovirus kwantitatief	1
Cytomegalovirus PCR	1
Cytomegalovirus QPCR	1
Cytomegalovirus resistentie UL97	1
D- en L-2-Hydroxyglutaarzuur	1
D-2- and L-2-hydroxyglutaric aciduria SLC25A1 #615182	1
D-2-hydroxyglutaric aciduria type I D2HGDH #600721	1
D-2-hydroxyglutaric aciduria type II IDH2 #613657	1
D-2-hydroxyglutaric aciduria with metaphyseal chondromatosis IDH1 *147700	1
Delta - 4 - Androsteendione	2
Delta-ALA (methode: colorimetrie)	1
Dentin matrix acidic phosphoprotein 1 DMP1 #600980	1
Dermatofyten	2
Dermatofyten (11 species)	1
Dermatofyten PCR	1
Detectie anti-pneumokokken antistoffen in kader van immuundeficiëntie screening	1
Detectie en kwantificering monoklonale immuunglobulinen in serum	1
DHEA	1
DHEAS	1
DHT	1
Dientamoeba fragilis	4
Dientamoeba fragilis PCR	1
Dihydropyrimidine dehydrogenase	1
Disaccharidase activiteit in mucosa van het duodenum	4
Diuretica-screening	1
DNA Hemochromatose	1
DNA isolatie uit chorionvilli	1
DPD	1
DPD exon 14	1
DPYD*2A	1
DQ2/DQ8 typering	1
D-tyrosyl-tRNA deacylase 1 DTD1 *610996	1
EAE	1
Echinococcus serologie	1
Echinococcus spp	1
Ectonucleotide pyrophosphatase / phosphodiesterase 1 ENPP1 *173335	1
EGFR	1
Encephalitozoon cuniculi	1
Entamoeba histolytica	6

Entamoeba histolytica / dispar	2
Entamoeba histolytica / dispar PCR	1
Entamoeba histolytica PCR	1
Entero PCR	1
Enteroggregative E. coli	1
Enterobacter spp	1
Enterococcus faecalis	1
Enterococcus faecium	1
Enterohemorrhagic E. coli	1
Enteropathogenic E. coli	1
Enterotoxigenic E. coli	1
Enterovirus	8
Enterovirus PCR (TaqMan)	1
Enzymdiagnostiek	1
Epidermophyton floccosum	1
Epstein-Barr virus	5
Epstein-Barr virus QPCR	1
Epstein-Barrvirus kwantitatief	1
ESBL PCR (alleen op stammen)	1
Escherichia coli / Shigella	1
Estradiol	1
Etanercept spiegel ELISA met behulp van de Tecan twin Evo	1
Etanercept-ABT	1
Ethyleenglycol	1
Ethylmalonzuur	1
Eukaryotic translation elongation factor 1 epsilon 1 EEF1E1 *609206	1
Everolimus	1
EVI-1 overexpressie	1
Factor 2 mutant	1
Factor B	1
Factor II	1
Factor II PCR	2
Factor II-Leiden	1
Factor IX antigeen	1
Factor V antigeen	1
Factor V Leiden PCR	1
Factor V PCR	1
Factor VIII antigeen	1
Factor V-Leiden	1
Factor V-Leiden genmutatie (methode: PCR)	1
Factor X antigeen	1
Fecaal vet (methode: titratie)	1
Feces bacterieel: Salmonella, Shigella, Yersina, Campylobacter, EHEC/STEC	1
Feces parasitair: Giardia Lamblia, Cryptosporidium parvum/hominis, Entamoeba histolytica, Dientamoeba fragilis	1
Fenolische verbindingen	1
Fenylalanine en Tyrosine	1
Fibrinogeen	1

FII	1
Flowcytometrische testen t.b.v. leukemie/ lymfoomtyperingen, interstitele longzieken, biopten en lymfocytensubset bepalingen	1
FLT3 sequentie	1
FLT3-ITD	1
Fluvoxamine	1
Foetale geslachtsbepaling	1
Folate transport deficiency FOLR1 #613068	1
Foliumzuur	1
Fragmentlengte analyse	1
Francisella tularensis	1
Fructose-1,6-biphosphatase-1 deficiency FBP1 #229700	1
FSH Receptor polymorfisme	1
FT4 dialyse	2
Fumarylacetoacetaat hydrolase activiteit	4
Fungal 18S	1
Fungal 28S	1
Fvlieden	1
GABA-transaminase deficiency (GABA-T) deficiency ABAT #613163	1
Galactitol en Sorbitol	1
Galactokinase	1
Galactose-1-fosfaat	1
Galactose-1-fosfaat uridyltransferase	5
Galzuren	1
Galzuren en Galalcoholen	2
Galzuren in faeces	1
Gastrine	2
Gastrointestinal (GI Pakket): Norovirus, rotavirus, parechovirus, enterovirus, astrovirus, sapovirus, Adenovirus40/41/52	1
Gen mutatieanalyse (met behulp van High-Resolution- Melting analyse)	1
Gen mutatieanalyse (met eigen ontworpen panel op de Sequenom MassSpec)	1
Gen mutatieanalyse (met Sanger sequencing)	1
Geneesmiddelconcentratie in bloed. plm 50 testen.	50
Geneesmiddelenbepaling met LCMSMS	1
Giardia lamblia	5
Giardia lamblia / Cryptosporidium parvum	1
Giardia lamblia assemblage A	1
Giardia lamblia assemblage B	1
Giardia lamblia PCR	1
Glucan (1,4-alpha-), branching enzyme 1/ Glycogen storage disease type IV (Andersen) GBE1 232500	1
Glucose transporter (GLUT1) deficiency SLC2A1 #606777	1
Glucose-6-fosfaat dehydrogenase	1
Glucosylceramidase activiteit (ziekte van Gaucher)	2
Glutaarzuur	1

Glutaminyl-tRNA synthetase QARS *603727	1
Glutamyl-prolyl-tRNA synthetase EPRS *138295	1
Glutaric aciduria type 1 / Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency GCDH #231670	1
Glutathion reductase	1
Glycine cleavage system H-protein deficiency GCSH 605899	1
Glycine decarboxylase deficiency GLDC 605899	1
Glycine N-methyltransferase deficiency GNMT #606664	1
Glycineconjugaten	1
Glycyl-tRNA synthetase GARS *600287	1
Gram pos 1	1
Gram pos 3	1
Gram pos neg PCR	1
Guanidino acetaat methyltransferase (GAMT)	1
Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency GAMT #612736	1
H1nv	1
Haemophilus influenzae	1
Hartnup disorder (SLC6A19) SLC6A19 234500	1
Hbvarianten	1
Hematologische maligniteiten RT-PCR	1
Hematopoietische cellen (dmv flowcytometrie voor analyse van in bloed en beenmerg in kader van immuundeficiëntie en hemato-oncologische aandoeningen. Hierbij wordt deels gebruik gemaakt van CE-gemarkeerde reagentia en worden (inter)nationale richtlijnen voor uitvoering en interpretatie gevolgd)	1
Hemochromatose PCR	2
Hemoglobine derivaten liquor (methode: spectrofotometer)	1
Hepatitis A virus	1
Hepatitis B virus	1
Hepatitis B virus genotypering	1
Hepatitis B virus genotypering in house sequencing	1
Hepatitis B virus resistentie in house sequencing	1
Hepatitis C virus	1
Hepatitis C virus genotypering	2
Hepatitis C virus genotypering in house sequencing	1
Hepatitis C virus resistentie	1
Herpes simplex virus	2
Herpes simplex virus PCR	5
Herpes simplex virus type 1	3
Herpes simplex virus type 1 en 2	2
Herpes simplex virus type 2	3
Herpes simplex virus typering	1
Herpes simplexvirus	1
Herpes simplexvirus type 1 en type 2 PCR	1
HEV	1
HFE Cys282Tyr	1
HFE His63Asp	1

HFE1	1
HFE2	1
Histidyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial HARS2 *600783	1
Histidyl-tRNA synthetase HARS *142810	1
HIV	1
HIV-1 coreceptor tropisme (V3)	1
HIV-1 resistentie: integrase	1
HIV-1 resistentie: protease	1
HIV-1 resistentie: RT	1
HLA SBT	1
HLA Typering dmv geselecteerd serum met antistoffen	1
HLA-B27	5
Homocysteïne	2
Homocysteïne (totaal)	1
Homocysteïne HPLC	1
Homozygotiemapping	1
Hormoonbepalingen	1
HPEV Humaan parechovirus	1
HPLC methoden voor Hbpathie	1
HPLC methoden voor vitamines	1
HPV (InnoLipa)	1
Humaan herpesvirus-6	2
Humaan herpesvirus-7	2
Humaan herpesvirus-8	1
Humaan metapneumovirus	6
HVA	1
HVA/VMA/5-HIAA (methode: HPLC)	1
Hydroxyacyl-Coenzyme-A-dehydrogenase	4
Hydroxyproline	1
Hypoxanthine Guanine fosforibosyl transferase	1
IgA	1
IgA-anti-tTG ELISA	1
IgG tegen tetanus-toxoid	1
IgM RF ELISA	1
IJzerkleuring in beenmerg	1
IL2PHA stimulatie kweek van bloedleukocyten voor RT-PCR experimenten	1
Imipramine	1
IMP	1
Infliximab spiegel ELISA met behulp van de Tecan twin Evo	1
Infliximab-ABT	1
Influenza A H1	1
Influenza A H3	1
Influenza A/B PCR (TaqMan)	1
Influenzavirus type A	5
Influenzavirus type A en type B	3
Influenzavirus type B	4
Inosinetrifosfaat pyrofosfohydrolase	1
Insuline antistoffen	2
Isoleucyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial IARS2	1

*612801	
Isoleucyl-tRNA synthetase IARS *600709	1
Isovalerylglycine	1
Issatchenkia orientalis	1
JAK2	1
JAK2 exon 12 mutatie	1
JAK2 V617F	1
JC	3
JC PCR	1
Jodium urine	2
Karyotypering	4
Kingella	1
KIT-mutatie	1
Klebsiella OXA-48	1
Klebsiella spp	1
Koper (methode: AAS)	1
Koude agglutinatie en Sikkelceltest (kwantitatief)	1
KPC	1
KRAS	1
L-2-hydroxyglutaric aciduria L2HGDH #236792	1
Lactaat, Pyruvaat, 3-Hydroxyboterzuur en Acetoacetaat	1
Lamotrigine	2
laxantia-screening	1
Legionella non-pneumophila	1
Legionella pneumophila	5
Legionella species	2
Legionella species PCR	1
Leishmania	1
Leishmania PCR	1
Leishmania sp.	2
Leishmania Viannia sp.	1
Leucyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial LARS2 *604544	1
Leucyl-tRNA synthetase LARS *151350	1
Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation "LBSL" / Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase DARS2 #611105	1
Leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate "LTBL" / Glutamyl-t-RNA synthetase 2 deficiency EARS2 *612799	1
Liquor pakket: VZV, HSV 1 en 2, Enterovirus, parechovirus	1
Listeria monocytogenes	1
Lymphogranuloma venereum	1
Lymphogranuloma venereum PCR	1
Lysomale enzymbepalingen	2
Lysyl-tRNA synthetase KARS *601421	1
Lyt A (pneumokokken) PCR	1
Malaria (Babesia)	1
Malditof	1
Malonyl-CoA-decarboxylase deficiency MLYCD #248360	1

Mannose bindend lectine	1
Mannosidase, beta A, lysosomal MANBA #609489	1
Markeranalyse Alport	1
Marker-analyses	1
Martineau	1
Martineau/mecA	1
Mazelenvirus	2
mecA	1
mecA afwijkend	1
mecA gen	1
mecC gen	1
Megaloblastic anemia due to dihydrofolate reductase deficiency DHFR #613839	1
Metabole testen	1
Metanefrines	2
Metanefrines (methode: HPLC)	1
Metanefrines in urine	3
Metapneumovirus PCR	1
Methanol	1
Methionine adenosyltransferase deficiency MAT1A #250850	1
Methylcitraat	1
Methyleentetrahydrofolaat reductase (MTHFR)	1
Methylene Tetrahydrofolate Reductase deficiency, Hyperhomocysteinemia due to MTHFR #236250	1
Methylmalonate semialdehyde dehydrogenase (MMSDH) deficiency ALDH6A1 #614105	1
Methylmalonic acidemia and homocysteinemia, cbIX type (X-linked) (26 exonen) HCFC1 309541	1
Methylmalonic acidemia and homocystinuria, type D (CbID) MMADHC #277410	1
Methylmalonic acidemia and homocystinuria, type F (CbIF) LMBRD1 #277380	1
Methylmalonic aciduria and homocystinuria, cbIJ type (19 exonen) ABCD4 614857	1
Methylmalonic aciduria, type A (cbIA) MMAA #607481	1
Methylmalonic aciduria, type B (cbIB) MMAB #607568	1
Methylmalonic acidemia and homocystinuria, type C (CbIC) MMACHC #277400	1
Methylmalonyl CoA mutase MUT #609058	1
Methylmalonzuur	4
Methylmalonzuur (methode: UPLC)	1
Methylmalonzuur in bloed en urine	1
Meticilline Resistente Staphylococcus aureus	5
Meticilline Resistente Staphylococcus aureus / mec A / mecC	1
Meticilline Resistente Staphylococcus aureus screening	1
Meticilline Resistente Staphylococcus aureus screening (TaqMan PCR)	1
Mevalonzuur	2
Mexicaanse Flu H1	1
Mexicaanse Flu N1	1

Microsporidien	1
Microsporium species	1
MLL-AF4	1
Moleculairbiologische DNA en RNA analyses m.b.v. PCR	1
Moleculaire diagnostiek voor feces (bacteriologie en parasitologie)	1
Moleculaire testen	2
Molybdenum cofactor deficiency, type A (MOCS1) MOCS1 #252150	1
Molybdenum cofactor deficiency, type B (MOCS2) MOCS2 #252160	1
Molybdenum cofactor deficiency, type C (GPHN) GPHN #615501	1
Mono-, Di en Oligosacchariden	1
Monosacchariden	2
MPLA	1
MPL-mutatie	1
MRSA PCR	1
MSI	1
MSI en haplotypering met elektrofores	1
MTB	1
Mucopolysacchariden	1
Mucopolysacchariden elektroforese	1
Mucopolysacchariden kwalitatief	1
Mucopolysacchariden kwantitatief	3
Multiplex Giardia-Crypto-Entamoeba PCR	1
Multiplex Malaria PCR	1
Mutatiedetectie	1
MX1	1
Mycobacterium spp	1
Mycobacterium tuberculosis	2
Mycobacterium tuberculosis complex	2
Mycobacterium tuberculosis complex PCR	2
mycologische PCR diagnostiek	1
Mycoplasma genitalium	2
Mycoplasma genitalium PCR	1
Mycoplasma pneumoniae	4
Mycoplasma pneumoniae PCR	1
Mycoplasma tuberculosis	1
Myoglobinuria, acute recurrent LPIN1 #268200	1
N-Acetyl-asparaginezuur (N-acetyl-aspartic acid, NAA)	1
N-Acetyl-Aspartyl-Glutamaat (NAAG)	1
N-acetylglutamate synthase deficiency NAGS #237310	1
NDM	1
Necator americanus	1
Neisseria gonorrhoeae	3
Neisseria gonorrhoeae PCR	1
Neisseria meningitidis	1
Nematoden	1
NIPT (niet Invasieve Prenatale test)	3
Norovirus	2
Norovirus / Rotavirus	1

Norovirus I	3
Norovirus I en II	2
Norovirus II	3
Norovirus PCR	1
Nortriptyline	1
NPM1 mutatie A	1
NPM1 sequentie	1
NRAS	1
Nucleotide-binding protein-like protein deficiency NUBPL #613621	1
Nucleotiden	1
Olanzapine	1
Oligosacchariden	4
onderdelen van de semenanalyse	1
Orgaanspecifieke antistoffen mbv indirecte immunofluorescentietechniek	1
organische zuren	5
Orootzuur	1
Oxaalzuur (urine)	2
Oxaalzuur, Glycerinezuur en Glycolzuur in urine	1
Oxaalzuur, glycinezuur, glyoxylzuur	1
Oxcarbazepine	1
Parainfluenza virus 1	3
Parainfluenza virus 1-4	2
Parainfluenza virus 2	3
Parainfluenza virus 3	3
Parainfluenza virus 4	2
Parainfluenza virus PCR	1
Parasitologische PCR diagnostiek	1
Parechovirus	7
Parechovirus PCR	2
Paroxetine	1
Parvovirus B19	1
Parvovirus QPCR	1
Pathogenen / infectieziekten mbv Real time PCR	1
PBGD	1
PCP (Pneumocystis pneumonia)	1
PCP PCR	1
PCR amplificatie en sequentieanalyse van het ACTA1- gen	1
PCR amplificatie en sequentie-analyse van het COL4A3- gen	1
PCR amplificatie en sequentie-analyse van het COL4A4- gen	1
PCR amplificatie en sequentieanalyse van het COL4A5- gen	1
PCR amplificatie en sequentie-analyse van het DPYD- gen	1
PCR amplificatie en sequentieanalyse van het FPN1-gen	1
PCR amplificatie en sequentieanalyse van het G6PD- gen	1
PCR amplificatie en sequentieanalyse van het HAMP-	1

gen	
PCR amplificatie en sequentieanalyse van het HFE-gen	1
PCR amplificatie en sequentieanalyse van het HJV-gen	1
PCR amplificatie en sequentie-analyse van het ITPA-gen	1
PCR amplificatie en sequentie-analyse van het PAH-gen	1
PCR amplificatie en sequentieanalyse van het PKLR-gen	1
PCR amplificatie en sequentieanalyse van het SCRAP-gen	1
PCR amplificatie en sequentieanalyse van het SLC26A2-gen	1
PCR amplificatie en sequentieanalyse van het TFR2-gen	1
PCR amplificatie en sequentieanalyse van het TPH1-gen	1
PCR amplificatie en sequentieanalyse van het TPH2-gen	1
PCR amplificatie en sequentieanalyse van het TPMT gen	1
PCR amplificatie voor Azoospermie-oligozoospermie	1
PCR: bacteriologie, parasitologie, virologie bacteriologische determinaties	1
PDV	1
PER	1
PGD-Array	1
PGD-FISH	1
Phenylalanine en Tyrosine (PKU)	2
Phenylalanyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial FARS2 *611592	1
Phenylalanyl-tRNA synthetase, alpha subunit FARSA *602918	1
Phenylalanyl-tRNA synthetase, beta subunit FARSB *609690	1
Phosphofruktokinase, muscle type / Glycogen storage disease type VII (Tauri) PFKM #232800	1
Phosphoglycerate dehydrogenase deficiency PHGDH #601815	1
Phosphoserine aminotransferase 1 PSAT1 #610936	1
Phosphoserine phosphatase deficiency PSPH #614023	1
Pichia guillermondii	1
PIK3CA	1
Pipecolinezuur	4
Plantensterolen	1
Plesiomonas shigelloides	1
PML-RAR alpha #945	1
Pneumocystis jiroveci PCR	1
Pneumocystis jiroveci	3
Pneumocystis jiroveci PCR	1
Polymorfismen diverse met DNA-PCR methodes	1
Polyolen	1
Porfyries	1
Porphobilinogeen	1
PRA	2
Precipiterende antistoffen	1
Prolyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial PARS2 *612036	1

Proteus mirabilis	1
Proteus vulgaris	1
Protrombine genmutatie (methode: PCR)	1
Pseudomonas aeruginosa	1
Pseudouitbraken (DiversiLab)	1
Pterines	3
Purine nucleoside fosforylase	1
purines en pyrimidines	4
PVL	2
Pyridoxamine 5'-phosphate oxidase deficiency PNPO #610090	1
Pyridoxine dependent epilepsy / Antiquitin deficiency (ATQ) ALDH7A1 #266100	1
Pyrimidine 5'-nucleotidase I en II	1
Pyruvaat (methode: colorimetrie)	1
Pyruvaat kinase	1
Q-BCR-ABL (Major bp)	1
Q-bcr-abl (minor bp)	1
Quinoid dihydropteridine reductase (DHPR)	4
Quinoid dihydropteridine reductase deficiency QDPR #261630	1
Reducerende stoffen in urine (methode: colorimetrie)	1
Resistentiebepaling OXA-48, VIMM, MRSA, IMP PCR	1
Respiratoir pakket: Influenza A/B, enterovirus, Adenovirus, Rhinovirus, RSV, hMPV, PIV1-4, Parechovirus, coronavirus, Bocavirus	1
Respiratoir syncytieel virus	2
Respiratoir syncytieel virus A	1
Respiratoir syncytieel virus A en B	2
Respiratoir syncytieel virus B	1
Respiratoir syncytieel virus PCR	1
Reverse T3	2
Rhinovirus	5
Ribose 5-fosfaat isomerase deficiency RPIA #608611	1
Ribose-5-fosfaat isomerase (RPI)	1
Rotavirus	3
Rubellavirus	1
RUNX1-mutatie	1
S-adenosylhomocysteine hydrolase (SAHH) deficiency, Hypermethioninemia due to AHCY #613752	1
Salmonella	4
Salmonella PCR	1
Salmonella spp	2
Salmonella/Shigella/Campylobacter/Yerhinia	1
SAM en SAH (S-adenosylmethionine en S-adenosylhomocysteine)	1
Sapovirus	2
Sarcoptes scabiei	1
SCC typering	1
Schistosoma PCR	1
Schistosoma serologie	1
Sertraline	1

Seryl-tRNA synthetase 2, mitochondrial SARS2 *612804	1
Seryl-tRNA synthetase SARS *607529	1
shigatoxigenic E. coli	1
Shigella	2
Shigella / enteroinvasieve Escherichia coli	1
Shigella PCR	1
Shigella sp	1
Shigella spp / enteroinvasieve Escherichia coli	2
Siaalzuur (neuraminezuur)	1
Siaalzuur (totaal, vrij en geconjugerd)	2
Siaalzuur, totaal en vrij	1
Sialotransferrine (isoelectrische focussing)	1
Sirolimus	1
SOA: Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis LGV, Neisseria gonorrhoeae confirmatie	1
Sodium-Dependent Citrate transporter, member 5 (SLC13A5) deficiency SLC13A5 615905	1
Solute carrier family 34 (sodium phosphate cotransporter), member 3 (SLC34A3) deficiency SLC34A3 241530	1
Spa typering	1
Spermine synthase deficiency (Snyder-Robinson) SMS #309583	1
Sphingotriaocylceramide	1
Staphylococcon PVL	1
Staphylococcon toxine	1
Staphylococcon toxine EftA	1
Staphylococcon toxine EftB	1
Staphylococcon toxine SEA	1
Staphylococcon toxine SEB	1
Staphylococcon toxine SEC	1
Staphylococcon toxine SEE	1
Staphylococcon toxine TSST	1
Staphylococcus aureus coagulase gen	1
Staphylococcus aureus Martineau gen	1
Staphylococcus aureus nuclease gen	1
Staphylococcus saprophyticus	1
STEC	4
STEC PCR	1
STIP tox-screening	1
Streptococcus (pseudo)pneumoniae	1
Streptococcus agalactiae	1
Streptococcus pneumoniae	1
Strongyloides serologie	1
Strongyloides stercoralis	1
Strongyloides stercoralis PCR	1
Stx-1	2
Stx-2	2
Succinaat semialdehyde dehydrogenase (SSADH)	1
Succinate semialdehyde dehydrogenase (SSADH)	1

deficiency ALDH5A1 #271980	
Succinylaceton	3
Suikeralcoholen en suikers	1
Suikers	1
Sulfatase modifying factor 1 deficiency / Multiple sulfatase deficiency SUMF1 #272200	1
Sulfite oxidase (SUOX) deficiency SUOX 272300	1
T3 (tri-joodthyronine)	2
T4 (tetra-joodthyronine, thyroxine)	2
Tacrolimus	1
Tacrolimus blspot	1
TDM (Therapeutic Drug Monitoring)	1
Testosteron	2
Testosteron (serum en speeksel)	1
Tg antistoffen	2
Thiamine metabolism dysfunction syndrome 2 (thiamine transporter deficiency) SLC19A3 #607483	1
Thiopurine S-Methyltransferase	1
Threonyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial TARS2 *612805	1
Threonyl-tRNA synthetase TARS *187790	1
Threonyl-tRNA synthetase-like 2 TARSL2	1
Thymidine fosforylase	1
Toxoplasma	1
Toxoplasma gondii	1
Toxoplasma PCR	1
TP53 mutatie (exon 2 t/m 12)	1
TPMT 238	1
TPMT 460	1
TPMT 719	1
Transaldolase (TALDO)	1
Transaldolase deficiency TALDO1 #606003	1
Transdifferentiatie van fibroblasten in myotubes t.b.v. RNA analyse genen met spier-speciekespecifieke genexpressie	1
Transferrine glycosylering	2
Transferrines	1
Transketolase deficiency (TKT, only research) TKT *606781	1
Transketolase deficiency op DNA TKT	1
Translocatiedetectie met behulp van RT-PCR	1
Trastuzumab spiegel ELISA	1
Treponema pallidum	1
Treponema pallidum PCR	1
Trichomonas vaginalis	5
Trichomonas vaginalis PCR	2
Trichophyton species	1
Tricyclische antidepressiva	1
Trimethoprim	1
Triosephosphate isomerase deficiency TPI1 190450	1
Tropheryma whipplei	1
Tryptophanyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial WARS2	1

*604733	
Tryptophanyl-tRNA synthetase WARS *191050	1
Tuberculose	1
Tyrosyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial YARS2 *610957	1
Tyrosyl-tRNA synthetase YARS *603623	1
UGT1A1	1
Uniparentale Disomie voor chromosomen 7, 14, 15 en 16	1
Ureaplasma parvum en urealyticum	1
Ureaplasma spp	1
Valyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial VARS2 *612802	1
Valyl-tRNA synthetase VARS *192150	1
VanA	1
VanB	1
Vanco resistentie	1
Vancomycine resistentie Enterococci PCR	1
Vancomycine resistentie Enterococci vanA	1
Vancomycine resistentie Enterococci vanB	1
Vancomycine resistentie PCR (VanA en VanB)	1
Varicella zoster virus	6
Varicella zoster virus PCR	2
Varicella zoster virus QPCR	1
Venlafaxine	1
Vet in faeces	1
VIM	1
Viraal luchtweg pakket: Influenza A, influenza B, RS, Rhinovirus	1
Virale PCR diagnosotiek, uitgezonderd HIV, HBV, HCV	1
Vit B1 Vit B6 (aangepaste chromatografische technieken)	1
Vitamine A, E, β -caroteen	1
Vitamine B1	2
Vitamine B6	2
Vitamine Bb1, Bb6, Bb2	1
Vitamine C (methode: HPLC)	1
Vitamine E (methode: HPLC)	1
VLCFA (Very Long Chain Fatty Acids), Pristaanzuur en Fytaanzuur	1
VLCFA (zeer lange keten vetzuren)	3
VMA	1
VMA/HVA/5-HIAA	1
Von Willebrand factor antigeen	1
Von Willebrand factor propeptide	1
WES	1
WT1-expressie	1
Yersinia	1
Yersinia enterocolitica	5
Yersinia enterocolitica PCR	1
Yersinia pestis	1
Zink (methode: AAS)	1

Zure alfa-glucosidase activiteit (ziekte van Pompe)	2
Zweettest (methode: geleidbaarheidsmeting)	1
α -galactosidase-A-activiteit (ziekte van Fabry)	2
α -L-iduronidase activiteit (MPS1)	2
β -Hexosamidase (ziekte van Sandhoff)	2
β -Hexosamidase A (ziekte van Tay-Sachs)	2
β -Mannosidose	2
δ -aminolevulinaat-dehydratase-activiteit	4
	<i>1214</i>

Bijlage 4 Overzicht van extern ontwikkelde in-huis IVD's

Bepaling	Aantal keren genoemd
Adeno	1
Adenovirus 40/41	1
Adenovirus generiek	2
Adenovirus PCR	1
Adenovirus type F	1
Aspergillus fumigatus	1
Aspergillus spp	1
Astrovirus	1
Atypische Mycobacterien	2
Bartonella henselae	2
Bartonella henselae PCR	1
BCR/ABL	1
Blastocystis	1
Bocavirus	1
Bord. Parapertussis	2
Bord. Pertussis	2
Bordetella PCR	2
Bordetella species	1
Borrelia burgdorferi sl	1
BRAF	1
Campylobacter	2
Campylobacter coli	2
Campylobacter jejuni	2
Campylobacter PCR	1
Campylobacter species	1
Carbapenemases	1
Chlamydia pneumoniae	1
Chlamydia psittaci	1
Chlamydia psittaci PCR	1
Chlamydia trachomatis	1
Chlamydia trachomatis LGV type typering	1
Chlamydophila psittaci	2
Chlamydophila psittaci PCR	1
Chlamydophila pneumonia	1
Clostridium difficile	1
Clostridium difficile (tcdA/tcdB)	1
Clostridium difficile (tox)	1
Clostridium difficile delta 119	1
Clostridium difficile PCR	1
Clostridium difficile toxine C gen	1
CMV	1
CMV PCR	1
Corona 229E	1
Corona NL63	2
Corona OC43	2

Coronavirus E223	1
Coxiella burnetii	1
Coxiella burnetii PCR	1
Cryptosporidium parvum/hominis PCR	2
Cryptosporidium parvum	1
Cryptosporidium parvum/hominis	2
CTX-M	1
Cyclospora PCR	1
Cytomegalovirus kwantitatief	1
Dermatofieten PCR.	1
Dermatofyten	2
Dientamoeba fragilis	1
Dientamoeba fragilis PCR	1
Dientamoeba fragilis Para-PCR	1
DPD exon 14	1
EGFR	1
Entamoeba histolytica	3
Entamoeba histolytica PCR	1
Entamoeba histolytica Para-PCR	1
Enteroggregatieve E. coli	1
Enterohemorragic E. coli	1
Enteropathogenic E. coli	1
Enterotoxigenic E. coli	1
Enterovirus	6
Enterovirus PCR (TaqMan)	1
Epstein-Barrvirus kwantitatief	1
Eubacteriele identificatie: 16S sequencing	1
Factor II en V en HLA B27 PCR	1
Factor II-Leiden	1
Factor V-Leiden	1
Feces PCR bacterieel en parasitair	1
Fungal 18S	1
Giardia lamblia	3
Giardia lamblia Para-PCR	1
Giardia lamblia PCR	1
HCV	1
HCV genotypering	1
HCV genotypering (sequentie analyse)	1
Herpes simplex virus PCR	1
Herpes simplex virus I	2
Herpes simplex virus II	2
Herpes simplexvirus	1
Herpes simplexvirus typering	1
HFE Cys282Tyr	1
HFE His63Asp	1
HIV	1
HIV resistentie (sequentie analyse)	1
HLA-B27	1
hMPV	2
Hormonen (RIA)	1
Hormoonbepalingen	1
HSV PCR	2

HSV-I	2
HSV-II	2
Humaan Metapneumovirus	2
Humaan Rhinovirus	1
Influenza A virus	6
Influenza A/B PCR (TaqMan)	1
Influenza B virus	5
JAK2	1
KRAS	1
Legionella non-pneumophila	1
Legionella pneumophila	2
Legionella pneumophila MIP	1
Legionella species PCR	1
Mazelen	1
Medicijnspiegels (HPLC of LC-MS)	1
Metapneumovirus PCR	1
Methylmalozuur	1
MLST	1
MRSA	1
MRSA / mecA / mecC	1
MRSA screening (TaqMan PCR)	1
MSI	1
MTB	1
Mycobacterium sp.	1
Mycobacterium tuberculosis complex PCR	1
Mycobacterium tuberculosis complex	1
Mycoplasma genitalium	1
Mycoplasma genitalium PCR	1
Mycoplasma pneumonia	2
Mycoplasma pneumonia PCR	2
Mycoplasma tuberculosis	1
Neisseria gonorrhoea	1
Non-tuberculous mycobacterien	1
Norovirus	1
Norovirus I en II	3
Norovirus I en II	3
Norovirus PCR	1
NRAS	1
Parainfluenza PCR	1
Parainfluenzavirus 1 t/m 4	3
Parechovirus	6
Parechovirus PCR	1
PBGD	1
PDV	1
Phocine herpesvirus	1
PIK3CA	1
PIV-1	1
PIV-2	1
PIV-3	1
PIV-4	1
Pneumocystis jirovecii	2
Pneumocystis jirovecii PCR	1

PVL	1
Rhinovirus	3
Rotavirus	2
RSV	1
RSV A en B	1
RSV PCR	1
Rubella	1
Salmonella	4
Salmonella enterica	1
Salmonella PCR	1
Sapovirus	1
Sarcoptes scabiei	2
Shigatoxigenic E. coli	1
Shigella	2
Shigella PCR	1
Shigella spp / enteroinvasive E. coli	3
Staphylococcon PVL	1
Staphylococcus aureus Martineau gen	1
STEC	3
STEC PCR	1
STIP toxicologische screening	1
Streptococcon spp.	1
Streptococcus pneumonia	2
STX1 Shigatoxine 1	1
STX2 Shigatoxine 2	1
TPMT 238	1
TPMT 460	1
TPMT 719	1
Trichomonas vaginalis	4
Trichomonas vaginalis PCR	2
UGT1A1	1
Vaginose PCR	1
Vancomycine resistente enterokokken PCR	1
Varicella zoster virus	3
Varicella zoster virus PCR	1
Vitamine B1, B6, B2	1
VRE-vanA	1
VRE-vanB	1
VZV	2
VZV PCR	1
Yersinia	1
Yersinia enterocolitica	4
Yersinia enterocolitica PCR	1
Zware metalen (ICP-MS)	1
	271

Bijlage 5 Informatie van de fabrikant over de prestatie van de IVD

De IVD-directive [3] stelt dat de fabrikant de volgende informatie over de IVD beschikbaar moet hebben:

- Annex I; A3. The devices must be designed and manufactured in such a way that they are suitable for the purposes referred to in Article 1(2)(b), as specified by the manufacturer, taking account of the generally acknowledged state of the art. They must achieve the performances, in particular, where appropriate, in terms of analytical sensitivity, diagnostic sensitivity, analytical specificity, diagnostic specificity, accuracy, repeatability, reproducibility, including control of known relevant interference, and limits of detection, stated by the manufacturer. The traceability of values assigned to calibrators and/or control materials must be assured through available reference measurement procedures and/or available reference materials of a higher order.
- Annex I; B1.1. The devices must be designed and manufactured in such a way as to achieve the characteristics and performances referred to in section A on the 'General requirements'. Particular attention must be paid to the possibility of impairment of analytical performance due to incompatibility between the materials used and the specimens (such as biological tissues, cells, body fluids and micro-organisms) intended to be used with the device, taking account of its intended purpose.
- Annex I: B8.7. Where appropriate, the instructions for use must contain the following particulars:
 - (b) composition of the reagent product by nature and amount or concentration of the active ingredient(s) of the reagent(s) or kit as well as a statement, where appropriate, that the device contains other ingredients which might influence the measurement;
 - (h) the measurement procedure to be followed with the device including as appropriate:
 - the principle of the method,
 - the specific analytical performance characteristics (e.g. sensitivity, specificity, accuracy, repeatability, reproducibility, limits of detection and measurement range, including information needed for the control of known relevant interferences), limitations of the method and information about the use of available reference measurement procedures and materials by the user,
 - (j) measures to be taken in the event of changes in the analytical performance of the device;
 - (k) information appropriate to users on:
 - internal quality control including specific validation procedures,
 - the traceability of the calibration of the device;

(l) the reference intervals for the quantities being determined, including a description of the appropriate reference population;
(n) all the information needed to verify whether the device is properly installed and can operate correctly and safely, plus details of the nature and frequency of the maintenance and calibration needed to ensure that the device operates properly and safely; information about safe waste disposal;

- Annex III; 3. 'technical documentation' (die de fabrikant in dossier moet hebben):
 - adequate performance evaluation data showing the performances claimed by the manufacturer and supported by a reference measurement system (when available), with information on the reference methods, the reference materials, the known reference values, the accuracy and measurement units used; such data should originate from studies in a clinical or other appropriate environment or result from relevant biographical (sic) references.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag