

CAT Critically Appraised Topic

Autoverification in the routine hematology and chemistry laboratory using “VALAB” software”

Author: ASO PhD Bas Calcoen

Supervisor: dr. Delphine Labaere

Search/methodology verified by: dr. Delphine Labaere

Date: 29 oktober 2024

CLINICAL BOTTOM LINE

Door de technologische vooruitgang en toegenomen standaardisatie is het aantal fouten gerelateerd aan de analytische fase sterk gereduceerd. Desondanks is er nog tot 30% van de fouten binnen het totale testproces te wijten aan de post-analytische fase. Het autorisatieproces is een cruciaal element binnen deze fase, maar is erg tijdrovend en subjectief aangezien dit uitgevoerd wordt door de klinisch bioloog die alle testresultaten visueel evalueert naar zowel analytische als klinische waarschijnlijkheid. Een mogelijke oplossing om dit proces te verbeteren is het implementeren van autoverificatie software. Zo'n systeem zal op basis van geprogrammeerde regels testresultaten ofwel automatisch autoriseren of tegenhouden waardoor alleen deze laatste nog moeten worden nagezien.

Sinds november 2023 zijn het AZ Damiaan en AZ Serruys ziekenhuis gefusioneerd tot AZ Oostende. Deze fusie heeft als gevolg gehad dat het aantal manueel te autoriseren orders met ongeveer 30% is toegenomen. Dit zorgde voor een toename in werkdruk en de vrees dat, omwille van tijdsgebrek, het nazicht minder kritisch zou verlopen. Als oplossing is er daarom besloten geweest om het autoverificatie-systeem “VALAB” te implementeren. Deze CAT beschrijft het implementatieproces en de initiële validatie van “VALAB” in het laboratorium. Na het succesvol programmeren van de autoverificatie regels in “VALAB” en na alle te autoriseren parameters te koppelen in het LIS, werd in de “consultative mode” de afwijkende interpretatie van testresultaten door “VALAB” in detail opgevolgd en geanalyseerd. Op basis van deze bevindingen werden de regels in “VALAB” verder geoptimaliseerd en kon dit finaal in routine genomen worden, mits nauwkeurige verdere opvolging.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

I. Introductie – het totale testproces

Bij het stellen van een klinische diagnose wordt dit in ongeveer een derde van de casuïstiek deels gebaseerd op testresultaten bekomen op klinische stalen afgenomen van de patiënt. Het proces lopende van aanvraag tot en met rapportage aan de clinicus wordt ook wel samengevat onder de algemene term “totaal testproces” en kan onderverdeeld worden in **drie verschillende fasen**: (1) de pre-analytische –, (2) de analytische – en (3) de post-analytische fase (**Bijlage 1**). [1, 2, 3, 4] In alle fasen bestaat er een reëel risico op het voorkomen van fouten die mogelijk kunnen leiden tot een foutieve inschatting door de clinicus, met als gevolg dat de patiëntveiligheid in het gedrang kan komen. Uit de literatuur is echter gebleken dat tot 73.0% van deze fouten te voorkomen zijn, waardoor een continue waakzaamheid met als doel deze fouten te voorkomen en/of ontdekken één van de cruciale taken is van de klinisch bioloog. Een excellent overzicht gepubliceerd door Mrazek et al. beschrijft dat slechts 13.3-15.0% van alle fouten in het totale testproces gerelateerd is aan de analytische fase, terwijl het aantal fouten veel hoger is voor de pre-analyse en post-analyse met waarden schommelend tussen respectievelijk 61.9 – 68.2% en 18.5-23.1%. [2] Het verschil in deze cijfers valt gedeeltelijk te verklaren door de continue technologische innovatie en toenemende standaardisatie binnen het laboratorium, waardoor er vooral een progressieve afname beschreven is van de analytische onzekerheid en daaraan gelinkt de hoeveelheid fouten binnen de analytische fase. Door het grote percentage aan fouten is er de afgelopen decennia een toegenomen aandacht en investering geweest naar het identificeren en optimaliseren van de zwakke elementen binnen het pre-analytisch proces. Deze investeringen zijn echter heel wat minder prominent voor de **post-analytische fase** ondanks het feit dat deze fase **ongeveer 25% van het totale testproces** inneemt. [1, 4]

2. De post-analytische fase – definitie en structuur

Puur beschrijvend omvat de post-analytische fase alle genomen acties nadat de concentratie en/of activiteit van een klinische parameter gekend is, hetzij (semi)-automatisch gemeten via een gevalideerd meettoestel of na manuele bepaling uitgevoerd door een bekwaam medisch laboratorium technoloog (MLT). [3] De post-analytische fase kan verder worden ingedeeld in twee overheersende processen: (1) een post-analytisch proces binnen het laboratorium en (2) een post-analytisch proces buiten het laboratorium. [1] In de literatuur wordt soms ook wel de term post-post-analytische fase gebruikt om naar dit laatste proces te verwijzen waarin alle (klinische) beslissingen die genomen zijn door de aanvragende arts op basis van de gerapporteerde laboresultaten geïncorporeerd zitten. [5] De post-post-analytische fase wordt echter niet geïncorporeerd in de beschrijving in de **ISO 15189:2022** waarbij de post-analytische fase gedefinieerd wordt als “alle processen, inclusief het nazicht, formatteren, rapporteren en weerhouden van de bekomen testresultaten naast het weerhouden en stockeren van al het klinisch (afgenomen) materiaal en – afval”. [6] Omdat de **focus** van deze CAT ligt bij het **post-analytisch proces binnen het laboratorium** zelf, zal er daarom niet dieper ingegaan worden op deze post-post analytische fase.

In een review gepubliceerd door Krleza et al. werd het post-analytisch proces binnen het laboratorium nog eens **verder onderverdeeld in acht luiken** waarbij het doel was om aanbevelingen te formuleren om het volledige proces te vereenvoudigen en verder te harmoniseren. Deze acht luiken zijn: **(1) evaluatie van testresultaten, (2) beslissing om (individuele) testresultaten vrij te geven (“technische validatie en autorisatie”), (3) voorbereiding van het laboratoriumrapport, (4) vrijgave van het laboratoriumrapport of order (“klinische autorisatie of verificatie”), (5) communicatie van testresultaten naar de aanvragende arts, (6) stockage en/of verwijderen van het klinisch staal, (7) archiveren van documentatie en (8) post-analytische kwaliteitsindicatoren.** [1] Deze CAT omvat elementen overheen de eerste vier luiken, waarbij de focus voornamelijk ligt binnen het tweede en vierde luik.

3. Autorisatie – principe, tekortkomingen en automatisatie

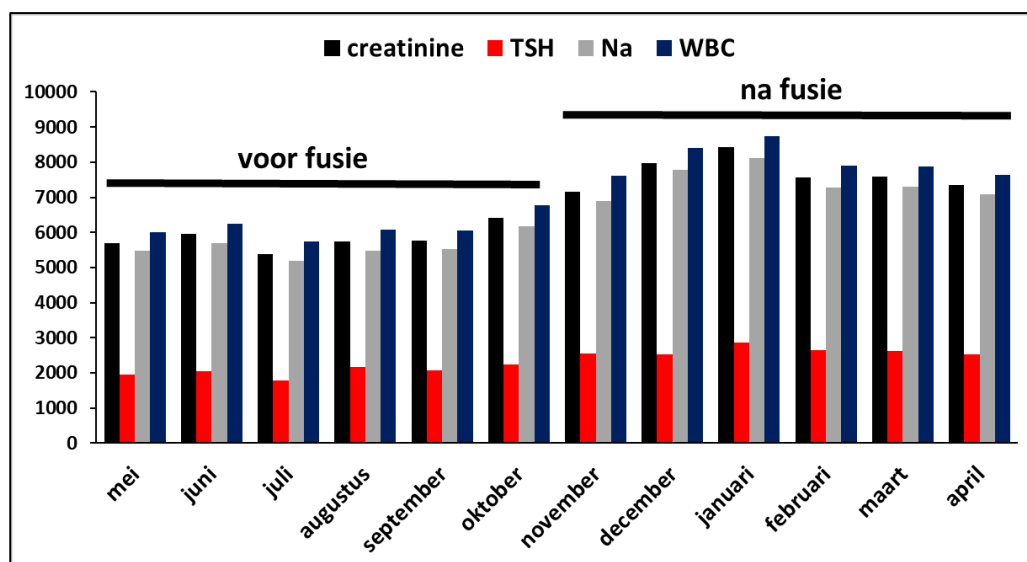
Vooraleer testresultaten beschikbaar kunnen gesteld worden via een raadpleegbaar **“laboratoriumrapport”** is er een **aanvraag (“order”)** met verschillende labotesten nodig door de clinicus, waarmee het totale testproces wordt geïnitieerd. [1, 3, 4] De aangevraagde labotesten worden vervolgens bepaald in het klinisch laboratorium. Indien er geen technische problemen zijn, worden er testresultaten gegenereerd en, al of niet via *middleware*, gestuurd naar het **Laboratorium Informatica Systeem (LIS)**. [1, 4, 7] Deze testresultaten worden vervolgens, indien voldaan aan bepaalde regels, automatisch geconfirmeerd of, indien niet voldaan, komen deze op een confirmatielijst terecht in het LIS. De MLT kijkt deze confirmatielijst grondig na en beoordeelt op basis van, onder andere, informatie over het staal en over de interne kwaliteitscontrole (iQC), of de gemeten testresultaten betrouwbaar zijn vooraleer deze manueel te confirmeren. Deze eerste controle van laboresultaten wordt ook wel aangeduid met de term **“technische validatie of confirmatie”**. [1, 4, 6] Wanneer geconfirmeerd, komen de laboresultaten terecht in een autorisatielijst in het LIS. Deze lijst wordt grondig geëvalueerd door de klinisch bioloog, waarbij er voor de tweede keer gekeken wordt naar de technische waarschijnlijkheid van de individuele laboresultaten op zich (**“technische autorisatie”**). [1, 3, 4, 6, 7] Daarnaast wordt ook gekeken naar de klinische waarschijnlijkheid van zowel deze individuele testresultaten alsook van de onderlinge verhouding tussen deze laboresultaten overheen het volledige order. Indien klinisch waarschijnlijk, zal de klinisch bioloog de laboresultaten of het volledige order autoriseren. Deze finale controle wordt ook wel **“klinische autorisatie of verificatie”** genoemd. [7] Alhoewel geconfirmeerde laboresultaten zichtbaar zijn via het “laboratoriumrapport”, zijn **alleen geautoriseerde laboresultaten te beschouwen als finaal**, waardoor er bij geconfirmeerde laboresultaten altijd een opmerking van *“voorlopig resultaat”* toegevoegd wordt op het rapport. [3]

Het autoriseren van laboresultaten en/of orders is één van de belangrijkste taken van de klinisch bioloog en is een belangrijke kwaliteitsparameter van het post-analytisch proces. Toch zijn er enkele belangrijke nadelen verbonden aan deze taak. Gezien het een manuele beoordeling betreft, is het autoriseren **tijdrovend** en **sterk onderhevig aan subjectiviteit**. Deze tijdsfactor wordt uitgesproken indien het aantal laboresultaten en/of orders toeneemt (**“hoge werkdruk”**), waarbij het risico op het missen van aberrante laboresultaten, puur omwille van hoeveelheid en/of gebrek aan voldoende tijd, zal toenemen. [1, 4, 7, 8] Door de hernieuwde belangstelling voor de post-analytische fase is er in de afgelopen decennia heel wat geïnvesteerd om een toegenomen standaardisatie en reproduceerbaarheid te introduceren in het autorisatieproces. Naast *evidence-based guidelines* is de opkomst van **autoverificatie software systemen, al of niet gebaseerd op artificiële intelligentie (AI)** een belangrijk

element om bovengenoemde doelen te realiseren. [1, 8, 9, 10] Kort samengevat zal zo'n (AI-gebaseerd) software systeem (bi-directioneel) communiceren met het LIS, waarbij geconfirmeerde laboresultaten per order via een vooraf geprogrammeerde set van objectieve en traceerbare regels in de software een interpretatielabel ("**flag**") toegekend krijgen. Afhankelijk van welke *flag* zullen de beoordeelde laboresultaten **wel of niet automatisch geautoriseerd** worden. Laboresultaten die niet automatisch geautoriseerd worden omwille van een bepaalde *flag* zullen samen met deze *flag* blijven staan op de autorisatielijst in het LIS zodat deze nog manueel moeten worden nagezien door de klinisch bioloog. Op deze manier kan de klinisch bioloog zich beter focussen op de laboresultaten en/of orders die echt aberrant zijn en kan het **manueel autorisatieproces efficiënter** verlopen. [1, 4, 7, 8, 9]

4. Huidige situatie en vraagstelling

In november 2023 werden, na een urgente voorbereidingsperiode, ziekenhuizen AZ Damiaan en AZ Serruys gefusioneerd tot één ziekenhuis met als naam **AZ Oostende**. Het klinisch laboratorium onderging ook een grote reorganisatie waarbij besloten werd om te werken met een centraal laboratorium gelokaliseerd in site Damiaan en een kleiner satelliet laboratorium gelokaliseerd in site Serruys. Beide laboratoria werken met hetzelfde LIS namelijk Glims (Clinisys, Gent). Alhoewel er na de fusie verschillende confirmatielijsten per laboratorium werden gecreëerd, werden de originele autorisatielijsten van AZ Damiaan bewaard. Sinds de fusie bevatten de **autorisatielijsten** daardoor dus **zowel de laboresultaten/orders** afkomstig van het centraal laboratorium in **site Damiaan**, alsook die van het satelliet laboratorium in **site Serruys**.



Figuur 1. Visuele voorstelling van het aantal testaanvragen tussen de periode lopende van mei 2023 tot en met april 2024. De fusie is gestart sinds november 2023. Afkortingen: Na = natrium, TSH = thyroïd stimulerend hormoon, WBC = witte bloedcellen.

Figuur 1 geeft voor vier frequent aangevraagde hemato-scheikunde parameters (creatinine, TSH, natrium en witte bloedcellen) het aantal aanvragen per maand weer tussen de periode lopende van mei 2023 tot en met april 2024. Er is een duidelijke stijging te zien in het aantal aanvragen van deze vier parameters sinds de fusie. Meer specifiek is er een significant geschat verschil in het aantal aanvragen voor creatinine, TSH, natrium en witte bloedcellen van respectievelijk 1854 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 1332-2376; $p < 0.0001$), 578 (95% BI: 391-766; $p < 0.0001$), 1817 (95% BI: 1305-2327; $p < 0.0001$) en 1885 (95% BI: 1370-2400; $p < 0.0001$). Gemiddeld genomen kan de relatieve toename in aantal aanvragen op basis van deze data geschat worden op $30.83\% \pm 1.85\%$ ($p < 0.0001$).

Sinds de fusie is het aantal **te autoriseren laboresultaten/orders met ongeveer 30% gestegen**. Aangezien er voor de fusie dagelijks ongeveer 3-4u werd besteed aan het autoriseren, heeft de fusie ertoe geleid dat er per dag ongeveer 1u langer nodig is om de volledige autorisatielijst te doorlopen. Naast alle andere taken betekent dat een significante toename in werkdruk voor de klinisch bioloog. Daardoor is er een reële angst gegroeid dat er meer fouten zouden kunnen binnensluipen in het autorisatieproces, waardoor de kwaliteit van de post-analytische fase in het gedrang zou kunnen komen. Daarnaast zijn er sinds de fusie meer klinisch biologen betrokken bij het autoriseren van de routine hemato-scheikunde. Dat zorgt voor een toegenomen factor aan subjectiviteit wat kan leiden tot een daling in de reproduceerbaarheid (en dus kwaliteit) van het autorisatieproces. **Omwille van deze vaststellingen werd er getracht om het (manuele) autorisatieproces te optimaliseren door het autoverificatie software systeem "VALAB" te implementeren.** [8]

QUESTION(S)

- 1) *Wat is de wetenschappelijke evidentie om een autoverificatie-systeem toe te passen in het routine klinisch hematologische laboratorium?*
- 2) *Wat zijn de verschillende methodologische stappen die gebruikt werden bij het implementeren van het autoverificatie software systeem "VALAB" in het klinisch laboratorium van AZ Oostende?*

SEARCH TERMS

- 1) **MeSH Database (PubMed): MeSH term:** "Software Validation"; "Automation, Laboratory"; "Clinical Laboratory Information Systems"; "Laboratories, Clinical"
- 2) **Pubmed (Medline; from 1966):** De gebruikte zoekstrategie omvatte 5 zoekqueries die opgesteld werden in de *advanced search* functie van Pubmed ([Bijlage 2](#)).

VRAAG 1: Wat is de wetenschappelijke evidentie om een autoverificatie-systeem toe te passen in het routine klinisch hemato-scheikunde laboratorium?

1. Literatuurstudie – methodologie

Aangezien de implementatie en initiële validatie van een autoverificatie (AV)-systeem heel wat voorbereidend werk betreft, onder andere (1) door het voorzien van een koppeling tussen enerzijds het LIS en anderzijds het AV-systeem en (2) het programmeren en definiëren van AV-regels, werd een literatuurstudie uitgevoerd. Deze studie had als doel om na te gaan welke types AV-systemen er bestaan en om een idee te hebben van welke elementen cruciaal zijn bij het opstellen van AV-regels.

De literatuurstudie werd uitgevoerd via de **advanced search functie van Pubmed**. Er werden **vijf verschillende zoekqueries** opgesteld waarvan de ruwe opbouw terug te vinden is in **Bijlage 2**. Daarna werd de zoekopdracht verfijnd door combinaties te maken van deze zoekqueries. Voor alle hits werden zowel titel als abstract van de hits beoordeeld op relevantie. Indien relevant werd de volledige tekst nagelezen tenzij deze niet beschikbaar was. In dat geval werd alle bruikbare informatie uit de titel en het abstract van de hit geëxtraheerd. Als laatste werd vanuit de bibliografie van de geselecteerde hits gescreend naar extra relevante literatuur via het **snowball principe**.

2. Literatuurstudie – algemene bevindingen

Via bovengenoemde zoekstrategie werden uiteindelijk de titel en abstract van **54 unieke hits** gescreend, waarvan slechts de **minderheid** relevant bleek voor deze literatuurstudie. Na toepassen van het *snowball principe* konden er echter nog enkele interessante artikels/*guidelines* extra worden geïncludeerd. In deze sectie zullen de belangrijkste algemene bevindingen vanuit deze **artikels en guidelines** kort besproken worden terwijl specifieke informatie en literatuur omtrent het “VALAB” expert systeem in een andere sectie zal worden uitgelicht.

2.1. Laboresultaten: van ruwe data tot vrijgave

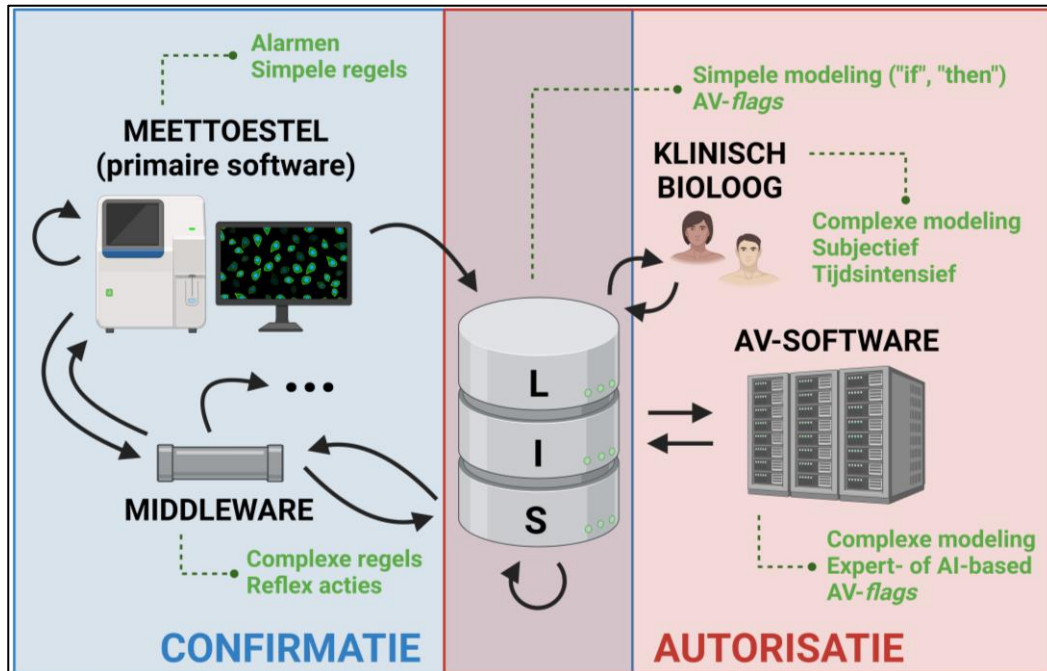
Wanneer er stalen in het klinisch laboratorium aankomen, hetzij manueel gebracht of via de buizenpost, worden deze pas ontvankelijk verklaard wanneer (1) deze een correct gekleefd patiëntenetiket bevatten, (2) er een order is aangemaakt (hetzij digitaal of op papier) voor deze patiënt en (3) dat deze stalen de correcte staalmatrix bevatten en opgevangen zijn in de correcte hoeveelheid en type tubes. Indien ontvankelijk, zullen deze stalen vervolgens een **intern meetproces** doorlopen. [3, 5] Dit proces begint wanneer de stalen, al of niet als aliquot van de moedertube, terechtkomen bij de meettoestellen voor bepaling van de aangevraagde parameters. Nadat het meettoestel de parameters heeft bepaald, zullen de **gemeten (“ruwe”) resultaten** ingeladen worden in de primaire software van het meettoestel. Deze ruwe resultaten worden dan vervolgens manueel of automatisch **doorgestuurd naar het LIS**. [1, 4, 7] Het doorsturen kan enerzijds op een **rechtstreekse wijze** gebeuren vanuit de primaire software of anderzijds op een **indirecte manier** via *middleware* dat als het ware een connectie vormt tussen de primaire software en het LIS. Eénmaal in het LIS kan het proces voor het effectief vrijgeven van deze ruwe laboresultaten worden doorlopen. De **ISO 15189:2022** vermeldt dat het **vrijgeven van resultaten in twee stappen moet gebeuren**. [6] De **eerste vrijgave of “confirmatie”** wordt het best uitgevoerd door de betrokken MLT, waarbij de analytische correctheid van de ruwe individuele laboresultaten wordt nagegaan rekening houdende met specifieke kenmerken van het staal zoals bijvoorbeeld vullingsgraad en *indices*. Deze voorlopige vrijgave wordt dan gevolgd door een **tweede finale vrijgave of “klinische autorisatie”**. Daarbij worden alle laboresultaten van één order op een bredere contextuele wijze geëvalueerd en geïnterpreteerd door de klinisch bioloog. [4, 11, 12] In de literatuur wordt dikwijls ook gebruik gemaakt van de termen “**verificatie**” en “**validatie**”, waarbij deze in de meeste gevallen verwijzen naar de “**klinische autorisatie**”. [7, 13, 14]

2.2. Automatisering bij de verwerking van laboresultaten

In de afgelopen decennia is er een enorme investering geweest in het automatiseren van het laboratoriumgebeuren. **Automatisatie** heeft als doel om een oplossing te bieden aan de *bottlenecks* die ontstaan zijn door het gestegen aantal aan te verwerken stalen. Door deze **bottlenecks te automatiseren** is er niet alleen een **toename in efficiëntie** van de *bottlenecks* op zich omwille van de toegenomen standaardisatie en reproduceerbaarheid, maar

is er eveneens een toename in efficiëntie van de taken uitgevoerd door de MLTs aangezien deze zich meer kunnen focussen op speciale situaties door de verlichting in de werkdruk. [1, 3, 4]

Gezien het tijdrovende en subjectieve karakter van het vrijgeven van laboresultaten, zowel tijdens het confirmeren als autoriseren, valt de efficiëntie nog heel wat te verbeteren door deze processen (deels) te gaan automatiseren. Deze **automatisatie kan op zich toegepast worden op elke stap van het meetproces**. **Figuur 2** geeft schematisch weer welke acties er bestaan of kunnen ondernomen worden om de verschillende stappen van het meetproces te automatiseren.



Figuur 2. Schematische weergave van het meetproces: van generatie tot vrijgave van het resultaat. Na het meten van de gewenste parameter op het meettoestel wordt een resultaat gegenereerd. Dit kan ofwel direct naar het LIS gestuurd worden, ofwel indirect via *middleware*. Op elk van deze stappen of via het LIS kan vervolgens het resultaat manueel of automatisch worden geconfirmeerd. Daarna kan het geconfirmeerde resultaat geautoriseerd en vrijgegeven worden, hetzij manueel door de klinisch bioloog of automatisch via programmatie in LIS of door middel van specifieke AV-software beschikbaar op een aparte server. De pijlen duiden de mogelijke stromingen van het resultaat en/of beslissingsinformatie aan. Afkortingen: AI = artificiële intelligentie, AV = autovalidatie of -verificatie, LIS = laboratorium informatie systeem.

Ten eerste kunnen er **alarmen of regels** worden geprogrammeerd in de primaire software van het meettoestel. Stel dat er bijvoorbeeld geen resultaat kon gegenereerd worden door een technisch probleem of dat het gemeten resultaat buiten de analytische range ligt. In dergelijke situaties kunnen bovengenoemde alarmen of regels ervoor zorgen dat het staal automatisch opnieuw wordt gemeten, al of niet na een automatisch dilutie uitgevoerd door het meettoestel. [1, 4, 7] Een tweede optie is dat er regels of *flags* geprogrammeerd worden in de *middleware* waardoor ook complexere opdrachten automatisch kunnen verlopen zoals het maken van aliquots en het uitvoeren van **reflex testing**. [15, 16] *Reflex testing* houdt in dat op basis van de bekomen resultaten er beslist wordt om additionele testen of procedures uit te voeren. Een voorbeeld is dat bij bepaalde *flags* gebaseerd op de gemeten bloedbeeld resultaten automatisch een opdracht gestuurd wordt vanuit de *middleware* naar het meettoestel om een uitstrijkje te maken van het staal. Het binnentrekken van ruwe laboresultaten in het LIS, hetzij rechtstreeks of via *middleware* kan ook via regels of *flags* deels geautomatiseerd verlopen. In het LIS kunnen er vervolgens (complexe) regels worden geprogrammeerd zodat binnenge trokken ruwe laboresultaten automatisch geconfirmeerd kunnen worden, bijvoorbeeld wanneer deze resultaten binnen de referentierange vallen en er geen opvallende *indices* afwijkingen (vb: heel hoge H-index) zijn. Ondanks dat er meerdere opties mogelijk zijn om ook het autoriseren van geconfirmeerde laboresultaten te automatiseren (“**autoverificatie**” of “**autovalidatie**” (**AV**)), wordt deze stap in heel wat laboratoria nog volledig manueel uitgevoerd. Juist zoals bij het confirmeren van resultaten, kunnen er ook complexere meer contextueel-gebonden AV-regels geprogrammeerd worden in het LIS zodat geconfirmeerde laboresultaten automatisch kunnen geautoriseerd worden (“**LIS-based AV**”). [17, 18] Een alternatieve manier om AV te implementeren is door middel van een gespecialiseerd **AV software systeem** dat op een **bidirectionele wijze kan communiceren met het LIS**. Een AV-systeem trekt geconfirmeerde laboresultaten binnen vanuit het LIS, waarna deze aan een set van (complex geordende) AV-regels worden getoetst. Vervolgens kent het AV-systeem een bepaalde AV-*flag* toe aan elk resultaat en worden deze daarna teruggestuurd

naar het LIS. [8, 19, 20] In het LIS worden deze AV- flags vertaald en, afhankelijk van welke AV-flag, worden de laboresultaten automatisch geautoriseerd. De AV-regels kunnen enerzijds vooraf gedefinieerd zijn door specialisten (“**expert-based AV**”) of anderzijds opgesteld en/of opgebouwd worden vanuit AI (“**AI-based AV**”). [1, 8, 9, 10, 19, 20]

2.3. AV-systemen: *guidelines* en performantie

Wat volgt in deze paragraaf zijn **enkele kernboodschappen** omtrent AV-systemen op basis van de doorgenomen literatuur zonder concrete data/resultaten op te sommen. Een eerste bevinding is dat er al meerdere artikels gepubliceerd zijn over alle bovengenoemde AV-systemen. In de overgrote **meerderheid** ging het echter om **expert-based AV-systemen** die ontstaan zijn uit **regels** gebaseerd op de lokaal toegekende paniekwaarden of kritische limieten die veelal geprogrammeerd werden in het **LIS** of, hetzij in mindere mate, geïmplementeerd werden in een aangekocht expert software systeem. Een relatief recente publicatie van Brown et al. benadrukt het belang van een (bidirectionele) **link tussen het LIS** en elektronisch medisch dossier (**EMD**) bij een performante en kwaliteitsvolle beoordeling door een AV-systeem. Inderdaad, voor orders met (sterk) afwijkende laboresultaten is het dikwijls nog noodzakelijk om manueel extra relevante **contextuele informatie** (vb: medicatie, medische voorgeschiedenis of acuut probleem) op te zoeken in het EMD van de patiënt doordat er geen contextuele informatie is meegegeven op het order door de aanvragende arts. Door middel van een link tussen het LIS en EMD kan al deze contextuele informatie automatisch worden gebruikt door het AV-systeem tijdens het beoordelen. Een andere mogelijkheid om de interpretatie van laboresultaten te standaardiseren/optimaliseren is het toepassen van zogenaamde “**clinical decision support tools**” (CDSS). CDSS is een software-tool die een directe hulp kan bieden bij het maken van klinische beslissingen via het genereren van een gestandaardiseerde aanbeveling door de beschikbare gegevens (vb: symptomatologie, klinisch onderzoek en laboresultaten) van de patiënt in kwestie te testen aan vooraf gedefinieerde klinische syndromen. [4]

Er zijn meerdere **guidelines** en/of “**takkenboom**” **algoritmes** ter beschikking die naar eigen voorkeuren kunnen gebruikt worden tijdens het implementeren en/of valideren van een AV-systeem. [21, 22, 23] Zo is er in 2006 een eerste **CLSI-document** verschenen omtrent autovalidatie (AUTO-10A). [14] Dat document is in 2019 herwerkt en aangevuld geweest tot een tweede versie met als naam **AUTO-15**. [13] Ondanks deze nieuwe herwerkte versie blijft een **gebrek aan** concrete elementen voor **standaardisatie** een punt van kritiek door verschillende onderzoekers. Daarnaast bieden bedrijven die licenties voor expert systemen verkopen eveneens **persoonlijke ondersteuning** tijdens de implementatie en/of validatie via regelmatige opvolging door gespecialiseerde vertegenwoordigers. Zo is het mogelijk dat bovengenoemde processen conform een **accreditatie-label** (vb: ISO 15189) verlopen wanneer zo'n label is toegekend aan het bedrijf voor deze expert systemen en de bijhorende opvolging. [6] Onafhankelijk van welke *guideline* en/of algoritme wordt toegepast is het nodig om de gekozen AV-criteria en/of AV-regels **te programmeren in functie van de eigen referentiewaarden** aangezien elk laboratorium een verschillende populatie heeft. De AV-criteria en/of AV-regels zijn dan **individueel te bepalen** en kunnen gebaseerd zijn op (1) *flags* van het meettoestel, (2) “*moving averages*”, (3) iQC resultaten, (4) serum indices, (5) paniekwaarden, (6) *delta checks*, (7) analytische meetrange en (8) contextuele informatie (vb: kliniek patiënt, type staal en aanvragende arts). [7, 8, 13, 14, 24, 25] De meeste publicaties beschrijven een **twee-staps validatie** van het AV-systeem, waarbij fase één de werking van de geïmplementeerde AV-regels controleert in een **simulatiesetting**, waarna de performantie van het AV-systeem wordt geëvalueerd gebruikmakend van **effectieve laboresultaten** afkomstig van patiënten. [7] Het is moeilijk om een concreet minimum van de te verwachten performantie te definiëren vanuit de literatuur aangezien (1) de definitie niet altijd is gegeven en (2) de gepubliceerde cijfers niet op dezelfde wijze worden berekend. Zuiver op basis van beschikbare concrete data schommelen de **AV-cijfers voor unieke laboresultaten tussen 30-45%** met één uitschieter tot > 90% van de beoordeelde resultaten. [1, 4, 7, 8, 9, 17, 20, 21, 26] In dat laatste geval werd het AV-systeem gedurende enkele maanden via een intensief zes-stappenplan geoptimaliseerd, waardoor een opmerkelijke winst in het aantal automatisch geautoriseerde resultaten werd geboekt. [26]

3. Literatuurstudie - *Validation Assistée pour les Laboratoires d'Analyses Biologiques* (“**VALAB**”)

3.1. Oorsprong

“VALAB” is een gespecialiseerd *computer-assisted validation* software systeem dat rond eind 1980 gegroeid is vanuit een set van opgestelde expertise regels door het expert team van Valdiguié PM. et al. in het tertiair Rangueil ziekenhuis (Toulouse, Frankrijk). [8, 27] Deze regels werden initieel gebruikt om de elektrolytenstatus automatisch te autoriseren. Niet snel daarna werd de capaciteit van het “VALAB” AV-systeem uitgebreid zodat er tot 22 routine

chemie parameters automatisch in *real-time* konden worden geautoriseerd. Dit AV-systeem werd vervolgens gecommmercialiseerd door het bedrijf EREMS (Flourens, Frankrijk). [27, 28, 29] Tegenwoordig wordt VALAB® aangeboden door Werfen (www.valab.com, Flourens, Frankrijk) en omvat het AV-systeem meer dan 25,000 expertise regels met een catalogus bestaande uit meer dan 350 laboparameters met vooraf gedefinieerde *cut-off* grenzen. [29, 30, 31]

3.2. “VALAB” terminologie en beslissingsmodel

Het “VALAB” expert systeem wordt aangeboden als een “client” (“server applicatie”) dat geïnstalleerd wordt op een aparte **Data Management Server** gecreëerd door het ICT-team van het ziekenhuis. “VALAB” vormt een bidirectionele (seriële – of netwerk)connectie met het LIS om zijn functie te kunnen uitvoeren. Het LIS is in staat om geconfigureerde en vooraf gelinkte parameters van een welbepaald order naar “VALAB” te sturen. “VALAB” vormt dan op basis van een **complex hiërarchisch model** een beslissing waarna deze informatie teruggestuurd wordt naar het LIS als een **AV-flag**. De beslissing gemaakt door “VALAB” is, door zowel de structuur als de hoeveelheid regels van het toegepaste model, veel krachtiger en gesofisticeerder dan een beslissing gemaakt door een traditioneel systeem. [32]

Kortweg samengevat komt het complex hiërarchisch beslissingsmodel van “VALAB” neer op het interpreteren van de locatie van het te beoordelen resultaat ten opzichte van **parameter-specifieke vooraf gedefinieerde cut-off grenzen**. Indien het te beoordelen resultaat binnen deze grenzen valt, zal “VALAB” een **V-flag** sturen naar het LIS, wat betekent dat het resultaat automatisch mag worden geautoriseerd. Wanneer het te beoordelen resultaat echter buiten deze grenzen valt, zal “VALAB” een **specifieke AV-flag** sturen naar het LIS, waardoor het resultaat op de manuele autorisatielijst van de klinisch bioloog terecht komt. Het voordeel is dat, door het toekennen van een specifieke AV-flag, de klinisch bioloog de reden krijgt waarom het resultaat door “VALAB” werd tegengehouden (**Bijlage 3**).

Om deze specifieke AV-flags te kunnen toekennen, maakt “VALAB” gebruik van twee soorten parameter-specifieke vooraf gedefinieerde *cut-off* grenzen. Er zijn enerzijds **gefixeerde cut-off grenzen** (vb: kritische limieten) die definitief vast liggen en anderzijds zijn er **dynamische cut-off grenzen** (vb: “referentiewaarden”) die bijgesteld worden op basis van verschillende factoren zoals (1) **demografische gegevens** (vb: leeftijd en geslacht), (2) **contextuele gegevens** (vb: afdeling bij opname) en (3) **inter-parametrische gegevens** (vb: elektroneutraliteit van het bloed en de onderlinge (patho)fysiologische relaties tussen verschillende parameters). De impact van deze factoren op de dynamische cut-off grenzen kan voor elke factor apart worden ingesteld door de **gevoeligheid** aan te passen. Daarnaast gaat “VALAB” ook na of er **een voorgaand resultaat ter beschikking is** van de te beoordelen parameter binnen een parameter-specifieke vooraf gedefinieerde tijdsperiode. Indien er geen voorgaand resultaat ter beschikking is, zal “VALAB” het resultaat evalueren gebruikmakende van **correlatie-regels**. Wanneer er een voorgaand resultaat ter beschikking is, zal naast het evalueren van het recentste resultaat van de te beoordelen parameter ook het verschil tussen beide resultaten (vb: **reference change value (RCV)**) geëvalueerd worden gebruikmakende van **anterioriteit-regels**. Daarbij wordt er niet alleen gekeken naar de evolutie tussen beide resultaten van de te beoordelen parameter, maar ook naar de richting van deze evolutie ten opzichte van de richting en evolutie tussen de resultaten van andere parameters die gelinkt zijn aan de te bepalen parameter (vb: creatinine en ureum). [8, 29, 31, 32]

3.3. Performantie en voordelen van het “VALAB” expert systeem

De performantie van een AV-systeem kan op verschillende manieren worden geëvalueerd. Een eerste manier is om te kijken naar de **overeenkomst in autorisatiegedrag** tussen het AV-systeem en de klinisch bioloog. Wanneer er een verschil in autorisatiegedrag is, moet er voor deze resultaten dieper geëvalueerd worden waarom het AV-systeem deze anders heeft beoordeeld dan de klinisch bioloog. In het algemeen wordt verkozen dat het AV-systeem een hoge sensitiviteit heeft om afwijkende resultaten te detecteren zodat het risico op foutieve autorisatie (“vals negatief”) zo klein mogelijk blijft. [8, 31] Een andere evaluatiemanager is om te kijken hoeveel individuele **resultaten en/of totale orders** er door het AV-systeem automatisch **worden geautoriseerd** en dus niet langer manueel moeten worden nagezien, wat een maat is voor de **efficiëntie** van het AV-systeem. [8, 28, 29, 31]

In het originele artikel door Valdigué PM. et al. werden 200 orders met routine chemieparameters gebruikt om “VALAB” te vergelijken met 7 experts. Hieruit bleek dat “VALAB” ten opzicht van de 7 experts de op één na

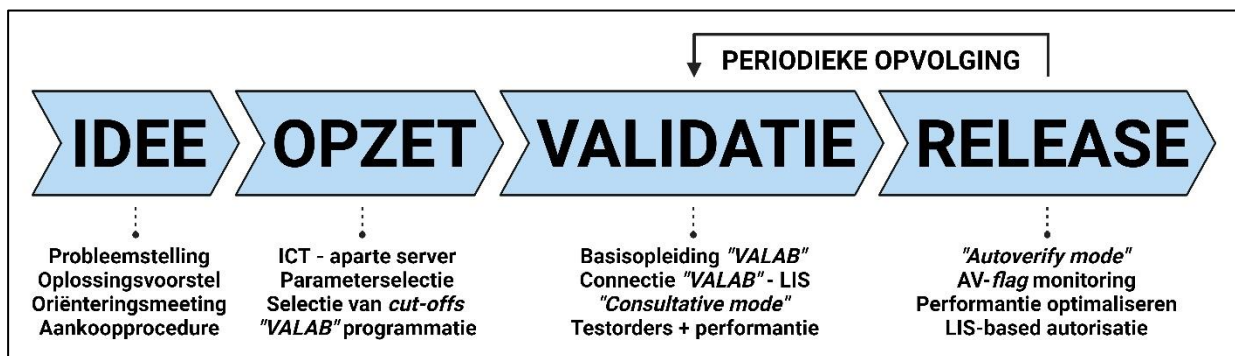
hoogste sensitiviteit had van 0.71 met de zwakste specificiteit van 0.63. In totaal werden >50% van de totale orders door "VALAB" automatisch geautoriseerd wat leidde tot een reductie in de *turnaround time* (TAT) van ongeveer 75%. [8] In twee andere studies die de performantie van "VALAB" hebben onderzocht schommelde de sensitiviteit tussen 98-100% na optimalisatie van het systeem en schommelde de specificiteit tussen 78-96%. [33, 34] De lagere specificiteit van "VALAB" ten opzichte van de klinisch bioloog is echter inherent aan het AV-systeem om het risico op foutieve autorisatie te minimaliseren. Overheen verschillende studies wordt gerapporteerd dat "VALAB", indien geoptimaliseerd, over verloop van tijd tot ongeveer 70% van de totale orders automatisch autoriseert afhankelijk van het type ziekenhuis waarin het klinisch laboratorium gevestigd is. [29, 31] Deze cijfers zijn in lijn, maar liggen gemiddeld hoger dan wat collega-laboratoria in Vlaanderen aangeven en spreken eerder over een gemiddelde tussen 40-50%.

VRAAG II: Wat zijn de verschillende methodologische stappen die gebruikt werden bij het implementeren van het autoverificatie software systeem “VALAB” in het klinisch laboratorium van AZ Oostende?

I. Pre-implementatie – van idee tot aankoop

I.1. Organisatorisch voorbereidend werk en tijdlijn

Na de fusie heeft het laboratorium van AZ Oostende op verschillende belangrijke pijlers **geïnvesteed** in nieuwe methodologieën en/of systemen om deze **pijlers te standaardiseren** en zo dus de kwaliteit te verhogen. Enkele voorbeelden zijn de algemene uitrol van het digitaal aanvragen van laboratoriumtesten via het “Cyberlab” systeem en het digitaal aanvragen en toediening van bloedproducten via het “Cybertrack” systeem. Gezien de significante toename in het aantal te autoriseren orders (Figuur 1) werd er ook nagegaan of het post-analytisch proces kon worden geautomatiseerd door de aankoop van een expert systeem. Na veel onderling overleg en na een **informatieve meeting** gegeven door vertegenwoordigers van Werfen gespecialiseerd in “VALAB”, werd er **eind 2023** beslist om het “VALAB” expert systeem **aan te kopen** (Figuur 3). Na deze beslissing kon er een specifiek **werkplan/tijdslijn** opgesteld worden waarvan de belangrijkste mijlpalen kort weergegeven zijn in **Figuur 3**.



Figuur 3. Tijdslijn met belangrijkste mijlpalen tijdens het implementeren van het “VALAB” expert systeem. De implementatie zal verlopen in vier grote fasen, waarbij telkens enkele mijlpalen werden gedefinieerd zoals weergegeven in de figuur. De vierde fase werd ingegaan in de zomer van 2024 met als doel om het systeem verder te optimaliseren en indien nodig te herwerken via periodieke opvolging van de discordante cases. De pijlen duiden de mogelijke stromingen van het resultaat en/of beslissingsinformatie aan. Afkortingen: AV = autovalidatie of -verificatie, LIS = laboratorium informatie systeem.

Er werd een “VALAB”-licentie aangeschaft waarbij het mogelijk is om alle **historische (“fossiel”) testen** te gebruiken en om **80 auto-expert testen** te creëren/programmeren via de **Valab client**. Om de connectie tussen “VALAB” en het LIS (Glims) mogelijk te maken, moest er eveneens contact opgenomen worden met *Clinisys* om deze **connectie** aan te kopen en te implementeren. Vervolgens werd een meeting ingepland tussen de ICT-diensten van Werfen en AZ Oostende om vier complementaire modules te voorzien/installeren op een apart voorziene server door de ICT-dienst van het ziekenhuis: (1) VALAB_node, (2) Valab Server, (3) Valab Server Monitor en (4) Valab client. De **Valab Server** kan gezien worden als het kloppend hart van het “VALAB” systeem dat uiteindelijk een AV-flag zal toekennen aan de binnengetrokken resultaten/orders vanuit het LIS. De **VALAB_node** module is nodig om de gebruikers en -rechten te beheren. De **Valab Server Monitor** faciliteert de opstart en geeft de operationele status van deze twee modules binnen de apart voorziene server weer. Het programmeren en evalueren van de werking van het VALAB systeem wordt uitgevoerd via de **Valab client** interface module die minimum geïnstalleerd is op de apart voorziene server, maar die ook kan worden geïnstalleerd op externe werkstations. In aansluiting werd een **meeting** ingepland met een “VALAB”-vertegenwoordiger waarbij de stappen werden doorlopen die nodig zijn voor het opzetten van de Valab Server en de verschillende Valab clients. Er werd gevraagd om met het team van klinisch biologen te beslissen **welke** historische – en auto-expert **testen** moeten worden ingesteld in de Valab Server zodat deze door het AV-systeem kunnen worden beoordeeld. In aanvulling werd door de vertegenwoordiger een **sjabloon-document** bezorgd waarop alle vooraf gedefinieerde *cut-off* grenzen van de beschikbare parameters te raadplegen waren (Figuur 4). Dat sjabloon-document kon worden aangevuld met de **juiste eenheden** per parameter en, indien gewenst, **eigen cut-off grenzen** indien er besloten werd om de vooraf gedefinieerde grenzen niet toe te passen. Deze beslissingen worden verder nog kort toegelicht. Op basis van dit document werden alle keuzes vervolgens ingevoerd in de Valab Server zodat deze klaar was om te gaan valideren. Vooraleer de validatie te starten werd door de “VALAB”-

vertegenwoordiger een opleiding gegeven over het gebruik van de Valab client. De **initiële validatie** werd uitgesplitst in twee fasen: (1) simulatiefase in “consultative mode” en een (2) evaluatiefase na het activeren van de Valab Server. De methodologie en resultaten van deze validatie worden eveneens verder nog toegelicht.

1.2. Selectie van de parameters en hun specifieke cut-off grenzen

Figuur 4 omvat een printscreen van het sjabloon-document waarop alle beslissingen van de klinisch biologen kon worden aangevuld, zoals of deze parameter al of niet moet worden beoordeeld door “VALAB” en of de vooraf gedefinieerde cut-off grenzen al of niet worden overgenomen. Omdat een gedetailleerde bespreking per parameter buiten het bestek van deze CAT valt, zullen hieronder de strategie en enkele algemene beslissingen worden toegelicht. Een gedetailleerd voorbeeld van de keuzes genomen bij een frequent aangevraagde historische – en een auto-expert test is toegevoegd als **Bijlage 4**.

Desired	Speciality	LIS Code	ID	Parameter	Typ	Consul	Thres	Unit	Uni	Mii	Min	LowVal	LowVa	LowNc	LowNor	Targ	UppNc	UppNor	HighVa	HighVal	Max	Max
	BIOCHIMIE		1	Sodium	FN	NON	NON	mmol/L		122	122	135				-	145		150		150	
	BIOCHIMIE		2	Potassium	FN	NON	NON	mmol/L		3,2	3,2	3,5				-	5		5,7		6,25	
	BIOCHIMIE		3	Chlorides	FN	NON	NON	mmol/L		85	85	96				-	108		114		114	
	BIOCHIMIE		4	Bicarbonates	FN	NON	NON	mmol/L		12	12	21				-	30		39		39	
	BIOCHIMIE		5	Total protein	FN	NON	NON	g/L		39	39	65				-	80		92		92	
	BIOCHIMIE		22	Anion gap	FN	NON	NON	ss unité		82	82	96				-	106		118		118	
	BIOCHIMIE		23	Delta Na-Cl	FN	NON	NON	ss unité		21	21	32				-	40		52		52	
	BIOCHIMIE		150	Osmolarity/lity	FN	NON	NON	mosm/L		250	250	290				-	308		360		360	
	BIOCHIMIE		6	Urea	FN	NON	NON	mmol/L		1,2	1,2	2,5				-	7,5		20		73	
	BIOCHIMIE		7	Creatinine	FN	NON	NON	µmol/L		17	17	44				-	115		300		1296	
	BIOCHIMIE		8	Glucose	FN	NON	NON	mmol/L		2,34	2,34	3,9				-	6		12		18	
	BIOCHIMIE		9	Uric acid	FN	NON	NON	µmol/L		100	100	150				-	420		700		700	
	BIOCHIMIE		10	Cholesterol	FN	NON	NON	mmol/L		2,5	2,5	3,5				-	6,7		10		10	
	BIOCHIMIE		24	HDL cholesterol	FN	NON	NON	mmol/L		0,7	0,7	0,9				-	2,2		3		3	
	BIOCHIMIE		25	LDL cholesterol	FN	NON	NON	mmol/L		1,3	1,3	1,8				-	4,4		7		7	
	BIOCHIMIE		11	Triglycerides	FN	NON	NON	mmol/L		0,3	0,3	0,5				-	2		4		4	
	BIOCHIMIE		13	Calcium	FN	NON	NON	mmol/L		1,7	1,7	2,25				-	2,55		2,94		2,94	
	BIOCHIMIE		160	Ionised calcium	FN	NON	NON	mmol/L		0,8	0,8	1,17				-	1,3		1,5		1,5	

Figuur 4. Printscreen van het aan te vullen sjabloon-document. Elke gekleurde kolom moet worden ingevuld ter voorbereiding van de implementatie van de Valab Server. De blauwe kolommen betreffen (1) de beslissing of deze parameter moet worden beoordeeld door “VALAB”, (2) de LIS code (Mnemonic van de bepaling) en (3) de gebruikte unit. De groene kolommen omvatten de referentiewaarden voor een 25-jarige man. De rode en oranje kolommen omvatten gefixeerde cut-off grenzen.

Er werd een stapsgewijze strategie toegepast om het sjabloon-document te vervolledigen. Ten eerste werd er nagekeken welke historische – en auto-expert testen door “VALAB” kunnen en mogen worden beoordeeld. Na overleg werd beslist om **geen testen** te includeren betreffende **speciale stolling** en **elektroforese**. Als **auto-expert testen** werd beslist om de meeste **tumormerkers** en alle aanvraagbare parameters voor toxische drug monitoring (**TDM**) te includeren. Daarnaast werd ook beslist om enkele van de meest klinisch relevante **urinaire parameters**, zoals WBC en RBC aantal, te includeren. Het viel op dat er in het document slechts een beperkt aantal auto-expert testen beschikbaar waren voor **hormonen en micronutriënten**. Een ander opmerkelijk gegeven omtrent het document was dat er alleen parameters ter beschikking waren voor **arteriële bloedgassen**. Vervolgens werd voor elke gekozen parameter **de gebruikte unit en referentierange (25-jarige man)** aangevuld. Indien een andere unit werd toegepast in “VALAB”, werden eerst manueel de vooraf gedefinieerde cut-off grenzen omgerekend naar de gebruikte unit om zo de vergelijking mogelijk te maken. Initieel werd besloten om voor de andere gefixeerde cut-off grenzen de vooraf gedefinieerde cut-off waarden te gebruiken tenzij deze niet relevant bleken, zoals bijvoorbeeld bij een “kleiner dan” of “groter dan” referentierange. Deze voorgestelde grenzen werden vervolgens gestuurd naar alle klinisch biologen voor feedback, waarna de suggesties en/of opmerkingen werden toegepast waar nodig. Tijdens het invullen van deze cut-off grenzen viel het op dat de vooraf gedefinieerde grenzen voor de **anion gap en base excès** volledig verschillend waren, waardoor deze testen uiteindelijk niet werden geprogrammeerd voor autovalidatie door “VALAB”.

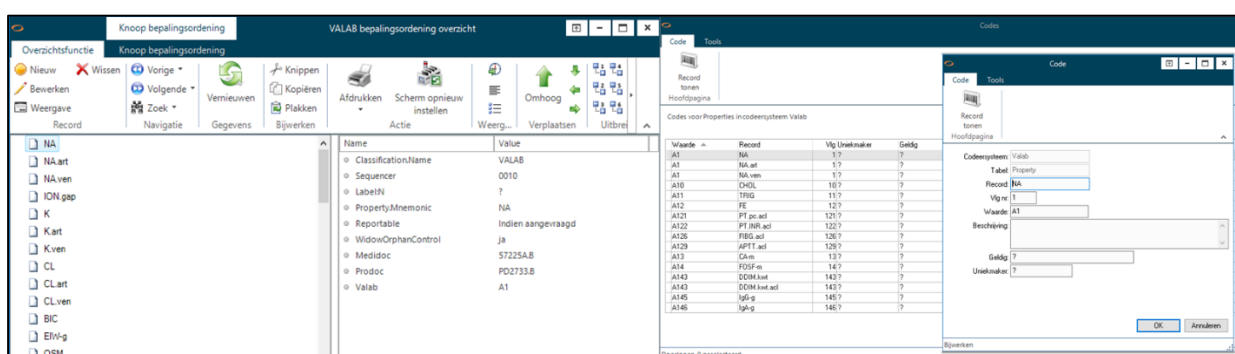
2. Implementatie – validatie van het AV software systeem “VALAB”

2.1. Test- en optimalisatiefase in “consultative mode”

Na het vervolledigen van het sjabloon-document werden, per parameter, alle gebruikte units en cut-off grenzen geïmplementeerd en/of aangepast in de Valab Server door de “VALAB”-applicatiespecialist. Tegelijkertijd werden alle geïncludeerde **bepalingen** toegevoegd in Glims binnen de Valab-lijst onder “bepalingsordeningen” en werden deze dan vervolgens **gelinkt** aan de juiste “VALAB”-identificatiecode in de Valab-lijst onder het luik “codeersystemen”. Een visuele voorstelling van dit proces is gegeven in **Figuur 5**. Daarna kon de Valab Server geactiveerd worden in “consultative mode” zodat deze de orders vanuit het LIS kan **beoordelen in de achtergrond**. De V-flag wordt hierbij automatisch vervangen door DM-flag zodat er nooit een resultaat

automatisch geautoriseerd kan worden door “VALAB”. In “consultative” mode was het mogelijk om gedurende de eerste weken heel wat uit te testen en waar nodig te optimaliseren op basis van de voorlopig toegekende *flags* door “VALAB”.

Tijdens de optimalisatiefase werd gekeken om **extra testen toe te voegen** in “VALAB” aangezien deze niet te vinden waren in het sjabloon-document terwijl deze na overleg ook zouden mogen worden beoordeeld door het expert systeem. Kandidaat testen werden geïdentificeerd tijdens het manuele autorisatieproces als de bepalingen waarbij er geen enkele *AV-flag* door “VALAB” werd toegekend wanneer geactiveerd in “consultative mode”. Deze bepalingen werden vervolgens opgesomd in een overzichtsdokument, waarbij deze dan verder werden ingedeeld in vier categorieën afhankelijk van welke oplossing er werd toegepast (**Bijlage 5**). Een eerste oplossing, voornamelijk toegepast voor hormonen en micronutriënten, was het **importeren** van de resterende auto-expert testen uit de uitgebreide Valab-catalogus. Eénmaal met succes geïmporteerd, werden deze testen geprogrammeerd op dezelfde wijze als beschreven voor de testen op het sjabloon-document. Een tweede en derde oplossing omvatte het aanmaken van “**duplicaat**”- en/of “**linked**”-testen. In beide gevallen is er sprake van een moedertest waaraan een nieuwe dochtertest gekoppeld wordt. Bij duplicaat-testen wordt de structuur van de *cut-off* grenzen met de bijhorende expertise-regels van de moedertest overgenomen. Binnen de duplicaat-test kunnen de *cut-off* grenzen dan naar wens worden aangepast gebaseerd op de bepaling die aan deze nieuwe dochtertest zal worden gekoppeld. Een voorbeeld hiervan is de parameter glucose. Glucose kan enerzijds nuchter aangevraagd worden en anderzijds in niet-nuchtere toestand. Voor beide situaties is er een aparte bepaling toegekend in het LIS (respectievelijk GLU en GLU.ppd). Alhoewel het dezelfde parameter betreft, is de referentierange in beide situaties volledig verschillend. De bepaling GLU werd als moedertest gekoppeld aan de historische test in de Valab Server waarop dan een duplicaat-test aangemaakt werd waaraan de bepaling GLU.ppd als dochtertest werd gekoppeld na het bijstellen van de *cut-off* grenzen. *Linked*-testen zijn dochtertesten waarbij “VALAB” dezelfde *AV-flag* zal toekennen als deze van de moedertest zonder gegevens vanuit de gekoppelde resultaten te beoordelen. Een voorbeeld van een linked-test zijn de verschillende meer *research-based* hematologie-parameters zoals MPV en RDW.SD die automatisch mee worden binnengetrokken in het LIS bij aanvraag van een volledig bloedbeeld. Door deze als linked-test specifiek te koppelen aan respectievelijk de historische testen “BLP” en “RDW%” worden de dochterbepalingen MPV en RDW.SD, indien een *V-flag* wordt toegekend aan de moedertest automatisch mee geautoriseerd. Als laatste oplossing kan **dezelfde “VALAB”-identificatiecode** toegekend worden aan twee bepalingen indien deze exact dezelfde *cut-off* grenzen hebben en deze nooit samen op één ordernummer zullen bepaald worden. Opnieuw kan de parameter glucose als voorbeeld genomen worden. Gezien zowel een nuchtere als niet-nuchtere bepaling van glucose kan worden uitgevoerd op een fluoride- als serumtube, en dat de fluoridebepaling automatisch stopgezet wordt indien dit op hetzelfde order is aangevraagd als de serumbepaling, kan dezelfde “VALAB”-identificatiecode worden toegekend voor respectievelijk GLU.fluo en GLU.



Figuur 5. Voorbeeld van de koppeling tussen het LIS en de Valab Server voor de bepaling met mnemonic “Na”.

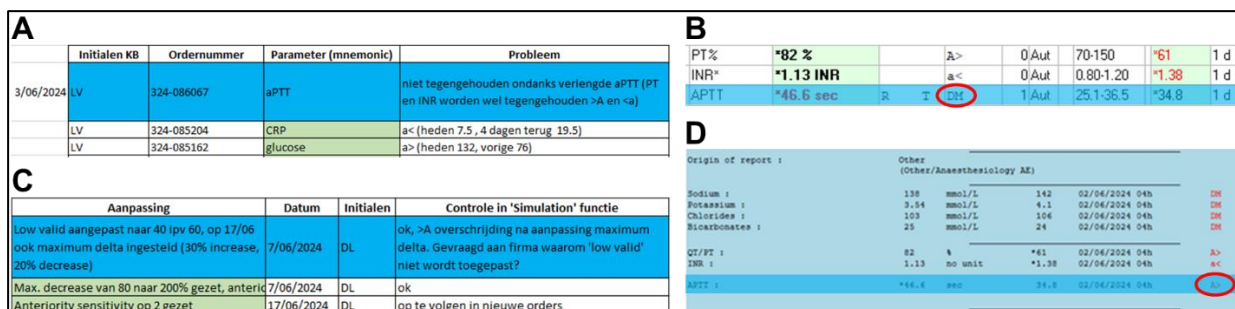
Het interpretatiemodel van “VALAB” maakt naast de ruwe laboresultaten eveneens gebruik van **contextuele informatie** (vb: afdeling of voorschrijver) die mee binnengetrokken wordt vanuit het LIS. De Valab Server kan deze informatie **alleen gebruiken** indien deze **gelinkt is aan specifieke codering** of vertaling. Telkens de Valab Server een niet-gecodeerd informatieveld binnentrekt vanuit het LIS zal er een *e-flag* worden toegekend, waarna dit terecht komt in de “**error logs**”. Een belangrijke taak tijdens de testfase in “consultative mode” was om via de “**corresponding tables**” in de Valab Server voor elk informatieveld dat in de “error logs” terecht kwam een vertaling te coderen. De gehanteerde werkwijze wordt hieronder summier toegelicht zonder in detail te treden. Wanneer er een **tekst of {<X}** binnengetrokken wordt voor een numerieke parameter werd dit standaard vertaald naar “*never validate*” aangezien dit meestal manueel nazicht vergt. Voor de **standaard teksten** (betekenis in **bijlage 6**) zoals {<COM_BER}, {<UREEGFR}, {<PAF} of {<STAA} werd besloten om deze automatisch te laten

autoriseren door dit te **programmeren in het LIS**. De **afdelingsnummers** werden vertaald naar een tweeledige code: (1) urgent of niet, en (2) opgenomen of ambulante. Het **statuut van de voorschrijver** werd vertaald op basis van de laatste **drie cijfers van het RIZIV nummer** naar een andere tweeledige code: (1) urgent of niet, en (2) type afdeling (vb: gastro-enterologie of pediatrie).

2.2. Statistieken en bevindingen tijdens de initiële validatie in “consultative mode”

Na de test- en optimalisatiefase werd een **initiële validatie** uitgevoerd waarbij het gedrag van “VALAB” werd geëvalueerd in “consultative mode”. Allereerst werd geverifieerd of alle gewenste parameters effectief worden beoordeeld door de Valab Server en werd ook het gedrag geëvalueerd indien een **tekst of {<X}** binnengehouden wordt in plaats van een numerieke waarde. Daarvoor werd een **serie van testorders** aangemaakt in het LIS dat alle gewenste bepalingen en scenario’s includeerde. De beoordeelde rapporten van deze testorders werden vanuit de Valab Server geïmporteerd en toegevoegd in het validatiedossier. Tijdens de validatie werden vervolgens **twee elementen** geëvalueerd: (1) opsporen van **afwijkend gedrag** van “VALAB” ten opzichte van de autoriserende klinisch bioloog en (2) de **efficiëntie** van “VALAB” door middel van het aantal orders en resultaten die automatisch zouden zijn geautoriseerd te bestuderen.

Om afwijkend gedrag van “VALAB” zo betrouwbaar mogelijk te kunnen evalueren, werd gedurende een periode van enkele weken gevraagd aan alle klinisch biologen betrokken bij het autoriseren om de toegekende **AV-flags per parameter te vergelijken met hun persoonlijke inschatting**. Hierbij werd extra aandacht gevraagd voor resultaten die ten onrechte automatisch geautoriseerd zijn door “VALAB”. Alle afwijkingen werden opgesomd in een **apart document met een korte reden** waarom de persoonlijke inschatting afweek ten opzichte van de toegekende AV-flag. Daarna werd per casus (1) de **reden** voor de discordantie in beoordeling achterhaald en (2) een **oplossing toegepast** die vervolgens meteen werd geëvalueerd in de **simulatiemodus** van de Valab Server. **Figuur 6** toont een voorbeeld van een discordantie aangeduid in het overzichtsdokument met het simulatierapport na toepassing van de oplossing.



Figuur 6. Voorbeelden van discordant gedrag tussen “VALAB” en de autoriserend klinisch bioloog. **A)** Printscren van het overzichtsdokument van alle discordanties die werden vastgesteld door de autoriserend klinisch bioloog tijdens de initiële validatie. **B)** Concreet voorbeeld van een discordante interpretatie bij de parameter aPTT, waarbij “VALAB” deze ten onrechte automatisch zou geautoriseerd hebben (rode cirkel). **C)** Printscren van de voorgestelde oplossingen voor het discordante gedrag met de opmerking of deze het gewenste resultaat geven na deze aanpassingen uit te testen in de simulatiemodus van de Valab Server. **D)** Concreet voorbeeld van een simulatierapport bij de parameter aPTT, waarbij “VALAB” het resultaat nu niet langer automatisch autoriseert zoals initieel het geval was (rode cirkel).

Daarnaast werd de **efficiëntie** van “VALAB” ingeschat op orderniveau door middel van het berekenen van een **“validatie-ratio”** op meerdere tijdstipmomenten. Deze ratio komt tot stand door het aantal orders die volledig automatisch zouden geautoriseerd zijn door “VALAB” te delen door het totaal aantal orders dat is binnengehouden in de Valab Server vanuit het LIS. Tijdens de eerste weken van de initiële validatie schommelde deze ratio van **25.93 tot 33.49%** ondanks het doorvoeren van de oplossingen bij de vastgestelde discordantie beoordelingen tussen de klinisch bioloog en “VALAB”. Aangezien dit een eerder teleurstellend resultaat was, werd dit nagevraagd, maar bleek dat dit volgens de “VALAB”-vertegenwoordiger eerder een te verwachten aantal is in de opstartfase. Om deze ratio te optimaliseren werd er contact opgenomen met **collega-laboratoria** die ook gebruik maken van “VALAB” om aanpassingen te kunnen doorvoeren op basis van de verkregen instellingen. Na doorvoeren van deze instellingen werd een ratio tot **39.77%** bereikt. Deze ratio kan echter een vertekend beeld geven aangezien één afgevlagd resultaat op het volledige order al voldoende is om niet mee te tellen ondanks dat alle andere resultaten van dat order wel automatisch geautoriseerd zijn. Daarom werd er via de Valab Server statistieken getrokken om het percentage aan unieke resultaten die automatisch zouden geautoriseerd zijn per parameter te zien. Daaruit bleek dat er heel wat **parameters** (vb: RDW%, GLU.ppd, ALT en AST) waren waarbij **>97%** van de unieke resultaten automatisch zouden worden geautoriseerd door “VALAB”. Vervolgens werd bovengenoemde

ratio berekend op basis van alle unieke resultaten in plaats van met volledige orders. Deze ratio was **93.94%** wat bewees dat “VALAB” erg efficiënt is op parameterniveau. Aangezien de tijd voor het laden van het order in de autorisatielijst binnen het LIS afhankelijk is van het aantal nog te autoriseren bepalingen zal de **tijdswinst** door “VALAB” vooral hier te boeken zijn in combinatie met een daling van tenminste een derde van het aantal manueel te beoordelen orders.

2.3. Opmerkingen tijdens en na de initiële validatie: toekomstperspectieven

Na het voorbereidend werk en de initiële succesvolle validatie van “VALAB” werd het AV-systeem in de zomer van 2024 in routine genomen, hetzij mits nauwe opvolging waarbij volgende **opmerkingen** werden weerhouden. Allereerst waren er voor sommige hormonen (vb: SHBG) geen vooraf gedefinieerde auto-expert testen ter beschikking om te importeren vanuit de Valab-catalogus. Daarom werd voor elk van die bepalingen in overleg met de vertegenwoordiger een volledige **nieuwe auto-expert test** aangemaakt en geprogrammeerd in de Valab Server. Ten tweede bleef het, ondanks de vele mogelijkheden om instellingen per parameter binnen de Valab Server te personaliseren, soms erg onduidelijk hoe en wat de grootteorde was van de geprogrammeerde expert regels van “VALAB”. Deze **“black box”** zorgde ervoor dat het bij verschillende cases soms onmogelijk was om te achterhalen wat de effectieve oorzaak was van de discordantie in gedrag tussen “VALAB” en de klinisch bioloog. Verder werden er tijdens de initiële implementatie van de Valab Server verschillende, voornamelijk **urinaire parameters** geprogrammeerd in het AV-systeem. Deze parameters bleken echter **weinig meerwaarde** te bieden aangezien het praktisch omslachtig tot onmogelijk was om de kwalitatieve beoordeling van de stick mee te integreren bij het beoordelingsproces van “VALAB”. Voor deze parameters is er dan besloten geweest om deze uit “VALAB” te halen en om een **eigen set** van **opinion-based AV-regels** op te stellen die in de toekomst nog geïmplementeerd zullen worden in het LIS als **LIS-based AV-systeem**. Ten vierde viel tijdens het overlopen van de **discordante cases** op dat “VALAB” specifiek veel resultaten zou tegenhouden, soms zelfs met als reden dat er een kritische grens was overschreden, bij orders afkomstig van **neonaten en/of jonge kinderen** terwijl deze resultaten perfect binnen de leeftijdsspecifieke referentierange vielen. Na onderzoek bleek het mogelijk te zijn om **leeftijdsspecifieke** dynamische *cut-offs* te programmeren in de Valab Server, maar was dit onmogelijk voor de **kritische cut-offs**. Aangezien deze laatste gebaseerd zijn op die van een 25-jarige man en gefixeerd zijn in aard, was dit in bijna alle gevallen de verklaring voor het discordante gedrag. Er kon dus geen oplossing voor deze cases worden gevonden. Als laatste opmerking werd vastgesteld dat de efficiëntie van “VALAB” het best beoordeeld wordt door zowel te kijken naar de ratio's berekend op order- als op parameterniveau. In de toekomst zal vooral gefocust worden op de **ratio's op parameterniveau** om bijvoorbeeld (potentiële) **problemparameters** te identificeren (vb: HbA1c met een voorlopig autovalidatie-percentages van 74.32% van de unieke resultaten) alsook om de efficiëntie van “VALAB” verder te optimaliseren.

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

- [1] J. L. Krljeza, L. Honovic, J. V. Tanaskovic, S. Podolar, V. Rimac en A. Jokic, „Post-analytical laboratory work: national recommendations from the Working Group for Post-analytics on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine,” *Biochem Med (Zagreb)*, vol. 29, nr. 02, 2019.
- [2] C. Mrazek, G. Lippi, M. H. Keppel, T. K. Felder, H. oberkofler, E. Haschke-Becher en J. Cadamuro, „Errors within the total laboratory testing process, from test selection to medical,” *Biochem Med (Zagreb)*, vol. 30, nr. 2, 2020.
- [3] M. Plebani, „Harmonizing the post-analytical phase: focus on the laboratory report,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 62, nr. 6, pp. 1053-1062, 2024.
- [4] A. S. Brown en T. Badrick, „The next wave of innovation in laboratory automation: systems for auto-verification, quality control and specimen quality assurance,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 61, nr. 1, pp. 37-43, 2023.
- [5] M. Plebani, „Towards a new paradigm in laboratory medicine: the five rights,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 54, pp. 1881-1891, 2016.
- [6] I. 15189:2022, „Medical laboratories - requirements for quality and competence.,” *International Organization for Standardization*, 2012.
- [7] B. Ü. Gül, O. Özcan, S. Dogan en A. Arpaci, „Designing and validating an autoverification system of biochemical test results in Hatay Mustafa Kemal University, clinical laboratory,” *Biochem Med (Zagreb)*, vol. 32, nr. 3, 2022.
- [8] P. M. Valdiguié, E. Rogari en H. Philippe, „VALAB: Expert System for Validation of Biochemical Data,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 38, nr. 1, pp. 83-87, 1992.
- [9] D. I. Topcu en O. Gulbahar, „A model to establish autoverification in the clinical laboratory,” *Clin Biochem*, vol. 93, pp. 90-98, 2021.
- [10] H. Wang, H. Wang, J. Zhang, X. Li, C. Sun en Y. Zhang, „Using machine learning to develop an autoverification system in a clinical biochemistry laboratory,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 59, nr. 5, pp. 883-891, 2020.
- [11] Y. M. Lopez, M. A. Pons, M. L. Guinon, A. S. Izquierdo, F. Garcia en F. A. Blanco, „Management of post-analytical processes in the clinical laboratory according to ISO 15189:2012. Considerations about the management of clinical samples, ensuring quality of post-analytical processes, and laboratory information management,” *Adv Lab Med*, vol. 2, pp. 373-380, 2021.
- [12] S. Vasikaran, K. Sikaris, E. Kilpatrick, J. French, T. Badrick en J. Osypiw, „Assuring the quality of interpretative comments in clinical chemistry,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 54, pp. 963-970, 2016.
- [13] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), „AUTO 15 Autoverification of Medical Laboratory Results for Specific Disciplines - Second Edition.,” *CLSI*, 2019.
- [14] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), „Autoverification of Clinical Laboratory Test Results. Approved guideline. Document AUTO 10-A.,” *CLSI*, 2006.
- [15] E. J. Favaloro, S. Mohammed, V. U. Priebsenow, R. Vong en L. Passalic, „Auto-validation of Routine Coagulation/Hemostasis Assays with Reflex Testing of Abnormal Test Results,” *Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, nr. 2663, pp. 93-109, 2023.
- [16] K. Roland, J. Yakimec, T. Markin, G. Chan en M. Hudoba, „Customized middleware experience in a tertiary care hospital hematology laboratory,” *Journal of Pathology Informatics*, 2022.
- [17] D. Jin, Q. Wang, D. Peng, J. Wang, B. Li, Y. Cheng, N. Mo, X. Deng en R. Tao, „Development and implementation of an LIS-based validation system for autoverification towards zero defects in the automated reporting of laboratory test results,” *BMC Med Inform Decis Mak*, vol. 174, nr. 21, 2021.
- [18] Z. Wang, C. Peng, H. Kang, X. Fan, R. Mu, L. Zhou, M. He en B. Qu, „Design and evaluation of a LIS-based autoverification system for coagulation assays in a core clinical laboratory,” *BMC Med Inform Decis Mak*, vol. 123, nr. 19, 2019.
- [19] W. Oosterhuis, H. Ulenkate en H. Goldschmidt, „Evaluation of Lab Respond, a new automated validation system for clinical laboratory test results,” *Clin Chem Med Lab*, vol. 46, pp. 1811-1817, 2000.
- [20] M. Shih, H. Chang en N. Tien, „Building and Validating an Autoverification System in the Clinical Chemistry Laboratory,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 42, pp. 668-673, 2011.
- [21] E. W. Randell, S. Yenice, A. Wamono en M. Orth, „Autoverification of test results in the core clinical laboratory,” *Clin Biochem*, nr. 73, pp. 11-25, 2019.
- [22] M. D. Krasowski, S. R. Davis, D. Drees, C. Morris, J. Kulhavy, C. Crone, T. Bebbler, D. L. Nelson, S. Teul, D. Voss, D. Aman, J. Fahnle en J. L. Blau, „Autoverification in a core clinical chemistry laboratory at an academic medical center,” *J Pathol Inform*, vol. 5, nr. 1, 2014.
- [23] J. Kappelmayer en J. Toth, „Clinical Laboratories - Production Factories or Specialized Diagnostic Centers,” *EJIFCC*, vol. 27, nr. 2, pp. 156-165, 2016.
- [24] T. P. Loh, R. Z. Tan, C. Y. Lim en C. Markus, „An Objective Approach to Deriving the Clinical Performance of Autoverification Limits,” *Ann Lab Med*, pp. 597-602, 2021.
- [25] R. Z. Tan, C. Markus en T. P. Loh, „Relationship between biological variation and delta check rules performance,” *Clin Biochem*, nr. 80, pp. 42-47, 2019.
- [26] E. W. Randell, G. Short, N. Lee, A. Beresford, M. Spencer, M. Kennell, Z. Moores en D. Parry, „Strategy for 90% autoverification of clinical chemistry and immunoassay test results using six sigma process improvement,” *Data in Brief*, pp. 1740-1749, 2018.
- [27] D. Rozier en E. Rogari, „The expert system VALAB: A knowledge-based intelligent system for the medical industry”.
- [28] J. Watine, „Are Expert Systems "More Intelligent" Than Laboratory Doctors?,” *Clin Biochem*, vol. 6, nr. 32, pp. 485-486, 1999.
- [29] L. Prost, „How autoverification through the expert system VALAB can make your laboratory more efficient,” *Accred Qual Assur*, nr. 7, pp. 480-487, 2002.
- [30] E. C. Applications, Artist, *VALAB - Intelligent Autoverification of Medical Reports*. [Art]. 2024.
- [31] G. C. Guidi, G. Poli, A. Bassi, L. Giobelli, P. P. Benetollo en G. Lippi, „Development and implementation of an automatic system for verification, validation and delivery of laboratory test results,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 11, nr. 47, pp. 1355-1360, 2009.
- [32] Valab, *VALAB - User Manual Version 15*, Flourens, France, 2020.
- [33] X. Fuentes-Arderiu, M. J. Castineiras-Lacmbra en G. Panadero, „Evaluation of the VALAB Expert System,” *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, vol. 9, nr. 35, pp. 711-714, 1997.
- [34] M. Marchand, J. Guibourdenche, J. Saada, H. Le Men, D. Porquet en J.-F. Demelie, „Real time validation of paediatric biochemical reports using the Valab-Biochem system,” *Ann Clinn Biochem*, nr. 34, pp. 389-395, 1997.

COMMENTS

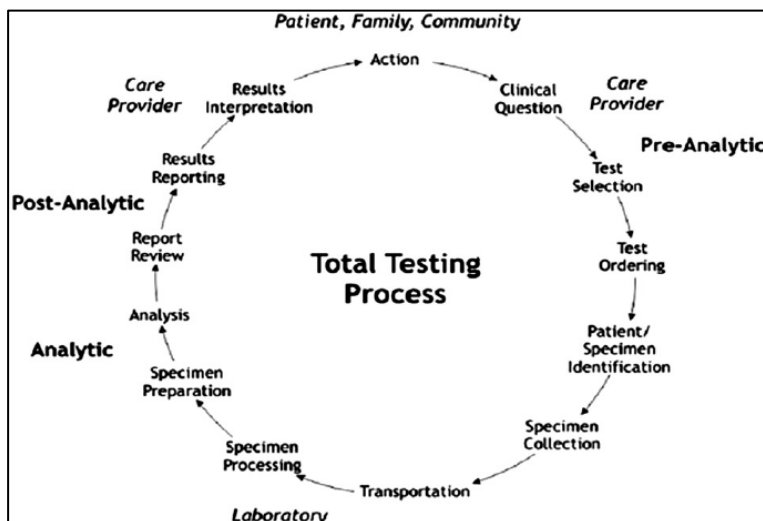
Niet van toepassing.

TO DO/ACTIONS

- 1) Prospectieve periodieke aanvulling van de "error logs" en optimalisatie van de leeftijdsspecifieke referentiewaarden in de Valab Server om de nieuwe contextuele informatie op een correcte manier te laten verwerken door "VALAB".
- 2) Prospectieve periodieke opvolging van de werking van "VALAB" met bespreking van de statistieken en opvallende (discordante) cases met de bedrijfsvertegenwoordiger om zowel de efficiëntie als de sensitiviteit van het systeem verder te optimaliseren waar nodig.
- 3) Inprogrammeren van LIS-based AV-regels voor de parameters, voornamelijk urinair, waarvoor uit praktische overwegingen beslist werd om deze uit "VALAB" te halen zodat deze automatisch geautoriseerd kunnen worden via het LIS.

ATTACHMENTS

[Attachment 1](#) = Het totale testproces.



[Attachment 2](#) = Overzicht van de vijf gebruikte zoekqueries.

Zoekquery 1:

"Software Validation"[Mesh] OR "Software Validation*"[tiab] OR "Validation*, Software"[tiab] OR "Software Verification*"[tiab] OR "Verification*, Software"[tiab] OR "Autovalidation*"[tiab] OR "Auto validation*"[tiab] OR "Autoverification*"[tiab] OR "Auto verification*"[tiab]

Zoekquery 2:

"Automation, Laboratory"[Mesh] OR "Automation, Laboratory"[tiab] OR "Laboratory Automation"[tiab]

Zoekquery 3:

"Clinical Laboratory Information Systems"[Mesh] OR "Clinical Laboratory Systems"[tiab] OR "Information Systems, Clinical Laboratory"[tiab], "Laboratory Information System*"[tiab] OR "Information System*, Laboratory"[tiab] OR "System*, Laboratory Information"[tiab]

Zoekquery 4:

"Laboratories, Clinical"[Mesh] OR "Laborator*, Clinical"[tiab] OR "Clinical Laborator*"[tiab] OR "Clinical Laboratory Services"[Mesh] OR "Clinical Laboratory Service*"[tiab] OR "Laboratory Service*, Clinical"[tiab] OR "Service*, Clinical Laboratory"[tiab]

Zoekquery 5:

"Valab"[tiab] OR "VALAB"[tiab]

Attachment 3 = Overzichtstabel van de verschillende AV-flags dat "VALAB" kan sturen naar het LIS.

Flag	Status	Meaning	Additional information			
			Lower case	Upper case	<	>
V	Validated	Validated	NA (Not Applicable)	V : Test result validatable according to the criteria defined in Valab®.	NA	NA
A	Rejected	Anteriority	a : Test result rejected with presence of a previous result (with valid anteriority) and the variation is outside the RCV (Reference Change Value) without sufficient explanation or justification.	A : Test result rejected with presence of a previous result (with valid anteriority) and the variation is in contradiction with at least one other test result and/or item of information in the report, and/or the variation is not in the expected direction.	a< or A< current value lower than previous value	a> or A> current value higher than previous value
P	Rejected	Outside Critical Limits	NA	P : Value outside the critical limits, always rejected.	P< value below lower critical limit	P> value above upper critical limit
C	Rejected	Correlation	c : Test result with no previous result (or anteriority no longer valid) is rejected and the result is outside the biological reference interval without sufficient explanation or justification.	C : Test result with no previous result (or anteriority no longer valid) is rejected and the result is in contradiction with at least one other test result and/or item of information in the report.	c< or C< value situated below the median value	c> or C> value situated above the median value
D	Rejected	Domain of competence	NA	D : An item in the report mandatorily requires validation by a clinical scientist.	NA	NA
DM	Rejected	Consultative Mode	NA	DM : Test result validatable according to the criteria defined in Valab®, but blocked by the Consultative Mode option at the request of the laboratory.	NA	NA
eT	Rejected	Technical error	NA	eT : Blocked for unknown text concerning the test result (technical problem).	NA	NA
eS	Rejected	Syntax error	NA	eS : Blocked for a syntax error for the test result.	NA	NA
eU	Rejected	Unknown error	NA	eU : Blocked for unknown or invalid test.	NA	NA
eX	Rejected	missing result error	NA	eX : Blocked for test result with no value or missing dependency (calculated test, linked test, ...).	NA	NA

Deze tabel is in het Engels en is letterlijk overgenomen vanuit de VALAB®-documentatie bezorgd door Werfen.

Attachment 4 = Gedetailleerd voorbeeld van de gekozen cut-off grenzen voor creatinine en vit. B12.

Desir.	Speciality	LIS Co	ID	Parameter	Ty	Consi	Thres	Unit	Unit	Min	Min	LowVal	LowV	LowNorri	Low	Ta	UppNorm	Upp	HighValid	HighV	Max	Max
yes	BIOCHIMIE	KREA	7	Creatinine	FN	NON	NON	µmol/L	mg/dL	17 (0,19)	0,19	17 (0,19)	0,19	44 (0,50)	0,7	-	115 (1,30)	1,2	300 (3,39)	3,39	1296 (14,64)	14,66
yes	VITAMINES	BV12	AD	Vitamin B12	AN	NON	NON	pmol/L	ng/L	50 (38,85)	68	50 (38,85)	68	120 (93,23)	197	-	700 (543,83)	771	1200 (932,28)	1626	1200 (932,28)	1626

Aangezien een andere unit wordt gebruikt in de Valab Server ten opzichte van in het LIS werden de vooraf gedefinieerde cut-off grenzen eerst manueel omgerekend met een conversiefactor. Deze omgerekende waarden zijn te vinden tussen de haakjes.

Attachment 5 = Printscren vanuit het overzichtsdocument van openstaande bepalingen.

zelfde ID code als moedertest				duplicaat testen (zelfde principes als moeder, maar andere refwaarden)			
D-dimeren ACL-TOP	Moeder: DDIM.kwt	A143	DDIM.kwt.aci	Glucose nuchter	moeder	A8	GLU
Na BG - arterieel	Moeder: Na	A1	NA.art	Glucose ppd	duplicaat 1 moeder	A550	GLU.ppd
K BG - arterieel	Moeder: K	A2	K.art				
Cl BG - arterieel	Moeder: Cl	A3	Cl.art	EBL	moeder	A71	EBL.pc
Ca BG - arterieel	Moeder: Ca-m	A160	Ca.ion.art	NRBC%	duplicaat moeder	A551	NRBC.pc
Melkzuur BG - arterieel	Moeder: MLKZ	A159	MLKZ.art				
Melkzuur BG - veneus	Moeder: MLKZ	A159	MLKZ.ven	H	moeder	A528	SI.hem
BLP citraat	Moeder: BLP	A58	BLP.cit	H DVR	duplicaat 1 moeder	A554	SI.hem.dr
BLP heparine	Moeder: BLP	A58	BLP.hep	H CIT	duplicaat 2 moeder	A555	PI.hem
Glucose nuchter fluo	Moeder: GLU	A8	GLU.fluo	H fluo	duplicaat 3 moeder	A565	SI.hem.fluo
Glucose ppd fluo	Moeder: GLU.ppd	A550	GLU.ppd.fluo				
Glucose nuchter BG - arterieel	Moeder: GLU.ppd	A550	GLU.dyn.art	I	moeder	A527	SI.ict
Glucose nuchter BG - veneus	Moeder: GLU.ppd	A550	GLU.dyn.ven	I CIT	duplicaat moeder	A553	PI.ict
linked testen (kopieert gedrag van moeder, geen refwaarden)				Nog toe te voegen + openstaande vragen			
RBC.hypo.he	Moeder: RBC	A211	RBC.hypo.he	Nog toe te voegen			
RBC.microR	Moeder: RBC	A212	RBC.microR				
hematocriet	Moeder: HB	A206	HT	Foliumzuur	test geïmporteerd	A545	FOLI
RDW.SD	Moeder: RDW%	A210	RDW.sd	Progesteron	test geïmporteerd	A549	PROG-g
NRBC#	Moeder: NRBC%	A231	NRBC	Oestradiol	test geïmporteerd	A548	OESD-g
reticulo %	Moeder: RETI	A205	RETI.rbc.pc	LH	test geïmporteerd	A546	LH
RETI.IRF	Moeder: RETI	A208	RETI.IRF	FSH	test geïmporteerd	A547	FSH
RETI.hb	Moeder: RETI	A209	RETI.hb	IgE	test geïmporteerd	A556	IgE

Elke openstaande bepaling werd ingedeeld in één van de vier bovenstaande categorieën of oplossingen om deze te kunnen laten beoordelen door "VALAB". De effectieve uitleg van deze vier oplossingen is te vinden in de hoofdtekst.

Attachment 6 = Betekenis van de vermelde frequent gebruikte standaard teksten in de CAT-tekst.

- {<COM_BER} = Niet berekenbaar.
- {<UREEGFR} = Ureum niet uitgevoerd, eGFR (CKD-EPI) > 30.
- {<PAF} = Pre-analytische fout.
- {<STAA} = Stolsels aanwezig.