



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

IGF-1 harmonisatie

sectie endocrinologie

SKML

Eef Lentjes
UMCU

Dec 2013

- 2011-2012: er zijn problemen met de IGF-1 bepaling op de Immulite 2000/2500 en 1000 (niet tegelijkertijd)
 - Sprongen tussen de lotnr reagens >10%
 - Problemen met pH extractiebuffer (scheiding BP3 en IGF-1)
- Gesprekken gevoerd met Siemens hierover vanuit de sectie Endocrinologie van de SKML (LWBA): firma zou vroeger contact opnemen met sectie bij problemen.
- In nov 2012 stuurde Siemens een “urgent field safety notice” en besloot wereldwijd te stoppen met levering van reagentia ivm productieproblemen van een nieuw lotnummer
- Wat nu?

- Aanbod van Siemens aan klanten in Nederland:
 - Bepalen IGF-1 in AML (Antwerpen)
 - Bepalen in het UMC Utrecht
- Op 30 nov 2012 meeting klin. Chem. UMC's.
 - Er zijn 3 analysers: Immulite, Isys, Liaison
Calibratie Isys en Liaison op 02/254, Immulite op 87/815
 - Dec 2012: We gaan versneld harmoniseren
 - Uitwisselen 1) 30 patientenmonsters 2) harmonisatiemonsters (pools, nul-serum met 02/254, GH-harmonisatiemonster)
 - 10 jan 2013 2^e bijeenkomst. Plan van aanpak:
 - Toekennen van waarde aan harmonisatiemonster
 - Komen tot één set referentiewaarden voor Immulite/Liaison/Isys
 - Aliquoteren harmonisatiemonster(s) en beschikbaar stellen, waardoor uitslagen en ref.waarden toekomstbestendig zijn

Waarom niet gewoon de standaard WHO 02/254 gebruiken als harmonisator?

Dat kan als het commuteerbaar is
→ testen



WHO International Standard
1st WHO International Standard for Insulin-like Growth Factor-I, recombinant, human, for immunoassay
NIBSC code: 02/254
Instructions for use
(Version 3.0, Dated 08/02/2010)

3. UNITAGE

Each ampoule of 02/254 contains 8.5µg of IGF-I per ampoule (by definition)

Uncertainty: When necessary the expanded uncertainty associated with the unitage is 7.73-9.23 µg of IGF-I per ampoule.

4. CONTENTS

Country of origin of biological material: USA.

Each ampoule contains the residue after freeze-drying of 1ml of a solution that contained:

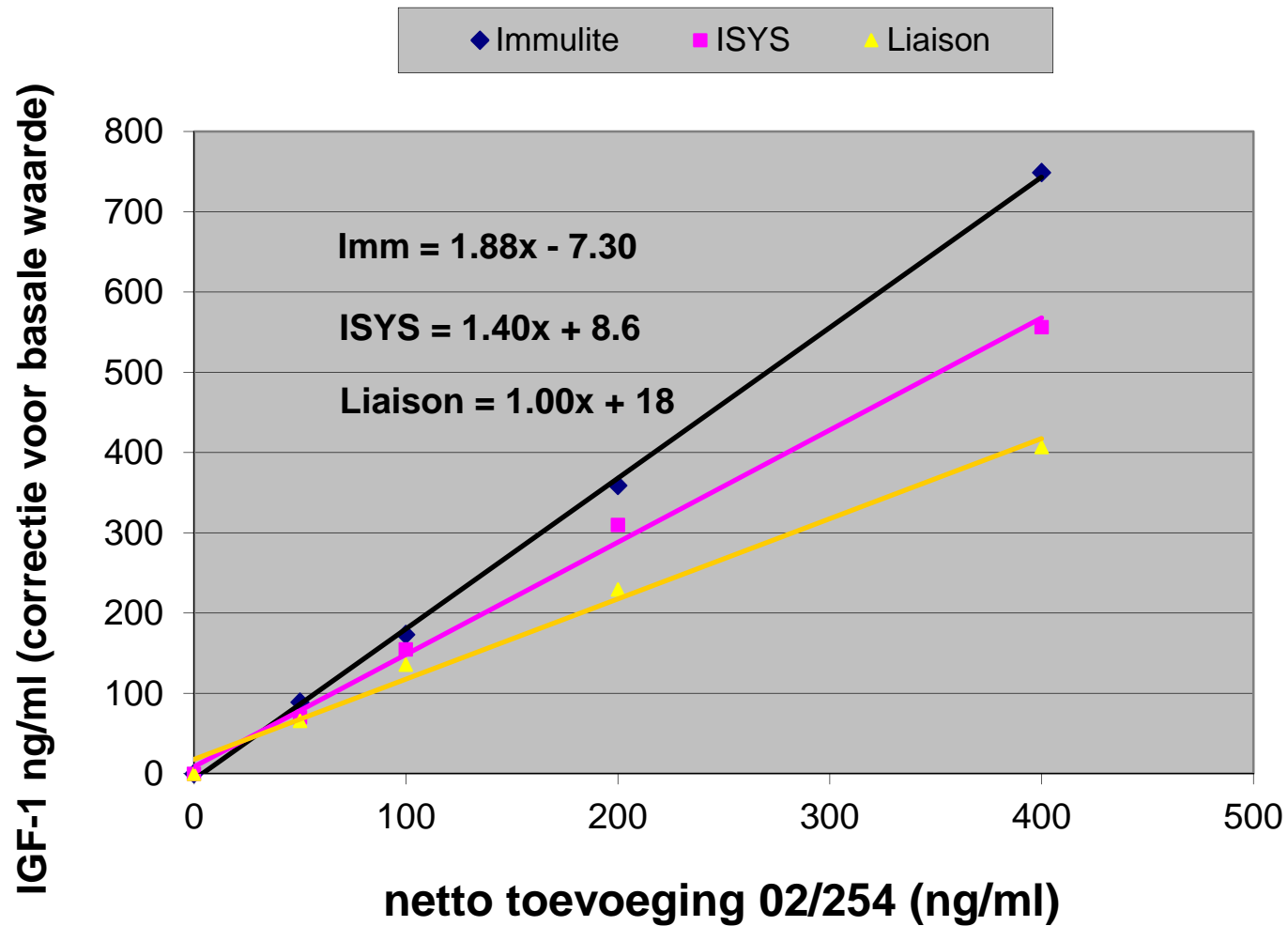
10 mg/ml trehalose

20 mM sodium phosphate pH 7.0

Recombinant IGF-I



toevoegen IGF-1 std 02/254 aan basaal serum



harmonisatiestudie



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Opzet harmonisatiestudie

Volgens C53-A

- 34 patiëntemonsters uitwisselen tussen laboratoria
- Potentiële calibratoren:
 - 4 Patiënten pools
 - 4 concentraties IS 02/254
 - 1 Bestaande GH harmonisatiemonster
- Controleer commuteerbaarheid (Deming regressie en $S_{Y.X}$)
- Bevestiging in tweede ronde

C53-A
Vol. 30 No. 12
Replaces C53-P
Vol. 28 No. 26

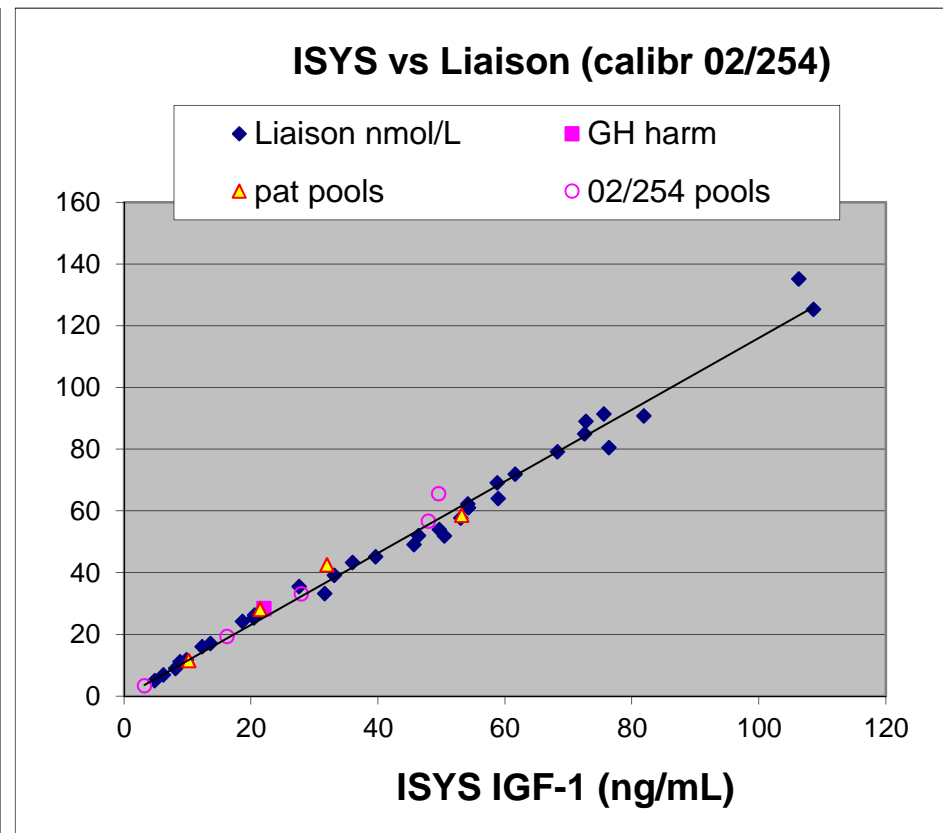
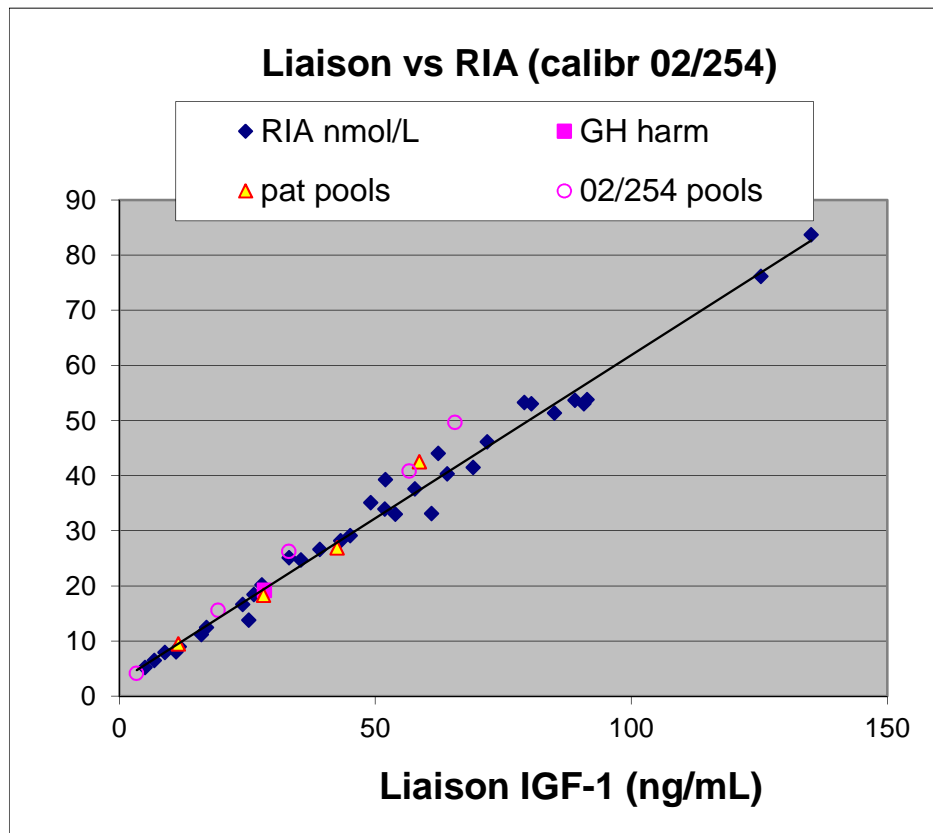
Characterization and Qualification of Commutable Reference Materials for Laboratory Medicine; Approved Guideline

This document provides information to help material manufacturers in the production and characterization of commutable reference materials, as well as to assist assay manufacturers and laboratorians in the appropriate use of these materials for calibration and trueness assessment of *in vitro* diagnostic medical devices.

A guideline for global application developed through the Clinical and Laboratory Standards Institute consensus process.



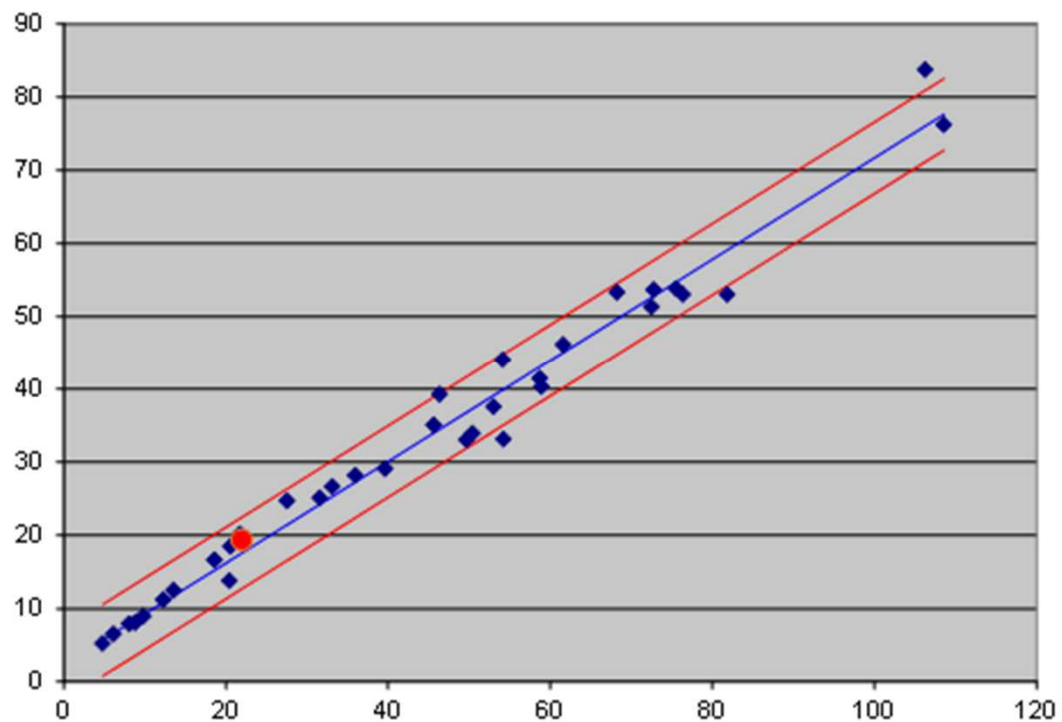
Resultaten van eerste vergelijking met pat pools, WHO 02/254 en GH harmonis.





Deming regressie analyse:
berekening $S_{y.x}$
relative residual value (RRV)

Commuteerbaar: harmonisator RRV moet liggen binnen $2x S_{y.x}$



slope	0,693
intercept	2,34
$S_{y.x}$	2,45

Resultaat eerste rondzending



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

- De patientenpools en het GH harmonisatiemonster bleken commuteerbaar.
- De WHO 02/254 standaard bleek in het monster met hoge IGF-1 concentratie niet commuteerbaar
- Gekozen voor GH harmonisatiemonster
 - Inmiddels waren in MUMC al 3000 monsters uitgevuld voor de GH harmonisatie
 - IGF-1 waarde ervan lag goed
 - Patiëntenpools in beperkte hoeveelheid te maken en moeten iedere keer gecheckt worden

Tweede ronde

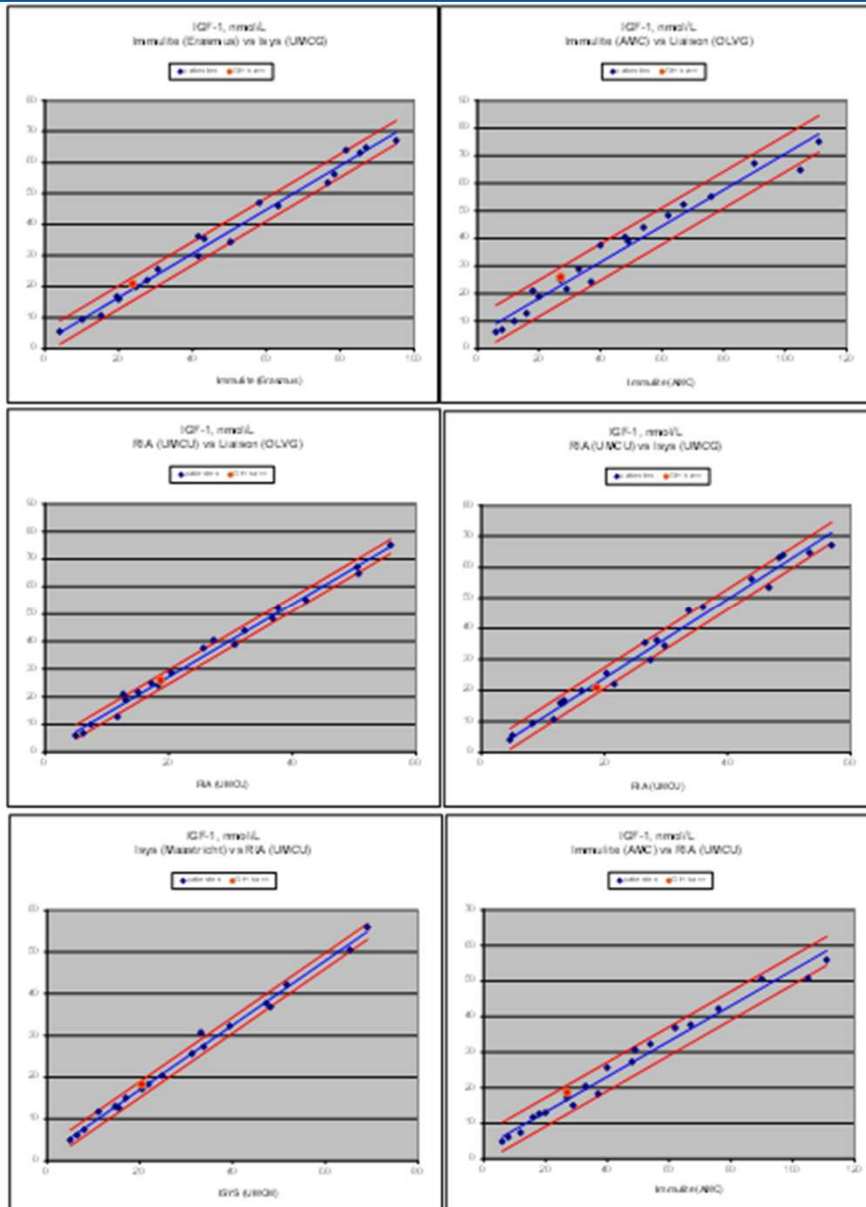


- Nieuwe patiëntenmonsters: 2 sets monsters geselecteerd 20 en 22 monsters (4-5 labs per set)
- Nu alleen het GH harmonisatie monster meegenomen
- Andere laboratoria erbij betrokken voor de vergelijkingsstudie

Deelnemers aan ronde 1 en/of 2 (alfabetisch):

	<u>Laboratorium</u>	<u>analyser</u>
1	AMC	Immulite 2000
2	Catharina	Liaison
3	Erasmus	Isys
4	Erasmus	Immulite 2000
5	MUMC	Isys
6	OLVG	Liaison
7	UMCG	Isys
8	UMCU	Immulite 1000
9	UMCU	RIA
10	VUMC	Liaison

Resultaat tweede ronde

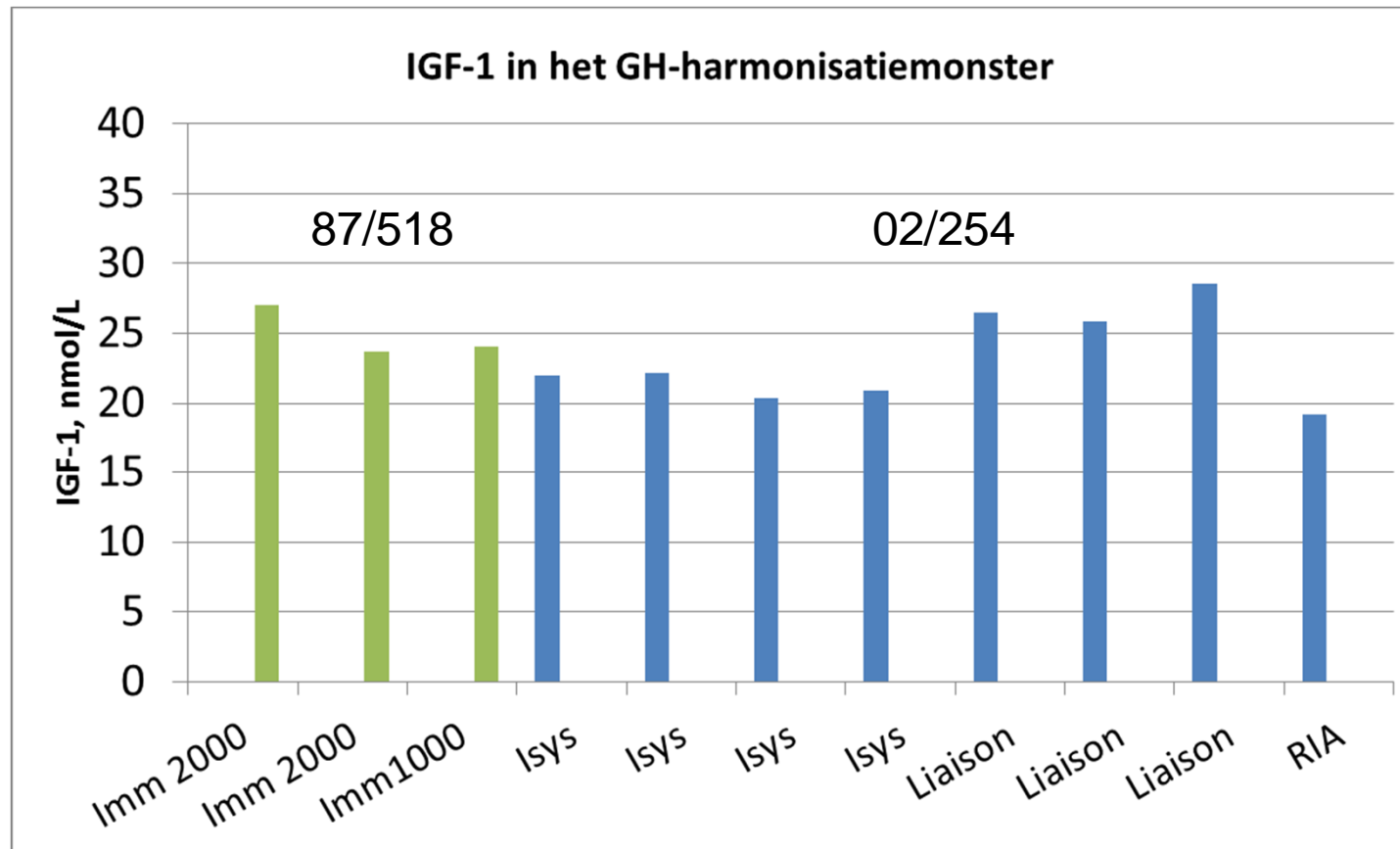


- In totaal 16 combinaties te maken
- alle RRV van de IGF-1 harmonisator $< 2 \text{ Sy.x}$
- Eén combinatie: $I_{cpt} > 95\% \text{ BI}$, maar bij tweede is $I_{cpt} < 95\%$ (maar wel hoog I_{cpt})
- In totaal (eerste en tweede rondzending) 22 combinaties te maken.

IGF-harmonisator waarden (nmol/L) voor diverse meetmethoden



Universitair Medisch Centrum
Utrecht



Gemiddelde waarde 23 wordt toegekend aan harmonisator

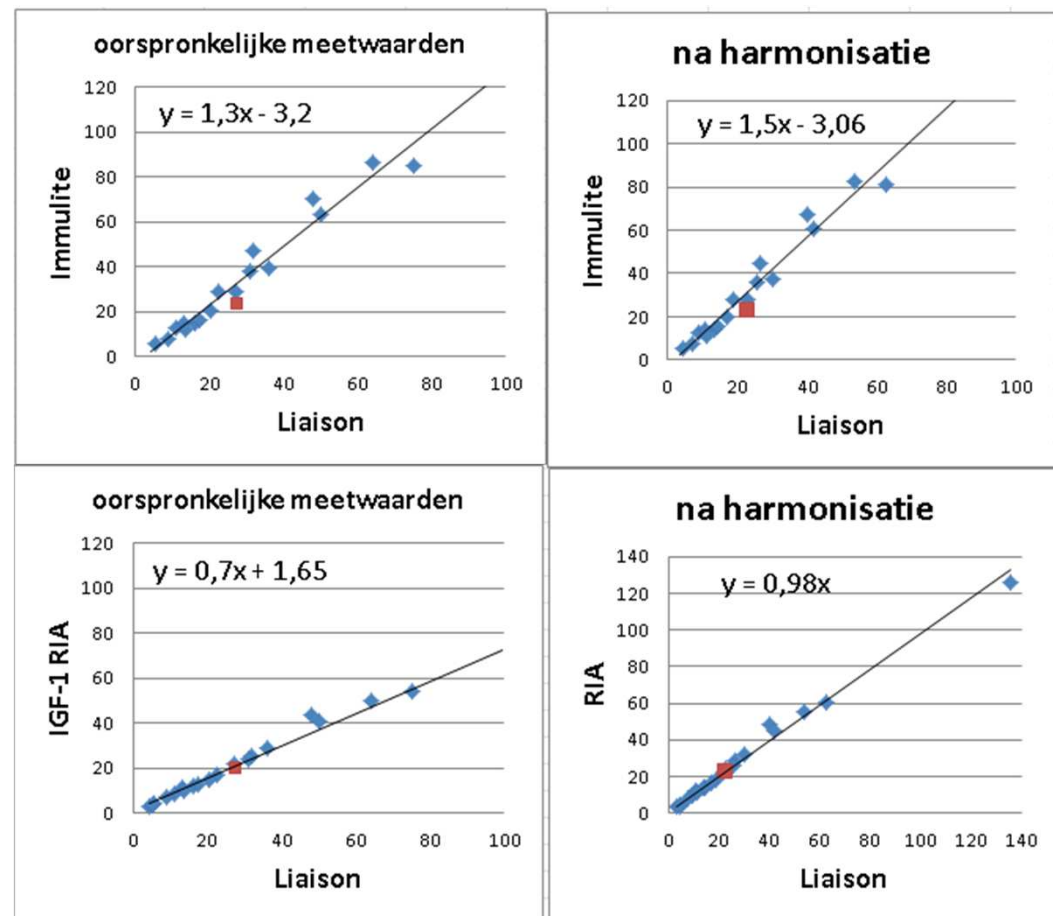
- De resultaten zijn in een brief (mrt 2013) vanuit de SKML naar de deelnemers gestuurd.
- verwerking resultaten van het harmonisatiemonster voor IGF-1 vergelijkbaar als voor het GH



Punten van discussie

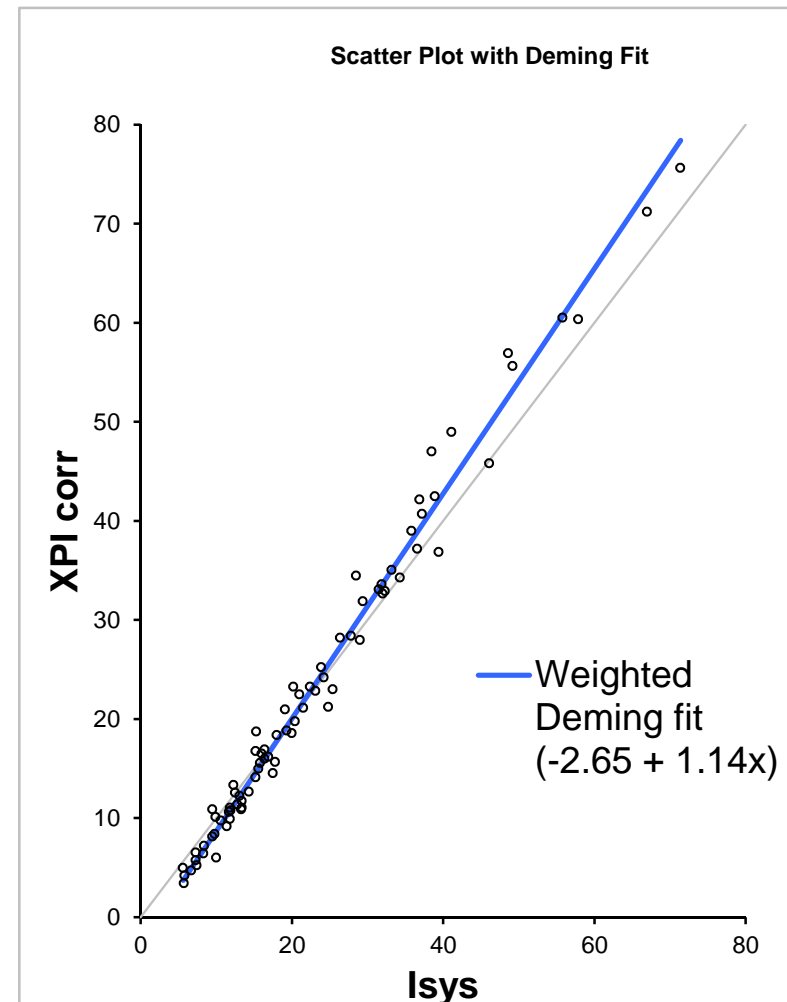
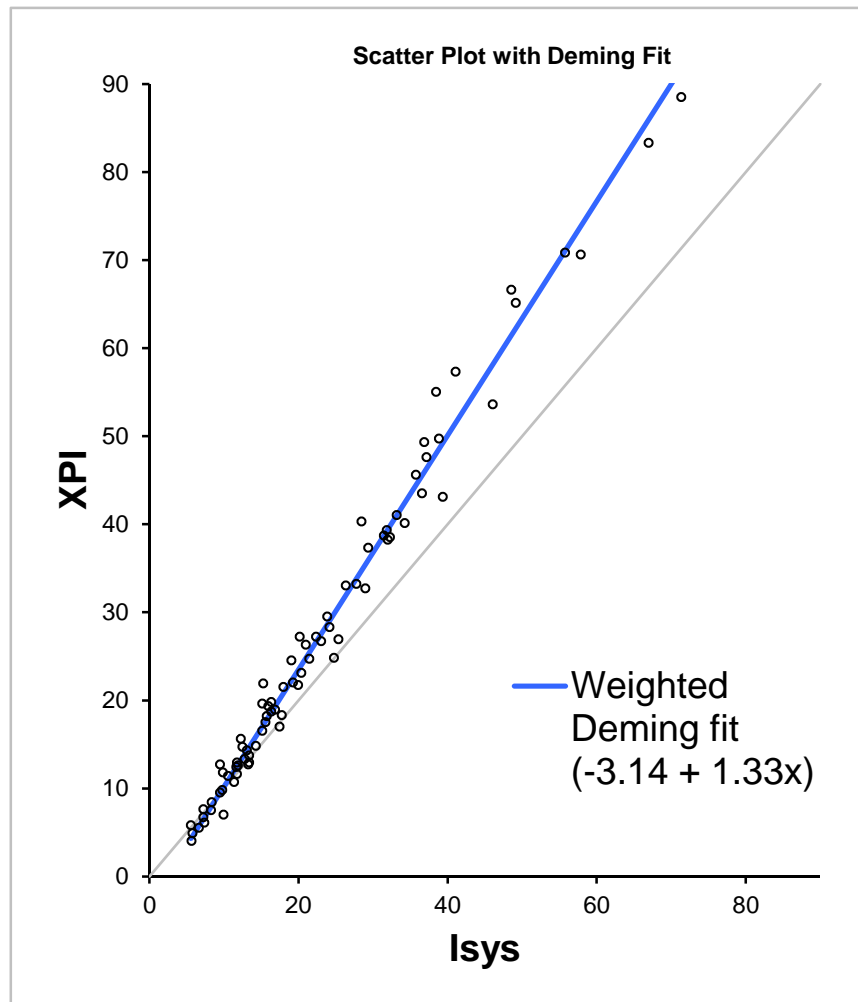
- Het gaat om een één-punts calibratie: aanname dat de calibratielijn door 0 gaat
- De waarde van 23 nmol/L is voor volwassenen gemiddeld, maar als calibrator relatief laag. (duplo bepalen)
- testen commuteerbaarheid niet met kindermonsters gedaan.

Nieuwe Immulite reagentia





Na harmonisatie



Gezamenlijke referentiewaarden



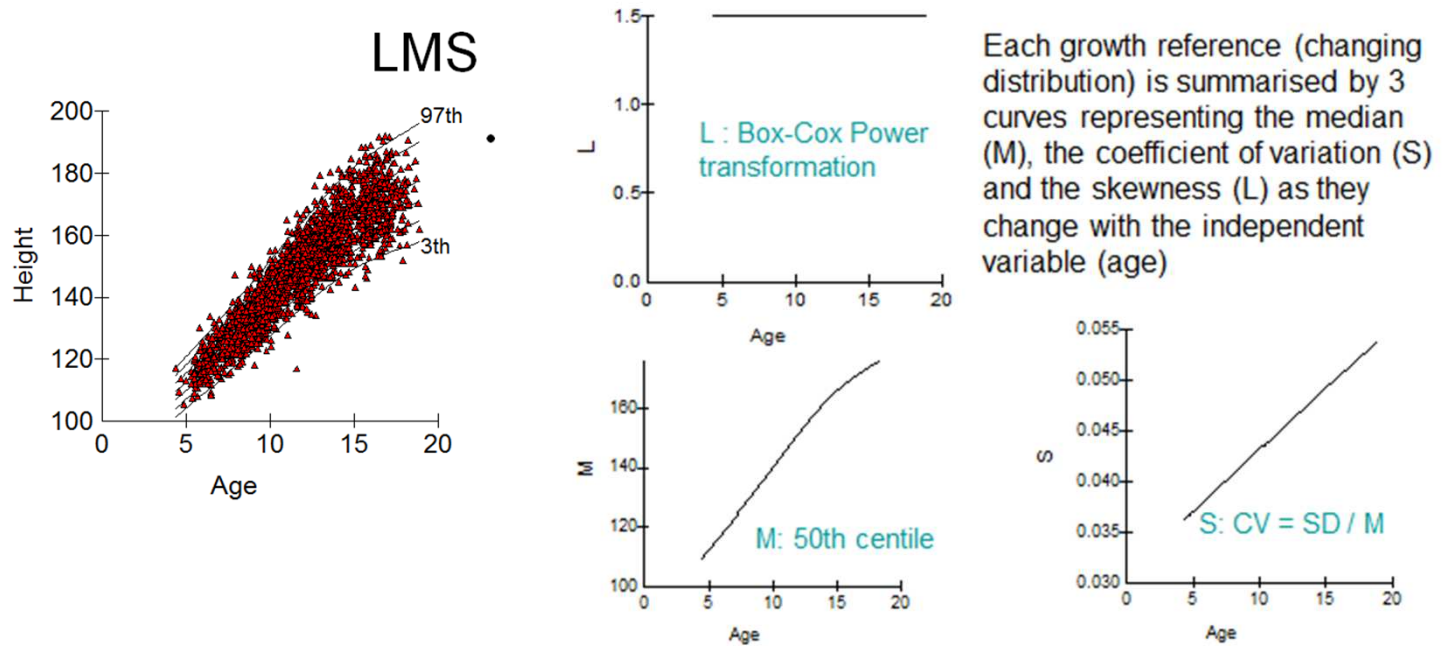
Universitair Medisch Centrum
Utrecht

- Door harmonisatie is het mogelijk om data voor referentiewaarden, bepaald met verschillende methoden te combineren
- Monsters van gezond personen uit het VUMC en UMCU zijn bepaald na harmonisatie van de bepaling: 805 vrouw en 596 man
- Berekening volgens LMS methode

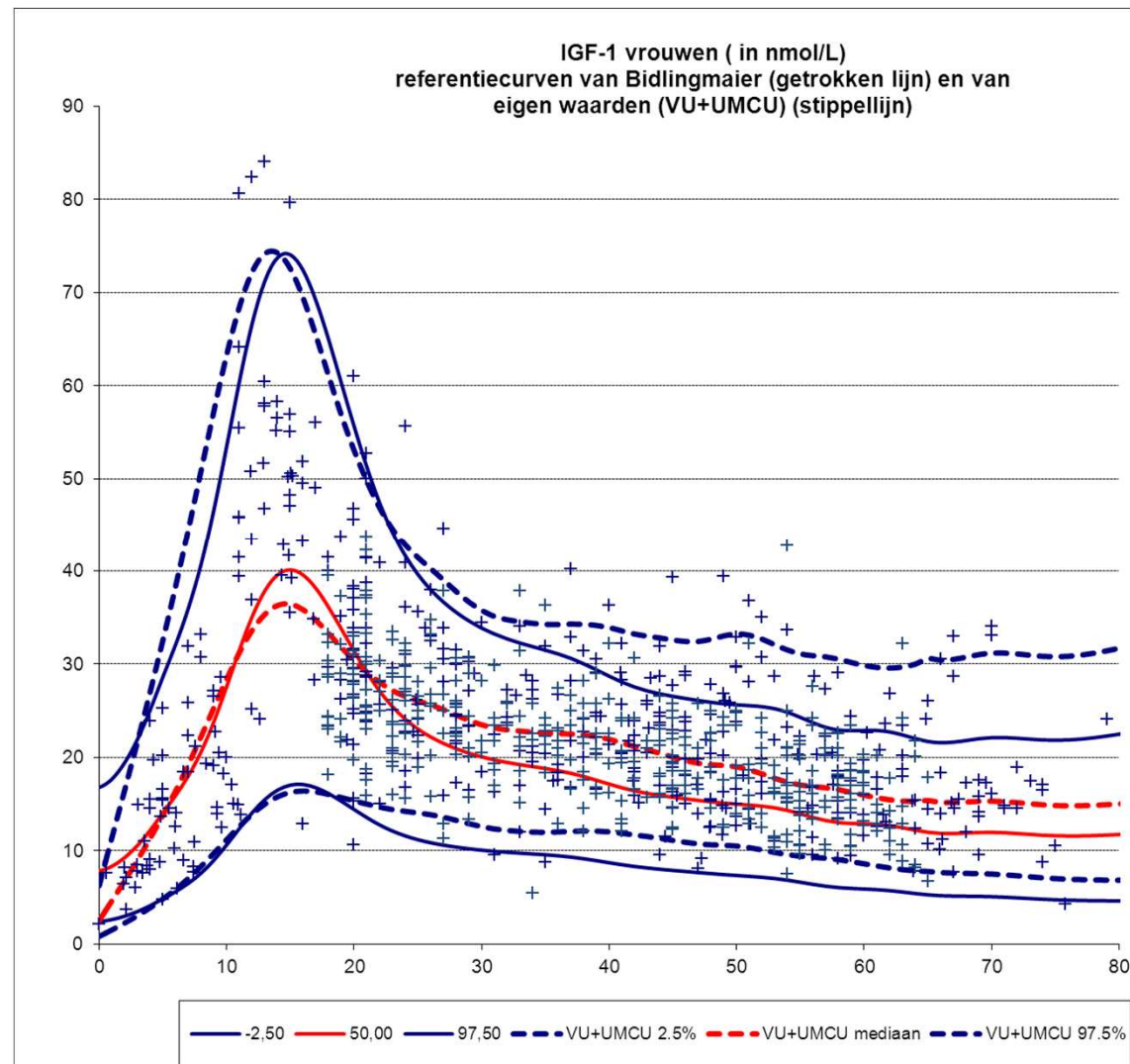
LMS

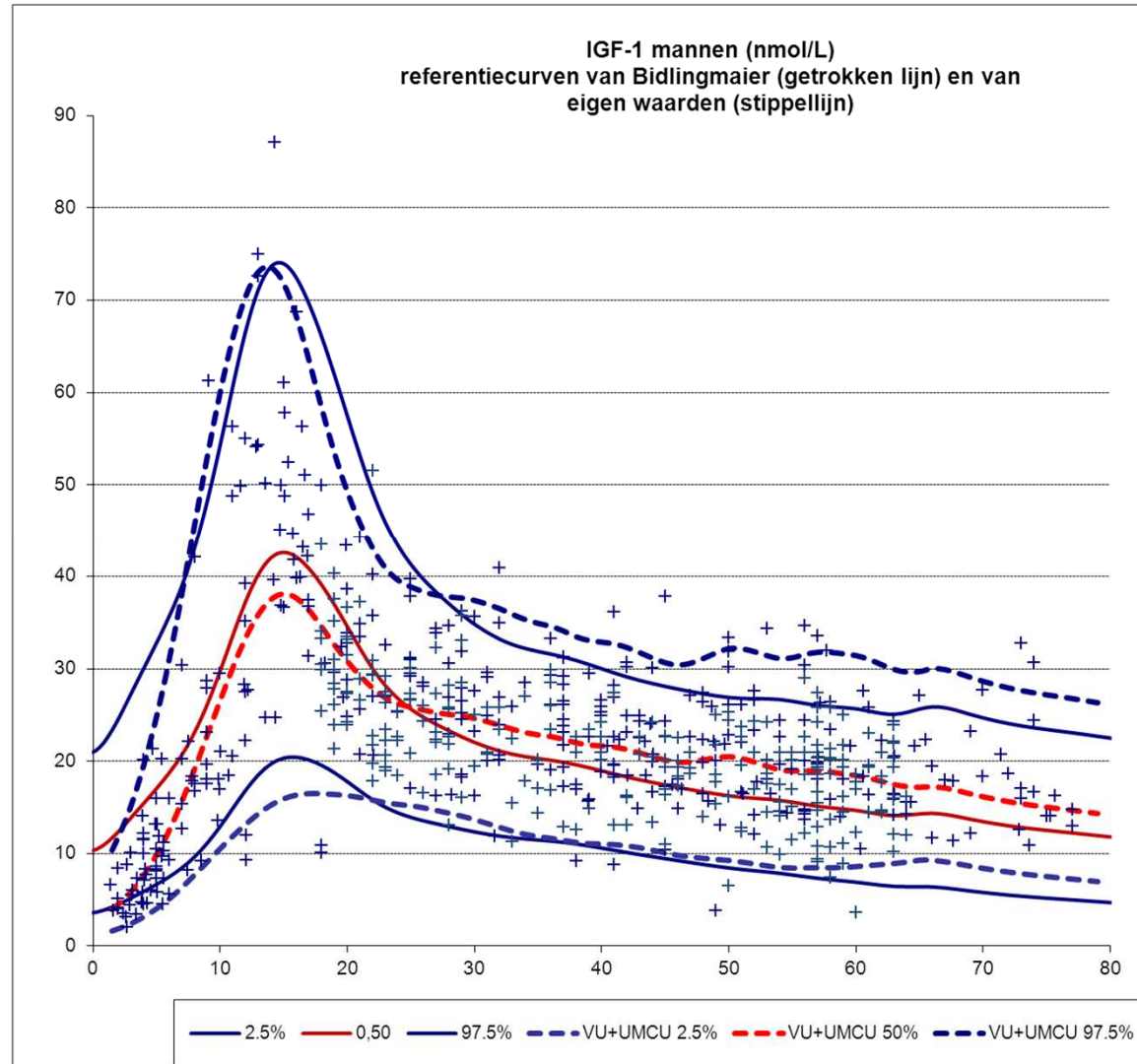


Voorbeeld:



$$\text{SDS} = \frac{(\text{meetwaarde} / M)^L - 1}{L \times S}$$





conclusie



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

- In korte tijd is het de sectie Endocrinologie gelukt om dit harmonisatietraject tot een goed eind te brengen
 - Veel effort en geld gestoken in dit project
 - Er is een harmonisatiemonster voor IGF-1 en GH
 - Er zijn gemeenschappelijke referentiewaarden
- Er zijn toch nog problemen betreffende
 - Commuteerbaarheid – of calibratie van methode (intercept)
 - Uitbreiden referentiewaarden, m.n. kinderleeftijd



Deelnemers aan het harmonisatieproject (alfabetisch)

- Dr. B. Ballieux,
- Dr A.C. Heijboer (monsters voor referentiewaarden)
- Dr. T. van Herwaarden,
- Dr. E.G.W.M. Lentjes (uitwerking; referentiewaardenmonsters)
- Dr. ir. P.P.C.A. Menheere,
- Dr. A.C. Muller Kobold,
- Dr. Y.B. de Rijke (maken potentiële calibratiemonsters)

Meting IGF-1 tweede ronde:

- OLVG
- Catharina
- AMC