



# De waarde van de expert

## IGF-1 harmonisatie

Eef Lentjes

Sectie Endocrinologie SKML

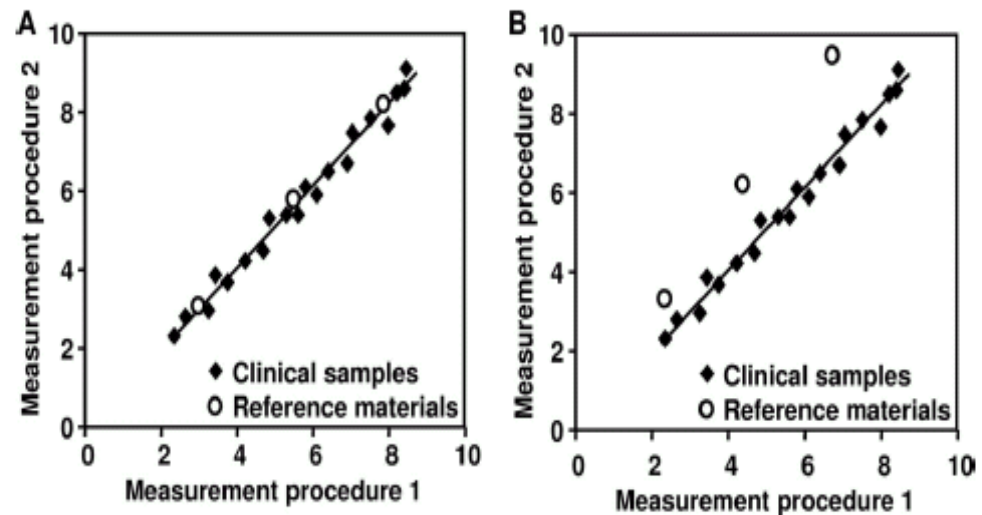
Jun 2015

# doel van laboratorium bepalingen

- Identificeren van verstoring in een patient en monitoren van behandelingen
  - *Goede methoden met lage total error, lage bias*
  - *Vergelijkbare resultaten, onafhankelijk van de methode*
  
- Verkrijgen van data voor het ontwikkelen van richtlijnen
  - *Afkapwaarden, onafhankelijk van methoden*
    - *methoden moeten vergelijkbaar zijn, anders risico op verkeerde behandeling*
  - *Referentiewaarden*

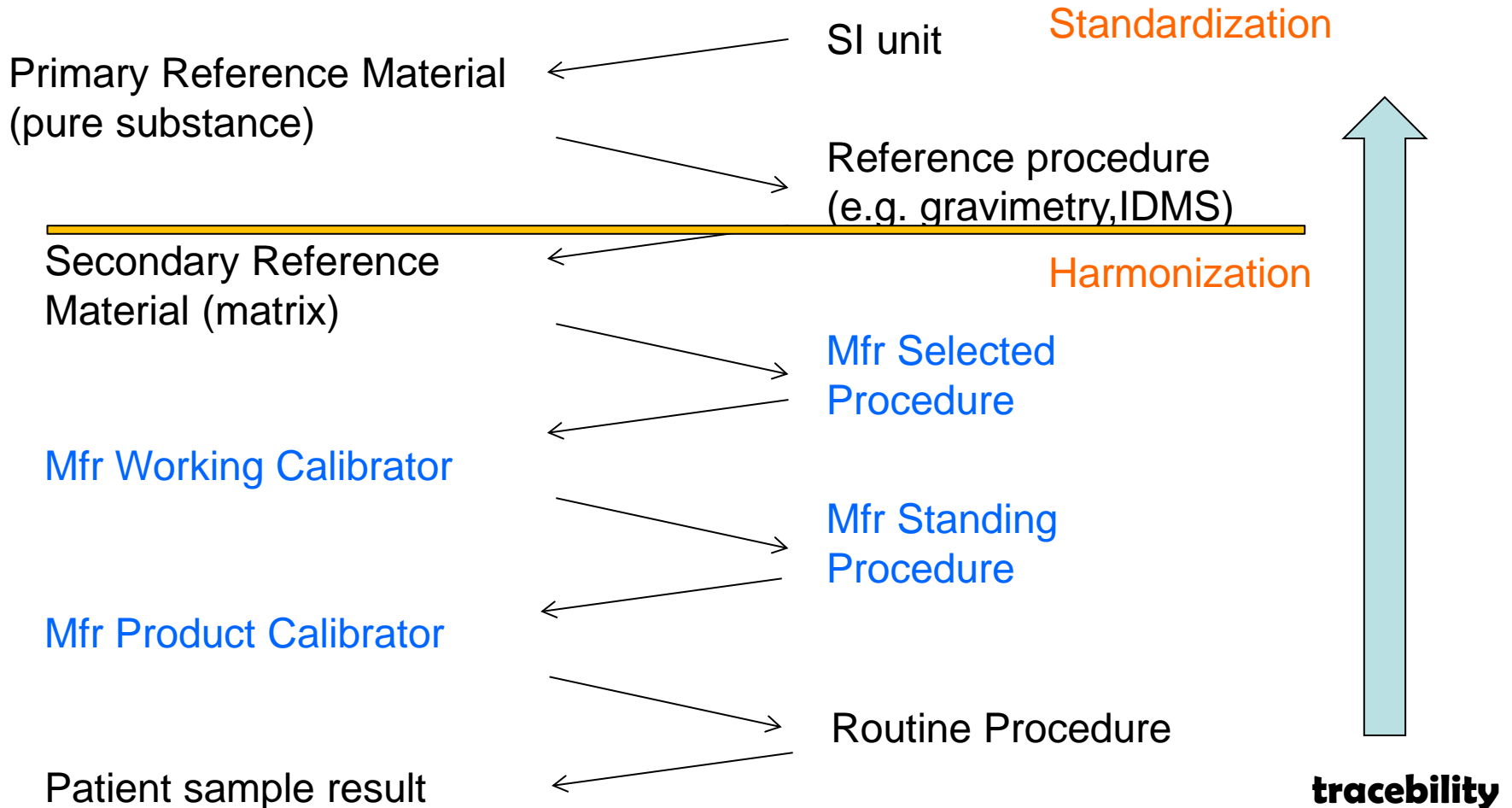
# Hoe verkrijgen we vergelijkbare resultaten?

- Standaardisatie en harmonisatie gebaseerd op het traceerbaarheidsprincipe beschreven in ISO 17511
  - *Continue keten van referentiematerialen, calibratoren en primaire en secundaire referentieprocedures*
  
- Deze traceerbaarheid vereist commuteerbare calibratie materialen



# Traceability based on EN/ISO 17511 (European guideline for manufacturers)

## Traceability of values assigned to calibrators and control materials





# Hoe verkrijgen we vergelijkbare resultaten?

- Standaardisatie en harmonisatie gebaseerd op het traceerbaarheidsprincipe beschreven in ISO 17511
  - *Continue keten van referentiematerialen en calibratoren en primaire en secundaire referentieprocedures*
  
- Deze traceerbaarheid vereist commuteerbare calibratie materialen
  
- Monitoren van kwaliteit dmv goede interne en externe kwaliteitsbewaking



# Ideale externe QC

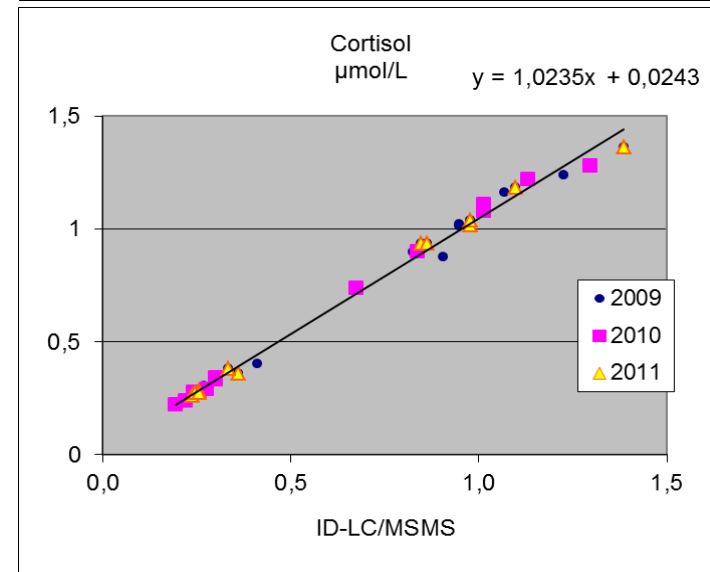
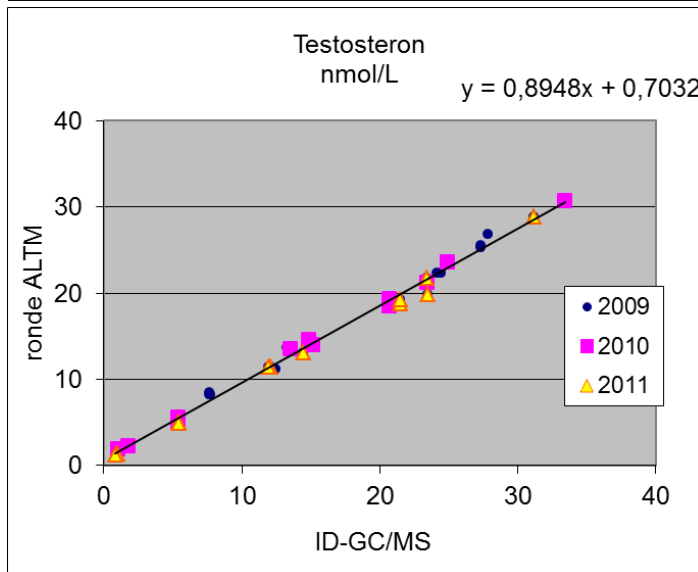
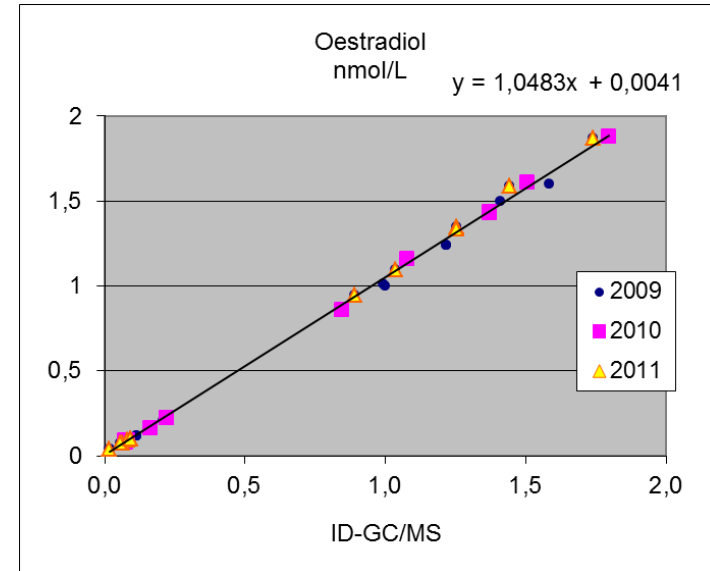
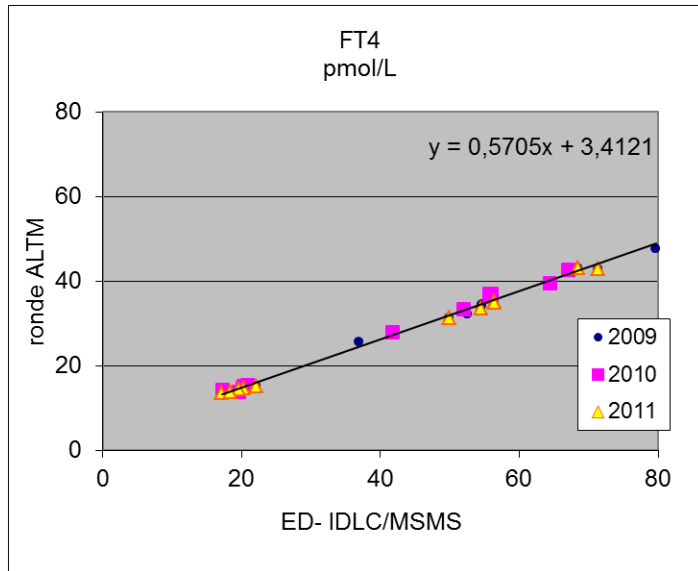
- Commuteerbare controles
  - *anders alleen met eigen methode te vergelijken*
- Vergelijking waarde verkregen met eigen methode met
  - ware waarde mbv referentiemethode
  - geharmoniseerde waarde
- Heldere rapportage van prestaties → MUZE
  - Score
  - Afwijking tov referentiewaarde/harmonisatie/consensus
  - Inzicht in variatie over lange termijn
- Goedkoop



# Taak van de experts

- Zorgen voor externe QC met commuteerbare sera of calibratoren zodat onderling vergelijken zinvol is.
  - Humaan serum, maar niet getest op commuteerbaarheid voor elke measurand
  - Voor GH en IGF-1 commuteerbare calibrator gemaakt
- Streven naar waarde toekenning aan de monsters
  - Referentiemethoden. In 2009-2011 gedaan voor aantal hormonen (waarde toekenning door Thienpont; kostbaar)
  - Gebruik maken van LCMSMS waarden: mogelijk voor steroïden, vit D, IGF-1.
  - Gebruik maken van expertwaarden?
- Informeren gebruikers

# Vergelijk ALTM met referentie methode





# Gebruik van LCMSMS voor waarde toekenning?



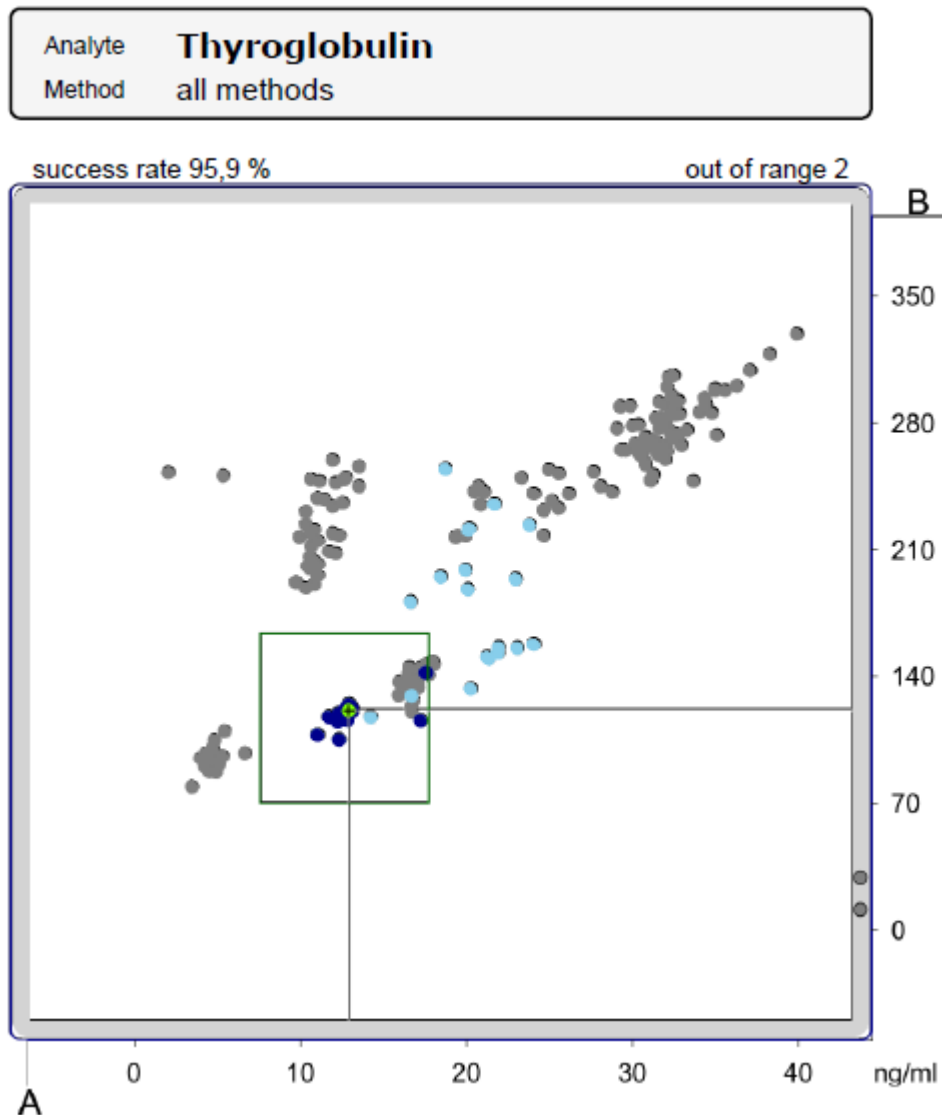
Universitair Medisch Centrum  
Utrecht

## LCMSMS resultaten in ronde 2015-1

ronde 2015-1	range	CV (%)	range	CV (%)	n
androsteendion	1,6 - 2,1	10	11-17	17	6
testosteron	13,5 - 16	5	26 - 35	11	8
17 OH progesteron	2,2 - 4,3	31	12 - 14,8	8	6
25-OH vitamine D	61 - 87	12	95 - 111	9	6
urine cortisol	166 - 277	13	251 - 400	12	11

Goede standaardisatie noodzakelijk (gemakkelijker dan bij immunoassays)

# Taak voor de expert?



Moeilijk wordt het bij

- Bestaan van meerdere isovormen
- Ziektebeeld bepaalt isovorm (mengsel) bv hCG
- Tumormerkers: meerdere epitopen

## Hoe ga je harmoniseren?

- 1) Vaststellen dat harmonisatie mogelijk is (literatuur; data analyse) bv lineair verband tussen methoden
- 2) Uitwisselen patientenmonsters en potentiële calibratoren (pools, nul-serum met WHO 02/254, GH-harmonisatiemonster)
- 3) Toekennen van waarde aan calibrator
- 4) Aliquoteren

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.

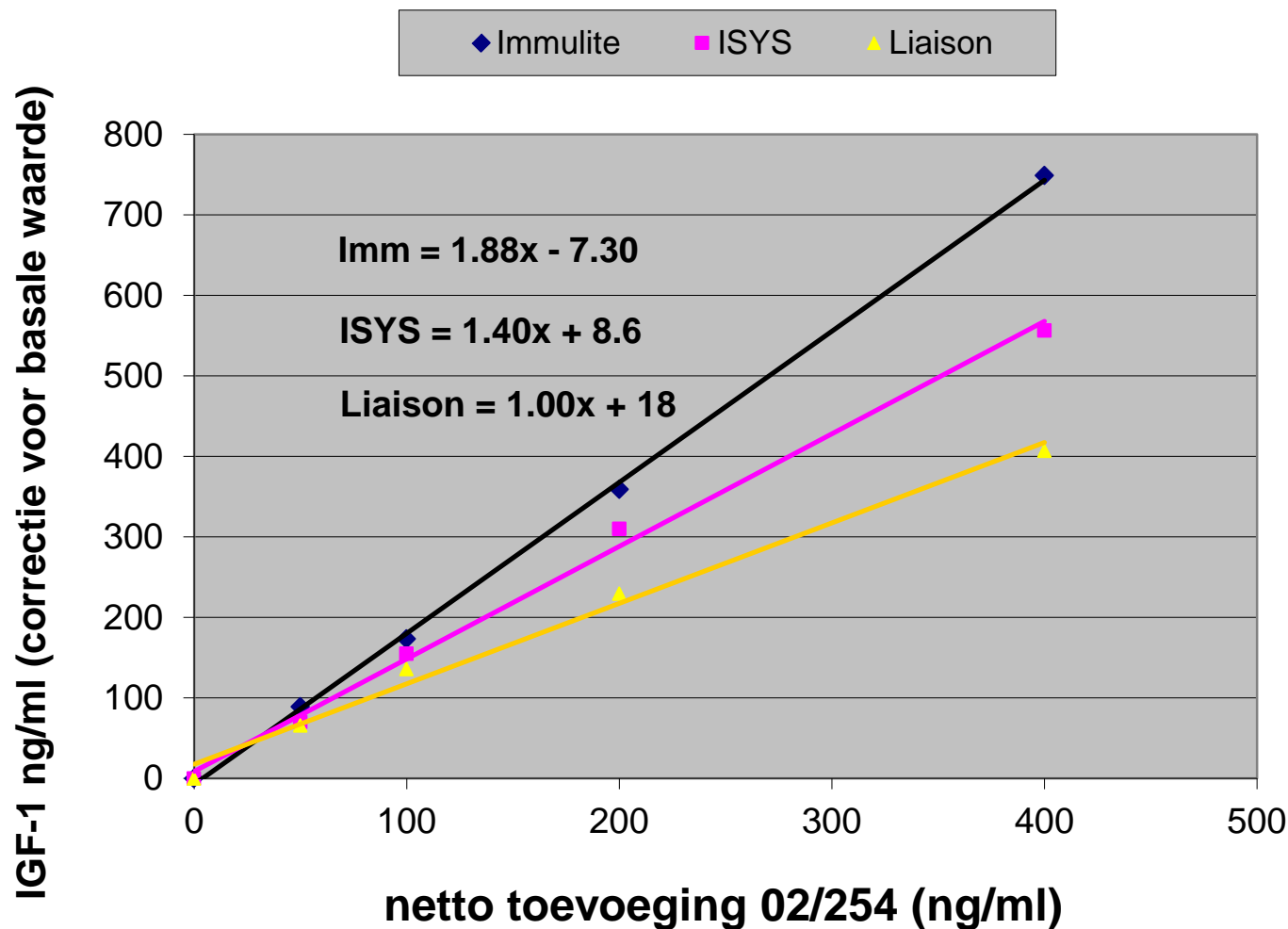
Each ampoule contains the residue after freeze-drying of 1ml of a solution that contained:

10 mg/ml trehalose

20 mM sodium phosphate pH 7.0

Recombinant IGF-I

## toevoegen IGF-1 std 02/254 aan basaal serum



## 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

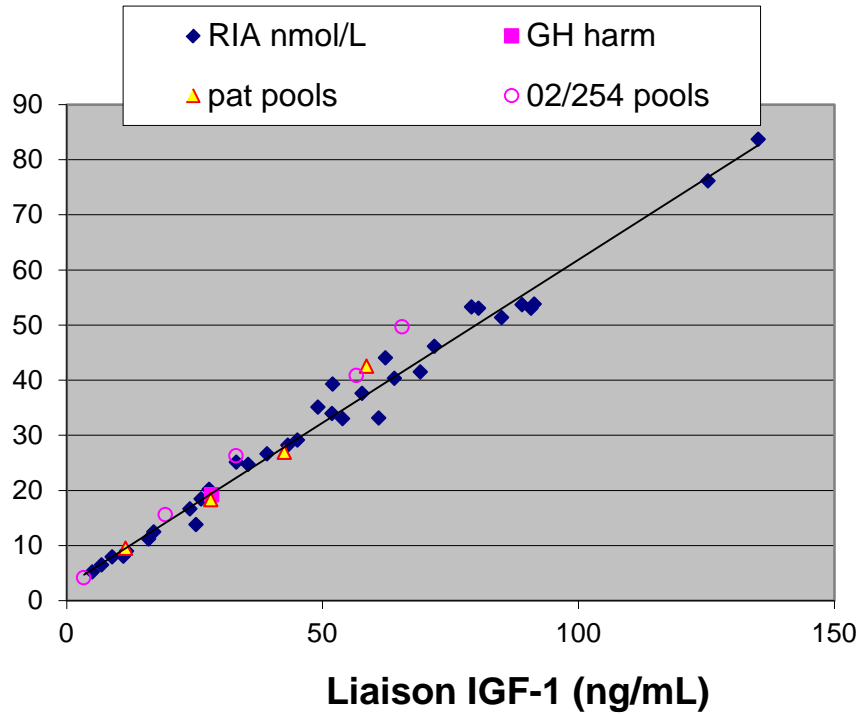
This document provides information to help material manufacturers in the production and characterization of commutable reference materials, as well as to assist assay manufacturers and laboratorians in the appropriate use of these materials for calibration and trueness assessment of *in vitro* diagnostic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

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

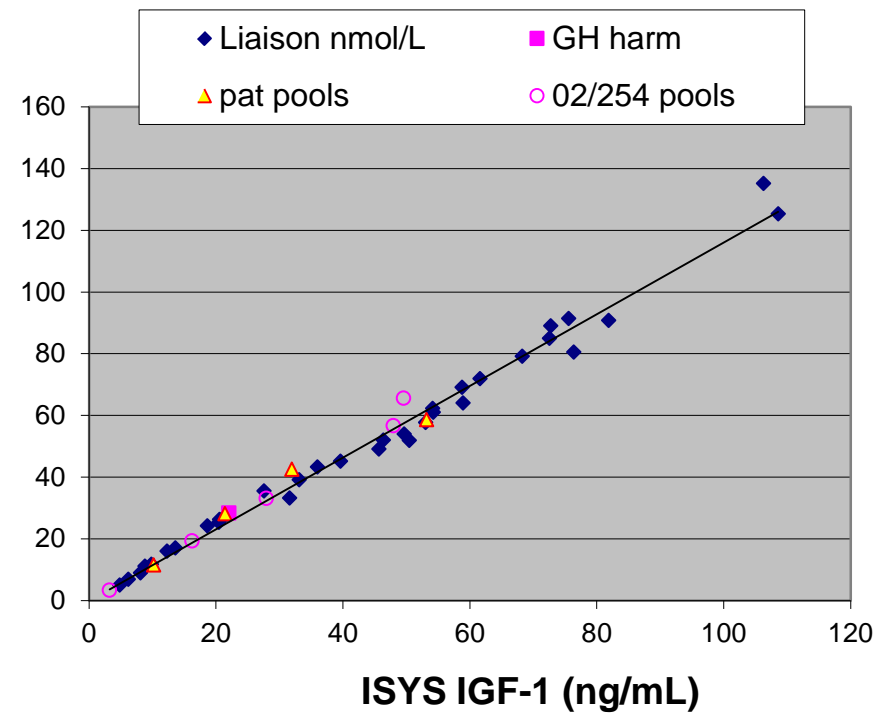
# Resultaten van eerste vergelijking met pat pools, WHO 02/254 en GH harmonis.



### Liaison vs RIA (calibr 02/254)



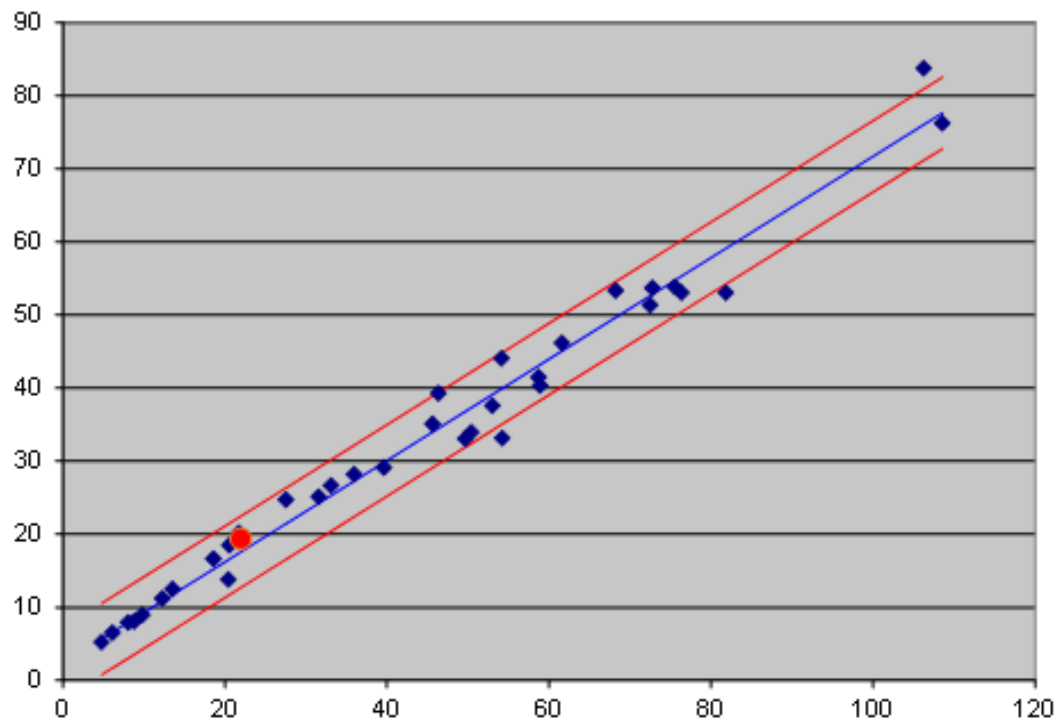
### ISYS vs Liaison (calibr 02/254)



# Beoordeling commuteerbaarheid

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

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



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





# Resultaat eerste rondzending

- 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
  - 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

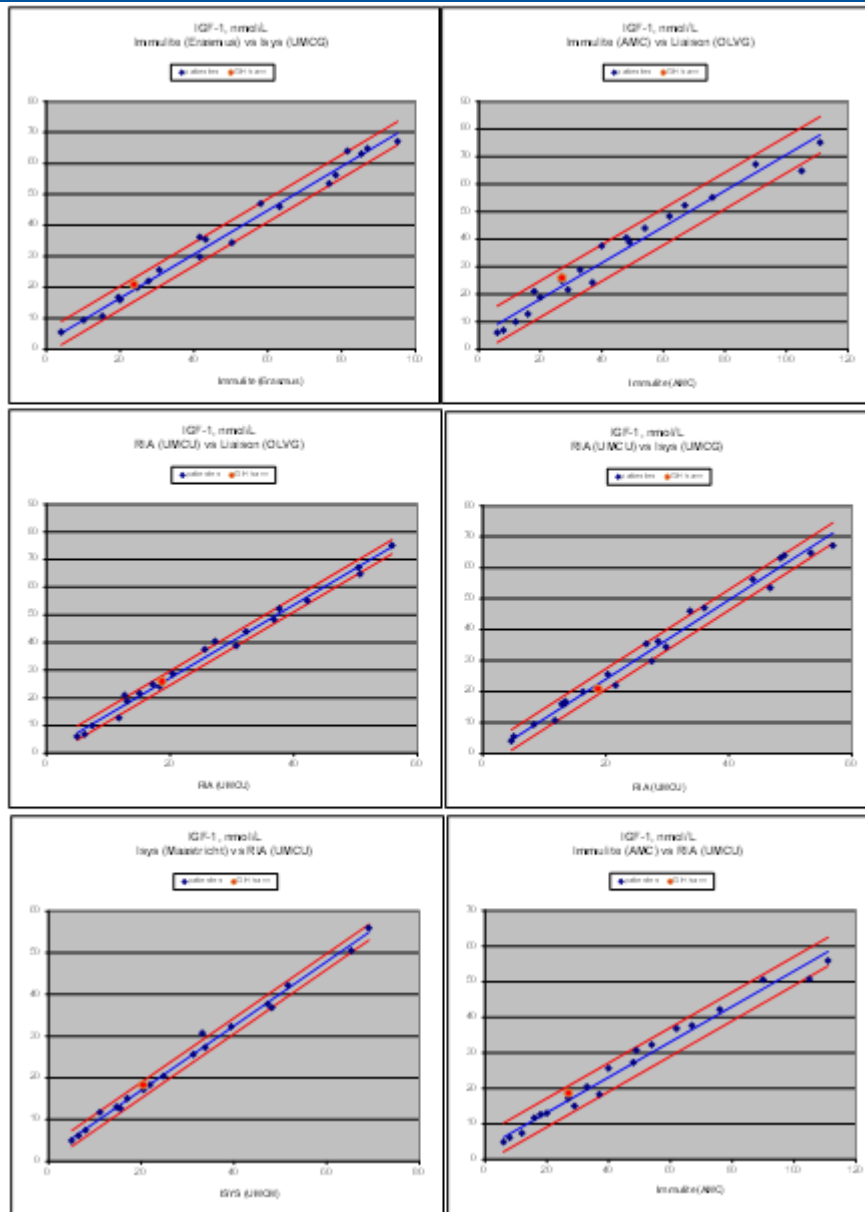


# Tweede ronde voor verificatie

- Nieuwe patiëntenmonsters: 2 sets monsters geselecteerd 20 en 22 monsters
- Nu alleen het GH harmonisatie monster meegenomen
- Andere laboratoria erbij betrokken voor de vergelijkingsstudie

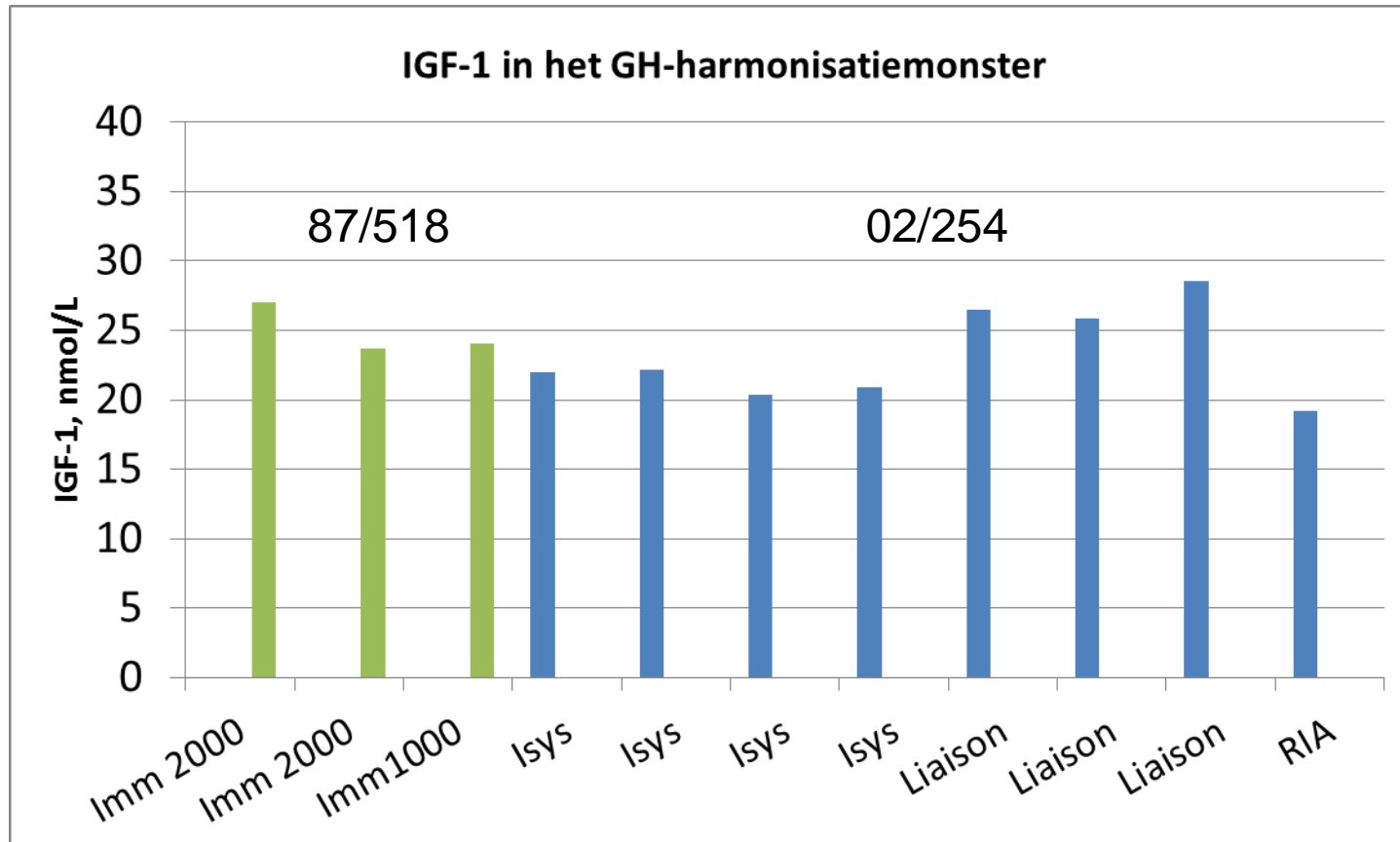
<u>Laboratorium</u>	<u>analyser</u>
1	Immulite 2000
2	Liaison
3	Isys
4	Immulite 2000
5	Isys
6	Liaison
7	Isys
8	Immulite 1000
9	RIA
10	Liaison

# 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



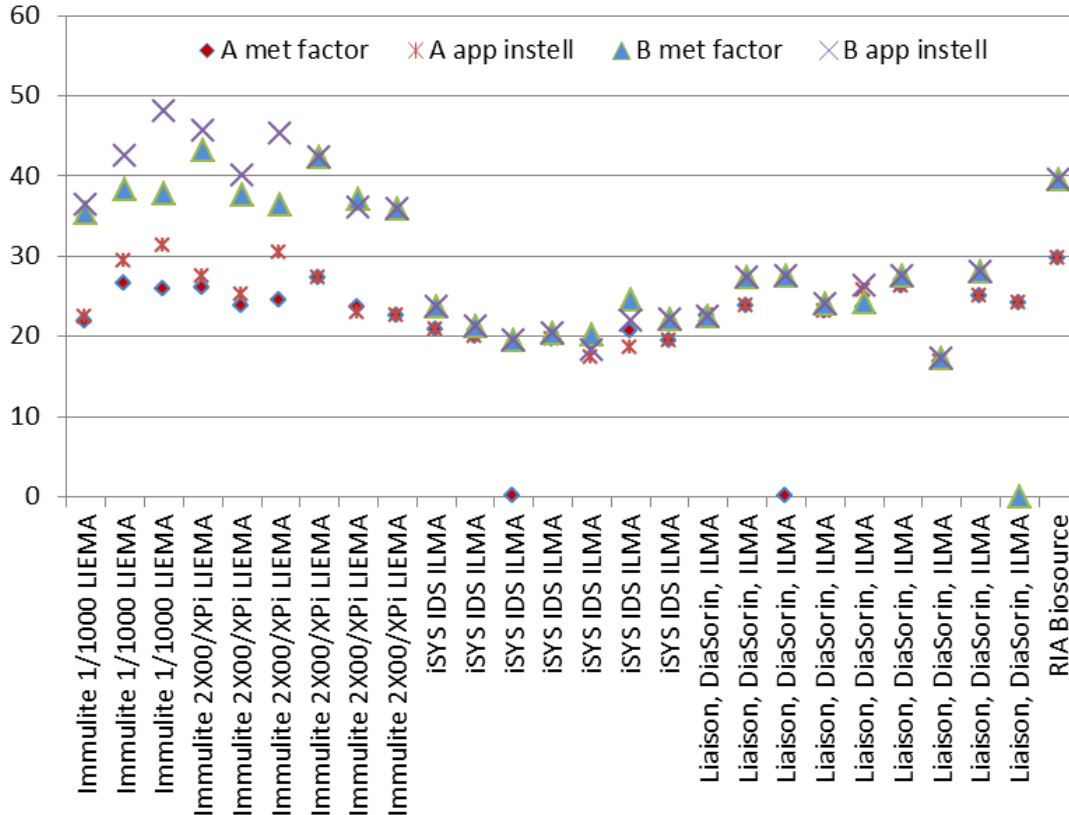
Gemiddelde waarde 23 wordt toegekend aan harmonisator

- 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.

# Resultaat van harmonisatie



## IGF-1 ronde 2015/2



Toevoeging is WHO 91/554 (rec IGF-1)

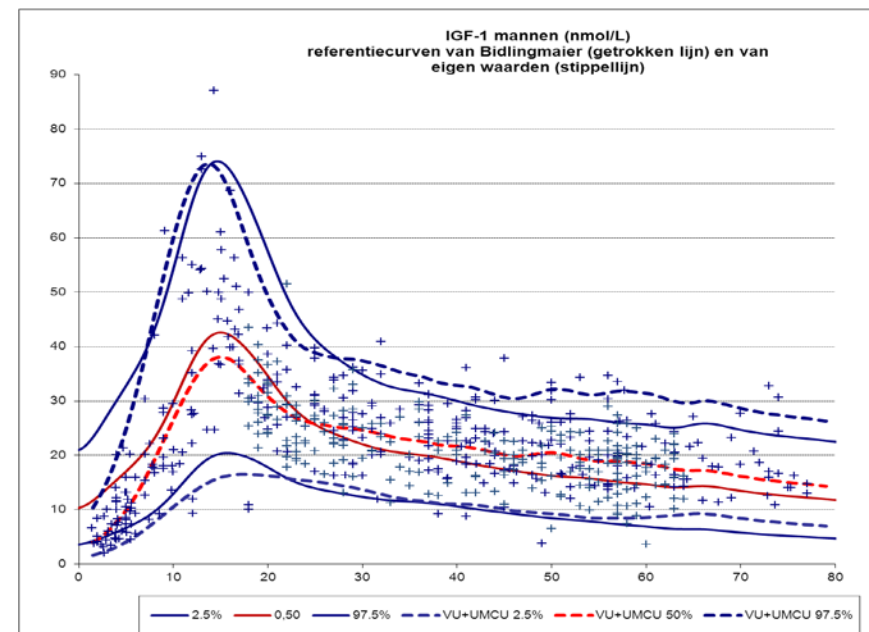
10 van de 26 laboratoria gebruikt een slope (+/- icpt)

Matig effect van harmonisatie

# Gezamenlijke referentiewaarden



- 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



Commuteerbaarheid van calibratoren essentieel voor  
vergelijkbaarheid van methoden

*> Sectie: Onderzoek of de huidige, op humaan serum gebasserde  
monsters, commuteerbaar zijn*

Waardetoekenning

- *Er is een GH en IGF-1 commuteerbare calibrator.*
- *Ontwikkeling van meer calibratoren*
- *Binnen de sectie endocrinologie moeten we de LCMSMS  
methoden gaan inzetten voor waarde toekenning ronde monsters.*

→ Veel taken voor de experts