

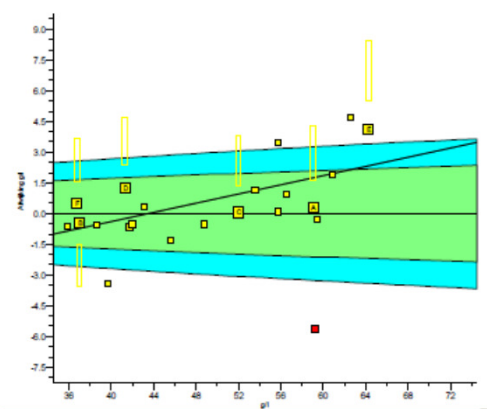
SKML Deelnemersbespreking sectie HIM

# Combi Immunochemie

door Inez-Anne Haagen, Cas Weykamp

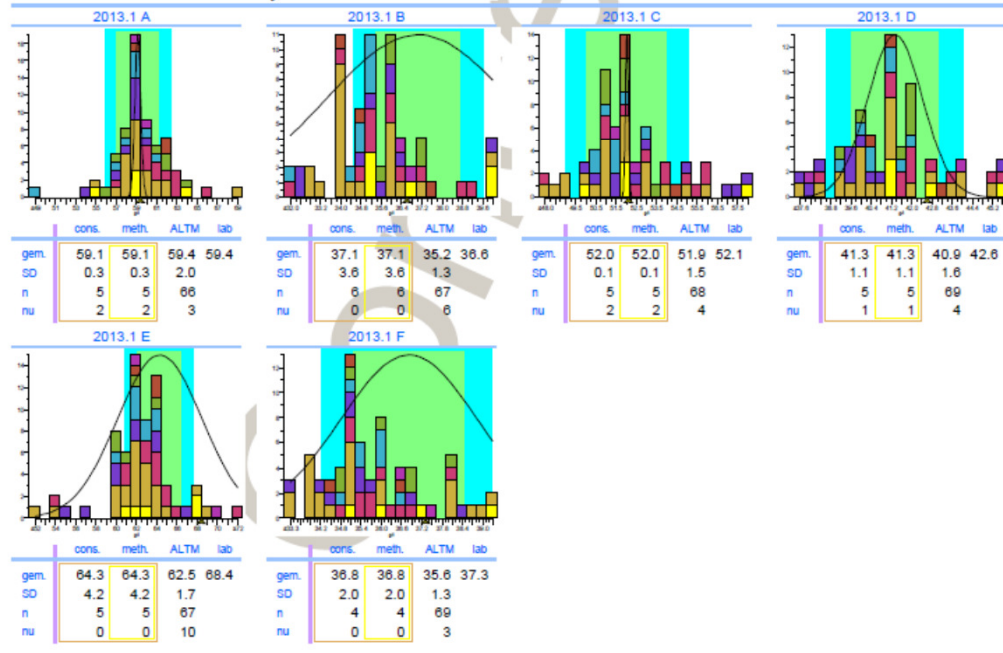
13 april 2017

Albumine eenheid : g/l



	2013.1 P-sc	cumulatief cumP-sc
Juistheid	+2.1%	+1.3%
Precisie		2.8%
Aantal	6	22
Uitbijters	0	1
TE sigma	1.6 0	1.3 0
SA sigma	2.7	2.5
Score pictogram		
Regressielijn		$-4.8 + 1.112.x$
Consensusgroep	Abbott	
Methode	Abbott (turb)	

Legenda:  
 Roche  
 Siemens  
 Siemens  
 Beckman  
 Beckman



Legenda:

Abbott (turb)	Roche (turb)	Siemens (refal)	Beckman (refal)	Beckman (turb/um)
Siemens (turb/um)	Overig	Olympus (turb)		

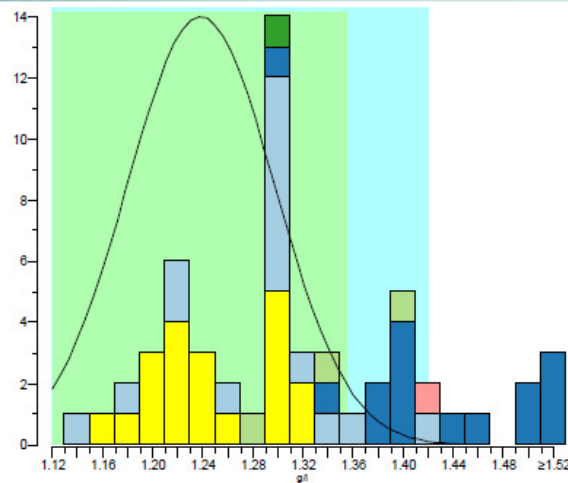
# Doelen

- Is mijn methode geschikt om juist te meten?

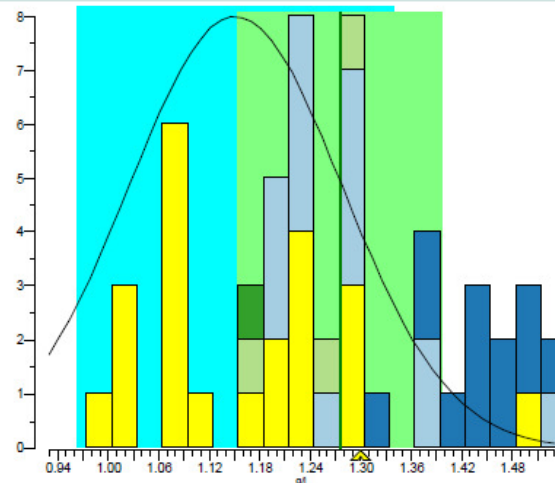
Combi Immunochemie

$\alpha 1$  Antitrypsine

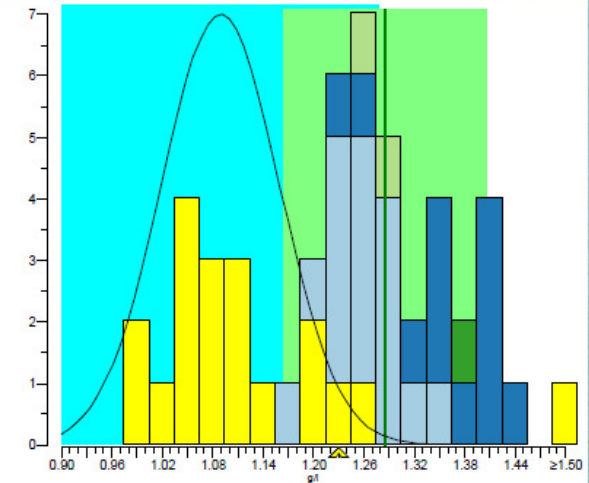
2012.1B



2013.1B



2014.1D



- Tolerantiegrenzen volgens TEa en SA

**Table 1.** Stockholm consensus of the hierarchy of strategies to set global quality specifications in laboratory medicine.

Level	Approach	Advantage	Disadvantage
1	<i>Clinical Outcome</i>	Based on what will happen to patient	Studies rarely available
2a	<i>Clinical Survey</i>	Based on what doctors will do	Doctor's action may not affect patient
2b	<i>Biological Variability</i>	Based on improving signal to noise ratio	Variability may differ between patient groups
3	<i>Expert Opinion</i>	Based on best experience available	May still not know what is achievable
4	<i>EQA/ Proficiency Testing</i>	Based on what is routinely achievable	What is achievable may not be good enough
5	<i>State of the Art</i>	Based on what others tell us they achieve	May not be routinely achievable or adequate

# Scoren op TEa of SA ?

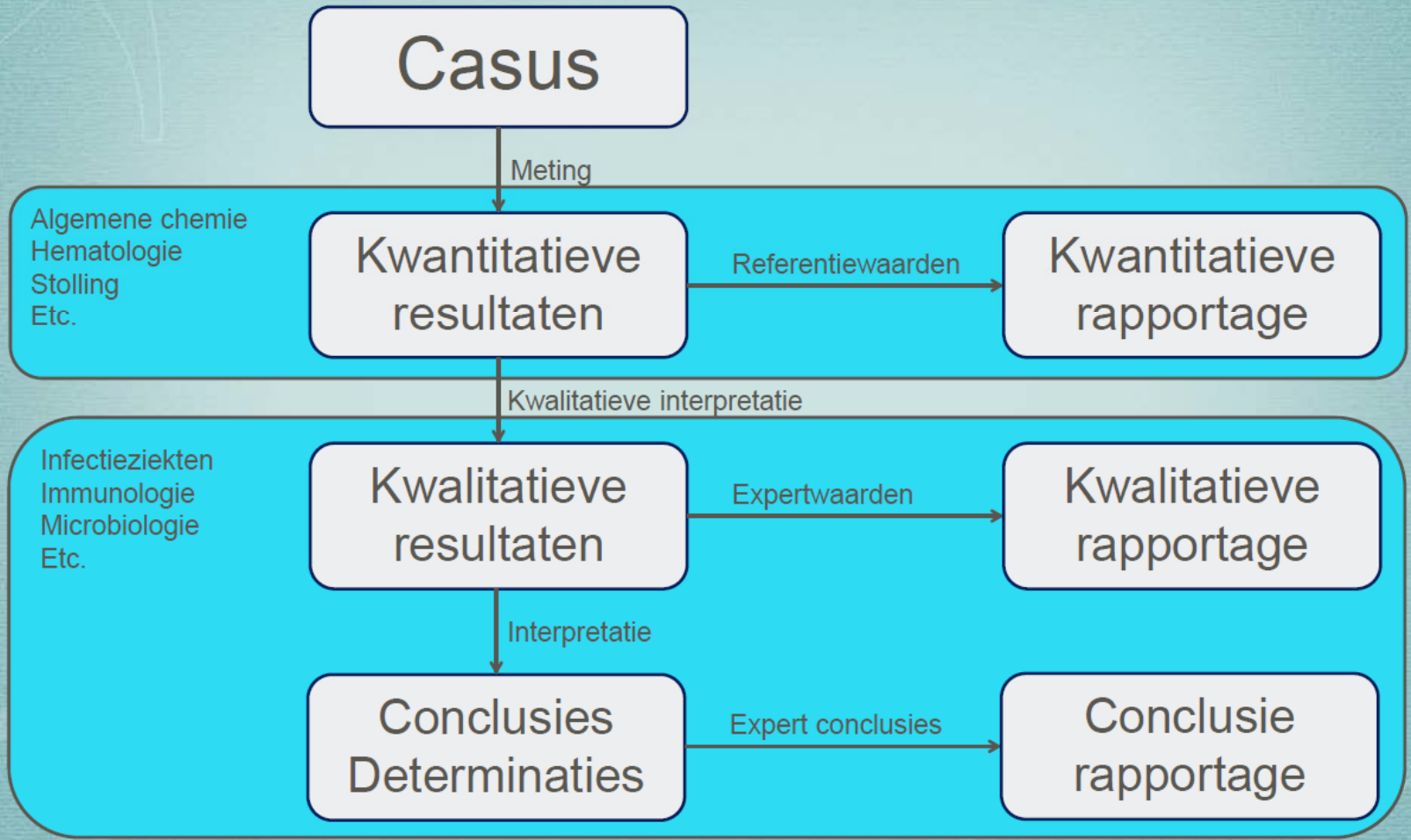
Scoren op TE is de norm... echter...

We kunnen niet verlangen dat deelnemers preciezer meten dan techniek toe laat.

Dus.....

- Scoren op TEa als  $TEa > SA$
- Breedte van TEa wordt opgerekt tot breedte van SA als  $TEa < SA$ , maar ligging van TE blijft behouden





# Harmonisation Proteins

*SKML Approach and Results 2003 - 2009*

*Inez-Anne Haagen, OLVG, Amsterdam  
Cas Weykamp, SKB, Winterswijk  
SKML Workshop, June 15 2011*

**HIM**

sectie humorale immunologie

# SKML Approach

## *to Monitor Harmonisation of Proteins*

1. Commutable and stable EQA samples
2. Assign values with CRM-470 (ERM-DA470)
3. Store and include in EQA several years
4. Evaluate results:
  - Overall
  - Manufacturer
  - Trend in time



# EXPERIMENT:

**2003:** Lyophilised Sample with CLP No5\*

Targeted by calibration on CRM470

In EQA Programmes of **2006 en 2009**

***Do Labs and Manufacturers recover  
The target values assigned in 2003?***

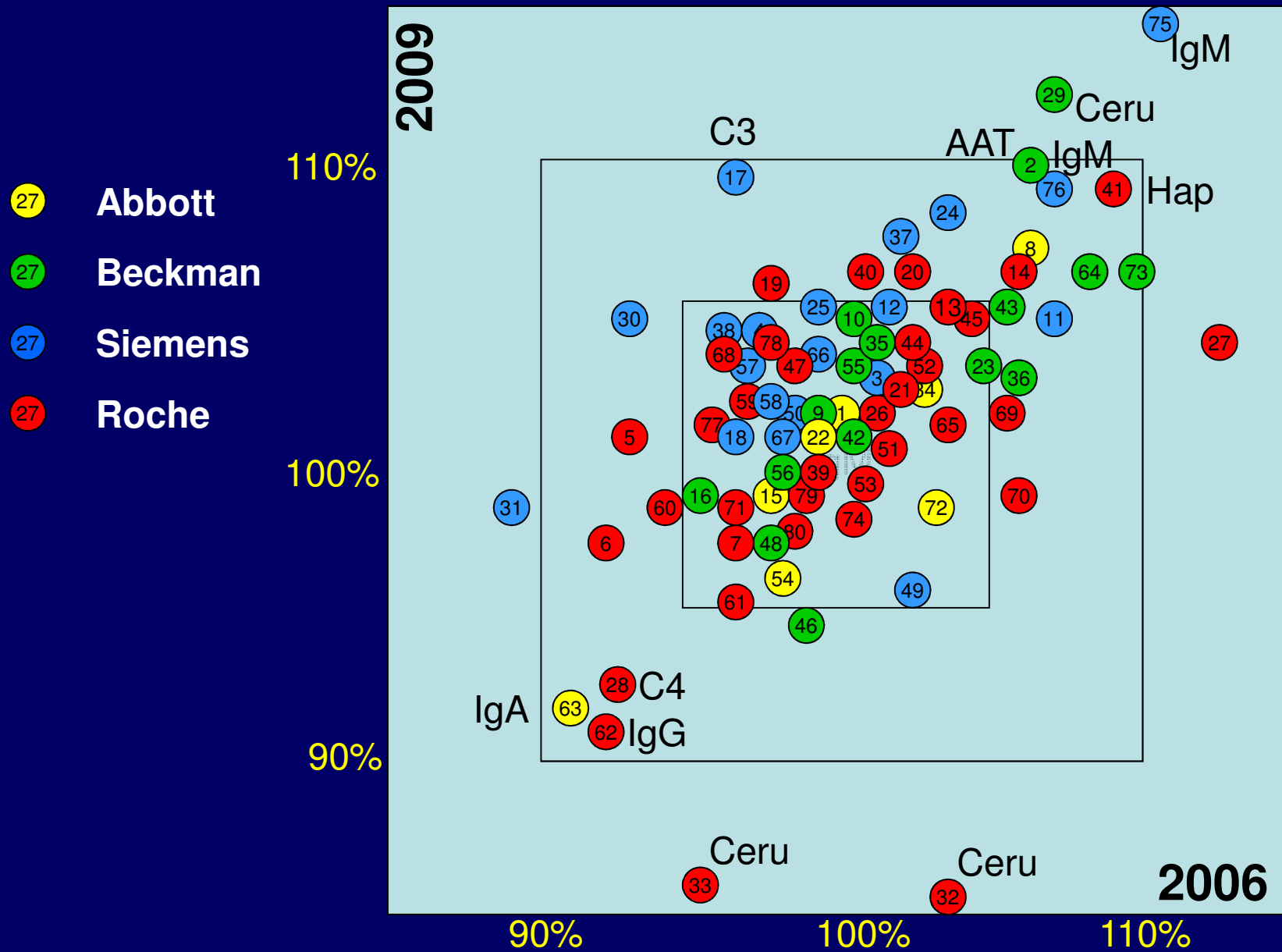
\*Cryolyoprotectant No 5

**HIM**

sectie humorale immunologie

Method	n	Recovery		Interlab CV	
		2006	2009	2006	2009
AAT	50	101	104	8%	7%
Albumine	49	101	104	5%	6%
C3c	43	97	101	5%	6%
C4	43	104	101	5%	8%
Cerulopl.	23	100	101	9%	13%
Hapto	79	101	104	5%	5%
Prealb	12	101	103	6%	4%
Transferr	84	100	100	4%	5%
IgG	92	98	98	4%	6%
IgA	89	103	101	7%	6%
IgM	89	104	103	6%	7%
<b>Overall</b>		<b>101</b>	<b>102</b>	<b>6%</b>	<b>7%</b>

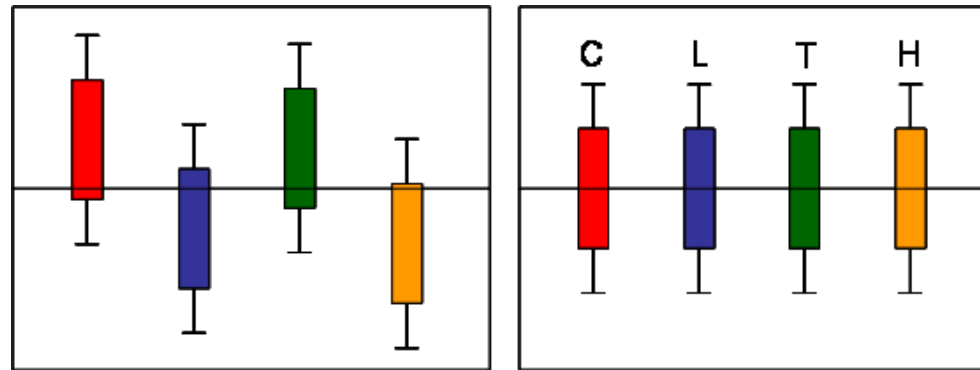
# 11 Proteins – Alle Methods



13.12.2012

# AACC Harmonization Initiative

*Perfect is the Enemy of Good*



Clinical Lab Test Harmonization

# From chaos to order: the role of harmonisation

## By Gary Myers, june 2011

### Traceability of Laboratorium results:

Standardization and harmonization are based on traceability principles based on the ISO standard 17511

**Standardization:** all measurement procedures get the same result for a sample and the result is traceable to SI with a reference measurement procedure

**Harmonization:** all measurement procedures get the same result for a sample when there is no reference measurement procedure

**HIM**

sectie humorale immunologie

# Traceability of Laboratory Results

The standard includes 5 categories of reference systems. There are well established procedures to address standardization of measurands in categories 1, 2 and 3. Category 4 includes measurands for which reference materials are available for calibration, but there is no RMP. Category 5 includes measurands for which neither RMPs nor reference materials for calibration are available.

Standardization	Category	Reference measurement procedure	Primary reference material (pure substance)	Secondary reference material (value assigned)	Examples
	1	Yes	Yes	Possible	Electrolytes, glucose, cortisol
	2	Yes	No	Possible	Enzymes
	3	Yes	No	No	Hemostatic factors
	4	No	No	Yes	Proteins, tumor markers, HIV <sup>a</sup>
5	No	No	No	EBV <sup>b</sup> , VZV <sup>c</sup>	

Harmonization

<sup>a</sup> Human Immunodeficiency virus

<sup>b</sup> Epstein Barr virus

<sup>c</sup> Varicella zoster virus



## Characterization of the New Serum Protein Reference Material ERM-DA470k/IFCC: Value Assignment by Immunoassay

Ingrid Zegers,<sup>1\*</sup> Thomas Keller,<sup>2</sup> Wiebke Schreiber,<sup>3</sup> Joanna Sheldon,<sup>4</sup> Riccardo Albertini,<sup>5</sup> Søren Blirup-Jensen,<sup>6</sup> Myron Johnson,<sup>7</sup> Stefanie Trapmann,<sup>1</sup> Hendrik Emons,<sup>1</sup> Giampaolo Merlini,<sup>5</sup> and Heinz Schimmel<sup>1</sup>

**RESULTS:** For 12 proteins [ $\alpha_2$  macroglobulin (A2M),  $\alpha_1$  acid glycoprotein (orosomuroid, AAG),  $\alpha_1$  anti-trypsin ( $\alpha_1$ -protease inhibitor, AAT), albumin (ALB), complement 3c (C3c), complement 4 (C4), haptoglobin (HPT), IgA, IgG, IgM, transferrin (TRF), and transthyretin (TTR)], the results allowed assignment of certified values in ERM-DA470k/IFCC. For CRP, we observed a bias between the lyophilized and liquid frozen materials, and for CER, the distribution of values was too broad. Therefore, these 2 proteins were not certified in the ERM-DA470k/IFCC. Different value transfer procedures were tested (open and closed procedures) and found to provide equivalent results.

We used methods that are validated and well-established routine methods based on turbidimetry, nephelometry, and occasionally visible spectrometry (in the case of ALB). The concentrations of calibrant and reference material dilutions were optimized for each platform/reagent combination.

**Certified values for:**  
 $\alpha_2$ macroglobuline  
 $\alpha_1$  acid glycoprotein  
 $\alpha_1$  anti-trypsin  
Albumin  
Complement C3  
Complement C4  
Haptoglobin  
IgA  
IgG  
IgM  
Transferrine  
Transthyretin

**Not Certified for:**  
CRP  
Ceruloplasmin  
 $\beta_2$  microglobulin

# CRM 470=ERM-DA470(k)

## Certified Reference Material Proteins

*IRMM = Institute Reference Materials Methods*

European Union

Worldwide accepted by Abbott – Beckman – Roche – Siemens

$\alpha$ 1 Macroglobuline  
 $\alpha$ 1 Acid Glycoprotein  
 $\alpha$ 1 Antitrypsine  
Albumine  
Complement 3C  
Complement 4

Haptoglobine  
IgG  
IgM  
IgA  
Transferrine  
Transthyretine

**Sectie HIM van de SKML:  
.....Dat gaan we testen**

- 120 ampullen ERM470 gekocht**
- Combi Immuno Chemie 2012.1A**

**Als alles klopt: Recovery 100%**

# ERM470 ingezet als Rondzendmonster

Eiwit	n	Target in g/L Bijsluiter ERM470	Overall Gemiddelde Rondzending 2012.1A (Interlab CV%)	Recovery
Albumine	69	37.2	37.3 (5%)	100%
Haptoglobine	99	0.889	0.916 (5%)	103%
IgA	97	1.80	1.79 (4%)	99%
IgG	111	9.17	8.84 (6%)	96%
IgM	99	0.723	0.736 (5%)	102%
Transferrine	110	2.36	2.42 (5%)	103%
AAT	56	1.12	1.15 (8%)	103%
Overall				101%

# Recovery ERM470 per Eiwit per Methode

Methode	Albumine	Haptoglo	IgA	IgG	IgM	Transferr	A1AT	Overall
Overall	100	103	99	96	102	103	103	101
Abbott Architect	103	98	95	98	105	98	105	100
Beckman Immage	100	98	100	99	100	103	111	102
Beckman UniCel	99	102	99	96	108	104	111	103
Siemens Behring	96	99	102	100	103	98	102	100
Siemens ProSpec	102	100	103	102	101	94	101	101
Siemens VISTA	100	100	93	94	93	96	-	96
Olympus	102	90	91	99	98	106	107	99
Roche Cobas 6000	98	108	100	92	102	104	97	100
Roche Integra	106	104	104	94	103	101	91	100
Roche Modular	103	103	100	97	101	104	101	101

**Elk jaar herhalen**

**.....Actueel Beeld Harmonisatie**

**Te duur (€120/ampul)**

**Alternatief:**

- Grote batch monsters gemaakt**
- Afgeijkt op ERM470**
- Combi Immuno Chemie**

**2013 – 2014 – 2015 – 2016 - 2017**

**“Doorloper”**



# Afijken op ERM470?

Pragmatisch

Door Deelnemers Combi Immuno chemie

“Doorloper” = 2012.1B

Veel laboratoria

Lage Meetonzekerheid

# IJken Rondzendmonster op ERM470

X = referentiewaarde rondzendmonster (doorloper)

Y = referentiewaarde ERM 470 zoals opgegeven  
in bijsluiter IRMM (9.17g/L)

Z = gemiddelde alle laboratoria gemeten in ERM470  
(2012.1A) in de rondzending (8.84 g/L)

U = gemiddelde alle laboratoria gemeten in doorloper  
(2012.1B) in de rondzending (8.59 g/L)

$$X = 8.59 \times 9.17 / 8.84 = 8.91 \text{ g/L}$$

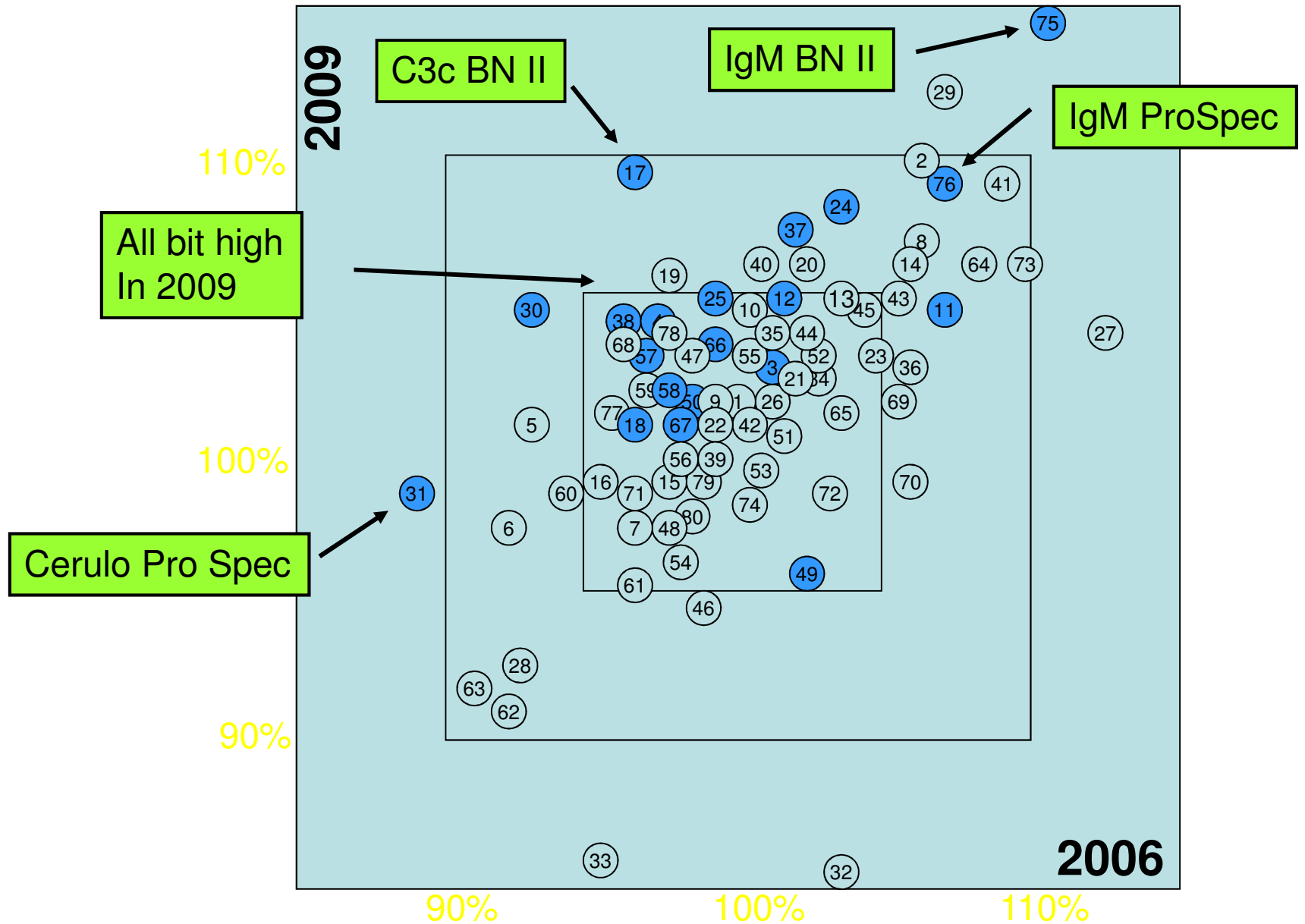
# Recovery in ERM470 en Rondzendmonster

Methode	Albumine		Haptoglob		IgA		IgG		IgM		transferrine		AAT		Overall	
	ERM 470	DL.	ERM 470	DL.	ERM 470	DL.	ERM 470	DL.	ERM 470	DL.	ERM 470	DL.	ERM 470	DL.	ERM 470	DL.
Overall	100	100	103	103	99	99	96	96	102	102	103	103	103	103	101	101
AbbArch	103	105	98	99	95	95	98	101	105	105	98	99	105	104	100	101
Beck Imm	100	98	98	98	100	101	99	101	100	103	103	107	111	113	102	103
Beck Uni	99	99	102	101	99	98	96	97	108	101	104	103	111	110	103	101
Sie Behr	96	105	99	107	102	102	100	99	103	106	98	101	102	102	100	102
Sie ProS	102	99	100	101	103	104	102	100	101	102	94	98	101	99	101	100
Sie VIST	100	102	100	102	93	92	94	88	93	100	96	98	-	-	96	97
Olympus	102	102	90	93	91	92	99	94	98	95	106	102	107	101	99	97
Roc6000	98	97	108	106	100	99	92	91	102	100	104	102	97	96	100	99
RocInteg	106	108	104	101	104	103	94	95	103	102	101	98	91	93	100	100
Roc Mod	103	102	103	104	100	100	97	95	101	103	104	105	101	100	101	101

# Beklaagdenbankje

Categorie	n	Eiwit/Methode
Zalm Zalm (4+)	2	(A1AT Beckman Immage) (A1AT Beckman UniCel)
Zalm Geel (3+)	0	-
Geel Geel (2+)	2	(Albumine Roche Integra) (Haptoglobine Roche Cobas 6000)
Geel Groen (1+)	6	-
Groen Groen (0)	67	-
LBlauw Groen (1-)	4	-
LBlauw LBlau (2-)	4	(IgA Siemens VISTA) (IgA Olympus) (IgG Roche C6000) (A1AT Roche Integr)
DBlauw LBlau (3-)	2	(Haptoglobine Olympus) (IgG Siemens VISTA)
DBlauw DBLau (4-)	0	-

# Siemens Pro Spec en BN II

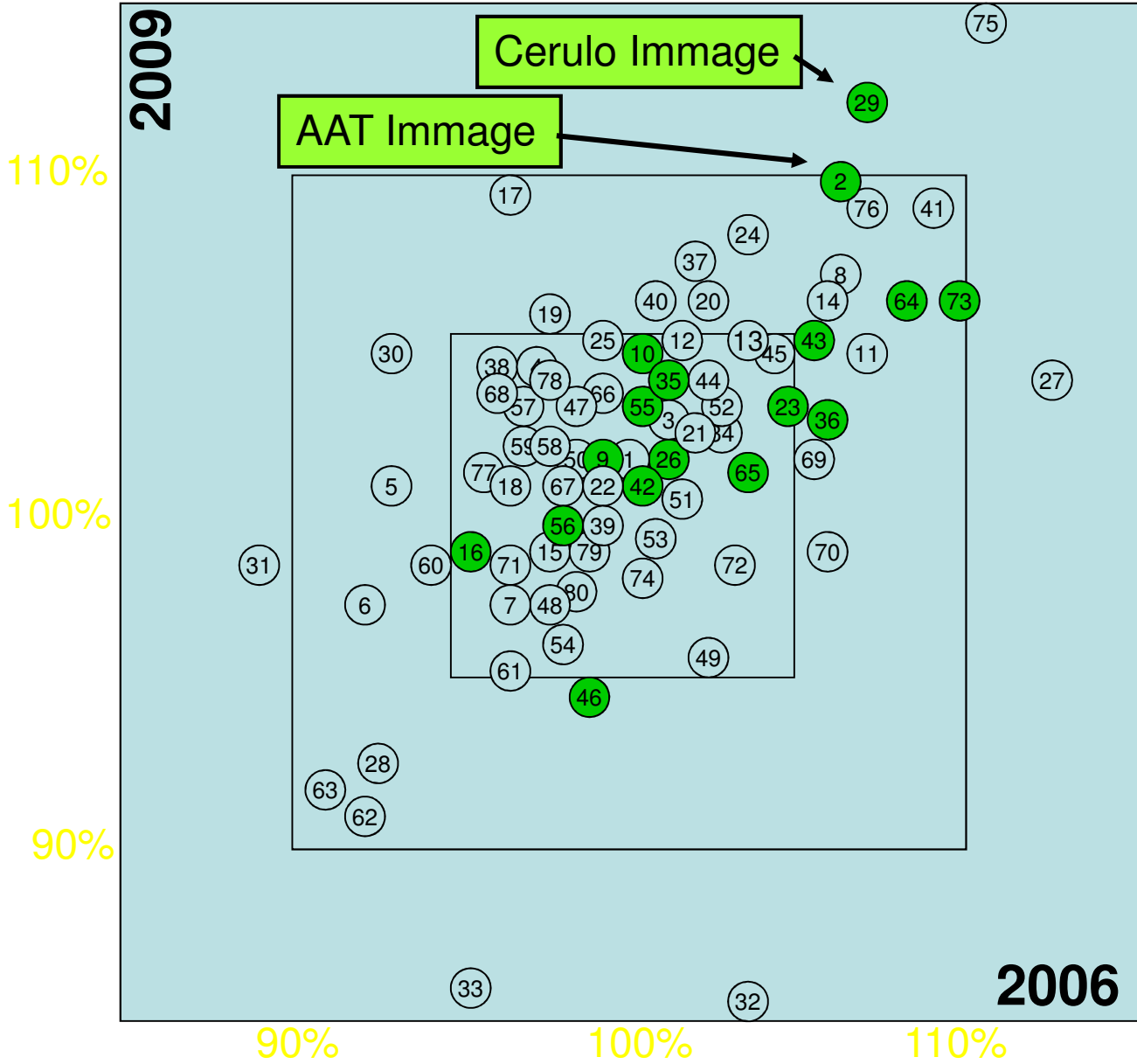


# Beklaagdenbankje

Categorie	n	Eiwit/Methode
Zalm Zalm (4+)	2	(A1AT Beckman Immage) (A1AT Beckman UniCel)
Zalm Geel (3+)	0	-
Geel Geel (2+)	2	(Albumine Roche Integra) (Haptoglobine Roche Cobas 6000)
Geel Groen (1+)	6	-
Groen Groen (0)	67	-
LBlauw Groen (1-)	4	-
LBlauw LBlau (2-)	4	(IgA Siemens VISTA) (IgA Olympus) (IgG Roche C6000) (A1AT Roche Integr)
DBlauw LBlau (3-)	2	(Haptoglobine Olympus) (IgG Siemens VISTA)
DBlauw DBLau (4-)	0	-



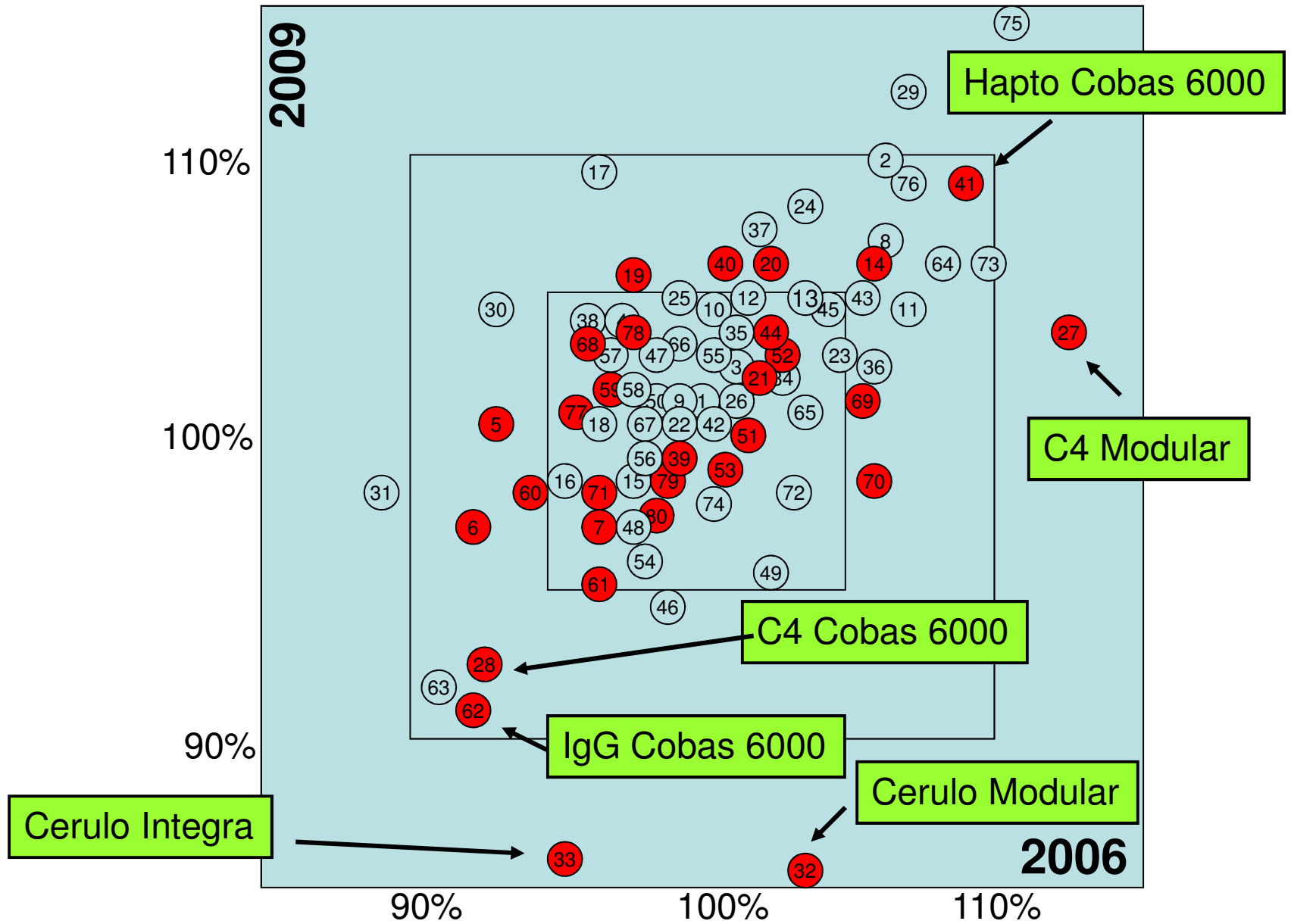
# Beckman Immage en LX



# Beklaagdenbankje

Categorie	n	Eiwit/Methode
Zalm Zalm (4+)	2	(A1AT Beckman Immage) (A1AT Beckman UniCel)
Zalm Geel (3+)	0	-
Geel Geel (2+)	2	(Albumine Roche Integra) (Haptoglobine Roche Cobas 6000)
Geel Groen (1+)	6	-
Groen Groen (0)	67	-
LBlauw Groen (1-)	4	-
LBlauw LBlau (2-)	4	(IgA Siemens VISTA) (IgA Olympus) (IgG Roche C6000) (A1AT Roche Integr)
DBlauw LBlau (3-)	2	(Haptoglobine Olympus) (IgG Siemens VISTA)
DBlauw DBLau (4-)	0	-

# Roche Modular – Integra – Cobas 6000 - Hitachi



## Herstandaardisatie van speciale eiwitten

5 oktober 2012

Graag willen wij u informeren over de herstandaardisatie van vijf speciale eiwitbepalingen namelijk de Tina-quant® Albumine,  $\alpha$ -1 Antitrypsine, Haptoglobine, IgG gen. 2 en Prealbumine op alle Klinisch Chemische systemen. Het nieuwe ERMDA470k/IFCC is als referentiemateriaal hiervoor gebruikt.

Intern onderzoek, afwijkingen in de externe kwaliteitsbewakingsystemen en onderlinge vergelijkbaarheid tussen Roche-systemen hebben geleid tot een nieuwe masterlot-kalibratie van Tina-quant® Albumine,  $\alpha$ -1 Antitrypsine, Haptoglobine, IgG gen. 2 en Prealbumine bepalingen. Door een nieuw masterlot-kalibratie zijn de gebruikte C.f.a.s. calibratoren traceerbaar naar het referentiemateriaal ERMDA470k/IFCC.

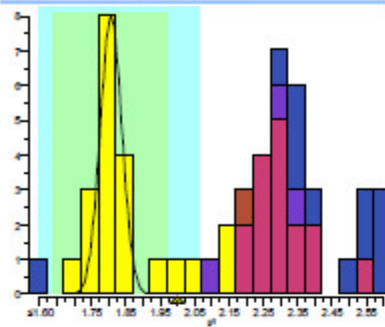
De volgende aanpassing van de C.f.a.s. PUC, Protein en PAC zijn (klik op het betreffende percentage naar de link voor de benodigde documenten):

Bepaling	INTEGRA	MODULAR P	c501/c502	c702	C.f.a.s calibrator
Albumine*	+4.5%	+4.5%	+4.5%	+4.5%	C.f.a.s PUC (03121305122)
$\alpha$ -1 Antitrypsine	-12.4%	-5.1%	-12.7%	-12.7%	C.f.a.s Protein (11355279216)
Haptoglobine	-3.8%	-6.9%	-7.6%	-7.6%	C.f.a.s Protein (11355279216)
IgG Gen.2	None	+4.1%	+11.5%	+4.1%	C.f.a.s Protein (11355279216)
Prealbumine	-9.6%	None	-6.4%	-6.4%	C.f.a.s PAC (03555941190)

\* Geldt alleen voor de Tina Quant Albumine. De BCG/BCP Albumine wordt gekalibreerd met C.f.a.s. (10759350190) en is niet aangepast.

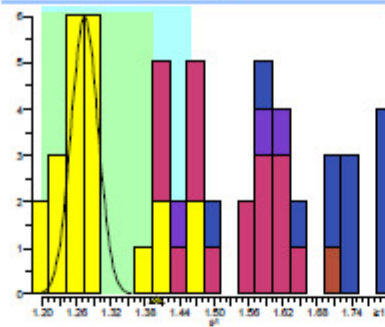


2013.4 A



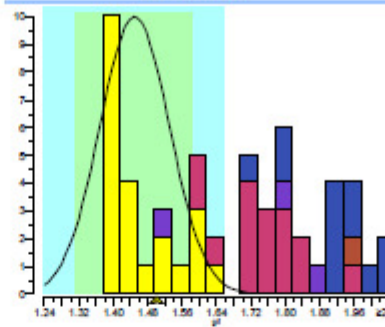
	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	1.81	1.81	2.16	2.0
SD	0.03	0.03	0.34	
n	21	21	53	
nu	6	6	0	

2013.4 B



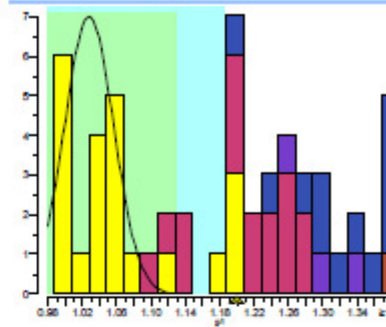
	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	1.27	1.27	1.48	1.4
SD	0.02	0.02	0.22	
n	22	22	55	
nu	7	7	0	

2013.4 C



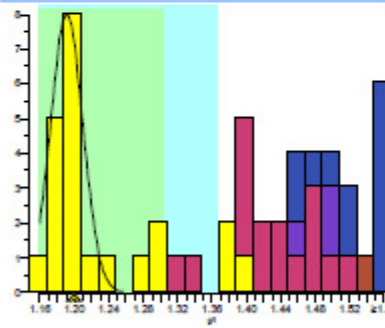
	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	1.45	1.45	1.67	1.5
SD	0.08	0.08	0.24	
n	22	22	54	
nu	0	0	0	

2013.4 D



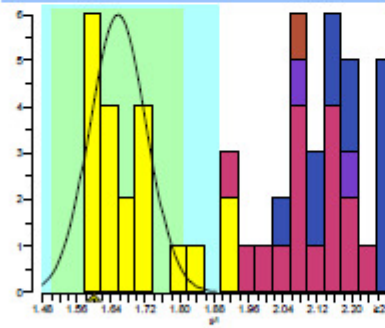
	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	1.03	1.03	1.18	1.2
SD	0.03	0.03	0.15	
n	22	22	54	
nu	5	5	0	

2013.4 E



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	1.19	1.19	1.39	1.2
SD	0.02	0.02	0.17	
n	22	22	54	
nu	6	6	0	

2013.4 F



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	1.66	1.65	1.98	1.6
SD	0.07	0.06	0.30	
n	20	20	51	
nu	2	3	0	

## α1-Antitrypsine

Legenda

- Roche (turb)
- Siemens (turb/lum)
- Beckman (turb/lum)
- Overig
- Siemens (nefel)
- Ortho Diagnostics (turb)
- Abbott (turb)
- Beckman (nefel)
- Olympus (turb)

# Harmonisation/Traceability Proteins

## Stability Commutability Targeting

Possible for proteins in ERM 470

EQA Programme 2012

- All labs ampoule ERM470 as EQA sample
- All labs lyophilised sample as EQA sample; this sample is included in EQA programmes 2012, 2013, 2014, 2015, 2016 and 2017

Target ERM470 = self explaining: the certified target

Target lyophilised sample derived from EQA results labs

### Example:

Mean measured (56 labs) AAT all labs in ERM470: 1.15 g/L

Mean measured (56 labs) AAT all labs in lyophilised sample: 1.32 g/L

Target ERM 470-IRMM 1.12 g/L

Target lyophilised sample =  $1.12/1.15 \times 1.32 = 1.286$  g/L

**This is the target of the sample in the EQA programmes**

**2012 – 2013 – 2014 – 2015 – 2016 - 2017**

IgG									
Sample	Target	Cobas 6000				Modular			
		n	mean	SD	Recovery	n	mean	SD	Recovery
ERM 2012	9.17	36	8.43	0.38	92%	10	8.86	0.15	97%
EQA 2012	8.91	36	8.11	0.37	91%	10	8.45	0.20	95%
EQA 2013		39	8.40	0.56	94%	10	8.45	0.37	95%
EQA 2014		36	8.47	0.17	95%	8	8.58	0.15	96%

A1AT									
Sample	Target	Cobas 6000				Modular			
		n	mean	SD	Recovery	n	mean	SD	Recovery
ERM 2012	1.12	14	1.09	0.04	97%	4	1.13	0.04	101%
EQA 2012	1.286	14	1.24	0.04	96%	4	1.29	0.04	100%
EQA 2013		17	1.17	0.13	91%	4	1.17	0.10	91%
EQA 2014		17	1.14	0.14	89%	2	1.10	0.07	86%



Almere, 3 juni 2014

**Betreft: FINALE VERSIE**

**Herstandaardisatie van de bepalingen voor Tina-quant Albumine,  $\alpha$ -1 Antitrypsine, Haptoglobine, IgG gen. 2, Prealbumine en Complement C4 voor de COBAS INTEGRA, MODULAR <P> en cobas systemen c501/c502 en c701/c702.**

De volgende aanpassing van de C.f.a.s. PUC (Proteins in Urine/CSF) met productnummer 03121305 122, C.f.a.s. Protein met productnummer 11355279 216 en C.f.a.s. PAC (Pre-Albumine, ASLO en Ceruloplasmine) met productnummer 03555941 190 zijn doorgevoerd, waarbij de tabel de range weergeeft van aanpassingen voor alle lot nummers, die op dit moment verkrijgbaar zijn in de markt:

<i>Bepaling</i>	<i>INTEGRA</i>	<i>MODULAR &lt;P&gt;</i>	<i>c501/c502</i>	<i>c701/c702</i>	<i>C.f.a.s calibrator</i>
Tina-quant Albumine in serum	+5.6/+10.3%	+4.2%	+6.7/+11.9%	+1.9/+6.9%	C.f.a.s PUC
Tina-quant Albumine in Urine	+5.6/+10.3%	+4.2%	+1.6/-3.9%	-3.2/-9.1%	C.f.a.s PUC
Tina-quant Albumine in CSF	-5.2/-8.6%	+4.2%	+0.6/+5.5%	+0.4/-4.4%	C.f.a.s PUC
Tina-quant $\alpha$ -1 Antitrypsine	+21.1/+26.1%	None	+14.9/+20.8%	+14.9/+20.8%	C.f.a.s Protein
Tina-quant Haptoglobine	None	-5.2/-7.4%	-5.9/-7.0%	-5.9/-7.0%	C.f.a.s Protein
Tina-quant IgG Gen.2	None	+4.1%	+11.5%	+4.1%	C.f.a.s Protein
Tina-quant Pre-albumine	-8.7/-10.4%	None	-6.5/-8.0%	-6.5/-8.0%	C.f.a.s PAC
Tina-quant Complement C4	-5.8/-8.3%	+1.9/+2.5%	+3.4/+5.3%	+7.1/+8.2%	C.f.a.s Protein



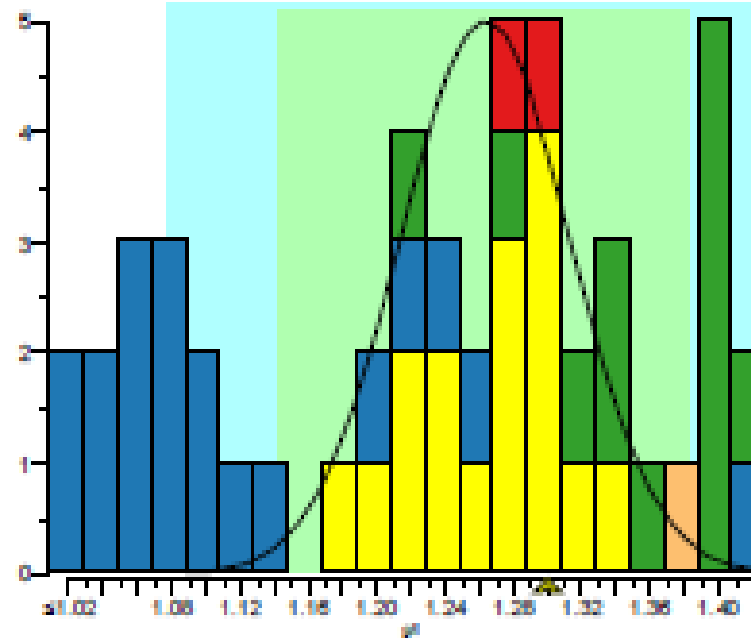
# AAT

EQA February 2014

Target: 1.286 g/L



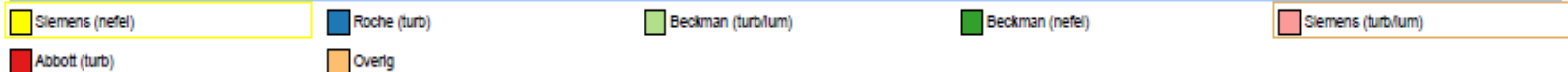
2014.1 D



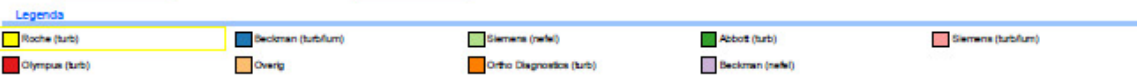
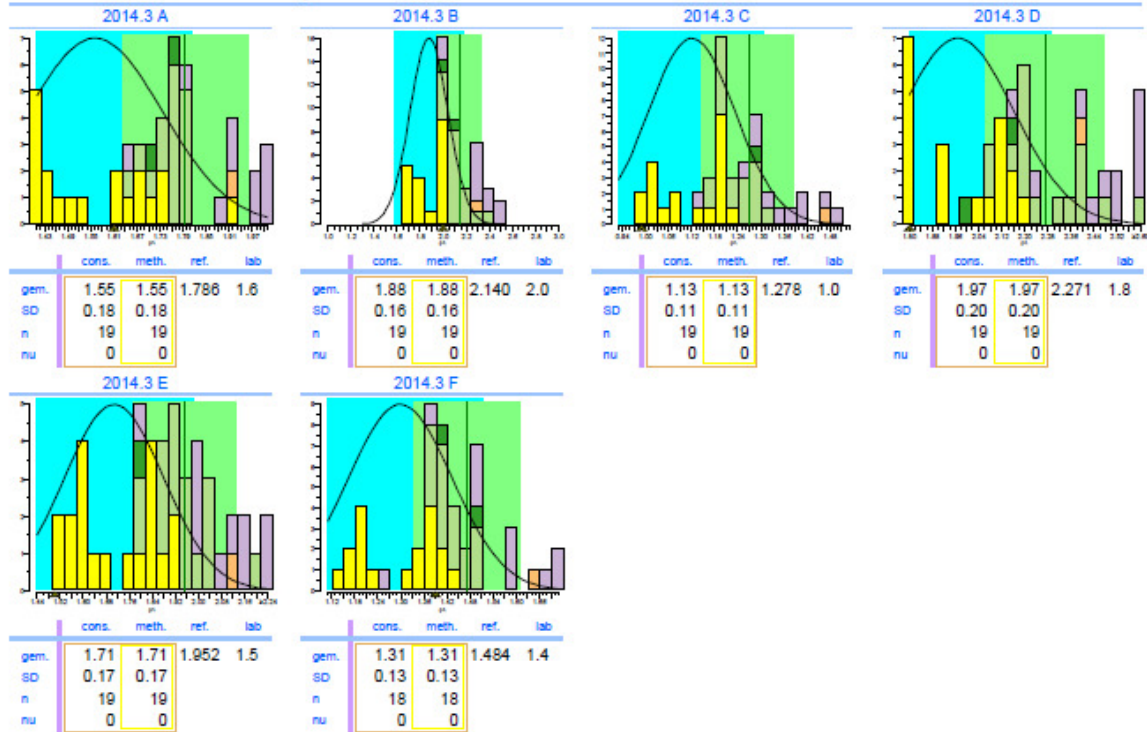
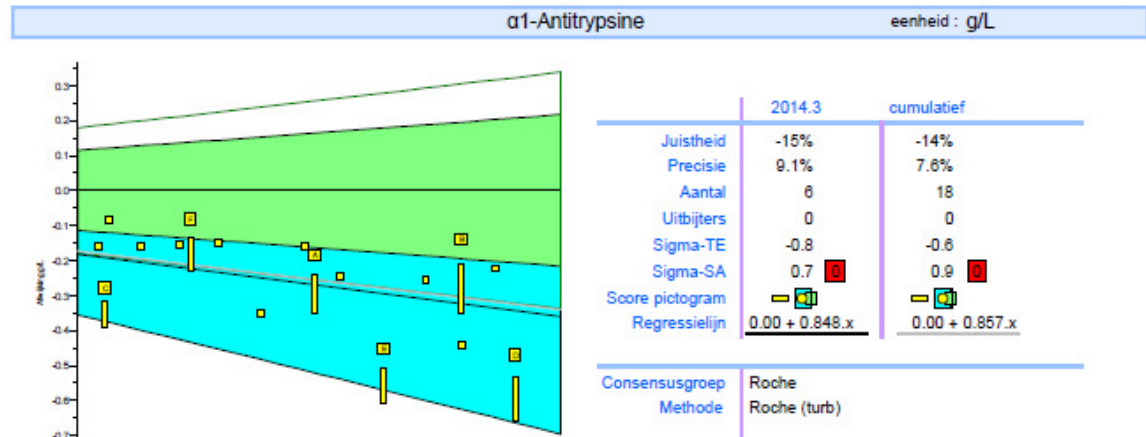
Mean Roche (n=14)  
Overall 1.07  
Suggests Factor 20%

Abbott (2): 1.29  
Beckman (12): 1.36  
Siemens (16): 1.26

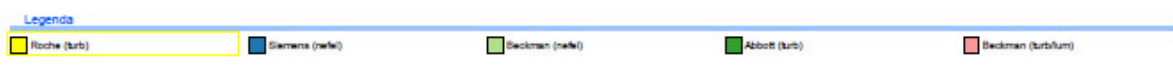
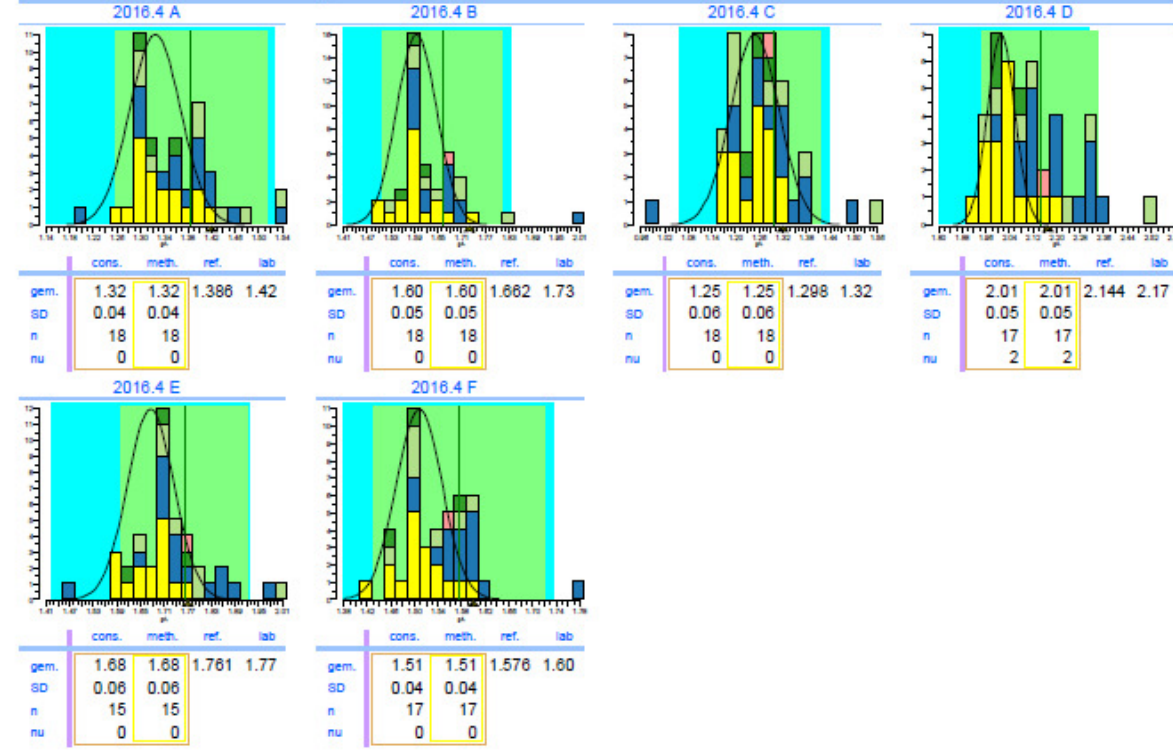
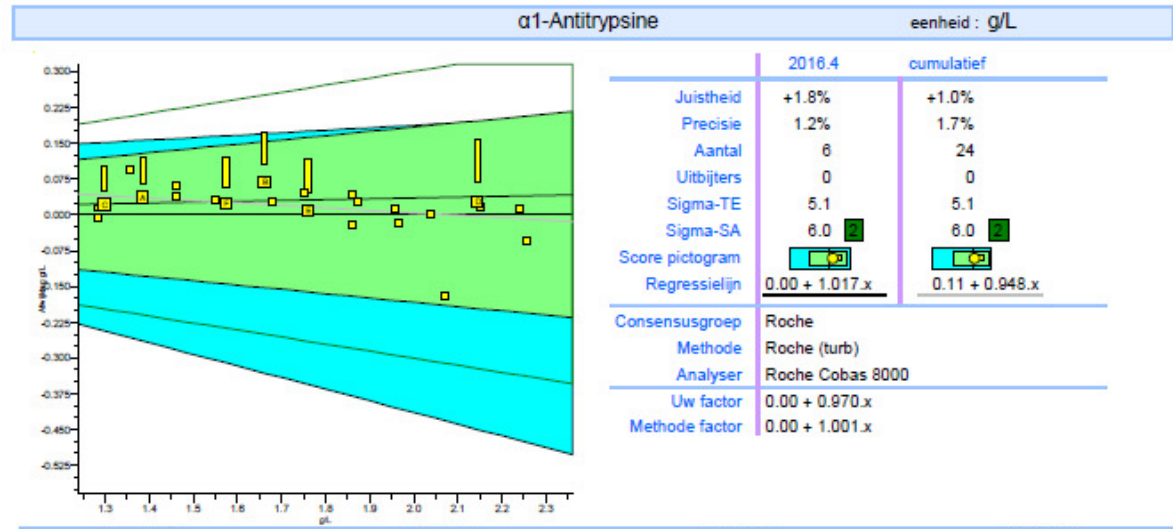
Legenda



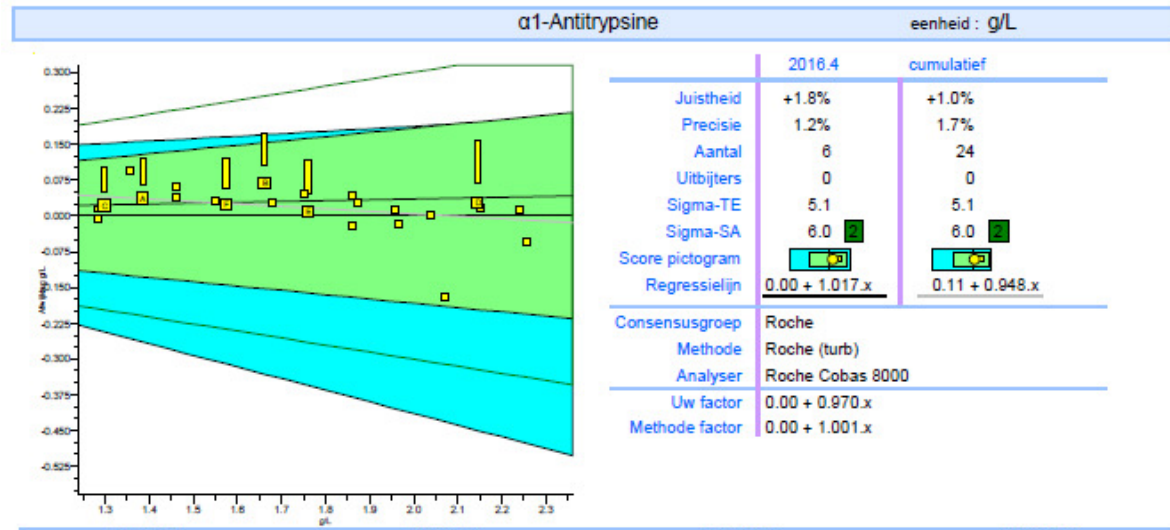
# 2014.3



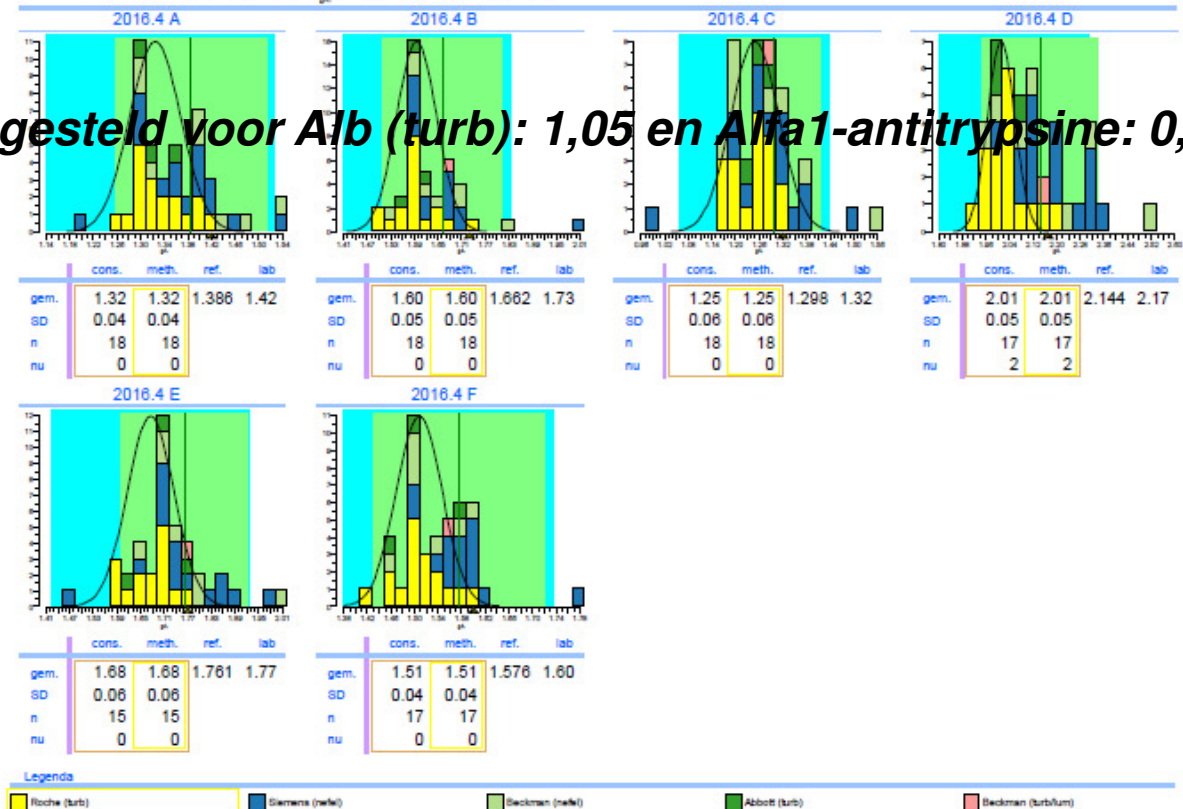
2016.4



2016.4



**Per 2016.2D factor ingesteld voor Alb (turb): 1,05 en Alfa1-antitrypsine: 0,97.**



2017.1

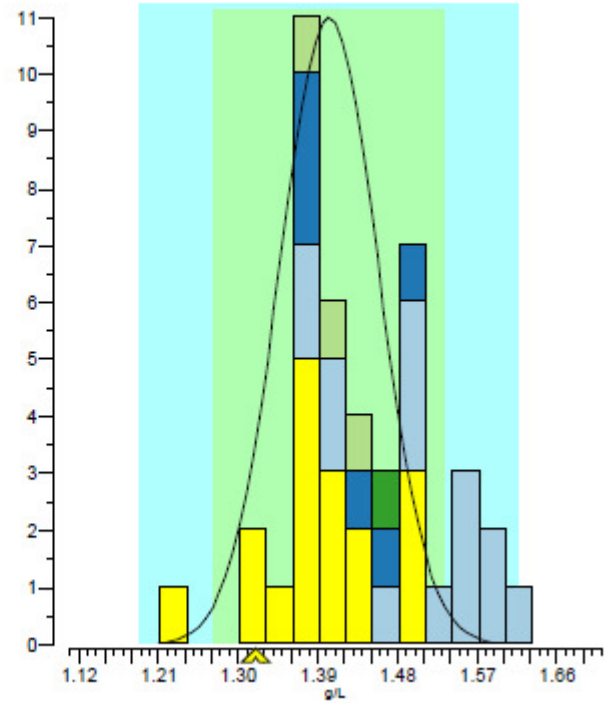
**α1-Antitrypsine**

**g/L**

Uw apparaat: Roche Cobas 8000

**Monster: B**

Methode	Gem.	V.C.	nTot	nUlt
<b>Abbott</b>	<b>1.42</b>		<b>3</b>	<b>0</b>
Abbott (turb)	1.42		3	0
<b>Siemens</b>	<b>1.52</b>	<b>5.8%</b>	<b>15</b>	<b>0</b>
Siemens (nefel)	1.52	5.8%	15	0
<b>Beckman</b>	<b>1.44</b>	<b>3.9%</b>	<b>7</b>	<b>0</b>
Beckman (nefel)	1.44	3.4%	6	0
Beckman (turb/um)	1.47		1	0
<b>Roche</b>	<b>1.41</b>	<b>3.9%</b>	<b>17</b>	<b>1</b>
Roche (turb)	1.41	3.9%	17	1
Uw resultaat	1,33			



# A1AT in 2017

9 febr 2017 is 24 februari en afgelopen januari al overgegaan op het nieuwe reagens.....  
Tot slot: wij gebruiken cfas en dat staat niet on onderstaand bericht

## AAT2 – Aangepaste target waarden

09 februari 2017

### Aanleiding:

Tijdens het controle vrijgave proces van de Tina-quant  $\alpha$ 1-Antitrypsin lots 19396, 203685 en 193958 is in combinatie met de Precipath Protein met lotnummer 181884 een lage recovery geconstateerd.

Aangepaste target waarden zijn beschikbaar voor Tina-quant  $\alpha$ 1-Antitrypsin lots 19396, 203685 en 193958 in combinatie met Precipath Protein lot 181884.  
**Patiënten resultaten worden niet beïnvloed.**

### Wat betekent dit voor u:

Aangepaste waarden dient u handmatig in het systeem aan te passen aan de hand van de nieuwe Value Sheets. Deze zijn te vinden als bijlagen.  
Voor de cobas c 502 / c 702 kunt u via een update van de e-barcode de aangepaste waarden op het systeem laden.

Betreft	artikelnummer	lotnummer	analyzer
Tina-quant $\alpha$ 1-Antitrypsin	03005771 322	193961-01	cobas c 501/502, COBAS INTEGRA 400 plus, COBAS INTEGRA 800 MODULAR
Tina-quant $\alpha$ 1-Antitrypsin	11557599 316	203685-01	
Tina-quant $\alpha$ 1-Antitrypsin	05991978 190	193958-01	cobas c 702

2017.1B: Per 24-02-17 factor van 0.97 voor de A1AT verwijderd.  
Dit wordt inzichtelijk vanaf rondzending 2017.1E



# Albumine silent switch

- Investigation:

A "**silent switch**" was implemented in the standardization department. c701 was around 3% lower than c501. This is quite less, so, it was decided only to proceed with a silent switch for the Masterlot calibrator and not to make a re-assignment of all available sales lots. Usage of Cfas PUC Lot# 186494 is recommended in order to solve the problem. This lot was the first lot using the new Masterlot calibrator.



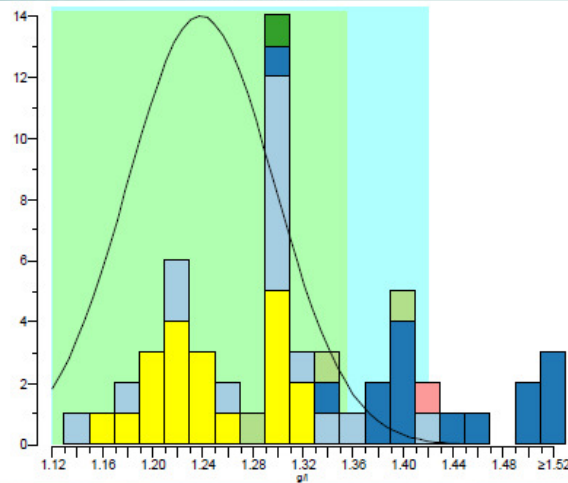
# Doelen

- Is mijn methode geschikt om juist te meten?

Combi Immunochemie

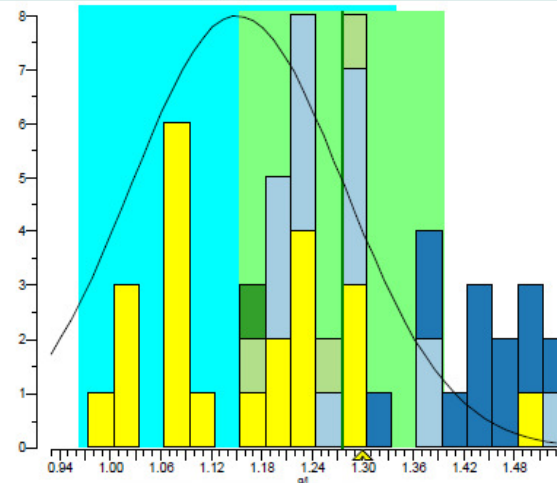
$\alpha 1$  Antitrypsine

2012.1B



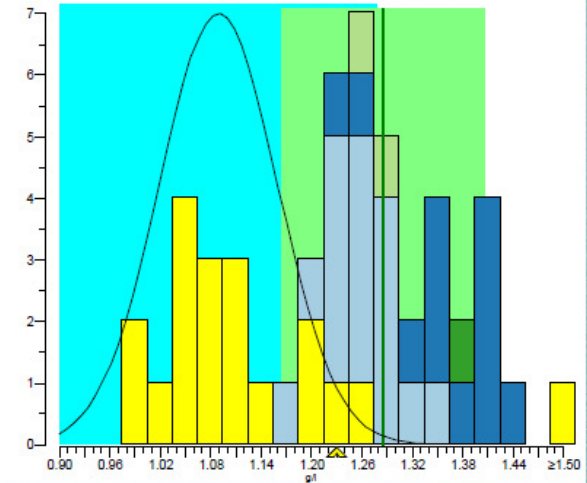
Roche 1.24  
Referentie 1.286

2013.1B



Roche 1.16  
Referentie 1.286

2014.1D



Roche 1.09  
Referentie 1.286

# Van ALTM naar Referentie Waarde 2014.3

1 oktober 2014

Geachte heer/mevrouw

Tijdens het beoordelen van de skml enquête immunochemie 2014.3e is mij opgevallen dat er voor het eerst een referentie is weergegeven. Dat is op zich niet schokkend, maar wel dat zowel de consensus als methodegroep zeer sterk afwijken van deze referentie. Welke referentiemethode is er gebruikt (herleidbaarheid).

Met vriendelijke groet,

....

# Van ALTM naar Referentie Waarde 2014.3

Geachte deelnemer,

*Voor alle parameters werd de score tot nu toe toegekend op basis van uw eigen consensusgroep.*

*Met ingang van de huidige rondzending wordt de score voor een aantal parameters te weten Albumine, Albumine BCG, IgG, IgA, IgM, AAG, AAT, haptoglobine, A2-macroglobuline, C3c en C4, toegekend op basis van een referentie waarde die traceerbaar is naar ERM-DA470.*

*Met vriendelijke groet,*

*Inez-Anne Haagen*

*Coördinator Combi Immunochemie*

# Klaar?

## NEE

- CRP
- $\beta$ 2 Microglobuline
- IgG subklassen
- Serum Vrij Lichte Ketens
- Ceruloplasmine
- ....

### Certified values for:

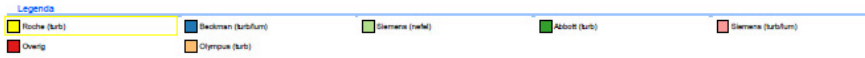
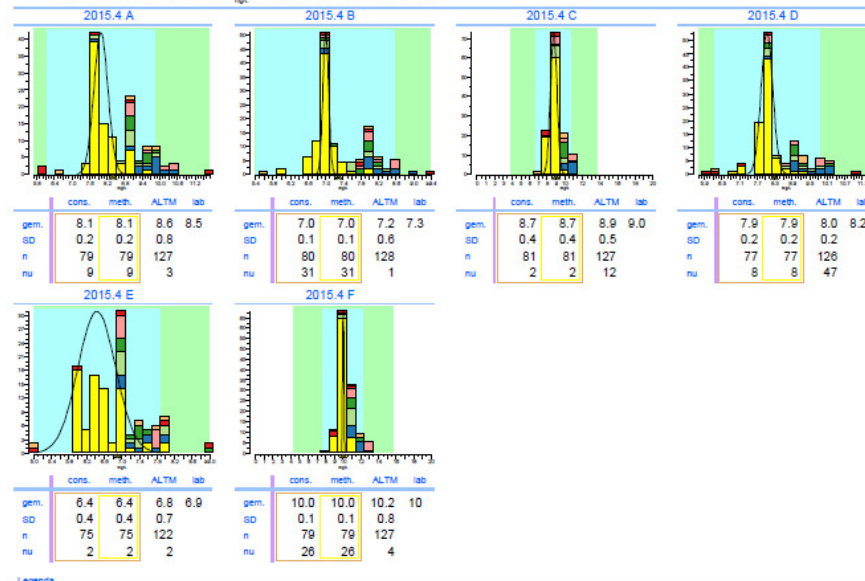
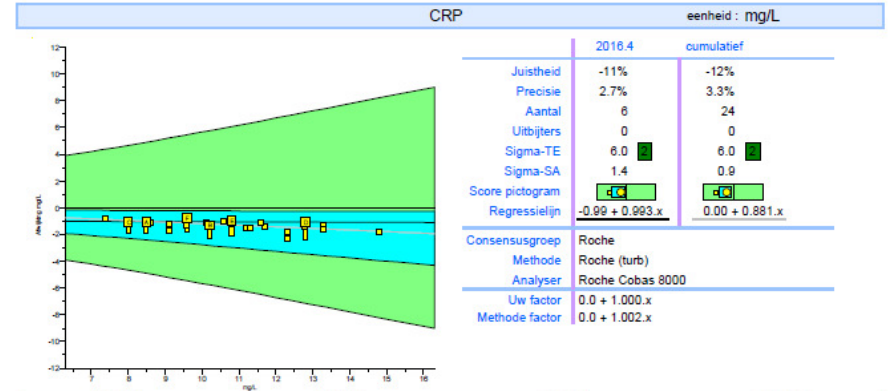
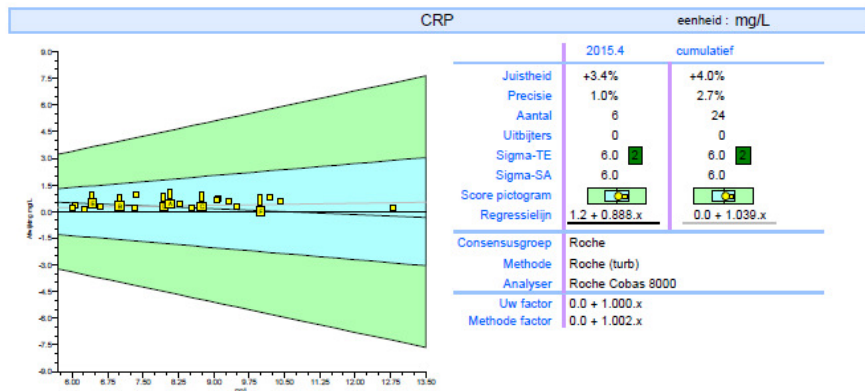
$\alpha$ 2macroglobuline  
 $\alpha$ 1 acid glycoprotein  
 $\alpha$ 1 anti-trypsin  
Albumin  
Complement C3  
Complement C4  
Haptoglobin  
IgA  
IgG  
IgM  
Transferrine  
Transthyretin

### Not Certified for:

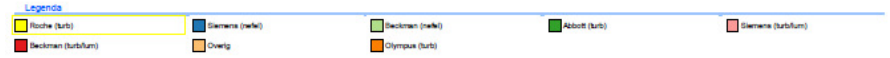
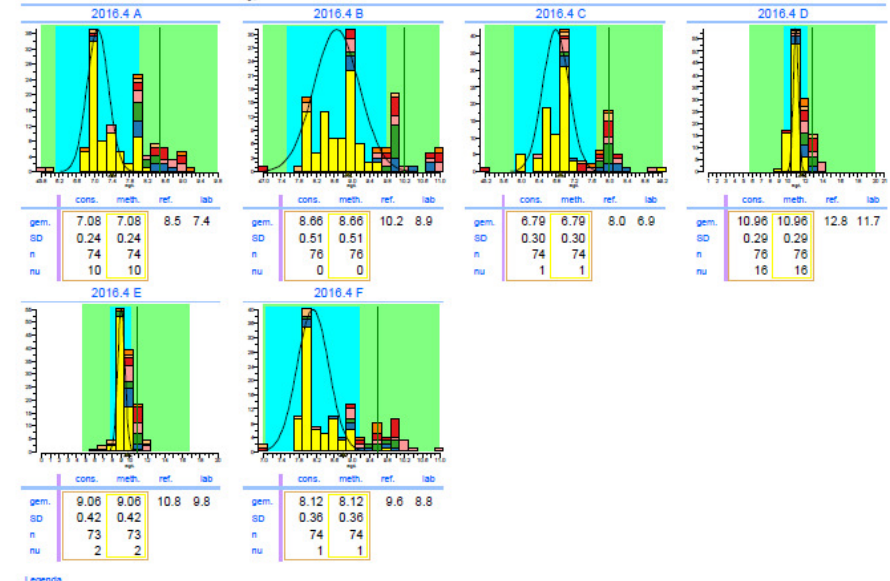
CRP  
Ceruloplasmin  
 $\beta$ 2 microglobulin

## Are your in vitro diagnostic measurement results traceable to Higher Order Reference Materials, or Reference Methods?

Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM), European Union	
Phone: +32 (0)14 571 705 Fax: +32 (0)14 590 406	Email: <a href="mailto:jrc-irmm-rm-sales@ec.europa.eu">jrc-irmm-rm-sales@ec.europa.eu</a> Web: <a href="http://www.irmm.jrc.be/">http://www.irmm.jrc.be/</a>
Name of the reference material	ERM-DA474/IFCC, Human serum
Quantity	Mass concentration
Analyte certified/assigned value	41.2 mg/L
Expanded uncertainty (level of confidence 95 %)	2.5 mg/L
Reference(s) on commutability	<a href="#">Certification Report for ERM-DA474</a>
Comment(s)	Each sample consists of at least 1 mL processed human serum spiked with CRP. It contains the following additives: (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (HEPES), sodium azide, bezamidine chloride and aprotinin). The material is kept under argon gas in Duran glass ampoules.
Traceability	1) Traceable to SI 2) Protein standardization IV: Value transfer procedure for the assignment of serum protein values from a reference preparation to a target material, Clin. Chem. Lab. Med., 2001, 39, 1110-1122 3) Traceable to ERM-DA470
CRM listing	List I



2015.4



2016.4

# CRP: Van ATLM naar Referentie

SKML-HIM-Combi immunochemie: halverwege 2015 het project gestart met het ERMDA474/IFCC monster.

De resultaten van de Roche eiwit bepalingen zijn duidelijk te zien in de SKML rapportage tegen het gebruikte referentie materiaal. Deze laten een afwijking zien van >13%!

Antw (sept 2016)

Due to a matrix effect CRPL3 on cobas c analyzers recovers CRP concentration values in EQA samples lower than in patient samples.

Investigation of the matrix effect seen with EQA samples when measured with CRPL3 is still ongoing. Several aspects are considered: effect of processing of sample (e.g. delipidation), effect of preservatives etc. It is important to emphasize that patient samples are not affected.

Als we bv kijken naar 2016.4

Het dringende verzoek aan Roche is dan ook: value assignment tegen die eiwitten waarvoor referentiemateriaal aanwezig is!

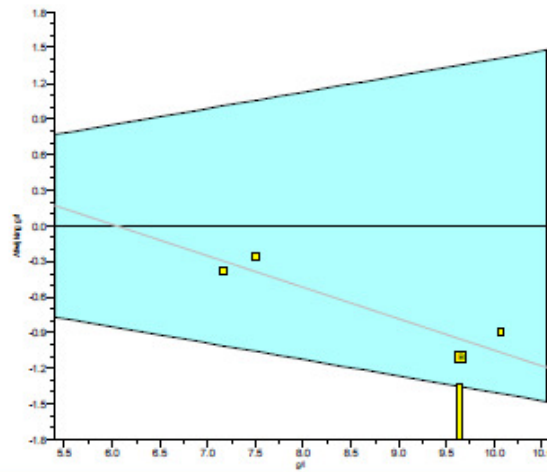
Monster	Target (mg/L)	Roche Cobas 8000/c702
CRP-1	41.2	35.4

Ref materiaal ERMDA474 CRP	Roche-OLVG-Oost
8,5	7,4
10,2	8,9
8,0	6,9
12,8	11,7
10,8	9,8
9,6	8,8
	Juistheid -12%



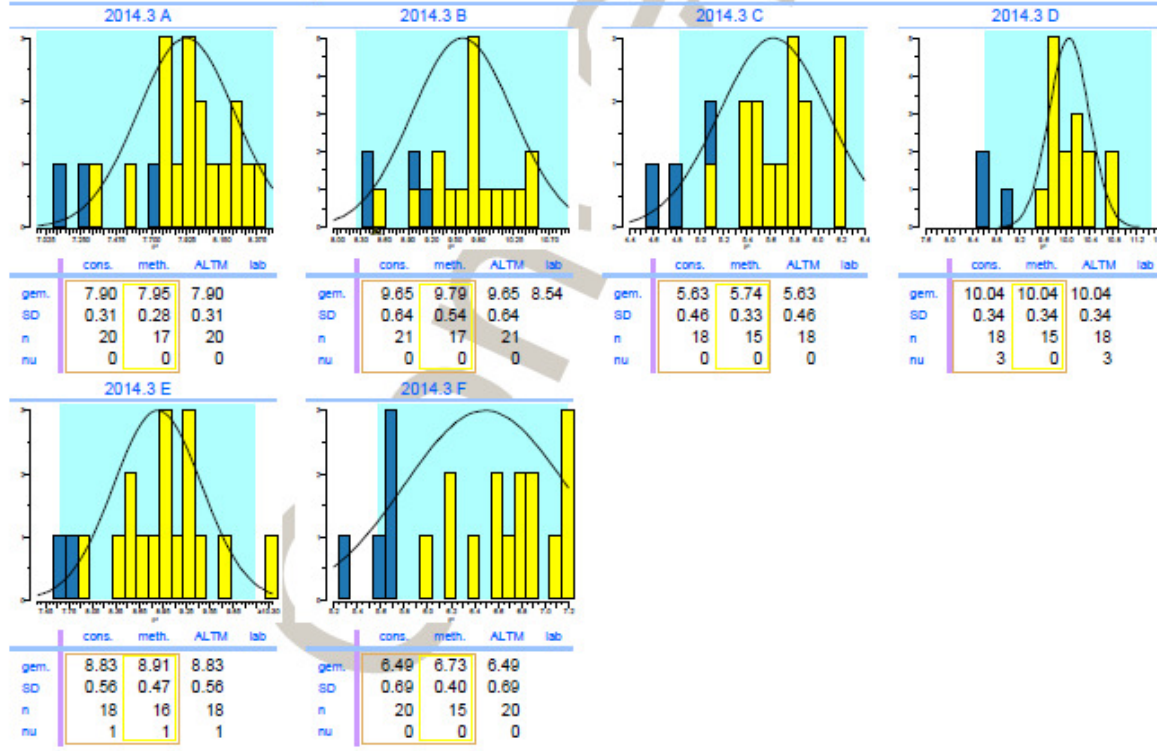
IgG<sub>1</sub>

eenheid : g/l



	2014.3	cumulatief
Juistheid	-11%	-8.7%
Precisie		2.0%
Aantal	1	4
Uitbijters	0	0
Sigma-TE		
Sigma-SA	2.0	3.9
Score pictogram		
Regressielijn		$1.60 + 0.735.x$

Consensusgroep	Overall
Methode	Siemens kal



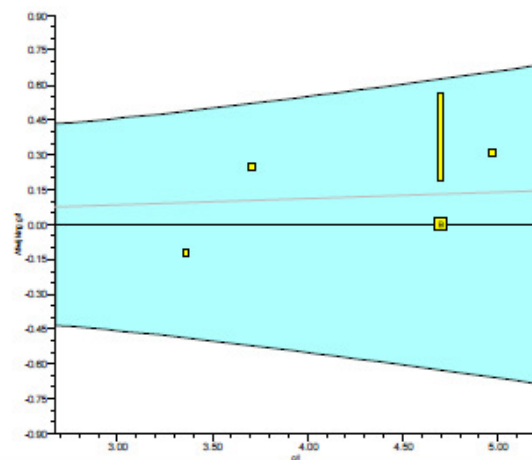
Legenda

	Siemens kal
	Binding site kal

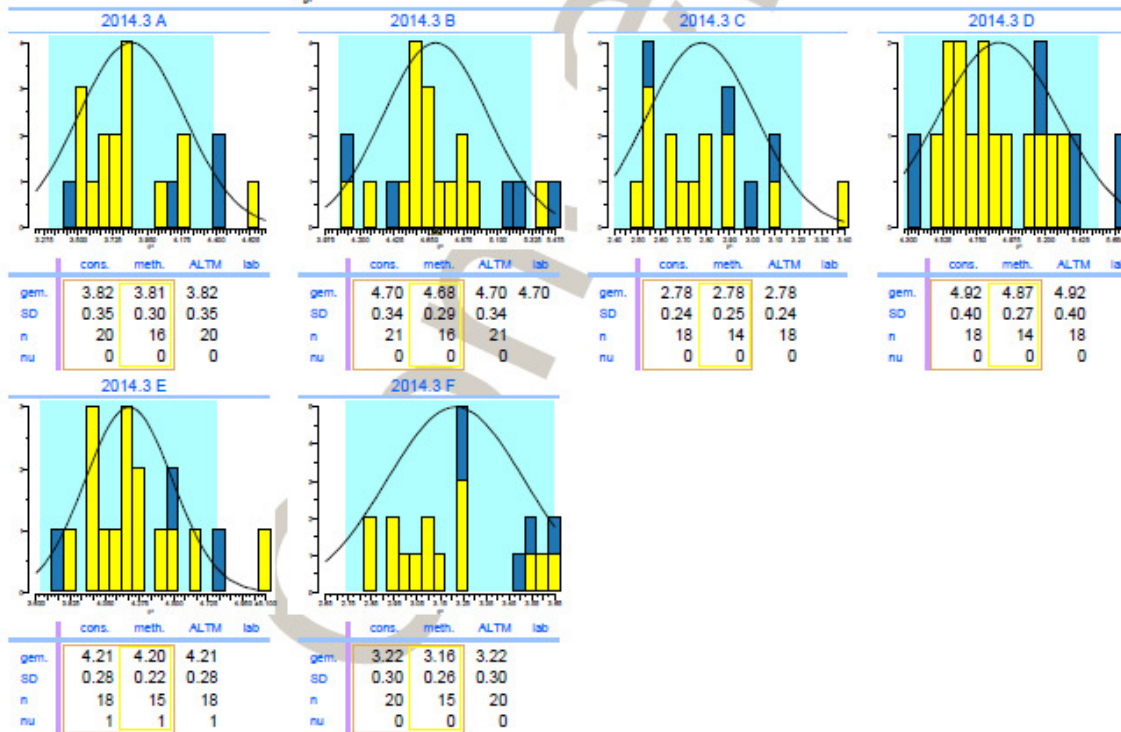


IgG<sub>2</sub>

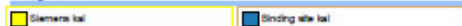
eenheid : g/l

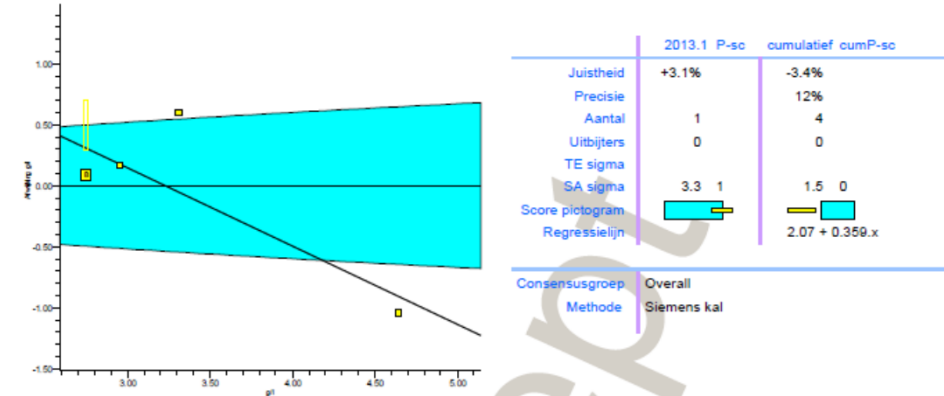


	2014.3	cumulatief
Juistheid	+0.09%	+2.7%
Precisie		4.1%
Aantal	1	4
Uitbijters	0	0
Sigma-TE		
Sigma-SA	4.9	3.7
Score pictogram		
Regressielijn		0.00 + 1.028.x
Consensusgroep	Overall	
Methode	Siemens kal	



Legenda





← Calibratie?



← Factor?

Legenda  
Siemens kal  
TheBindingSite kal

Dear Dr. Haagen,

My name is N.... Q... and I am the new Product Manager Benelux responsible of the Specialist Immunology product line at The Binding Site. As you know The Binding Site is committed to develop assays that improve the diagnosis of immune disorders.

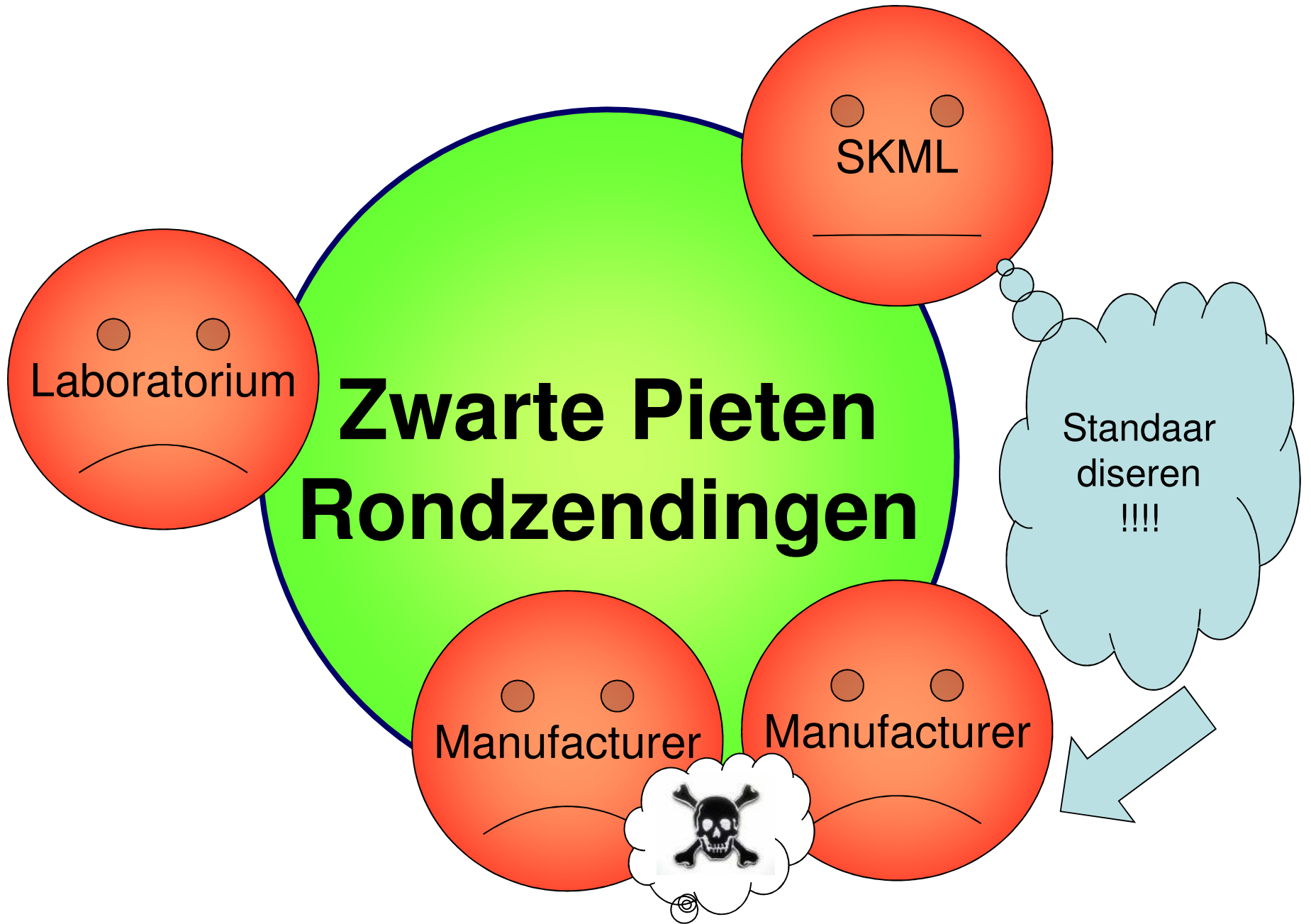
Binding Site also has a long history of collaborations.

In that respect we would be very keen on initiating a discussion with you to understand how we could work together to provide Biologists and Clinicians in The Netherlands with a comprehensive solution for their external and internal Quality Assurance.

We acknowledge that SKML is perfectly set to establish and maintain very high QA standards and we would like to better understand how you operate, particularly in the Combi Immunochemistry context **with a special interest on IgG subclasses**.

We also would like to see how we could work together to bring these QA programs to the next level and ensure alignment of the results between labs.

**HOE?**



# IgG-subklasse met weinig deelnemers: geen statistiek

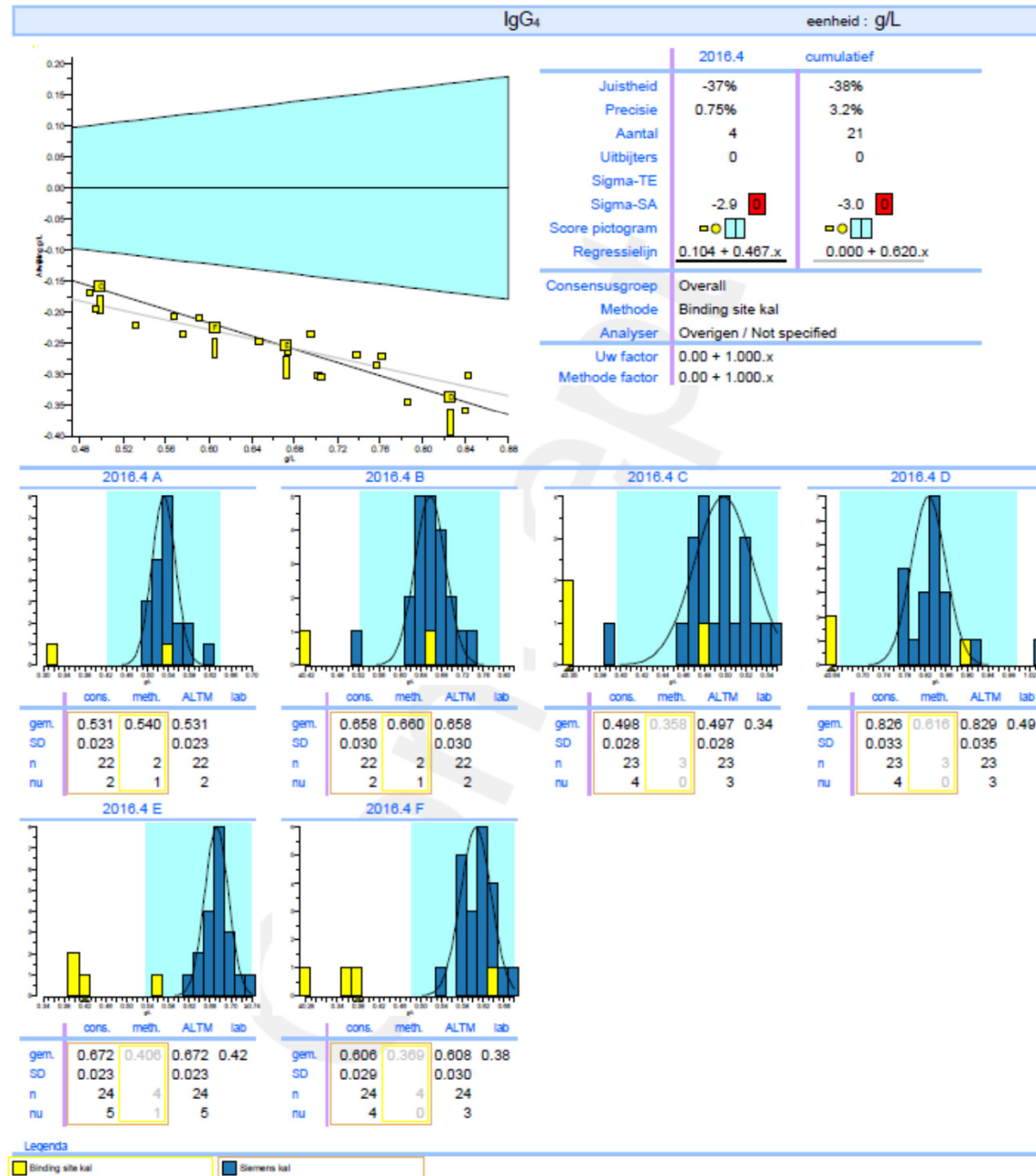
- Rapporteren op methodegroepconsensus
- geen score bij methodegroepconsensus
- geen score, geen problem

“komt dus goed van deze test gaat immers de score uit”

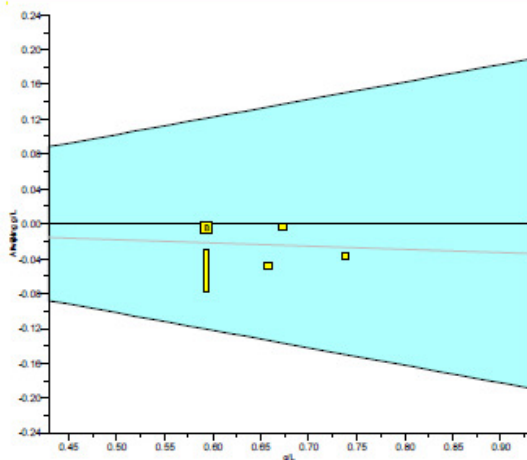
**Vanaf ronde 2017.1 gaat de score voor IgG sub uit**

Ook voor IgA subklassen

# IgG4



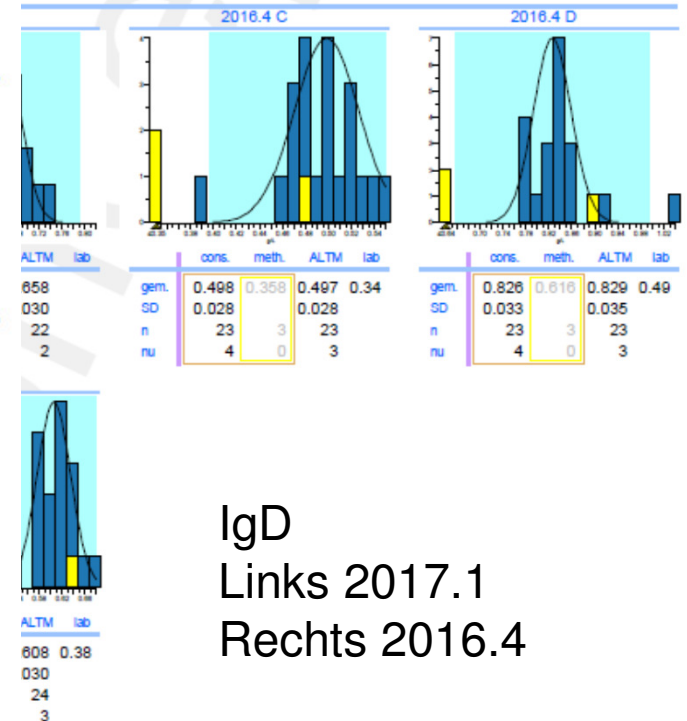
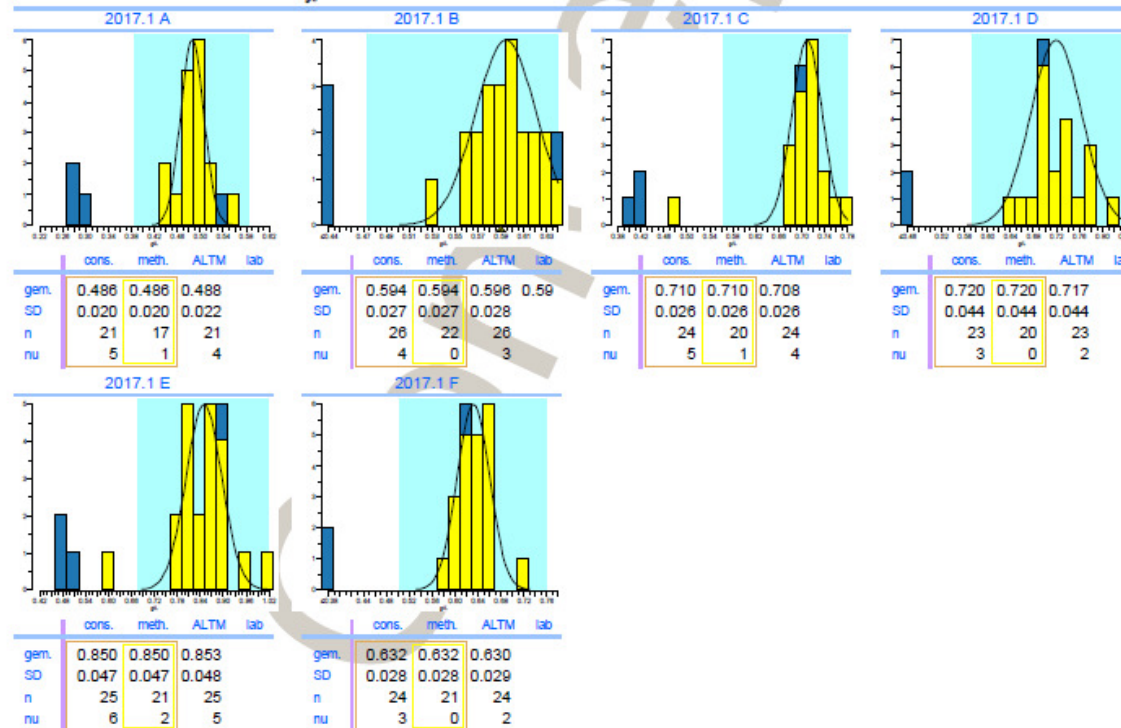
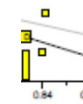
IgG<sub>4</sub> eenheid : g/L



	2017.1	cumulatief
Juistheid	-0.72%	-3.5%
Precisie		3.4%
Aantal	1	4
Uitbijters	0	0
Sigma-TE		
Sigma-SA	6.0	5.7
Score pictogram		
Regressielijn		0.000 + 0.963.x
Consensusgroep	Overall	
Methode	Siemens kal	
Analysier	Behring BN-II	
Uw factor	0.00 + 1.000.x	
Methode factor	0.00 + 1.000.x	



	2016.4	cumulatief
Juistheid	-37%	-38%
Precisie	0.75%	3.2%
Aantal	4	21
Uitbijters	0	0
Sigma-TE		
Sigma-SA	-2.9	-3.0
Score pictogram		
Regressielijn	0.104 + 0.467.x	0.000 + 0.620.x
Consensusgroep	Overall	
Methode	Binding site kal	
Analysier	Overigen / Not specified	
Uw factor	0.00 + 1.000.x	
Methode factor	0.00 + 1.000.x	

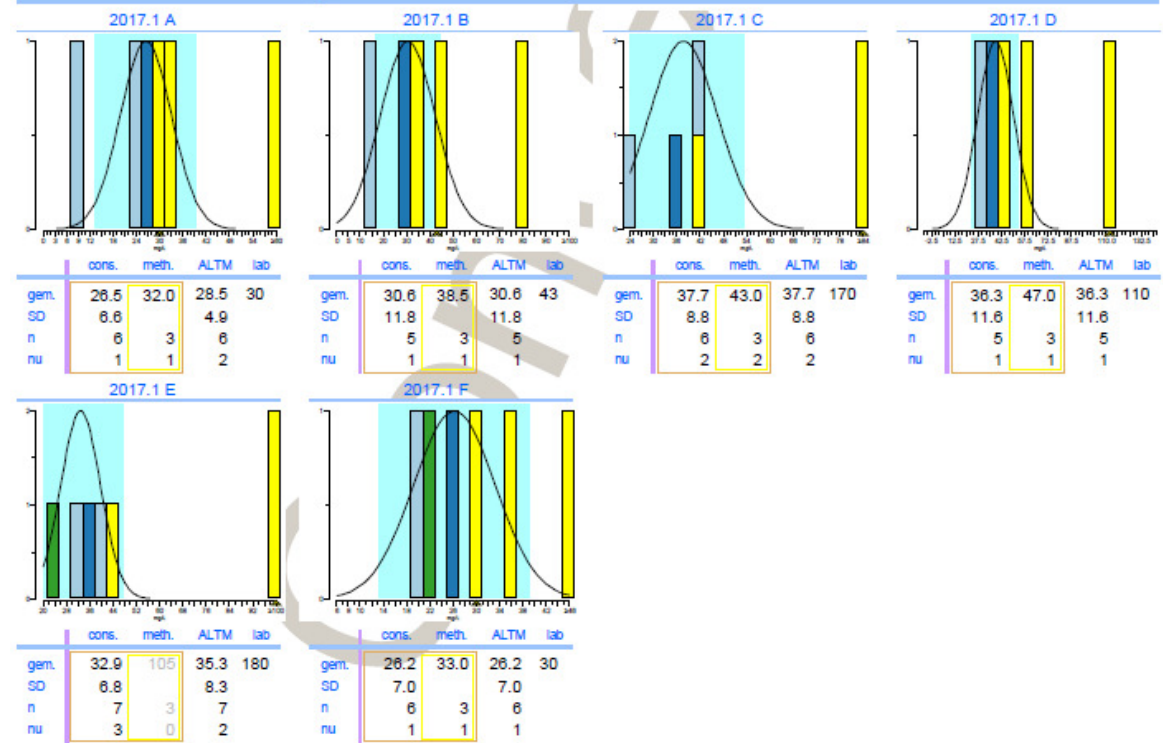
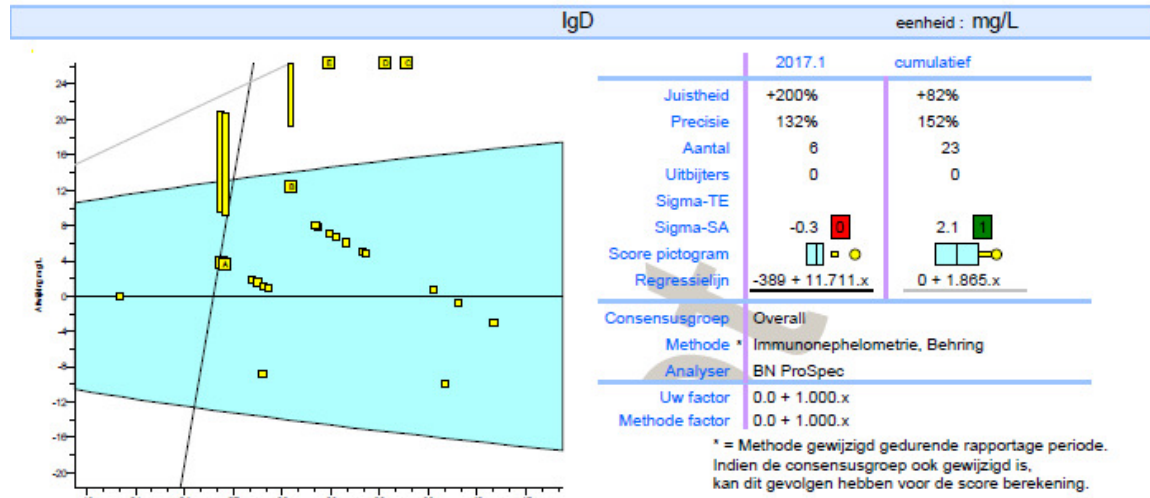


IgD  
 Links 2017.1  
 Rechts 2016.4

Legenda  
 Siemens kal  
 Binding site kal



# IgD



Legenda

- Immunonephelometrie, Behring
- Radiale Immunodiffusie
- Immunoturbidimetrie, eindpunt
- Enzym Immuno Assay (ELISA, EIMA/MEDIA)



# Meer? Ja!

## Eenheid

*In het Algemeen Bestuur van de SKML is in de september 2016 vergadering besloten om de eenheid waarin we rapporteren voor elke bepaling te harmoniseren. Harmonisatie van methoden is immers zinloos indien deze niet vergezeld gaat van harmonisatie van eenheden.*

*In eerste instantie mogen deelnemers blijven kiezen uit diverse eenheden voor het aanbieden van hun resultaten, maar de rapporten zullen niet langer in hun eigen, maar in de standaard eenheid zijn.*

*Met bijgaand schrijven vragen we om uw input bij het vaststellen van de standaard eenheid voor elke bepaling waarin we voortaan gaan rapporteren.*

*Een en ander gaat in per 1-1-2017. Om alles tijdig te verwerken verwachten we uw respons voor die datum.*

C3d	mg/L	0g/L	Decimalen 2
C4	mg/L	0g/L	3

## CRP, ALB en totaal eiwit

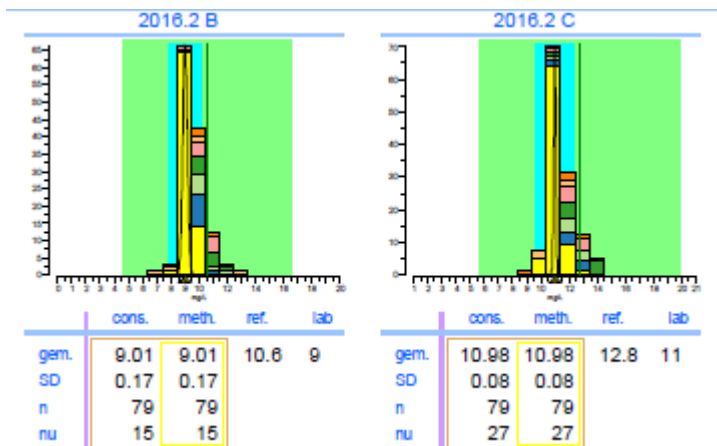
Analiet	Rondzending	Concentratieniveau
CRP	Combi lipiden	Laag (gezonde personen)
	Combi immunochemie	10-20 mg/L
	Hartmarkers	10-20 mg/L
Albumine	Hoge CRP incl. PCT	10-150 mg/L
	Combi chemie	28-60 g/L
Totaal eiwit	Combi immunochemie	35-65 g/L
	Combi chemie	48-80 g/L
	Combi immunochemie	60-105 g/L (biureet)

# CRP

CRP in 2016.2

Zeer verlaat rapport

- Nadere beoordeling van het rapport leert dat er een misverstand is. Het gaat in dit rapport om het grote aantal uitbijters bij de CRP bepaling. Dit betreft allemaal uitbijters van deelnemers binnen de methodegroep Roche waarbinnen maar een methode gedefinieerd is namelijk Roche (turbidimetrisch). Uitbijters worden hier verwijderd zoals beschreven in de MUSE-handleiding hfdst. 2.5 uitbijterverwijdering.



# Nog een kleine frustratie van de coordinator

## Bepaling, Methode, Apparaat, Reagens, Calibrator

28.03.2017

In methode-instellingen, volgende voorstellen:

1. Bij de driejaarlijkse herziening van state of the art statistiek kunnen we ook vragen of coordinator wil aangeven welke methoden inmiddels obsoleet zijn zodat niemand die meer kan kiezen
2. Na elke ronde kan coördinator op basis van excelfile aan CFB aangeven welke deelnemers een standaardbrief moet krijgen zoals genoemd onder 3
3. CFB maakt standaardbrief met strekking: uit uw Qbase instellingen blijkt dat u gebruikt maakt van een combinatie van apparaat, methode en kalibrator die ongebruikelijk is. Graag uw zorgvuldige revisie teneinde de methodegroepstatistiek zuiver te houden
4. Firma's adviseren om hun klanten voor bepaalde methode/app/kal instellingen te kiezen
5. Firma's met CFB contact te laten zoeken indien huidige qbase opties onder 4 niet voldoen

IgA: Olympus turb Olympus AU400 Meyvis Meyvis

IgE: Immunofluorescentie (IFMA) ImmunoCAP 250 Pharmacia & Upjohn Pharmacia&Upjohn

IgE: Enzym Immuno Assay (ELISA, IEMA, MEIA) Immulite 2500 Siemens-Bayer Bayer

**Indien u contact heeft met uw firma betreffende het bepalen van eiwitten uit de combi immunochemie rondzending..... graag willen wij dit weten!**

**Adres:**

**Mw.dr.IA. Haagen,**  
coördinator Combi Immunochemie  
Medisch Immunoloog/Klinisch Chemicus  
OLVG, Amsterdam

**[i.a.haagen@olvg.nl](mailto:i.a.haagen@olvg.nl)**

---

**HIM**

**Sectie Humorale Immunologie / Combi Immunochemie**

# Er is nog wel wat te doen: Ceruloplasmine

Methode	n	ERM470		Doorloper	
		Gemidd	SD	Gemidd	SD
Overall	29	0.169	0.017	0.274	0.036
Beckman Immage	9	0.187	0.015	0.316	0.024
Siemens Behring	5	0.164	0.009	0.266	0.009
Siemens Pro Spec	7	0.163	0.010	0.258	0.015
Olympus	1	0.170	-	0.260	-
Roche Cobas 6000	2	0.160	0.007	0.240	0.007
Roche Integra	1	0.140	-	0.260	-
Roche Modular	4	0.160	0.018	0.252	0.025

### *Conclusie/Speculatie*

Door het ontbreken van een ankerpunt in de vorm van een Certified Reference Material is de standaardisatie van Ceruloplasmine op drift geraakt.

Mogelijk is dit door fabrikanten onderkend en worden er noodmaatregelen getroffen (zou verschil tussen LabX en andere I-gebruiker kunnen verklaren).

Maar kan ook zijn dat individuele labs noodmaatregelen treffen (factor inbouwen of referentiewaarden aanpassen) – kan ook verschil tussen twee I's verklaren. Kortom de rommel die je krijgt als er geen harmonisatie-tool is.

**Advies is gaan mopperen bij de fabrikanten**  
(en de SKML/NVKC vertegenwoordigers).

**Indien u contact heeft met uw firma betreffende het bepalen van eiwitten uit de combi immunochemie rondzending..... graag willen wij dit weten!**

**WANT:**

value assignment tegen die eiwitten waarvoor referentiemateriaal aanwezig is!

**Adres:**

**Mw.dr.IA. Haagen,**

coördinator Combi Immunochemie  
Medisch Immunoloog/Klinisch Chemicus  
OLVG, Amsterdam

**Met dank aan Cas Weykamp!**

**Dank voor uw aandacht!**

---

**HIM**

Sectie Humorale Immunologie / Combi Immunochemie