

Disclosure

De spreker heeft

- Geen financiële banden met de IVD industrie
- Geen sponsoring door belanghebbende industrie
- Geen honoraria van belanghebbende industrie
- Geen aandeelhouder van belanghebbende industrie
- Geen andere relaties met belanghebbende industrie die gezien kunnen worden als belangenverstrengeling

Rondzending Plasma eiwitten

13.00u – 14.15u

Dr. Miranda van Berkel, klinisch chemicus,

Radboud UMC

Liesbeth Jansen, kwaliteitsfunctionaris

MCA laboratorium,

Streekziekenhuis Koningin Beatrix

12 maart 2024

Eiwitten

Hoe zat het ook al weer....

Harmonisation Proteins

SKML Approach and Results 2003 - 2009

In 2011, Example IgG

Calibrated to CRM 470 in 2003: 13.0 g/L

Mean Measured in EQA 2006: 12.7 g/L

Mean Measured in EQA 2009: 13.5 g/L

Recovery 2006 = $12.7/13.0 = 98\%$

Recovery 2009 = $13.5/13.0 = 104\%$

Stability

Batch lyophilised stabilised samples

Double check:

- Formal stability testing 2003 – 2009:
No change in results
- EQA sample in 2003, 2006 and 2010:
No change in results

Commutability

This could be an issue: Lyophilised and Stabilised?

EQA programme (thus results 120 labs)

- Fresh frozen serum sample
- Lyophilised Stabilised sample (native human serum)

Ratio lyophilised/fresh frozen for all proteins

Example

Method	Roche	Beckman	Siemens	Abbott
Lyophilised	9.7	8.2	8.9	10.3
Fresh Frozen	8.2	6.9	7.4	8.7
Ratio	1.18	1.19	1.20	1.18

Ratio's not significantly different: sample is commutable

Targeting

Possible for proteins in ERM 470

EQA Programme 2012

- All labs ampoule ERM 470 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	1.12 g/L
Target lyophilised sample = $1.12/1.15 \times 1.32 =$	1.286 g/L

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 ^a
5	No	No	No	EBV ^b , VZV ^c	

Harmonization

^a Human Immunodeficiency virus

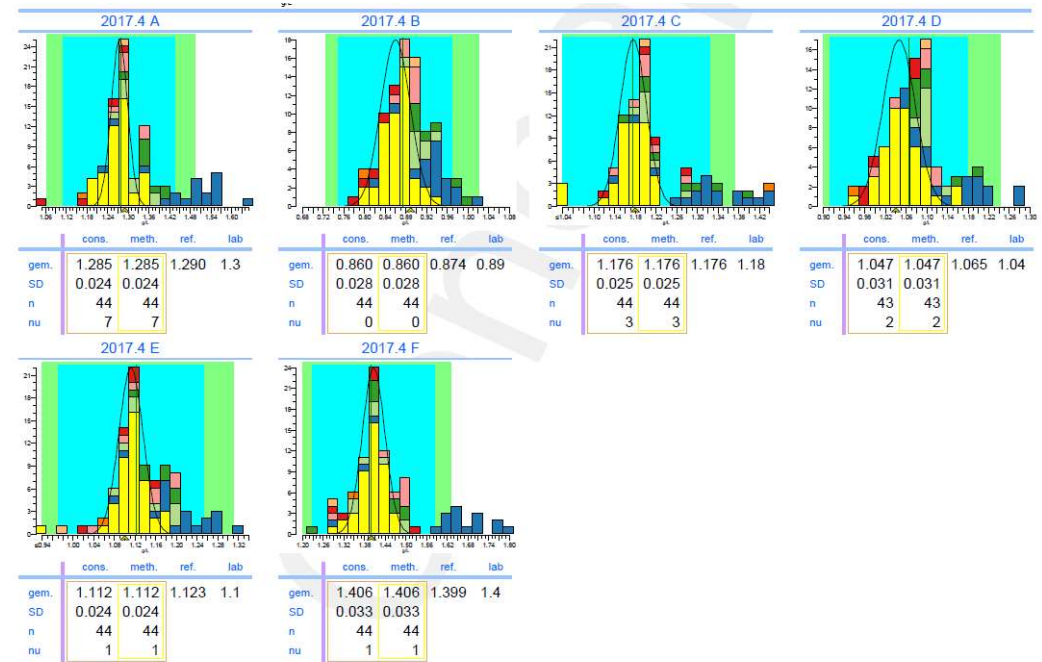
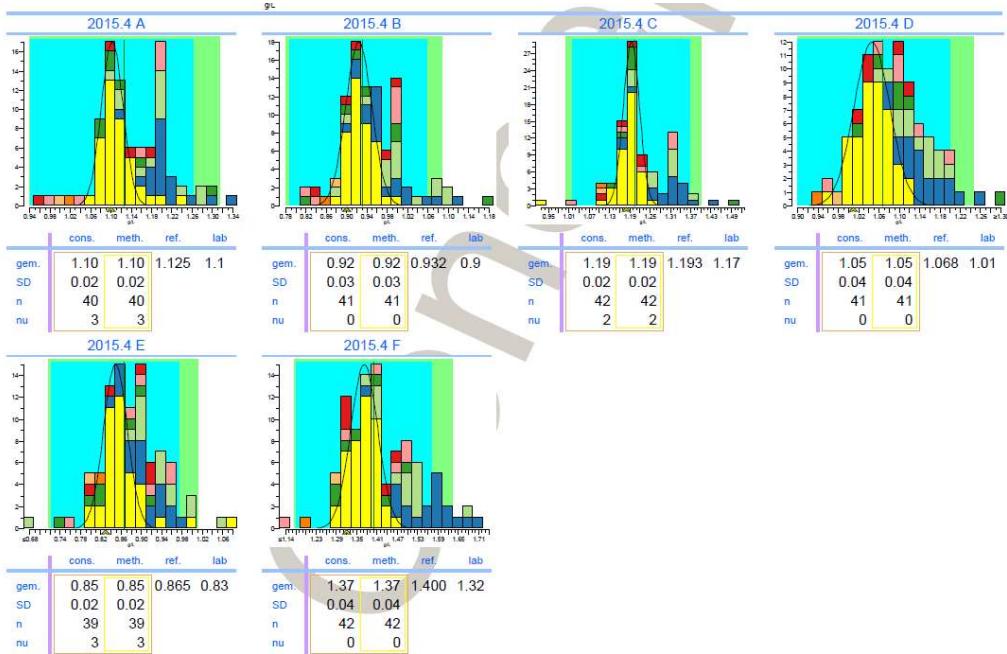
^b Epstein Barr virus

^c Varicella zoster virus

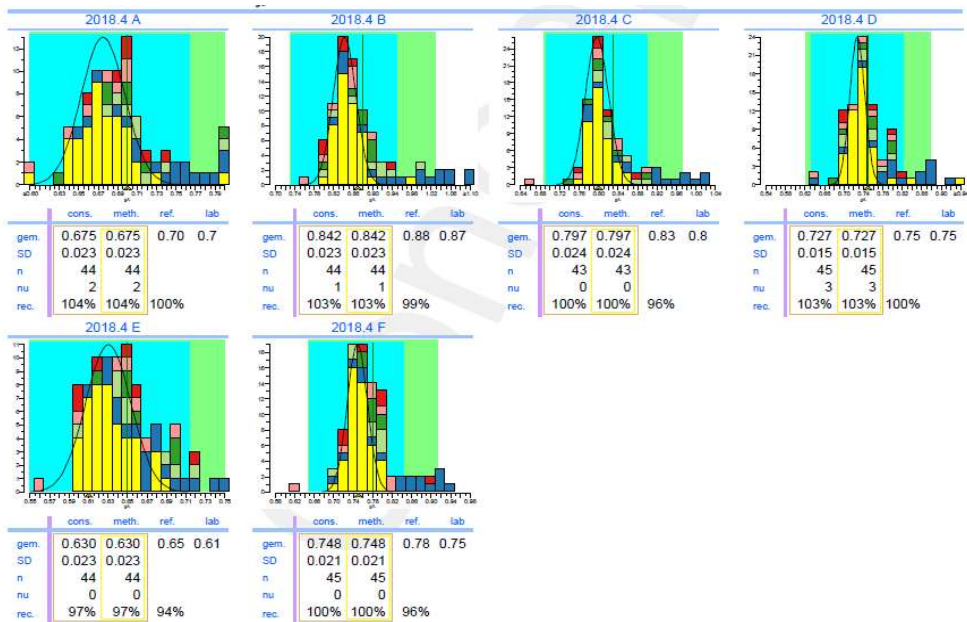
Analytisch Fundament

Standardize if possible

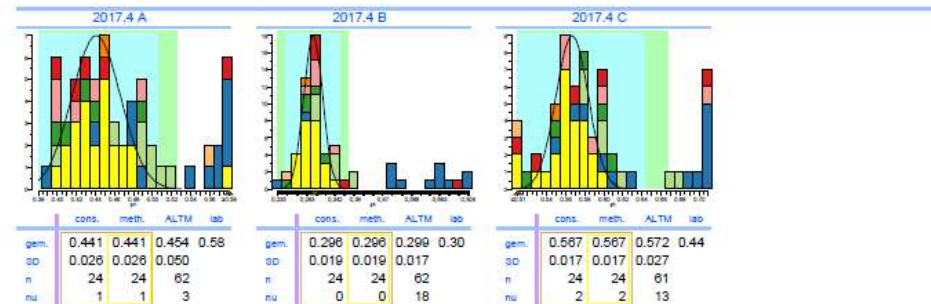
Harmonize if standardization is not possible



IgM in 2015 en 2017



Legend



IgM in 2018, combi immunochemie rondzending

IgM in de M-prot SKML rondzending 2017.4

2019: IgM, In samenwerking met Firma:

Probleem: voor **gevriesdroogde monsters** is er een matrix effect voor firma A in de SKML rondzending.

Probleem wordt niet gezien in de Instand (D'land)rondzending met plasma en/of serum, lyophilised.

Acties SKML:

- a. **ingevroren serum** geprobeerd: is beter maar nog steeds matrix effect
- b. **gefiltreerd serum** en serum uit andere bron dat ingevroren is geprobeerd: probleem blijft

Opmerkelijk is dat de apparaat Y een lab geen matrix probleem heeft als met "eigen protocol" gewerkt wordt. Dit wekt de suggestie dat er iets subtiels is met de meting/reagens van firma A. Bij patiënten ook grote kans op problemen?

c. **gedelipideerd serum**, waarneming met IgM ontvet:

1. *geeft verhoogde waardes op firma B.*
2. Firma C: ingevroren poolserum en gedelipideerd gemeten waardes overeenkomend met ref materiaal (delipideren heeft geen effect, gemeten waardes waren goed en blijven goed.)
3. gemeten op Firma D (afh van protocol, zie eigen protocol) waardes overeenkomend met ref materiaal

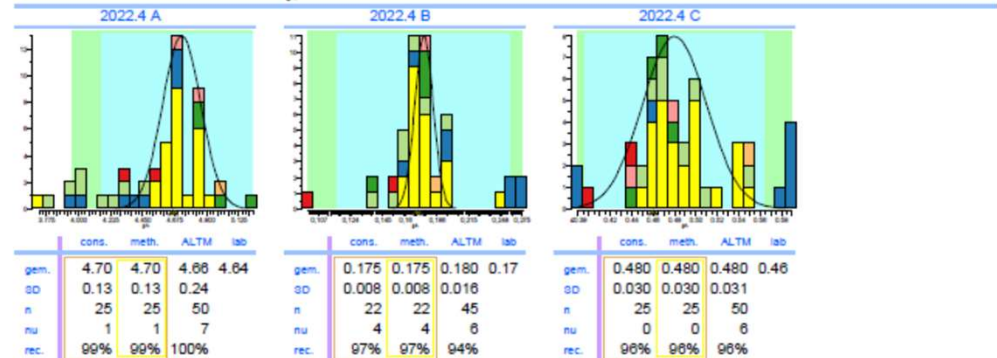
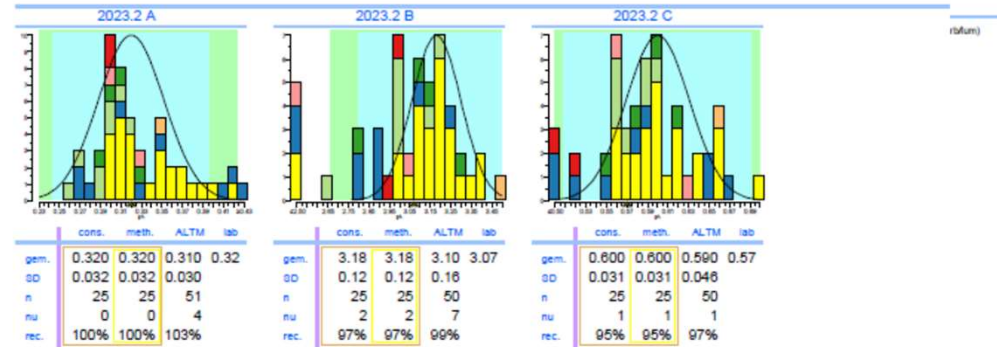
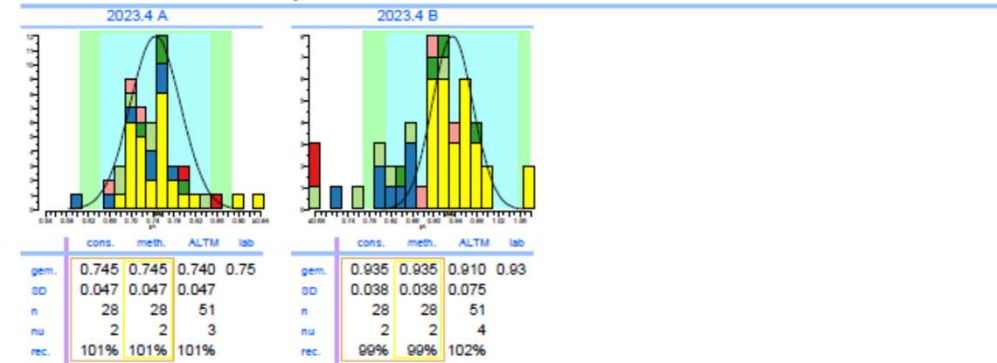
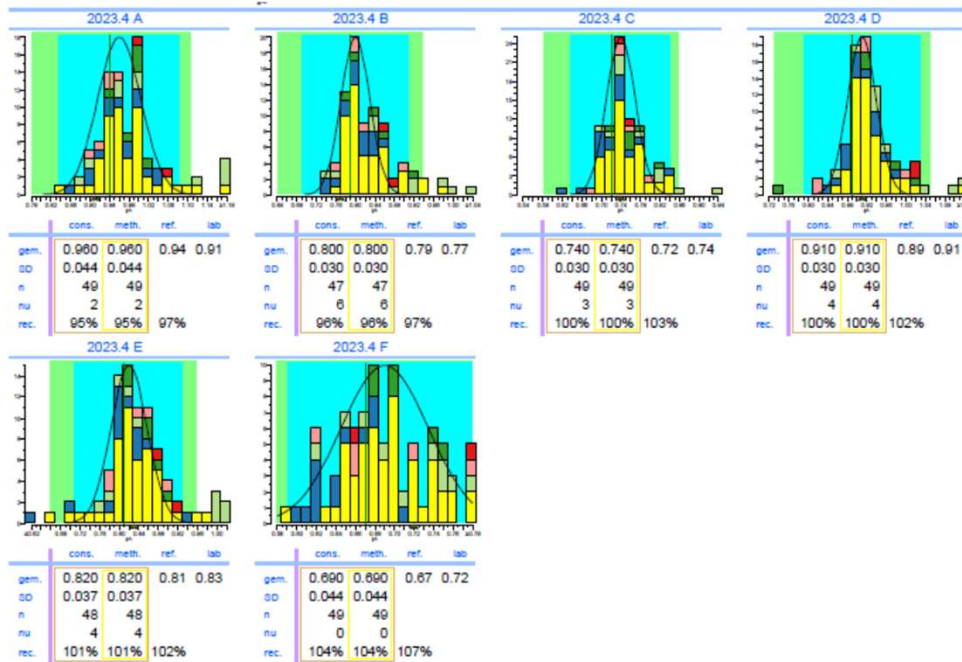
Voorstel:

Scoren op methodegroep

Conclusie:

Wat is er aan de hand?

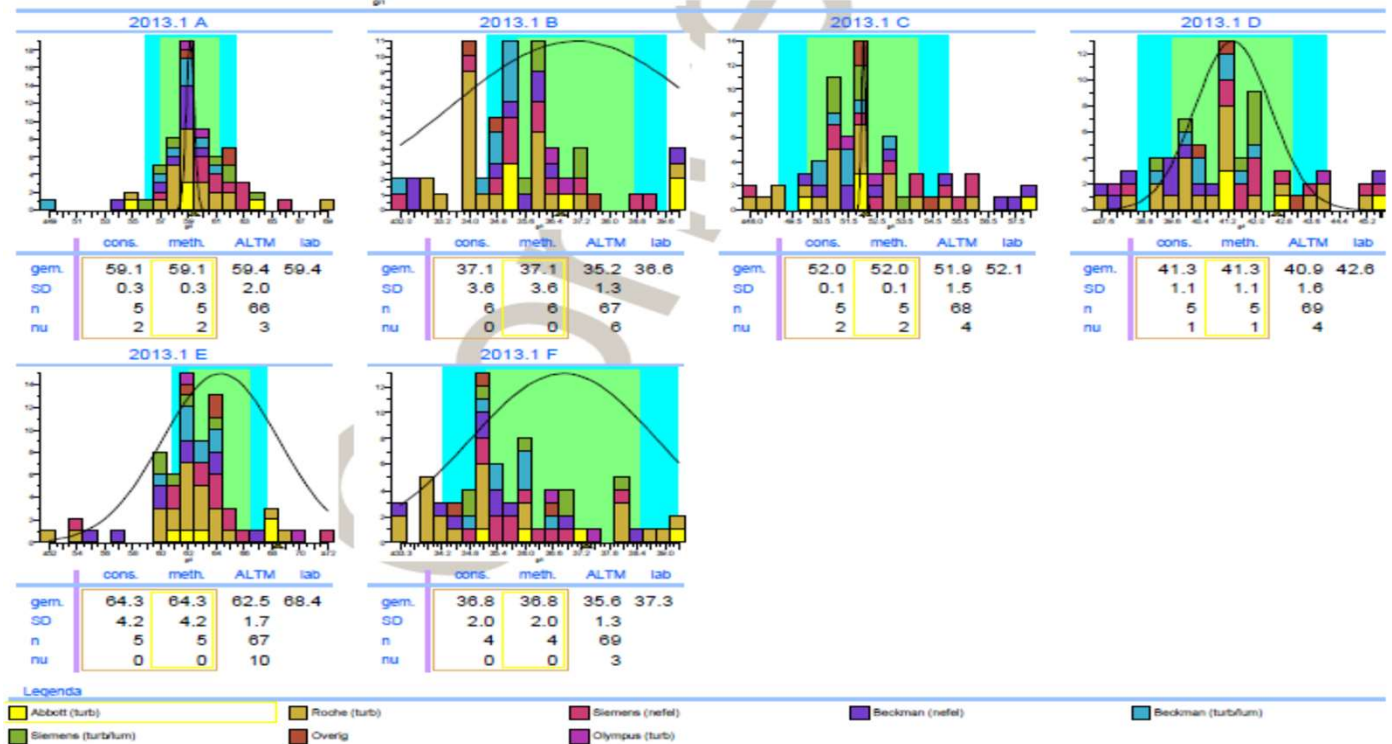
2023, IgM: plasma eiwitten vs M-proteïne



Albumine 2013

Legenda:

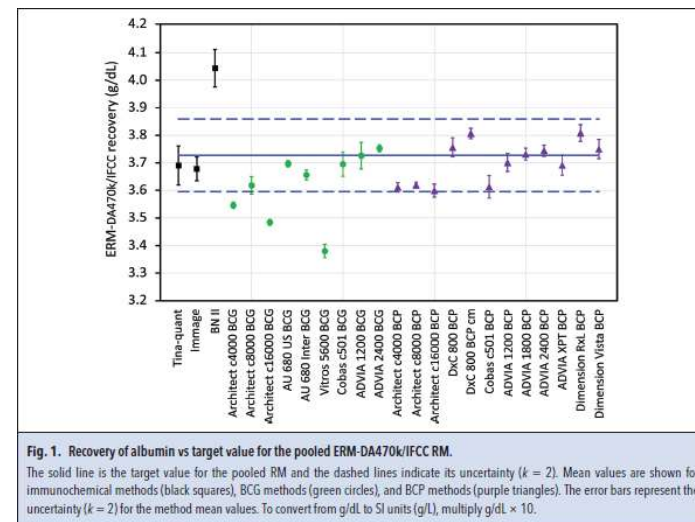
- Abbott
- Roche
- Siemens
- Siemens
- Beckman
- Beckman





State of Harmonization of 24 Serum Albumin Measurement Procedures and Implications for Medical Decisions

Lorin M. Bachmann,^{1*} Min Yu,² James C. Boyd,² David E. Bruns,² and W. Greg Miller¹



The bias between different albumin assays may affect clinical decision-making

Anne-Els van de Logt^{1,3}, Sanna R. Rijpma^{2,3}, Coralien H. Vink¹, Elma Prudon-Rosmulder², Jack F. Wetzels¹ and Miranda van Berkel²

¹Radboud University Medical Center, Radboud Institute for Health Sciences, Department of Nephrology, Nijmegen, the Netherlands; and

²Radboud University Medical Center Department of Laboratory Medicine, Nijmegen, the Netherlands

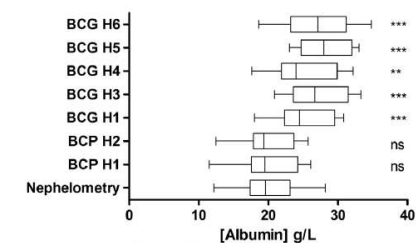
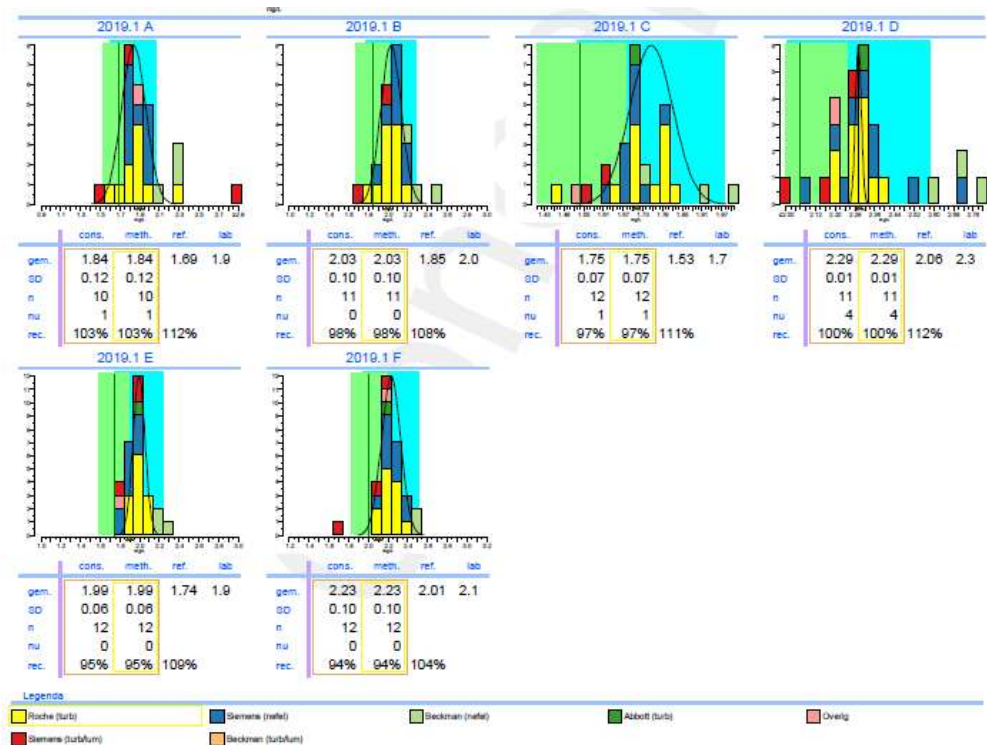
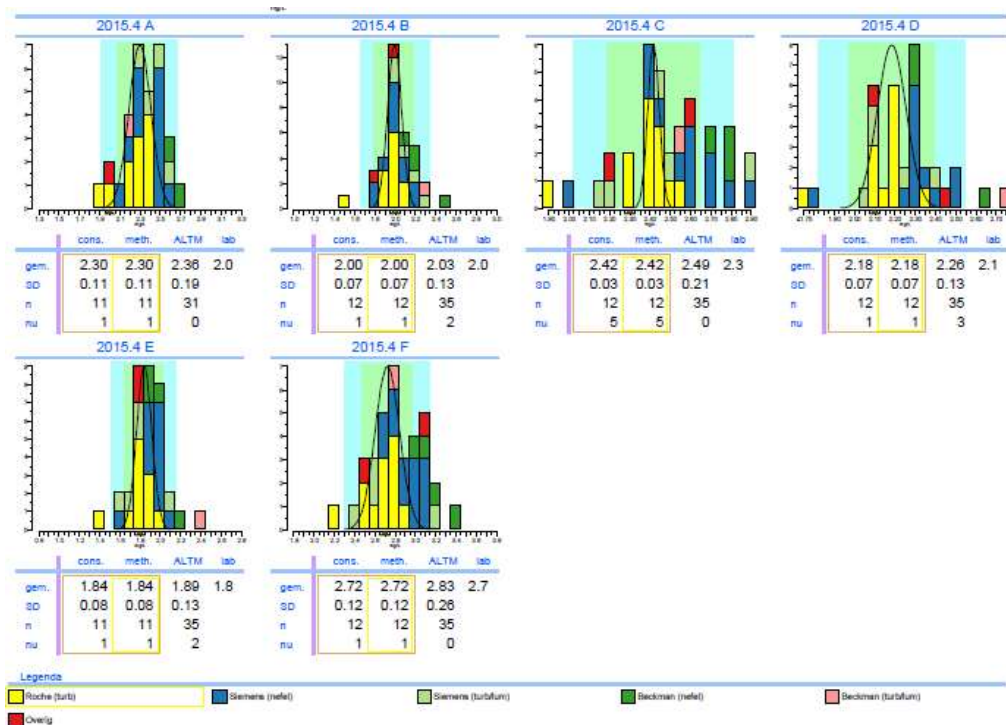


Figure 1 | Albumin concentrations in patients with membranous nephropathy measured in different hospital (H) laboratories. Box and whisker plots are shown of albumin



B2-microglobuline in 2015 en 2019
 Waar wordt tegen gestandaardiseerd?
 ERM470k (SKML) of WHO 1987 (firma)

Inter-laboratory discordance of beta-2 microglobulin results: impact on the validity of the international staging system for multiple myeloma

© 2014 John Wiley & Sons Ltd
British Journal of Haematology, 2014, **166**, 946–957

Patient	Lab 1	Lab 2	Lab 3	Lab 4
3	1	1	1	1
5	1	1	1	1
1	2	2	2	2
2	2	2	2	2
4	2	1	1	2
6	2	1	1	2
8	2	2	2	2
9	2	2	2	2
10	2	1	1	1
12	2	1	2	2
13	2	2	2	2
14	2	2	2	2
15	2	1	2	2
19	2	2	2	2
21	2	2	2	2
7	3	3	3	3
11	3	2	3	3
16	3	1	2	2
17	3	3	3	3
18	3	2	2	2
20	3	2	3	3

Fig 2. Discordance of International Staging System scores for individual patients derived by different laboratories. Green: Stage 1 ($\beta 2M < 3.5 \text{ mg/l}$ plus albumin $\geq 35 \text{ g/l}$). Yellow: Stage 2 (neither stage I nor III). Red: Stage III ($\beta 2M \geq 5.5 \text{ mg/l}$).

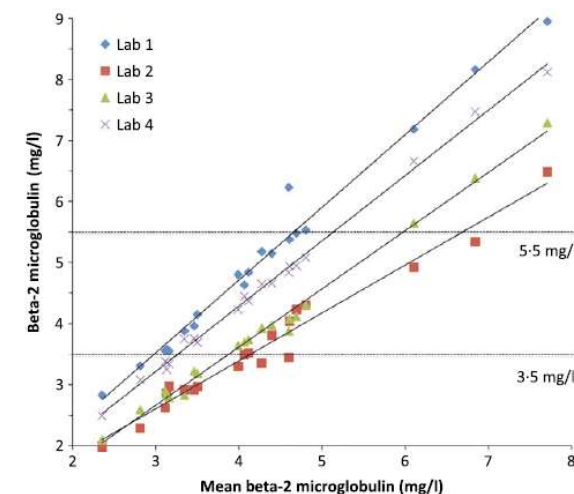
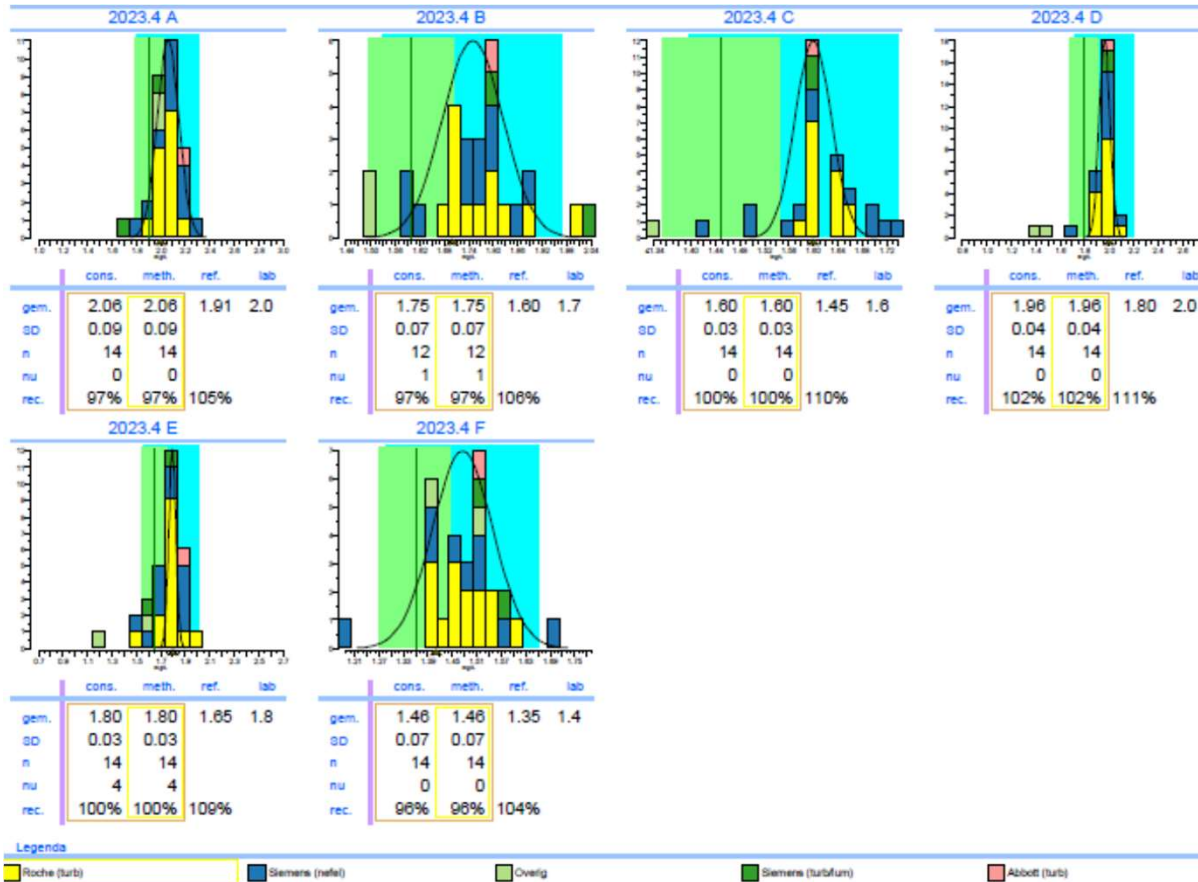


Fig 1. Comparison of individual laboratory beta-2 microglobulin results versus the mean of all four laboratories. Lab 1: nephelometric (Immage 800; Beckman Coulter); Lab 2: chemiluminescence (Immulate 2000; Siemens); Lab 3: turbidimetric (Cobas c502; Roche) and Lab 4: turbidimetric (Architect c16200; Abbott).

B2-microglobuline in 2024, verbetering sinds 2019?.....

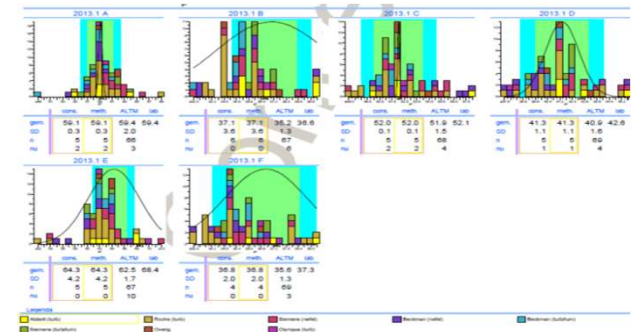


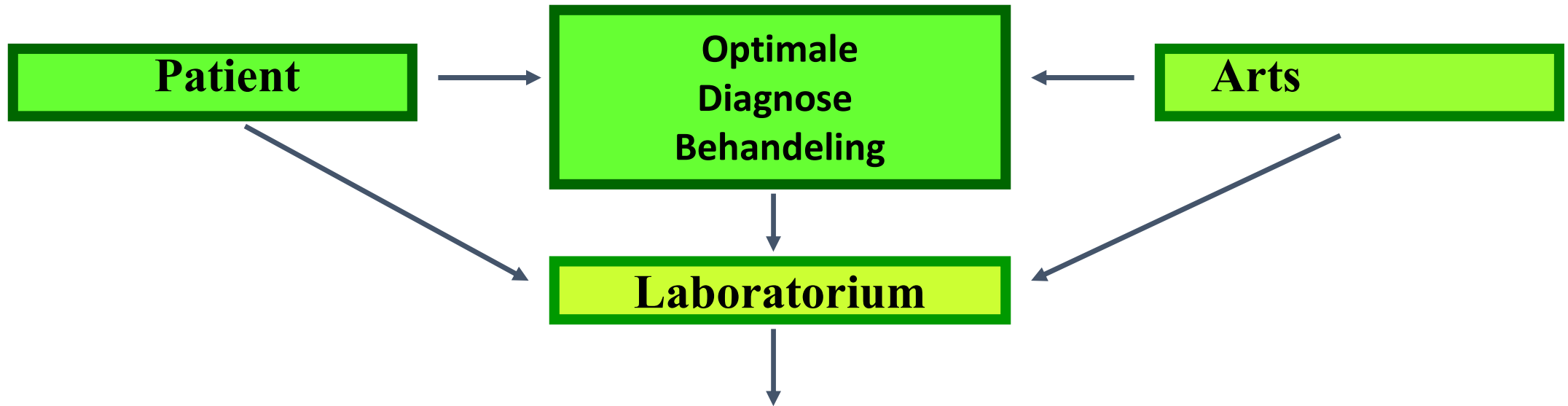
ACTIE?

Ja/Nee?

Hoe dan?

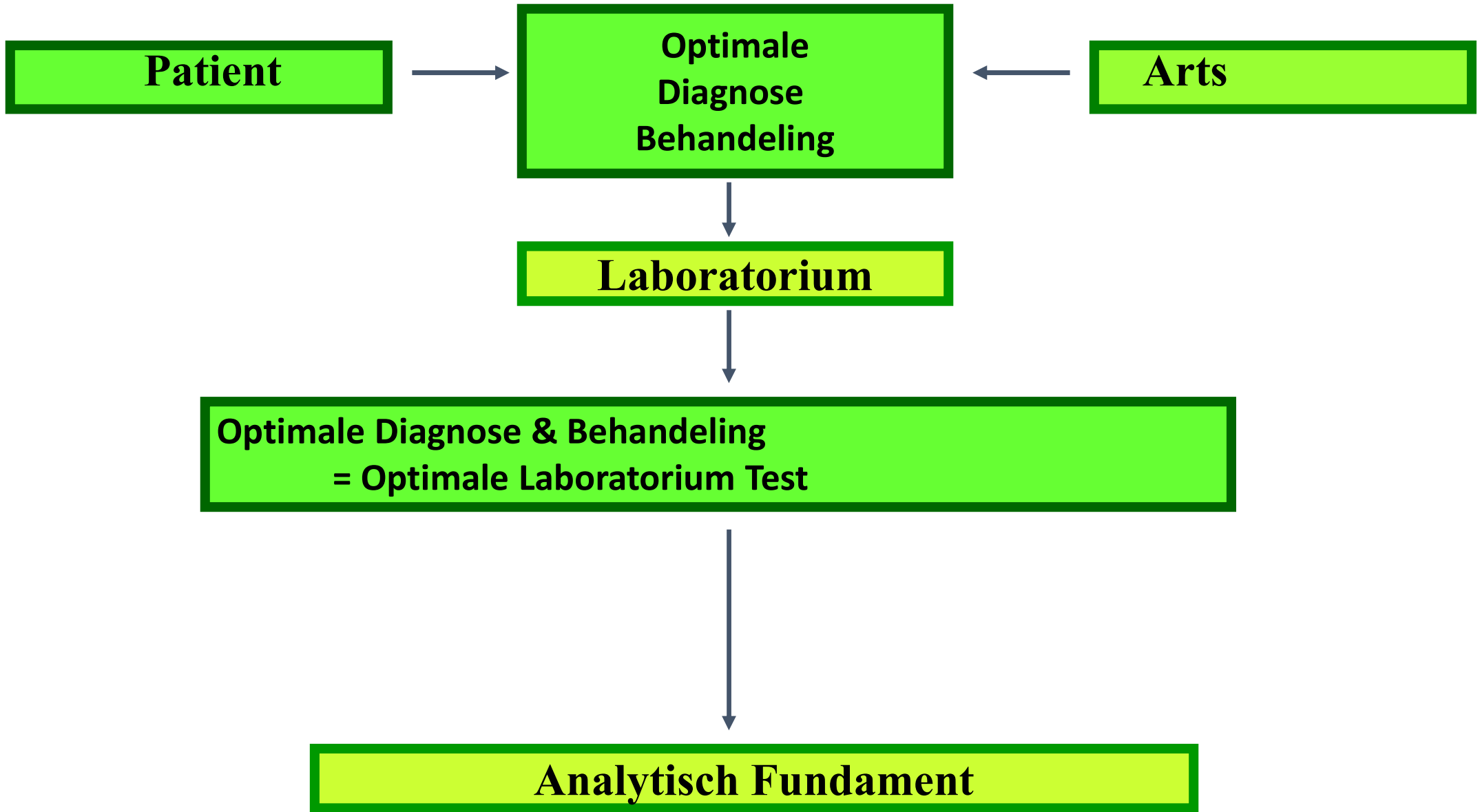
- Gebruik van referentie materiaal
- Factor door laboratorium ingevoerd
- Aanbeveling aanpassing methode
- Herstandaardisatie door firma
- Gebruik van dezelfde standaard? Invloed op ref waarden?





**Optimale Diagnose & Behandeling
= Optimale Laboratorium Test:**

- Zelfde Uitkomst
- Zelfde Referentiewaarden
- Zelfde Beslisgrenzen
- Zelfde Literatuur



Patient

**Optimale
Diagnose
Behandeling**

Arts

Laboratorium

**Optimale Diagnose & Behandeling
= Optimale Laboratorium Test**

Analytisch Fundament

Optimale Immuno Chemie

Patient

Arts

Uniform
= Optimaal

Analytisch Fundament

- Referentie Methode? Arb. (IRMM)
- Referentie Materiaal? Ja (CRM 470)
- Wereldwijde Erkenning? Ja
- Wereldwijd Gebruik
door Rondzenders? SKML 2014
door Fabrikanten?

Sandra Secchiero*, Laura Sciacovelli and Mario Plebani

Harmonization of units and reference intervals of plasma proteins: state of the art from an External Quality Assessment Scheme

The main step toward achieving the standardization of plasma protein measurements has been the production, by the Committee on Plasma Proteins of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), of the Certified Reference Materials, CRM470 for 15 human serum proteins

Units

Reference intervals

Inter-laboratory variability

Table 1: Units of measure (%) utilized by participants to CRB External Quality Assessment program for 23 plasma proteins.

Proteins	Units, %
Ig A-G-M	
C3-C4	
AAT	
TTR	
ALB	58.4
AAG	
A2M	
B2M	
HPT	
TRF	
CRP	
CER	
Ig E	
RF	
ASO	
TLC ($\kappa - \lambda$)	
FLC ($\kappa - \lambda$)	
RBP	

DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2018; aop

Wendy P.J. den Elzen^{a,*}, Nannette Brouwer^a, Marc H. Thelen, Saskia Le Cessie, Inez-Anne Haagen and Christa M. Cobbaert

NUMBER: standardized reference intervals in the Netherlands using a 'big data' approach

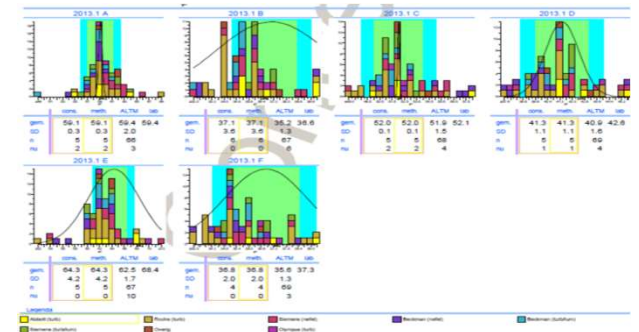
Combi immunochemie
Sectie humorale immunologie

ACTIE?

Ja/Nee?

Hoe dan?

- Gebruik van referentie materiaal
- Factor door laboratorium ingevoerd
- Aanbeveling aanpassing methode
- Herstandaardisatie door firma
- Gebruik van dezelfde standaard? Invloed op ref waarden?
- Blijf communiceren



Analytisch Fundament

Standardize if possible

Harmonize if standardization is not possible

22 februari 2023 - De bron van de doelwaarde

Er bestaat noch voor C3, noch voor b2m een referentiemethode.

Daarom is voor de waardetoekenning aan C3 en b2m gebruik gemaakt van het referentiemateriaal ERM-DA70k/IFCC.

Dit materiaal is volgens de JCTLM database een erkend geschikt referentiemateriaal voor deze twee bepalingen.

Zie, https://crm.jrc.ec.europa.eu/p/q/erm-da470k_ifcc+/ERM-DA470k-IFCC-HUMANSERUM-proteins/

ERM-DA470k_IFCC.

C3 wordt ook gemeten in de SKML rondzending complement.

Dat daar geen discrepantie wordt gevonden tussen de consensus en de doelwaarde is gelegen in het feit dat voor die rondzending de doelwaarde niet wordt gebaseerd op een referentiemateriaal, maar op consensus.

Doelwaarde SKML= (meetresultaat SKML) * (doelwaarde ERM-DA470k)/(meetwaarde ERM-DA470k)

State of the Art

(Lessons Learned)

(Starting Point Discussion)

(Starting Point Action)

When an analyte can be harmonised.....

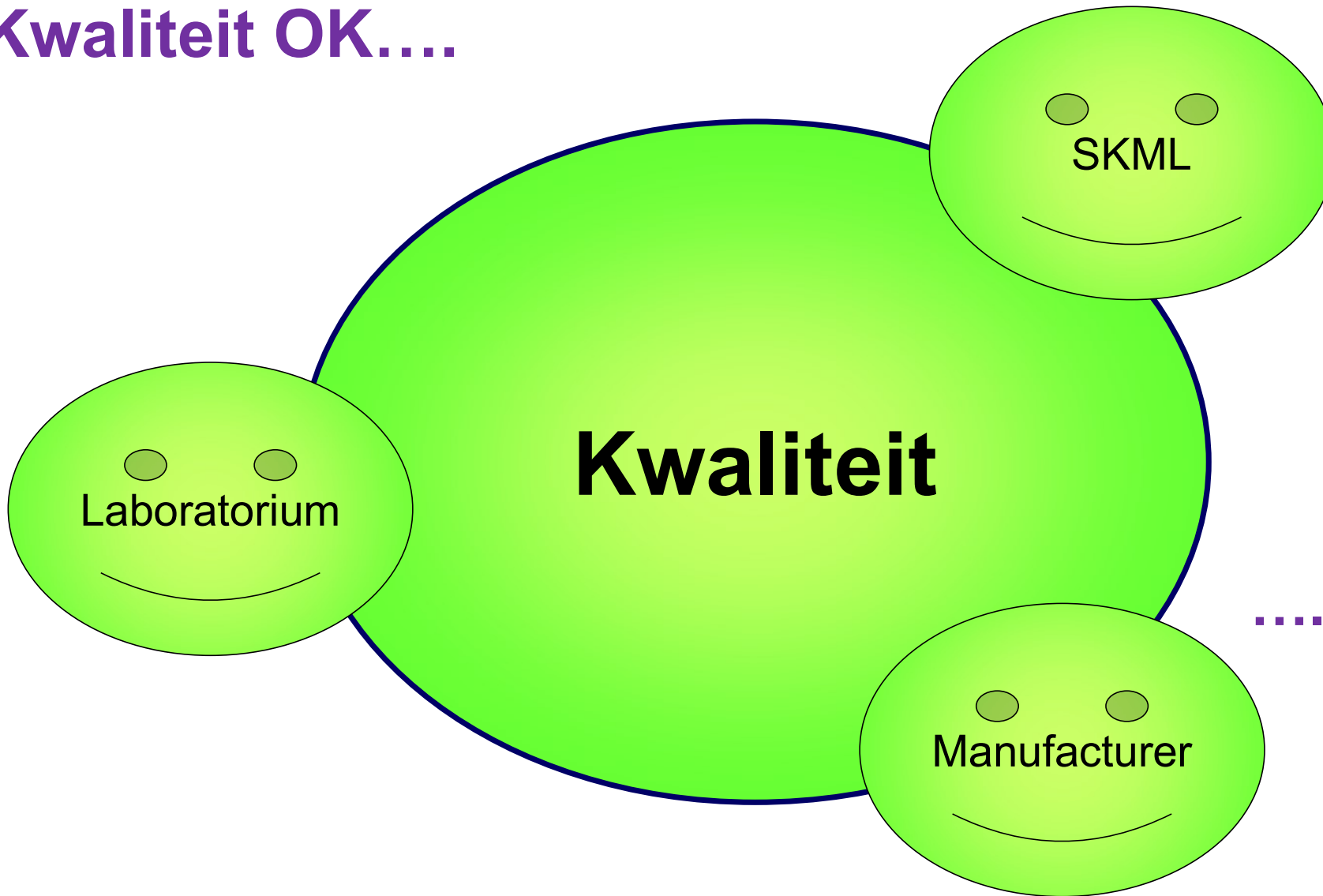
.....but not done by a manufacturer.....

....some labs will recalibrate themselves
With a reference material.....

.....causing confusing in EQA programmes.....

.....raising the question of responsibility.

Kwaliteit OK....



**....All
Smile**

C.W.Weykamp, MAC