What do we learn from the Nordic Reference Interval Project (NORIP) ?

Gunnar Nordin
Equalis, Uppsala, Sweden

External Quality Assurance of Laboratory Medicine in Sweden

LabKvalita, Slovakia 2009-05-26

The Nordic countries – 5 countries with 25 miljon inhabitants

Fritillaria meleagris

EQUALIS

A short political history of the Nordic countries

Chronology of the Nordic countries [edit

Century	Nordic Political Entities					
21st	Denmark (EU)	Faroes (Denmark)	Iceland	Norway	Sweden (EU)	Finland (EU)
20th	Denmark				Sweden	Finland
19th	Denmark			Sweden and Norway (personal union)		*Russia (GD of Finland)*
18th	Denmark-Norway (personal union)				Sweden	
17th						
16th						
15th	Kalmar Union					
14th	Denmark	Norway			Sweden	
13th						
12th		Faroes	Icelandic CW	Norway		
Nordic Peoples	Danes	Faroese	Icelanders	Norwegians	Swedes	Finns

Nordic Reference Interval Project (NORIP) in short

- Project start in 1998, supported by NFKK (Nordic Societies for Clinical Chemistry)
- Project group with Pål Rustad, Norway, as leader
- More than100 laboratories participated
  - recruited > 25 reference persons
  - serum, plasma, EDTA blood, and buffy coat collected,
  - used 5 serum materials to adjust and control calibration
  - measured 25 common biochemical measurands (and complete blood count)
  - shared the central cost for the project – appr 350 € per lab
  - all samples stored in NOBIDA
- Data collection and calculations finalized in 2003
- Implementation started 2004

Reference intervals for 25 of the most frequently used properties in clinical chemistry

Proposal by Nordic Reference Interval Project (NORIP)

Pål Rustad (prustad@furst.no), Fürst Medical Laboratory, Oslo

Introduction

A project for establishing common Nordic reference intervals for 25 of the most common properties used in clinical chemistry (table 1) was established 27-Mars 1998. The project was supported by The Scandinavian Society for Clinical Chemistry (NFKK) and the project members were elected by the national societies of clinical chemi...

serum pools from male blood donors). HIGH (serum pool concentrated by freeze drying) and LOW (HIGH diluted 1:2 with an aqueous solution of sodium and calcium) will be used to evaluate linearity of methods and P (serum pool from women using oestrogen) as a general control with somewhat different properties than the other pools.

- Analyse controls (ten CAL and three of each of the other in at least one ...

SUOMEN LÄÄKÄRILEHTI 15-16/2004 VSK 59

Katsausartikkeli

Suositus kliinisen kemian perustutkimusten viiteväleistä

JARKKO IHALAINEN • KARI PULKKI • SOLVEIG LINKO • ES
MATTI LAITINEN • VIRVA HUOTARI • MINNA LOIKKANEN
ULLA-RIITTA NORDBERG • OLLI PELTOLA • VELI KAIRISTO

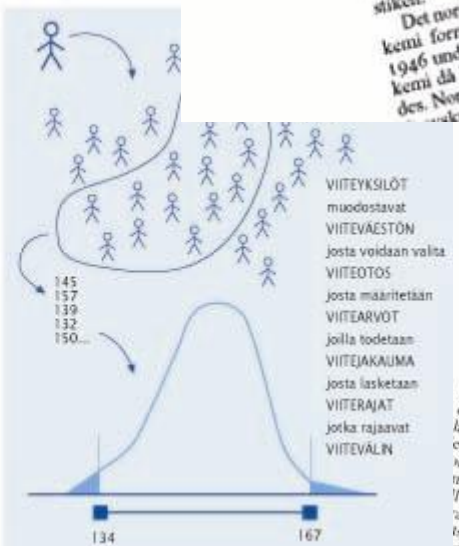
Tärkein tieto

Tavallisimpien kliiniskemiallisten tutkimusten viitevälit suositetaan muutettaviksi 1.5.2004 pohjoismaisen viitearvoprojektin tulosten mukaisiksi.

Suosituksen käyttöönotto merkitsee AFOS-, amylaasi- ja LD-määritysmenetelmien ja tulostason muutosta.

Uudet viitevälit on määritetty lisäksi seuraaville analyyteille: albumiini, bilirubiini, fosfaatti, glukoosi, kalium, kalsium, kolesteroli(t), kreatiniini, magnesium, natrium, proteiini, rauta, triglyseridit, uraatti, urea, ALAT, ASAT, GT ja CK. Muutokset ovat useimmiten pienia ja kliinisesti vähämerkityksisiä.

Kliiniset laboratoriot päättävät kukin kohdallaan suosituksen noudattamisesta ja aikataulusta sekä tiedottavat asiasta.



Kuvio 1. Kansainvälisten suositusten mukainen viitearvoterminologia (1).

Medicinsk kommentar

Elvar Theodorsson, professor, överläkare, institutionen för biomedicin och kirurgi/klinisk kemi, Universitetssjukhuset i Linköping (elvar.theodorssone@ibk.liu.se)

Norden – åter internationellt lokomotiv inom laboratoriemedicinen?

Nygammalt samarbete ger enhetliga referensintervall

Med ett harmoniseringsprojekt som hittills omfattar 25 analyter kan Norden återta sin historiska roll som lokomotiv för kvalitetsutveckling inom laboratoriemedicin.

I dessa tider av fokusering på samarbete inom den europeiska kontinenten riskerar vi att tappa ett viktigt fokus på vår egen del av Europa – Norden. Alltsedan andra världskriget har det nordiska samarbetet inom specialiteten klinisk kemi spelat en mycket stor, men relativt okänd, roll. Dagens nygamla nordiska samarbete kring kalibrering och gemensamma referensintervall tar upp gamla trådar och går samtidigt in i en ny fas – till nytta för patientdiagnostiken.

Det nordiska samarbetet inom klinisk kemi formaliserades på Finse i Norge år 1946 under det första nordiska mötet i klinisk kemi då Nordisk förening för klinisk kemi bildades. Norska kolleger som på grund av kriget hade varit... kontakter med granländerna var speciellt ...kunna och driva samarbetsfrågorna [1]. ...och driva samarbetsfrågorna av Nordisk förening för klinisk kemi ...togs av Nordisk förening för klinisk kemi år 1969 då kommit... harmonisering av resultaten mellan laboratorier, regioner och länder. Det är uppenbart att konkurrerande storföretag gärna löser problem med harmonisering genom att rekommendera att så många som möjligt går över till just deras reagenser och metoder. En dynamisk marknad är dock beroende av att många företag får verka i fri konkurrens; harmoniseringsfrågan kan ...

...intervall inom klinisk kemi och samarbete

En övergång i Norden till nya, gemensamma referensintervall för de vanligaste kemiska och hematologiska analyserna rekommenderas av de nordiska föreningarna för klinisk kemi. Målet är att minska risker för missförstånd och underlätta kliniskt samarbete. En övergång till internationella metoder för analys av de vanligaste enzymerna föreslås också, något som för några av leverenzymerna leder till stora förändringar av resultatnivåerna. För flertalet andra analyser kommer förändringen att vara liten jämfört med nuvarande intervall.

Inom sjukvården ses ett allt större samarbete regionalt, nationellt och internationellt. Behovet av harmonisering av metoder och referensintervall är därför stort. Risk finns annars att missförstånd uppstår som kan äventyra patientsäkerheten. De referensintervall som används idag är i de flesta fall dåligt dokumenterade och grundade på gamla metoder som inte längre är i bruk. Det är inte heller säkert att referensintervallen är stabila över lång tid. Förändringar i levnadssätt och belkningens sammansättning kan ge förskjutningar av ...nsintervall. Lokala projekt för att uppdatera ...l har genomförts [1], men fränsett ...all har ingen nationell ...ts. Efter initiativ ...

Sammanfattat

Gemensamma nordiska referensintervall har beräknats för de vanligaste kemiska och hematologiska analyserna. För vissa analyser ses en tydlig skillnad jämfört med nuvarande referensintervall.

Samtidigt införs nya metoder för analys av en del enzymer, vilket i vissa fall ger påtagligt lägre värden.

Medicinska beslutsgränser bör tas fram för att ...plettera referensintervallen.

Svensk förening för ...
Sverige ...

Current status of NORIP

- Fully implemented in Finland, Norway, Iceland and Sweden
- Partly implemented in Denmark. Still hesitant to some of the proposed reference intervals

NORIP lesson 1

- improved traceability
  - Improved understanding of traceability of laboratory results among the participating laboratories
  - reference intervals traceable to methods of higher order through materials ’CAL’ and ’X’, the independent of the measurement procedure.
  - material ’X’ still used by laboratories to verify methods when needed

The use of X

SCANDINAVIAN SOCIETY OF CLINICAL CHEMISTRY

CERTIFICATE OF ANALYSIS

NFKK Reference Serum X

Components in Human Serum, Lot Number: NFKK2002a

Description of the material

The NFKK Reference Serum X is an unmodified fresh frozen human serum. It is intended for use in evaluation and verification of the trueness of measurement procedures in laboratory medicine for the components listed in Table 1. One unit consists of 5 mL serum in a polypropylene vial with a Teflon-coated stopper.

Source of the material

The serum was collected from Danish blood donors by Hjørring County Hospital, Denmark.

Preparation of the material

After collection in blood bags without anti-coagulant, the serum was pooled and frozen. Later the pool was sterile-filtered and distributed into vials by Statens Serum Institut, Denmark [1].

EQUALIS

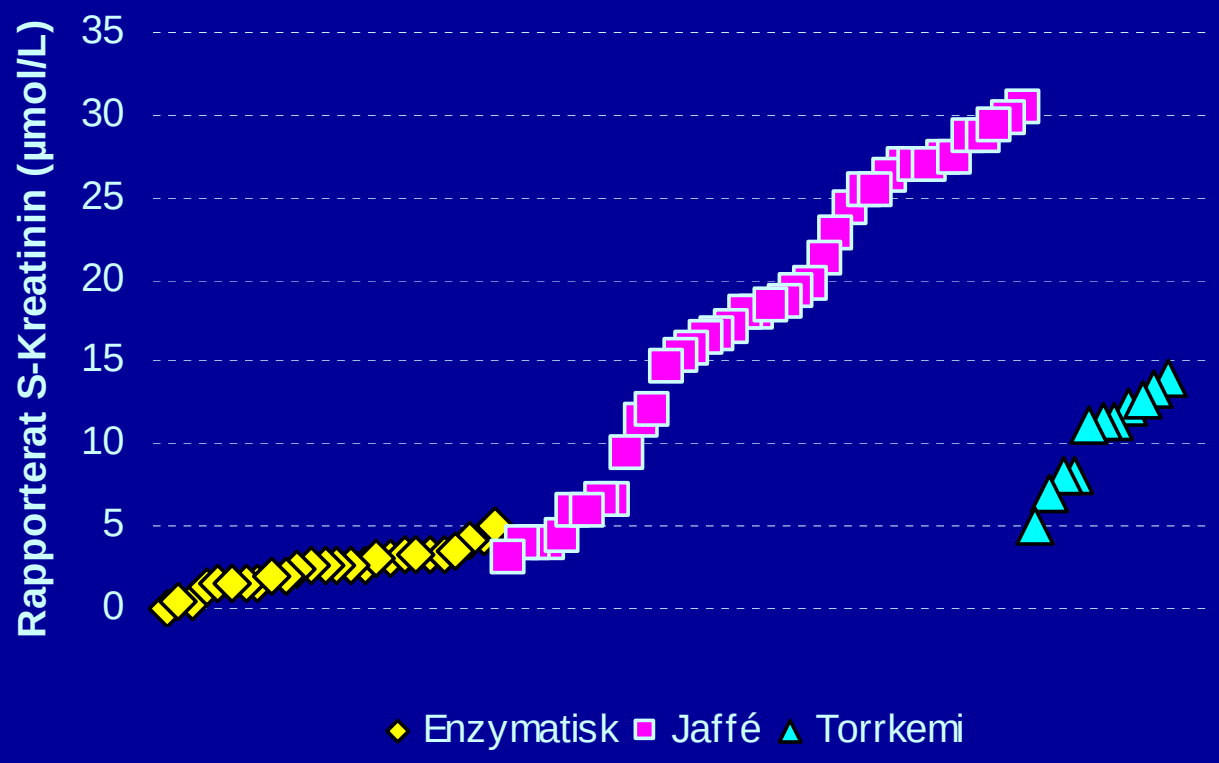
The use of ‘X’

- Evaluation and verification of the performance of routine clinical measurement procedures
- Make routine results traceable to common reference intervals for the Nordic countries (NORIP data)
- Laboratories not able to reproduce the stated values of X – try to find the reason! (together with the supplier!)

NORIP lesson 2

- Creatinine results for ’CAL’ and ’X’ are traceable to ID-MS reference measurement procedures
- The results from the Jaffé-methods could not be easily corrected by a one point calibration
- A ’creatinine-free’ serum was developed for the laboratories to use as a ’zero-calibrator’ for their methods
- Improved agreement of creatinine results in the Nordic countries since 2004 (ahead of the NKDEP initiative!)

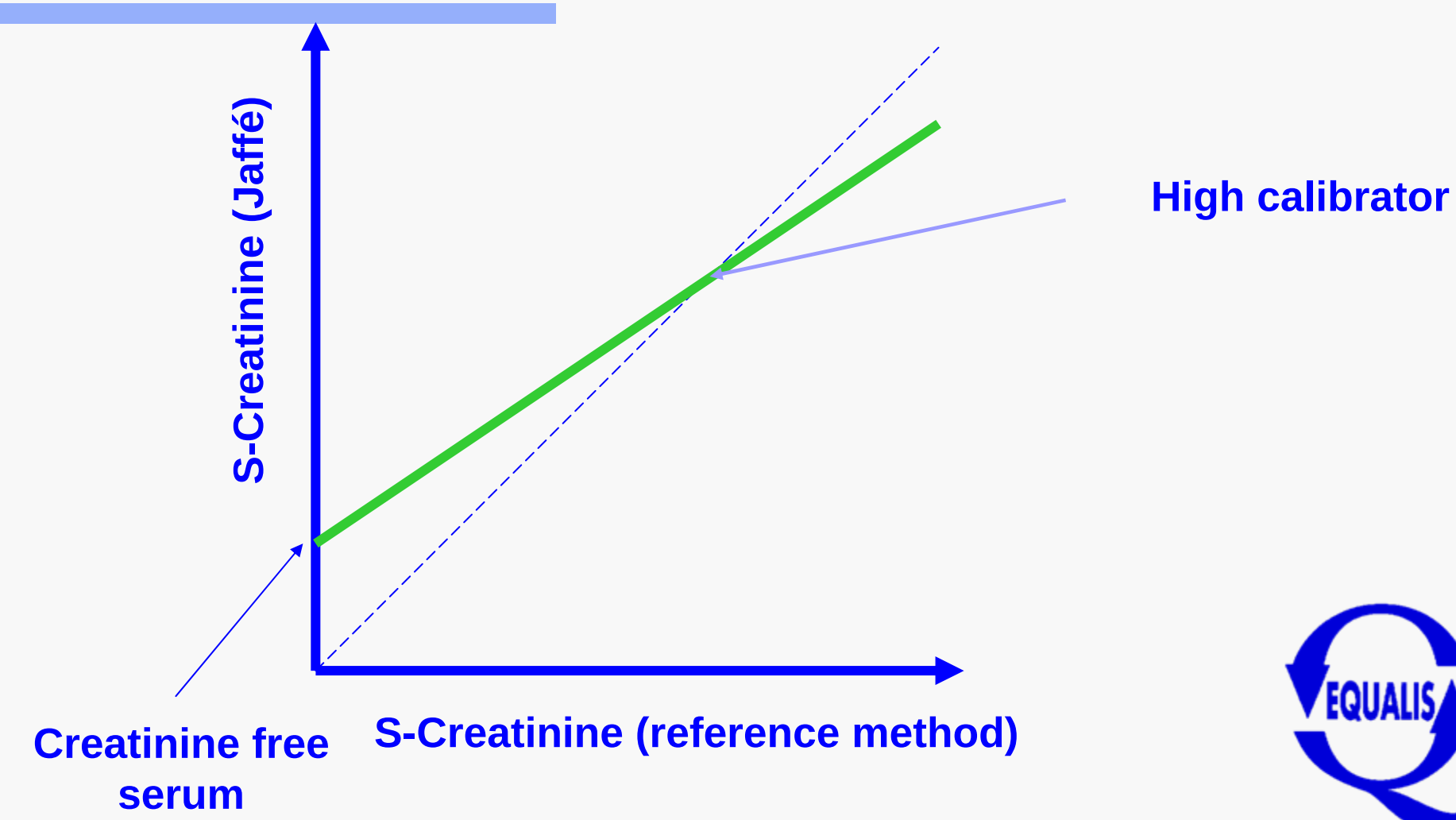
Result on creatinine free serum



Total 77 laboratories

Bias correction for creatinine with Jaffé methods

Result with common calibration



NPU system for nomenclature and codes used in Denmark and Sweden

Two different codes for creatininium in plasma:

NPU01807
P—Creatininium; subst.c.(Jaffé) = ? µmol/l

NPU04998
P—Creatininium; subst.c.(enz.) = ? µmol/l

NPU04998 should be used for Jaffé-creatinine after calibration with creatinine free serum!

NORIP lesson 3

- Common reference intervals have facilitated
  - publication of laboratory data
  - multicenter studies
  - for medical staff moving between different health care settings
  - for the travelling patients

NORIP lesson 4

- Better understanding of the difference between
  - reference limit and
  - decision limit

NORIP issues today:

Clinical chemistry

- P-Calcium; subst cons: 2.15 – 2.51 mmol/L
  - Narrow reference interval, achievable with optimal preanalytical conditions and well controlled methods
- P-LDH; cat conc: 105 – 205 U/L (18 - 70 y)
  115 – 255 U/L (>70 y)
  - The IFCC enzyme procedures were not implemented by many laboratories in 2001. The calculations based on a subset of the material – higher uncertainty? Some laboratories experience problems with LDH today
- P—Albumin; mass cons: 36 – 48 g/L
  36 – 45 g/L
  34 – 45 g/L
  - the traceability of reference limits to CRM470 challenged (but fits with current methods)

Haematolgy

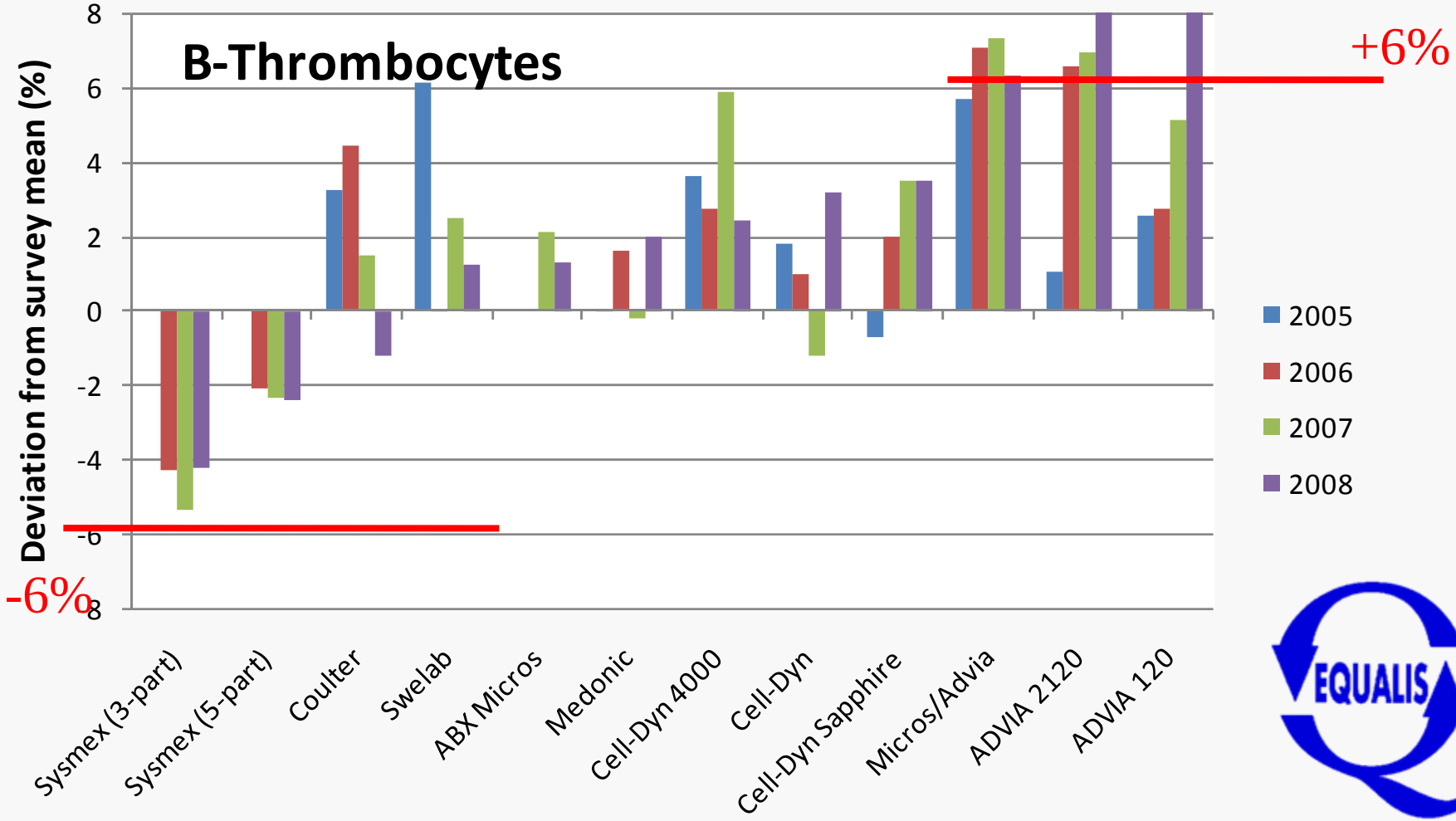
- No reference measurement procedures
- No common reference materials
- Maximum allowable bias from consensus for haematology instruments calculated as:

$$0{,}25\, x \sqrt{CV_{within}^{\ 2} + CV_{between}^{\ 2}}$$

+/-1% for B–MCV, Erc–MCH, Erc–MCHC,
+/-2% for B–Hb, B–Erc, B–EVF
+/-6% for B–Trc and B–Lkc

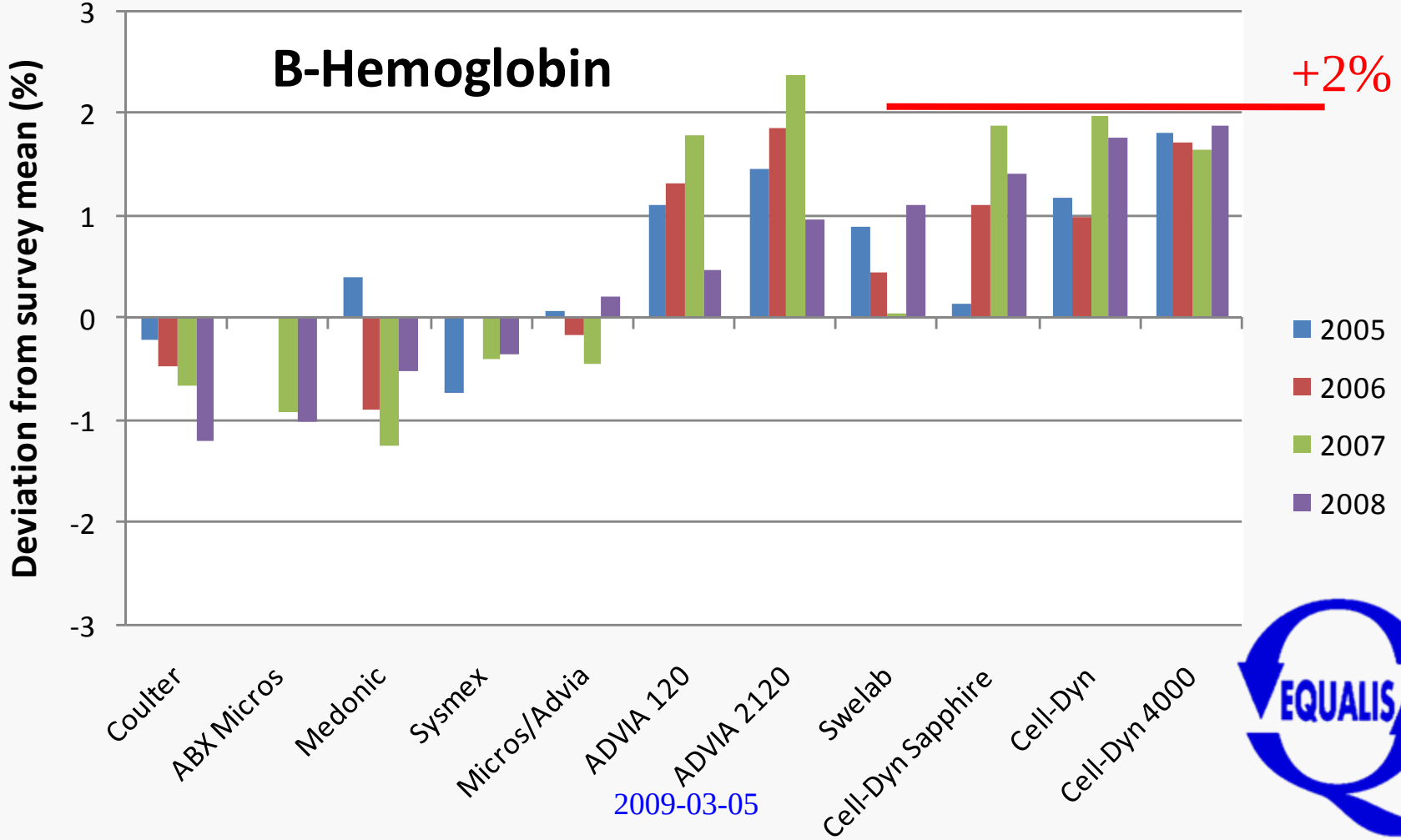
EQUALIS surveys in haematology

Mean bias per year and method group for platelets



EQUALIS EQA surveys in haematology

Mean bias per year and method group for haemoglobin



NORIP issues today
Haematology

- A minor error in the calculation of haemoglobin substance concentration (unit mmol/L) will be corrected.
- Data on the differential count will be published.

NORIP Lesson 5

- Result from EQA should be used to verify and monitor the reference intervals

Urgent Field Safety Notice

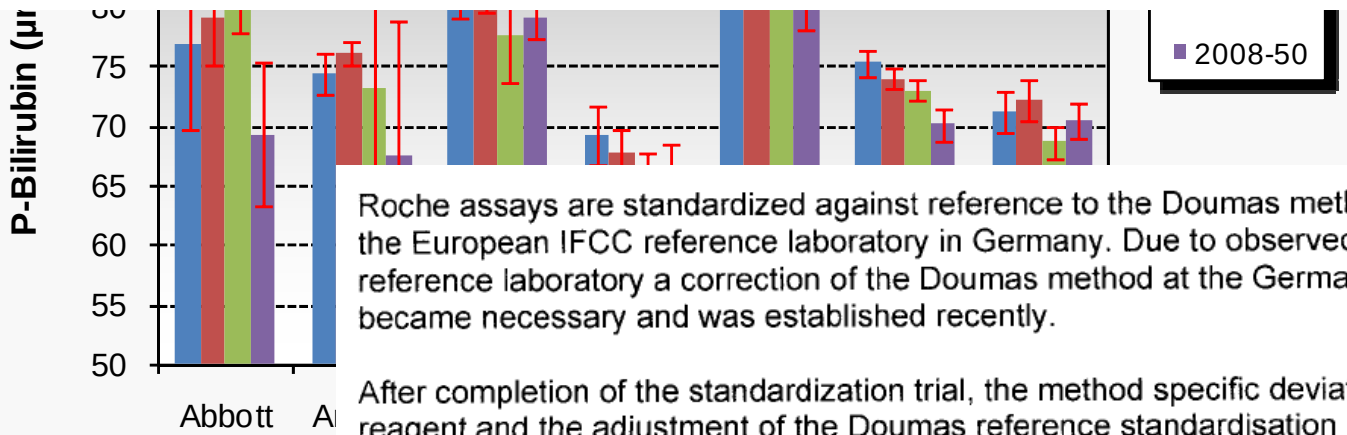
Notice Ref No:	*FSN RPD No. 12/2008*
Document Date:	07 Nov 2008

nol/L

PRODUCT AFFECTED: **Total Bilirubin Granulat (BIL-T)**

SYST

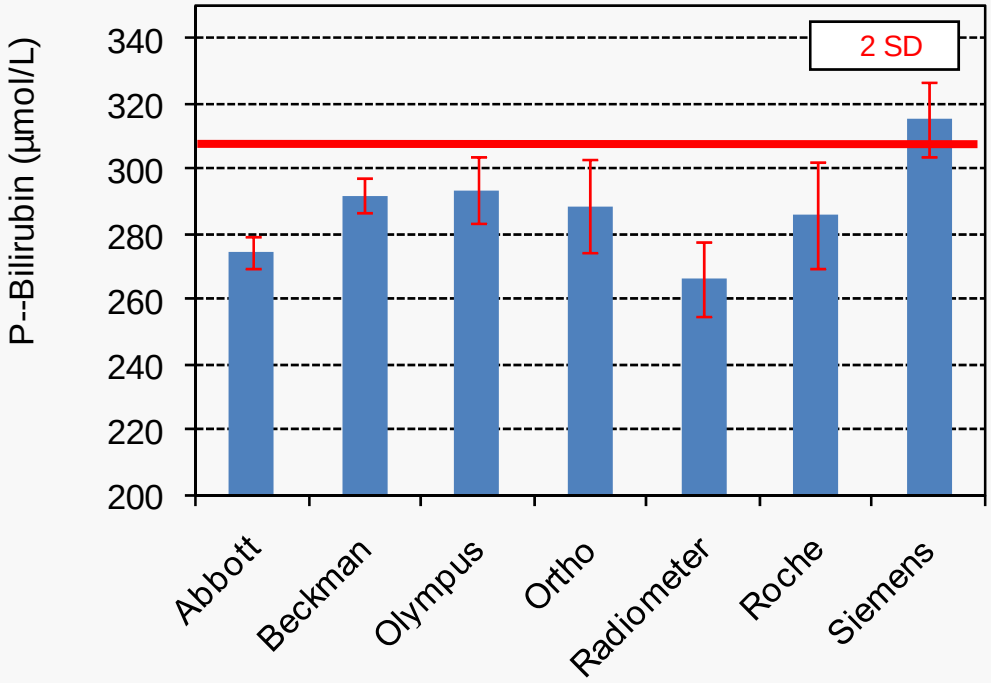
Change reference interval to 4 – 21 µmol/L?
Wait until the situation is stable
Action limits (e.g. neonatal icterus) is more important than reference intervals



Roche assays are standardized against reference to the Doumas method as determined by the European IFCC reference laboratory in Germany. Due to observed differences to the US reference laboratory a correction of the Doumas method at the German reference laboratory became necessary and was established recently.

After completion of the standardization trial, the method specific deviation for the liquid reagent and the adjustment of the Doumas reference standardisation resulted in a cumulative decrease in the master-lot set-point in the range of 10-17% (see table below).

EQUALIS survey May 2009



The future

- Evaluation of potential limitations of the current NORIP reference intervals, e.g. potassium, calcium and LDH.
- Stored samples in the NOBIDA biobank are available to verify reference intervals for new methods (bilirubin? enzymes?)
- New reference interval projects?
  - Children
  - Steroid hormones (with reference measurement procedures)
  - Myocardial markers (when reference measurement procedures are available)

Thank you for the attention

Data from the NORIP available at:
http://www.furst.no/norip/