

Anbefaling opdateret 19. september 2017

Fra: DSKB [<mailto:dskbiokemi@gmail.com>]

Sendt: 19. september 2017 15:08

Til: Inger Plum

Emne: VUKs anbefaling til DSKB vedrørende IgE kalibratorskifte og ny dansk retningslinje for M-komponent-analyser

Vedr. ændring af NPU koder til specifikke allergener grundet skift af sporbarhed for kalibrator.

Der er ved at blive skiftet referencestandard for IgE. Det har medført en lang og kompliceret diskussion af hvilke NPU koder, der skal skiftes til. VUK har lavet en anbefaling, hvor det anbefales at ingen international referencestandard eller producentspecifikke-forkortelser bør indgå i navnet. Den sidste del af anbefalingen er Sundhedsdatastyrelsen ikke umiddelbar enig i. Dermed kan de ønskede NPU koder ikke oprettes.

Derfor holdt vi fredag d. 19. september et møde mellem DSKB og Sundhedsdatastyrelsen. Deltagerne var Lise Bathum (formand for DSKB), Marianne Benn (formand for VUK), Lars Poulsen (Laboratoriefach, allergiklinikken, Gentofte), Ulla Magdal (Sundhedsinformatiker, Sundhedsdatastyrelsen), Young-Bae Lee Hansen (Afdelingslæge, Sundhedsdatastyrelsen) og Helle Møller Johannesen (Sundhedsinformatiker, Sundhedsdatastyrelsen).

Vi er enige om, at vi skal tilstræbe at være ens i Skandinavien (især harmoniseret med Sverige og Norge) og anvende de samme NPU koder. Der er et møde i Subcommittee on Nomenclature for Properties and Units (SC-NPU) d. 3-4 november, hvor Sundhedsdatastyrelsen deltager. Her er emnet om NPU koder til specifikke allergener på programmet, hvor der skal undersøges, om forkortelserne på de forskellige CLSI kataloger kan udelades i selve koderne, men den produktspecifikke forkortelse bør fremgå.

Eksempel på ændring kan se således ud:

Fra

NPU13004 P—Agurk-antistof(IgE); arb.stofk.(NCCLS/f244;proc.)= ?(p.d.e.)

til

NPU13004 P—Agurk-antistof(IgE); arb.stofk.(f244;proc.)= ?(p.d.e.)

Den produktspecifikke forkortelse (i eksemplet ovenfor f244) følger CLSI's Analytical Performance Characteristics and Clinical Utility of Immunological Assays for Human Immunoglobulin E (IgE)Antibodies and Defined Allergen Specificities. Denne opdateres løbende, men de produktspecifikke forkortelser er generelt uændrede mellem versioner.

Vedrørende måleenheder

NPU koder kan etableres med og uden vel-definerede måleenheder. Generelt anbefales der at bruge vel-definerede enheder, men i visse tilfælde er dette ikke muligt. Man kan derfor være nødsaget at benytte sig af procedure definerede enheder (p.d.e.), hvor det enkelte laboratorium selv bestemmer måleenheden.

Ved mødet bekræftede DSKB og VUK at den danske anbefaling skal være, at vi anvender lokale eller proprietære enheder uden reference (U/ml, arb.enh./L). Den internationale referencestandard skal ikke fremgå af navnet.

DSKB anbefaler derfor, at alle danske laboratorier, der udfører specifikke allergianalyser foreløbig fortsætter med uændrede NPU koder, selvom der skiftes standard. Dette er ikke optimalt, men en validering på allergilaboratoriet i Gentofte har vist, at ændringen ved skift af international referencestandard er minimal. Vi forventer, at Sundhedsdatastyrelsen kan komme med en udmelding sidst i november om hvilken beslutning der er taget i SC-NPU. Herefter kan de manglende NPU koder oprettes med tilhørende kortnavne. Forhåbentlig vil vi alle kunne skifte til de relevante NPU koder omkring 1. februar, 2018.

[VUKs anbefaling til DSKB vedrørende IgE kalibratorskifte, revideret september 2017, kan læses her](#)

Med venlig hilsen

Lise Bathum
Ledende overlæge
Ph.d., MHM

Tidligere ugyldig version. Historik findes nederst i dokumentet.

København 18. maj 2017

Skifte af IUPAC-koder ved skifte af sporbarhed af IgE kalibrator

Videnskabeligt udvalg for kvalitet har vurderet spørgsmålet "Skal der skiftes IUPAC-kode ved skift af sporbarhed for kalibrator?" efter forespørgsel tilsendt DSKB i forbindelse med skift af referencestandard for IgE. Uddrag af forespørgslen findes nederst i dokumentet.

Generelt gælder det at IUPAC-koder bør ændres ved forhold der ændrer det system der måles i, den specifikke komponent der måles eller egenskaber for hvordan der måles. Sidstnævnte omfatter for eksempel specifikke standarder og enheder svar afgives i.

Om specifik IgE anbefaler VUK brug af NPU13080 ud fra de fremsendte oplysninger.

NPU13080	P—Dermatophagoides pteronyssinus-antistof(IgE); arb.stofk.(NCCLS/d1; proc.) = ? (p.d.e.)
----------	--

Samtidig foreslår VUK dog at IUPAC-navnet ændres til P-Dermatophagoides pteronyssinus-antistof(IgE); arb.stofk.= ? (p.d.e.) og at NCCLS/d1 slettes, da NCCLS nu hedder CLSI og d1 henviser til en specifik producents batch af allergener (Phadia). Dette fremtidssikrer IUPAC-koden ved fremtidige skift af referencestandard. Det skal nævnes at det er nærliggende at benytte samme fremgangsmåde ved andre specifikke IgE-antistoffer for allergener.

I forbindelse med forespørgsel om total IgE, gælder det at når referencestandard skiftes, skal IUPAC-koden skiftes, idet referencestandard indgår i koden.

Konklusion

For total IgE, bør der skiftes til IUPAC-kode med den nye internationale referencestandard.

For IgE-antistof mod alle de 600 eller flere specifikke allergener bør ingen international referencestandard indgå, ligesom producentspecifikke (slang)-forkortelser heller ikke bør indgå i navnet. Det betyder, at der også skal etableres nye IUPAC-koder til de specifikke allergen IgE-antistoffer. Med disse tiltag i navngivningen burde navnene og de tilhørende IUPAC-koder blive langtidsholdbare.

VUK 18. maj 2017

Inger Plum

Morten Pedersen

Ivan Brandslund

Marianne Benn

Sag tilsendt fra DSKB 15. marts 2017.

Fra: Linda Maria Hilsted [<mailto:linda.maria.hilsted@regionh.dk>]

Sendt: 9. marts 2017 11:30

Til: Henrik Løvendahl Jørgensen

Emne: Nye NPU-koder pga skift af IGE standard 11/234

Kære Henrik

Der har i sidste uge været holdt et møde i Sundhedsdatastyrelsen med deltagelse af laboratorierepræsentanter, hvor skift af NPU-koder pga skift af IGE standard 11/234 blev diskuteret. Labterms holdning er klar (der skal skiftes koder) og er anført nederst i mailen. Men der er ikke enighed i landet (eller i vores region) om dette. Lars K. Poulsen har skrevet en udførlig sagsfremstilling nedenfor.

Jeg er Regionens NPU-udpegede overfor Sundhedsdatastyrelsen og mener dette bør tages op og behandles i DSKB-regie, så der kommer en anbefaling til landet – eller en henvendelse til Labterm fra selskabet. Skift af disse koder er et stort arbejde med konsekvenser, der skal overvejes. På den anden side, er de nuværende koder og navne misvisende efter skift af standard. Jeg håber derfor I vil gå videre med sagen, og vi vil opfordre til at Lars K. Poulsens ekspertviden inddrages.

Du får hele korrespondancen til din orientering.

Vh. Linda

Fra: Lars K. Poulsen [<mailto:lkpallgy@mail.dk>]

Sendt: 9. marts 2017 08:10

Til: Linda Maria Hilsted; Poul Jannik Bjerrum; Lise Bathum; Kristina Rasmussen; Jesper Clausager Madsen

Emne: Re: SV: Nye NPU-koder pga skift af IGE standard 11/234

Kære Alle

Tak til Linda for at rejse diskussionen, og tak for ordet.

Den analytiske baggrund

Specifikt IgE mod komponenter i allergen-ekstrakter kan måles på flere måder, men den kommercielt set dominerende analyse fra Phadia/ThermoFisher benytter et sandwich-assay med allergen-ekstraktet bundet til en solid-phase (allergosorbent, jfr det historiske navn RadioAllergoSorbentTest, RAST) hvortil sættes serum - vask - tilsætning af enzym-konjugeret anti-IgE - vask - tilsætning af substrat, som af enzymet omsættes til en fluorfor, m.a.o. et Fluorescens Enzym Immuno Assay, FEIA. Det er umuligt at lave en standard for allergen-specifikt IgE (hvilken patient/pool skulle man bruge, når der til stadighed identificeres nye allergener i ekstrakterne og der er stor interindividuel variation af bindingsmønstre blandt patienter med allergi overfor den samme allergenkilde, som f.eks. husstøvmide?). I stedet har man i bl.a. NCCLS-guidelines (CLSI) anbefalet at lave heterolog kalibrering, hvor man anvender en sandwich, der består af: Allergosorbent-koblet anti-IgE::serum IgE::konjugeret anti-IgE, med andre ord et såkaldt total-IgE-assay, der måler IgE-protein uden hensyn til allergen-binding. Teoretisk kan problemet være, at når IgE binder til allergenkomponenter, så vil der være en langt større variation i affinitet, og nogle allergen komponenter vil være i overskud (en formel betingelse for et sandwich immunoassay), mens andre risikerer at være i underskud, og dermed øge risikoen for non-parallellitet med den anvendte standardkurve. I praksis går det meget godt, og indenfor den variation på op til 10%, som man typisk ser, så er de observerede afvigelser ikke betydende. Hvad der derimod er langt mere betydende, er interproducent variationer af allergenekstrakterne, hvor nogle vigtige komponenter helt kan mangle hos nogle leverandører. Dette betones også stærkt i det seneste CLSI-dokument om IgE-test (*I/LA20-A2: Analytical Performance Characteristics and Clinical Utility of Immunological Assays for Human Immunoglobulin E (IgE) Antibodies and Defined Allergen Specificities; Approved Guideline Second Edition*), som omtales yderligere nedenfor.

Når man skifter standard for total-IgE assayet, kan man lave en fin kalibrering og sporbarhed fra den nye til den gamle standard, men der er stadig ikke absolut sporbarhed for resultaterne af specifikt IgE, idet de fortsat benytter heterolog kalibrering. I praksis er batch-til-batch variationer af allergener, og i langt højere grad variationer mellem forskellige reagensproducenters bud på det "perfekte allergenekstrakt" langt større end den mulige variation mellem gammel og ny standard. For visse allergenekstrakter findes der måske kun ganske få patienter på verdensplan, så vi kan endnu være meget langt og mange år fra et klinisk valideret allergenekstrakt mod f.eks. Abrikos, Agurk eller Ananas (for nu at starte alfabetisk med 3 allergener, som tilsammen udgør 500 analyser af 1,2 mio svar i vores database. Vi har testet 52 personer for abrikos og fundet 6 positive siden 1991).

Konklusion: I relation til måleusikkerhed og klinisk relevans af analyserne er usikkerheden på den anvendte IgE-standard fuldstændig underordnet i.f.t. allergenekstraktet, som man ikke gør forsøg på at styre navngivningsmæssigt. Jeg kunne godt have ønsket mig at Ulla Magdal Petersen havde forholdt sig til dette samt det forhold at svaret ikke afgives i enheder, der er direkte sporbare til standarden. Faktisk har hvert allergen sin egen enhed, selvom de i praksis falder tæt på den anvendte standard.

Hvad sker der for NPU-systemet?

På mødet i Sundhedsdatastyrelsen, holdt Ulla Magdal Petersen et meget engageret indlæg, hvor hun kraftigt forsvarede NPU-kodernes formål som værende udelukkende for patienternes skyld og kraftigt tog afstand fra at man forsøgte at lægge oplysninger om kvalitet af reagenser, analysetype, omkostninger eller lignede ind i navnet. Alle disse formål måtte løses ved alternative metoder, for patienten var kun komponenten vigtig. Alt sammen meget smukt, men det gælder bare ikke for allergenspecifikke IgE-analyser, hvor man har bundet sig til i navnet at henvise til standarden i et heterologt kalibreringssystem, som jo netop blot er en kvalitetsbeskrivelse af analysen. Hvorfra kommer så denne modstrid med de

stærkt fremhævede principper? Da jeg spurgte hende, sagde hun, at det var fast standard for proteiner/hormoner, men uden at være endokrinolog så forekommer det mig at man er gået væk fra at nævne standarden i f.eks. insulinanalyser med NPU27705 og NPU56122, ligesom henvisning til standarden for f.eks. glukagon-analyser også synes at stamme fra en fjern fortid.

Ulla Magdal Petersen anfører, at man har valgt at lægge sig op ad NCCLS, som i 2009 har udgivet sin seneste publikation om IgE-tests. Her betones det at den heterologe kalibrering er at foretrække, og det anføres at man hensigtsmæssigt kan udtrykke allergenspecifikt IgE i enheden IUa/ml eller kIUa/L, hvor "a" står for "allergen specific", som altså er en anden enhed end standarden, der angives i IU/ml eller kIU/L med omregningsfaktoren til SI-enhed på 2.42 ng/IU. CLSI-dokumentet har dog ingen anbefaling om at lade total-IgE-standarden indgå i navnet. Derimod er der en meget lang liste over allergenkoder, som i vidt omfang bygger på Phadias historiske produktkatalog, og det er disse koder (f.eks. d1 for husstøvmiden *Dermatophagoides pteronyssinus*), som udgør en del af NPU-navnet. Dette er måske ikke så overraskende, når formanden for arbejdsgruppen under dens udregningsarbejde var ansat i Phadia. Det er der ikke nødvendigvis noget forkert i, han er en af verdens mest vidende personer indenfor området, men den amerikanske model med at inkludere såvel producenter, akademikere/læger og myndighedspersoner (tri-partite) i den samme arbejdsgruppe, kan måske variere lidt fra den europæiske tradition. Der er naturligvis karakteriseret mange nye allergener siden 2009, og politikken i navngivningen synes at være, at man anvender navne sanktioneret af IUIS allergen nomenclature task force (under WHO og senest administreret af European Academy of Allergy & Clinical Immunology) [Potentiel conflict of interest for undertegnede, som har været drivende i at lægge WHO/IUIS-komiteen ind under EAACIs administration] men ikke bruger koder fra Phadias produktkatalog med mindre de optræder i CLSI-dokumentet.

Konklusion: Selvom man støtter sig til CLSI-dokumentet fra 2009, som anbefaler brug af en heterolog kalibrering med sporbarhed til en WHO-standard for et IgE-protein assay, synes der ikke at være belæg for at inkludere standardens navn i analysenavnet. I dokumentet er der ikke taget højde for den nuværende situation, hvor standarden er sluppet op. CLSI-dokumentet har til gengæld den fordel, at det opregner koder, som er knyttet til biologiske materialer (allergenekstrakter), og det kan være relevant at henvise til dette i analysenavnet, fordi det langt mere relevant end IgE-standardens beskriver hvad der måles IgE-antistof-reaktivitet mod.

Hvad gør vi så nu?

Nu står vi så med 4 mulige navne (D. pteronyssinus igen brugt som eksempel):

NPU11327	<u>P—<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>-antistof(IgE); arb.k.(NCCLS/d1; proc.) = ?</u>	
NPU10881	<u>P—<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>-antistof(IgE); arb.stofk.(IRP 75/502; NCCLS/d1; proc.) = ? × 10³ IU/L</u>	Derm. pteronyssinus (d1)-IgE;P
NPU56237	<u>P—<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>-antistof(IgE); arb.stofk.(IS 11/234; NCCLS/d1; proc.) = ? × 10³ IU/L</u>	Derm. pteronyssinus (d1)-IgE;P
NPU13080	<u>P—<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>-antistof(IgE); arb.stofk.(NCCLS/d1; proc.) = ? (p.d.e.)</u>	

...hvor vi indtil nu har anvendt NPU10881. Det mest korrekte - og fremtidssikrede - ville nok være at følge Lindas forslag og anvende p.d.e. koden, NPU13080. Herved henviser man stadig til NCCLS-navnet, som forklarer hvor "d1" kommer fra, og man accepterer at den heterologe kalibrering og angivelsen af resultatet i kIUa/L ikke er absolut sporbart til den ny standard (heller).

Dette medfører imidlertid 2 problemer: 1) Vi gør noget andet end Vestdanmark og 2) Vi får alt bøvlet med at rette analysekoderne og - min største bekymring - potentielt kaos i den måde klinikkerne præsenteres for historiske data, når alle de gamle analyser ligger som NPU10881 i diverse lægesystemer i almen praksis, sundhed.dk, SP og de to forskellige laboratoriesystemer på Sjælland og i Hovedstaden. Som det fremgår af ovenstående, er der pt ikke NKN for NPU13080, men det kan LabTerm måske ret hurtigt få på plads(?). Jeg er - sagt helt uden ironi - simpelthen ikke vidende nok til at kunne gennemskue konsekvenserne downstream for vores egne laboratoriesystemer, men jeg har set nok af Sundhedsplatformen til at jeg ikke tror det bliver en sjov øvelse at gennemføre, og jeg mistænker at den skal udføres på hver eneste hospital i de to regioner.