



Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Historien om Videnskabeligt Udvalg for Kvalitetssikring (VUK)

Beskrevet af: Morten Pedersen, Eva Rabing Brix Petersen, Helle T. Kristensen, Lise Pedersen, Ivan Brandslund og Marianne Benn

Der har under Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, DSKB (tidligere Dansk Selskab for Klinisk Kemi, DSKK) været udført frivillig faglig styret kvalitetsundersøgelse på danske hospitalslaboratorier siden 1967. Kvalitetsundersøgelserne blev initieret af Analyse Kvalitets Udvalget (AKU, oprettet 1966). I 1969 nedsatte DSKK et udvalg til at varetage de praktiske opgaver omkring prøveudsendelserne. Kvalitetsundersøgelserne havde 90 % tilslutning nationalt og resulterede i et markant fald i laboratorievariationen over de næste tyve år. Kvalitetssikringens historie i Danmark og internationalt er gennemgået i artiklen *Kvalitetssikring af klinisk kemiske analyseresultater på danske hospitalslaboratorier*, Ugeskr Læger 1992;154,1627-1630.

Videnskabeligt Udvalg for Kvalitet er opstået som et selvstændigt udvalg under DSKB i 1996 efter opdeling af Analyse Kvalitets Udvalget (AKU) i Dansk institut for Ekstern Kvalitetssikring for Laboratorier i Sundhedssektoren (DEKS) og Videnskabeligt Udvalg for Kvalitet (VUK). Formålet med opdelingen var at adskille overvågning og rekommandationer om kvalitet fra det personlige økonomiske ansvar for indkøb, fremstilling af kontrolmaterialer, distribution, databehandling og opfølgning, som efter opdelingen tilfaldt DEKS. Desuden var formålet at adskille DEKS fra blot at være Klinisk Biokemis kvalitetstestningsorgan til bedre at kunne varetage de samme behov og funktioner i de øvrige diagnostiske specialer, Klinisk Immunologi, Mikrobiologi, Patologi, Genetik, Fysiologi og Nuklearmedicin og Almen praksis (www.DEKS.dk).

VUK har siden 1996 deltaget i mange danske og nordiske samarbejder og bidraget med flere vigtige rekommandationer. Udvalgets medlemmer har deltaget i andre kvalitetsudvalg og projekter og det er derfor svært at adskille opgaverne som rene VUK-bidrag.

Det nuværende VUK har med hjælp fra tidligere medlemmer stykket en oversigt sammen over større udvalgsarbejder siden 1996. Listen er ikke komplet og skulle nogen have oplysninger om andre arbejder eller rettelser til nedenstående, vil vi gerne have information om disse til en revideret udgave af vores historie.

Performance specifications 1998

VUK bidrog til diskussioner om performance specifications inkluderet i ISO-212 WG-3 i 1998 og til etablering af specifikationer vedtaget i 1999. Der var på daværende tidspunkt specielt diskussion om, om biologiske krav eller klinisk applikation skulle have første prioritet i hierarkiet for specifikationer for analytisk performance. Som det kan ses i referencerne nedenfor, endte det med, at den kliniske applikation fik øverste prioritet i hierarkiet. Dette arbejde blev kendt som "Stockholm Consensus" (*Determination and application of desirable analytical performance goals: the ISO/TC 212 approach*, Scan J Clin Lab Invest 1999;59:479-82) og blev anvendt i uændret form frem til 2014, hvor det blev revideret (*Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, Clin Chem Lab Med 2015; 53:833-835).

Det Nordiske Reference Interval Projekt 2000 NORIP og The Nordic Trueness Project 2002

En forløber for arbejdet med fælles referenceintervaller i Norden var Ivan Brandslund's oprettelse af Register Over Sjældne Analyser i Norden – ROSAN i 1995, hvor alle laboratorier kunne udbyde deres sjældne analyser til andre. Med opstarten af NORIP-projektet om etablering af fælles referencegrænser for en række biokemiske analyser i de Nordiske lande, blev ROSAN ændret til at kunne håndtere dataindberetningen for NORIP og databasen kom således til at danne platform for NORIP-projektet. NORIP-arbejdet blev ledet af Pål Rustad, Oslo, med stort bidrag fra Peter Felding, Adam Uldall, Gitte Henriksen, Ivan Brandslund og Morten Pedersen. Dele af arbejdet er publiceret i *A multicentre study of reference intervals for haemoglobin, basic blood cell counts and erythrocyte indices in the adult population of the Nordic countries*, Scand J Clin Lab Invest 2004;59:385-398 og *The Nordic Reference Interval Project*

2000: *recommended reference intervals for 25 common biochemical properties*, Scand J Clin Lab Invest 2004;64,271-84. Væsentligste resultater kan læses på <http://nyenga.net/norip/index.htm>

NORIP-projektet skabte forudsætninger for den faglige standardisering, IFCC metoder for enzymerne, brug af IUPAC koder og NORIP's fælles referenceintervaller. VUK (Ivan Brandslund og Per Hyltoft Pedersen) anbefalede derfor, at "Det enkelte laboratorium bør dokumentere på NORIP's kontrolmaterialer, at de er i stand til at opfylde standardkravet for brug af fælles referenceinterval, en bias på under ¼ af reference-intervallets SD (dvs. 1/16 af 95% reference intervallet). Hvis ikke, kontaktes leverandøren primært, evt. korrigeres ud fra NORIP's kalibratorer, så niveau er i overensstemmelse med bias-kravet. DSKB bør beslutte, at disse ændringer er gennemført inden årsskiftet, som det foregår i de andre nordiske lande". DSKB-Nyt 4/2003.

Kvalitetskrav til glukosemåling 2002

I 2001-2002 anbefalede de amerikanske specialeselskaber og WHO, at beslutningsgrænsen for diagnosen diabetes mellitus skulle sænkes og at man samtidig ændrede fra at anvende blodglukose til plasmaglukose. Dette medførte i praksis, at beslutningsgrænsen for plasmaglukose blev sænket fra 7,8 mmol/L til 7,0 mmol/L. Det blev undersøgt, hvilke kvalitetskrav der krævedes for at minimere antallet af falsk positive og falsk negative patienter. Disse krav blev publiceret i flere arbejder mellem Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin og DSKB. De centrale punkter kan findes i *Vejledning i diagnostik af type 2 diabetes*, 2002, <http://www.endocrinology.dk/Blodglukoserapport.pdf> og diskuteret generelt i "Hvilke krav bør sættes til analytisk kvalitet og kvaliteten af brugen af laboratedata - en udfordring til NFKK, Klinisk Kjem i Norden 2001;4:11-13.

Fælles enzymreferenceintervaller 2003

NORIP-projektet fortsatte og i 2003 anbefalede VUK, at man i Danmark skulle skifte til IFCC-enzymmetoderne 1. december 2003, DSKB-Nyt 5/2003. VUK udarbejdede retningslinjer for implementeringen i laboratorierne og en opfølgning er beskrevet i statusartiklen "Ens referenceintervaller og harmoniserede resultater indenfor klinisk biokemi i de nordiske lande – der er lys forude", Ugesk. Læger 2007;169:1216-1218.

Kvalitetskrav til hyppigt udførte analyser, den gule bog til praksis 2003

I 2003 blev der etableret kvalitetskrav til analyser udført i almen praksis. Ivan Brandslund, Inger Plum, Per Hyltoft Petersen, Henrik Sølling og Peter Felding bidrog. Arbejdet resulterede i publikationen *Kvalitetssikring af laboratoriemedicinske aktiviteter i almen praksis*, 2003. Denne er blevet revideret under titlen *Kvalitetssikring og kvalitetskrav til laboratoriemedicinske aktiviteter i almen praksis 2010* også kaldet "Den gule bog", se http://www.dsam.dk/flx/kvalitet/laboratorieomraadet/kvalitetskrav_til_lab_analyse/ og https://doc.noklus.no/handler.ashx?r=skup&id=2002_og_2003_kvalitetssikring_DK.pdf

Guideline for urinanalyser 2004

VUK arrangerede marts 2004 møde om implementering af europæiske guidelines for urinanalyser. Timo Kouri, Tampere, Finland, redegjorde under mødet for de europæiske guidelines for urinanalyser. Timo Kouri var formand for European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM), der udformede disse guidelines i samarbejde med European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Retningslinjerne er publiceret i *European Urin Analysis Guidelines*, Scand J Clin Lab Invest 2000;60:1-96.

Opfølgning på implementering af NORIP referenceintervaller 2005

VUK opfordrede alle danske laboratorier til at deltage i en måling af Reference Serum X fra DEKS, for at kunne indføre NORIP's referenceintervaller på en sikker og forsvarlig måde (DSKB-Nyt 2/2005). Man opfordrede til, at laboratorierne analyserede de hyppige analyser natrium, kalium, kreatinin, karbamid, protein, albumin, glukose, calcium, magnesium, fosfat, urat, kolesterol, triglycerider, bilirubin og jern i plasma og indberettede data til DEKS. Herved fik man et nationalt overblik over hvilke laboratorier, der umiddelbart kunne adoptere NORIP's referenceintervaller og hvilke instrumenter, kits og fabrikater, der må undersøges yderligere med hensyn til korrekthed og sporbarhed. Efter status i DSKB-Nyt 3/2006 blev det konkluderet, at samtlige af de anvendelige NORIP referenceintervaller var blevet implementeret. Se også DSKB-Nyt 1/2009.

Værktøjskassen 2006

VUK fik oprettet værktøjskassen på DSKB.dk med relevante informationer og redskaber, heriblandt hjælpemateriale til implementering af NORIP's referenceintervaller.

Henteordning for prøver fra praktiserende læger 2007

På basis af forsøg med bedre holdbarhed af prøver vha. termostatering ved 21°, så centrifugering af blodprøver hos praktiserende læger kunne undværes, havde Vejle Amt i 2004 indført afhentning af prøver 2 gange dagligt og svar samme dag til patienter og lægerne.

Dette var økonomisk ufordelagtigt for PLO's medlemmer og sagen blev taget op i Landsudvalget for Almen Praksis Laboratorieudvalg, hvor de siddende repræsentanter fra DSKB og VUK blev udfordret på det fagligt acceptable i denne ordning.

Beslutningen blev, at en real-life undersøgelse skulle afdække evt. kvalitets- og sikkerhedsproblemer herved, gennemført af PLO, VUK og SKUP i Vejle Amt og Fyns Amt 2007. Dette medførte, at Fyns Amt indførte ordningen i 2008 og hele landet 2014. (Clin Chem Lab Med 2005;43(2):210-15, Clin Chem Lab Med 2008;46(2):225-34, Klinisk Biokemi i Norden 2020; 3; vol 32,24-29).

Anvendelse af kontrolmaterialer, reagenser og kalibratorer fra samme leverandør

VUK anbefalede, at anvendelse af kontrolmaterialer, reagenser og kalibratorer fra samme leverandør så vidt muligt bør undgås. Vælger man alligevel at gøre det, bør det være en forudsætning, at laboratorierne deltager i leverandør uafhængig ekstern kvalitetsvurdering og bruger friske patient- eller donorprøver på relevante niveauer til som minimum at kontrollere leverandør-initierede skifte af kontrolmaterialer, kalibrator- og/eller reagens lot, mhp. at opdage bias. DSKB-Nyt 1/2009.

Hæmoglobin A1c nyt navn og ny enhed 2007

I foråret 2006 henvendte IFCC sig til medlemslandenes nationale selskaber og ønskede via en afstemning selskabernes stillingtagen til IFCC's anbefaling vedr. nyt navn og ny enhed for HbA1c. DSKB's bestyrelse bad VUK om at udarbejde en indstilling, og på baggrund af denne valgte bestyrelsen at stemme ja til IFCC's anbefaling ud fra de anførte metrologiske overvejelser. I 2009 blev ny referencemetode implementeret og der blevet skiftet navn og enhed. DSKB-Nyt 1/2009.

Kvalitetskrav til HbA1c måling 2010

Etablering af kvalitetskrav til HbA1c ved brug til diagnostik og monitorering af diabetes blev ledet af Peter Felding, Ivan Brandslund, Inger Plum, Morten Pedersen, Lars Ødum og Ulrik Gerdes. Rapporten *Analysekvalitetskrav til HbA1c ved brug til diagnostik og monitorering af diabetes* kan ses på DSKB.dk under dokumenter/Rapporter/2011.

En følge af dette arbejde var en afsløring af et analyseniveau, som var højere end den opgivne target-værdi for HPLC-metoderne. Både target-værdien og de benyttede kalibratorer til HPLC blev fremstillet af det europæiske referencelaboratorium, ERL. VUK indkaldte til et fælles møde mellem de Nordiske kontrol-organisationer for akut at finde årsagen. Gennemgangen af data viste, at ERL's frysetørrede kalibratorer havde et lavere indhold af HbA1c end det fremgik af certifikatet, pga. fejl i processen. Med hjælp fra USA's National Glucose Standardization Program (NGSP.org) blev det dokumenteret og en nu ikke blot faglig klage til ERL, men formel klage gennem Lægemiddelstyrelsen blev sendt til de for ERL i EU ansvarlige hollandske sundhedsmyndigheder. Kalibratorerne blev trukket tilbage. I mellemtiden var HbA1c indført som diagnostisk analyse for diabetes, og adskillige tusinde som fejlagtigt var blevet testet positive som diabetikere måtte genindkaldes til revurdering med nu korrekt HbA1c måling (Klinisk Biokemi i Norden 2014, 3, 16-17, www.NFKK.org).

Dette medførte, at de andre nordiske lande udsatte indførelse af HbA1c til diagnostik af diabetes med et år. Nu benyttes flydende Kalibratorer (ikke frysetørrede som tidligere), hvis værdi er tillagt med IFCC's referencemetode. Til re-kalibrering af gamle analyseresultater for eksempel fra biobanker blev det anbefalet at benytte en generel nedjustering med 2,7 mmol/mol på alle analyseresultater af HbA1c udført med HPLC i Danmark i perioden før januar 2013. DSKB-Nyt 2/2013.

Usikkerhedsbudgetter og antal betydende cifre 2013

Efter forslag fra Erik Dalsgaard Lund lavede VUK en anbefaling om, hvordan man ud fra analyseusikkerheden (usikkerhedsbudgettet) beslutter antallet af betydende cifre, som et analyseresultat præsenteres med for klinikerne. DSKB-Nyt 3/2013.

Vurdering af analysekvalitet for analyser udført i almen praksis 2015

Ved DSKB møde 6. november 2015 anbefalede VUK, at den nationale database for parallelanalyse med almen praksis videreføres. Databasens oprindelige ejer, det faglige udvalg for praksisanalyser, var blevet nedlagt og dens husning på Region Hovedstadens Elektive Laboratorium (RHEL) ophørte med udgangen af december 2015 i forbindelse med lukningen af RHEL. Databasen blev efterfølgende overført til Region Hovedstaden.

SKUP 2015

DSKB/VUK var i 2015 primus motor for at få SKUP genoplivet, så der i Danmark findes en organisation, hvor kvalitetskravene til analyser/POCT-udstyr vurderes i nordisk regi før markedsføring. DEKS bidrager nu med dette arbejde (SKUP.org).

LDL kolesterol beregnet med Friedewald's formel 2017

For at kunne skelne om et LDL kolesterol analysesvar er fremkommet ved en direkte måling med de usikkerheder en sådan har, eller om svaret er beregnet ud fra målte værdier af total kolesterol, HDL kolesterol og triglycerider for eksempel med brug af Friedewald's formel (LDL kolesterol, beregnet = total kolesterol – HDL kolesterol – (0,45* triglycerider)) og hvor usikkerheden kommer fra flere målinger, anbefalede VUK, at der blev oprettet IUPAC-kode til beregnet LDL kolesterol. Se anbefaling på DSKB.dk, 2017.

Skift af IgE kalibrator 2017

I forbindelse med ændring af sporbarhed for IgE kalibrator/referencestandard blev spørgsmålet rejst, om dette burde resultere i et skift af IUPAC-koder for IgE analyser (og utallige specifikke IgE allergener). VUK anbefalede, at der for total IgE bør skiftes til IUPAC-kode med den nye internationale referencestandard og at for IgE-antistof mod alle de 600 eller flere specifikke allergener bør ingen international referencestandard indgå i navnet. Dette medførte, at der blev etableret nye IUPAC-koder til de specifikke allergen IgE-antistoffer. Samtidig sikrede man, at navngivningen og de tilhørende IUPAC-koder blev langtidsholdbare. Se anbefaling på DSKB.dk, 2017.

Analysekvalitet af diverse komponenter 2011-2018

VUK tager hyppigt stilling til, om aktuel analysekvalitet af diverse komponenter kan være kritisk. I nogle tilfælde assisterer DEKS med yderligere undersøgelser med henblik på at finde årsagen eller belyse problemet. I samarbejde med DEKS har det ført til to indberetninger af firmaer (hændelser) til Lægemiddelstyrelsen.

Ligeledes er et positivt bias på Glukose og Kreatinin-analyser blevet sporet til holdbarheden af kalibratorer. Dette er fra DEKS meldt ud til alle laboratorier. Nogle laboratorier har valgt selv at tage ansvar for en rekalkibrering (IVD-direktivet), da specielt for høje Kreatininresultater medførte som klinisk konsekvens, at mange patienter ikke kunne få gennemført radiologiske undersøgelser.

Basisk fosfatase 2018

Efter ændring af referencemetoden for basisk fosfatase til ny IFCC referencemetode (2011), skiftede flere producenter sporbarhed til ny metode. Da man i Danmark anvender NORIP's fælles referenceintervaller, der har sporbarhed til den gamle referencemetode, vurderede VUK ud fra data om niveauændringen, at der ikke var grund til at ændre/korrigere NORIP's referenceintervaller. DSKB-Nyt 1/2018.

Ovenstående er samlet af det nuværende udvalg med stor hjælp fra tidligere medlemmer og andre kvalitetsinteresserede. Oversigten er desværre ikke komplet og vi har sikkert overset en del – det beklager vi på forhånd.

Kvalitetskrav for P-Cobalamin 2023

I 2022 har VUK på basis af kritik i medierne af analysens evne til at diagnosticere vitamin B12-mangel, udsendt nye kvalitetskontrol-prøver, der bedre fokuserer på kritiske værdier. Rapport er tilgængelig fra DEKS.

Desuden har VUK formuleret kvalitetskrav, så samme reference-område og diagnostiske grænser kan benyttes i Danmark. Kravene er tilgængelige på DSKB's hjemmeside www.DSKB.dk

Kvalitetskrav for pO2 2023

I forbindelse med indførelse af Tempus 600 og andre trykluftsystemer til hurtig transport af blodprøver blev det klart, at disse systemer havde et problem med analysekvaliteten for specielt gastensioner i arterie og venøse blodprøver

(Stability of biochemical components in blood samples transported by Tempus 600. J Appl Lab Med 2017 Jan1;1(4):376-386), specielt for pO₂, som er en kritisk analyse til vurdering af akutte patienter og traumepatienter.

Det viste sig, at der trods mange års dansk forskning i syre/base/gastensions-metoder hverken fandtes nationale eller internationale krav til kvaliteten af disse analyser til klinisk applikation.

Udvalget arbejdede derfor et par år herpå og kravene til pO₂ publiceredes herefter i Clin Chem Lab Med i 2023 (Concerning quality demands of arterial partial pressure of oxygen. Clin Chem Lab Med 2023 Sep 21;62(3): e72-e73).

Kvalitetskrav for hæmolytisk index 2024

Desuden har alle disse trykluft-transportssystemer en effekt på prøvernes hæmolysegrad, hvilket afhængigt af graden af hæmolyse kan interferere på målinger af en lang række biokemiske markører. Det er derfor vigtigt at kontrollere hæmolysegraden med kontrolmåling af "hæmolytisk index", dvs. plasma hæmoglobin målt i µmol/L. Udvalget er således ved at fastsætte krav til analysekvaliteten af denne måling og indførelse af kontrolmaterialer hertil gennem DEKS.

Opdatering af den "Gule Bog" 2024

Den "gule bogs" kvalitetskrav til POCT-analyser er ligeledes under opdatering som generelle krav til brug af POCT i hospitals- og præhospitalsregi, herunder i praksis/LKO-regi. Dette arbejde vil foregå i samarbejde med DSKM og forventes derfor også at dække en række PCR analyser.

Medlemmer af VUK siden 1996

| Formand = blå Medlem = grøn | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Adam Uldall | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Per Hyltoft Petersen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ivan Brandslund | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Erik Magid | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Jørgen Hjelm Poulsen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ulrik Gerdes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Peter Felding | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Morten Pedersen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inger Plum | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lars Ødum | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Marianne Benn | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anne Dilani Schrøder | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Helle T. Kristensen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ina Mathilde Kjær | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trine Rennebød Larsen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lise Pedersen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Eva Rabing Brix Petersen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Videnskabeligt Udvalg for Kvalitetssikrings medlemmer København marts 2018. Fra venstre ses Inger Plum, Morten Pedersen, Ivan Brandslund, Marianne Benn, Ina Mathilde Kjær og med på iPad er Helle Tanderup Kristensen.



Videnskabeligt Udvalg for Kvalitetssikrings medlemmer Esbjerg juni 2023. Fra venstre ses Helle Tanderup Kristensen, Morten Pedersen, Eva Rabing Brix Petersen, Marianne Benn og Ivan Brandslund. Lise Pedersen er indsat.

