

Metrologi i klinisk biokemi

Kan vi stole på et laboratoriesvar?

De fleste klinikere vil uden tøven svare ja. Et laboratoriesvar er et tal. Tallet sammenholdes med et referenceinterval, en behandlingsgrænse eller en tidligere måling og på den baggrund træffes en klinisk beslutning.

Men hvorfor kan vi egentlig stole på tallet? Forestil dig en 58-årig mand, der indlægges med et akut myokardieinfarkt. Ved udskrivelsen påbegyndes behandling med højintensiv lipidsænkende behandling og LDL-kolesterol måles til 2,1 mmol/L. Tre måneder senere møder patienten til kontrol på et andet hospital. LDL-kolesterol er nu 1,8 mmol/L.

Har behandlingen haft den ønskede effekt? For kardiologen er svaret umiddelbart ja. For laboratoriet kommer et andet spørgsmål først.

Hvordan ved vi, at de to analyseresultater kan sammenlignes?

Vi tager det for givet, at et laboratoriesvar betyder det samme, uanset hvor det er produceret. Sådan har det ikke altid været.

For blot få årtier siden kunne samme patientprøve give forskellige resultater afhængigt af analysemetode, kalibrering og laboratorium. Problemet skyldtes sjældent dårligt laboratoriearbejde. Laboratorierne arbejdede omhyggeligt, men de arbejdede ikke nødvendigvis ud fra de samme referencesystemer eller den samme definition af, hvad analysen egentlig målte. Det gjorde det vanskeligt at sammenligne resultater mellem laboratorier og at overføre kliniske beslutningsgrænser fra forskning til daglig praksis[1, 2].

Udviklingen af moderne metrologi i laboratoriemedicin var et svar på denne udfordring. Metrologi er ofte blevet beskrevet som "videnskaben om målinger" eller den fælles infrastruktur, der gør det muligt at stole på et laboratoriesvar.

Ikke fordi klinikerne behøver at kende alle detaljer, men fordi forståelsen af metrologiens grundprincipper gør det lettere at forstå, hvorfor laboratoriet arbejder, som det gør.

Faktaboks

Fem spørgsmål metrologien hjælper med at besvare

Når et laboratoriesvar frigives, bygger det på en række metrologiske principper.

Hvad er det egentlig, vi ønsker at måle?

→ Måleparameter (*measurand*).

Beskrives med **system** (f.eks. serum, plasma), **komponent** (f.eks. LDL-cholesterol), **typen af måling** (f.eks. substanskoncentration), og **enheden**.

Eksempel: NPU01568 P—Cholesterol, LDL; subst.c. = ? mmol/L.

Hvordan ved vi, at analysen viser den rigtige værdi?

→ Metrologisk sporbarhed

Hvorfor kan to laboratorier alligevel få forskellige resultater?

→ Kommutabilitet og harmonisering

Hvor sikkert kender vi resultatet?

→ Måleusikkerhed

Hvordan ved vi, at analysen også fungerer i morgen?

→ Intern og ekstern kvalitetssikring.

Hvad er det egentlig, vi har målt? - måleparameteren

Patientens LDL-kolesterol er 1,8 mmol/L. Hvad er det egentlig vi har målt?

Før en analyse kan kalibreres eller sammenlignes med andre metoder, skal det være klart defineret, hvilken biologisk størrelse der ønskes bestemt. Denne størrelse kaldes **måleparameteren** (*measurand*). For mange rutineanalyser er dette ukompliceret. En analyse af plasma-glukose har et veldefineret analytisk mål og forskellige analyseprincipper giver normalt meget ens resultater.

Andre analyser er mere komplekse. Proteiner kan forekomme i flere molekulære former og immunkemiske analyser kan genkende forskellige epitoper. To analyser kan derfor være udviklet til den samme biomarkør og alligevel måle lidt forskellige biologiske størrelser. Det er blandt andet vist for osteopontin, hvor forskellige analysekonfigurationer ændrede den kliniske sammenhæng mellem biomarkøren og patienternes prognose[3].

Hvis laboratorierne ikke måler den samme biologiske størrelse, hjælper hverken præcise instrumenter eller avancerede kalibreringsprocedurer. Først når vi er enige om, hvad der skal måles, giver det mening at diskutere, hvordan det skal måles.

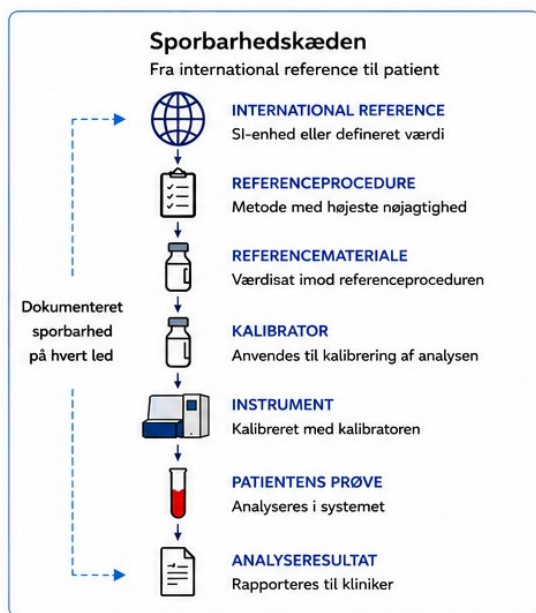
Måleparameteren er den biologiske størrelse, som analysen skal bestemme. For at undgå tvivl beskrives den entydigt ved at angive systemet (f.eks. serum eller plasma), komponenten (f.eks. LDL-

kolesterol), typen af måling (f.eks. substanskoncentration) og enheden. Et eksempel er NPU01568: P—Cholesterol, LDL; subst.c. = ? mmol/L, som angiver, at analytten er LDL-kolesterol i plasma, målt som substanskoncentration og rapporteret i mmol/L. NPU-systemet er en praktisk måde at sikre, at laboratorier beskriver måleparameteren ensartet og entydigt.

Metrologisk sporbarhed - kalibrator

Hvordan ved vi, at 1,8 mmol/L virkelig betyder 1,8 mmol/L?

Svaret er metrologisk sporbarhed. Sporbarhed betyder, at et analyseresultat kan føres tilbage gennem en dokumenteret kæde af kalibreringer til en fælles reference. Instrumentet kalibreres med producentens kalibrator. Kalibratoren har fået sin værdi fra et certificeret referencemateriale, som igen bygger på en international referenceprocedure[4, 5].



Man kan betragte sporbarhed som laboratiemedicinens fælles målesystem. Ligesom en meter har den samme længde i Aarhus, London og Tokyo, skal et LDL-kolesterol på 1,8 mmol/L repræsentere den samme koncentration, uanset hvor analysen udføres.

Men to laboratorier kan godt være sporbare til den samme internationale reference – og alligevel rapportere forskellige resultater på den samme patientprøve.

Hvorfor er sporbarhed ikke nok? - kommutabilitet

Hvis alle laboratorier anvender den samme reference og den samme kalibreringskæde, burde de vel også rapportere det samme resultat? Det gør de ikke altid. Det var netop denne erfaring, der førte til et af metrologiens vigtigste begreber – at kalibratoren skal opføre sig som patientprøven.

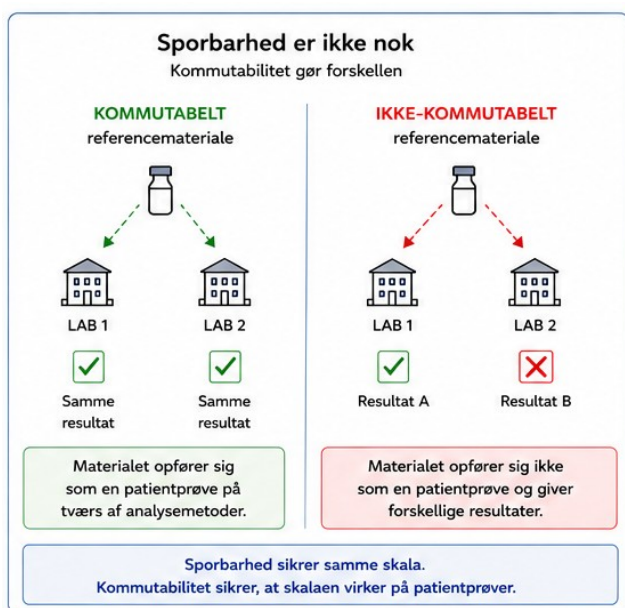
Patienten får målt sit LDL-kolesterol og samme blodprøve analyseres på to forskellige hospitaler. Begge laboratorier anvender instrumenter, der er korrekt kalibrerede, og begge analysemetoder er sporbare til den samme internationale reference. Alligevel rapporterer det ene laboratorium et LDL-

kolesterol på 1,8 mmol/L, mens det andet rapporterer 2,0 mmol/L. Hvordan kan det lade sig gøre? Forklaringen er ofte ikke instrumentet. Forklaringen er det materiale, instrumentet blev kalibreret med.

Et referencemateriale skal naturligvis have en korrekt værdi. Men det er ikke tilstrækkeligt. Det skal også opføre sig som en patientprøve, når det analyseres med forskellige metoder. Denne egenskab kaldes kommutabilitet.

Kommutabilitet beskriver, hvor godt et referencemateriale efterligner en patientprøve på tværs af forskellige analysemetoder. Kalibratoren skal opføre sig som patienten.

Det er derfor, sporbarhed og kommutabilitet ikke er det samme. Sporbarhed sikrer, at laboratorierne måler på den samme skala. Kommutabilitet sikrer, at skalaen også virker, når den anvendes på rigtige patientprøver. Begge dele er nødvendige.



Når den perfekte reference ikke findes - harmonisering

For mange rutineanalyser findes der internationale referenceprocedurer og certificerede referencematerialer. Sådan er det ikke for alle biomarkører. Nye proteiner, hormoner og andre komplekse molekyler kan være vanskelige at beskrive ved én entydig måleparameter. Derfor findes der heller ikke altid en referenceprocedure, som alle analysemetoder kan spores tilbage til.

I disse situationer bliver målet ikke fuldstændig standardisering, men harmonisering.

Standardisering og harmonisering har samme mål - at sikre, at analyseresultater kan sammenlignes og fortolkes ens på tværs af laboratorier. Ved standardisering opnås dette gennem en international referenceprocedure, certificerede referencematerialer og en ubrudt metrologisk sporbarhed. Når en sådan reference ikke findes, anvendes harmonisering, hvor sammenlignelige resultater opnås gennem fælles kalibreringsstrategier, konsensus og samarbejde mellem laboratorier, producenter og internationale organisationer[6-8].

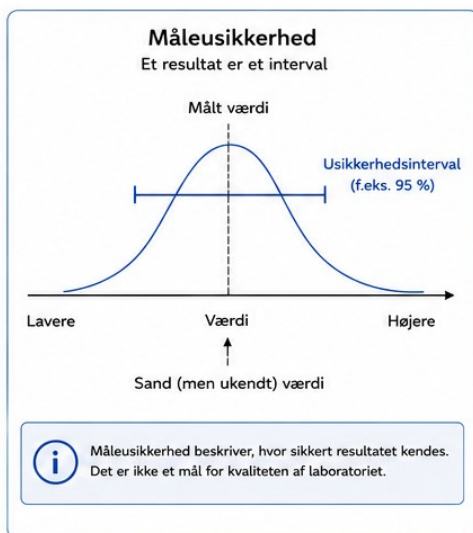
Alle målinger varierer – analysevariation og måleusikkerhed

Patientens LDL-kolesterol er nu 1,8 mmol/L. Ved næste kontrol er resultatet 1,82 mmol/L. Seks uger senere er det 1,79 mmol/L. Er LDL-kolesterol ændret? Måske. Ingen laboratoriemåling er fuldstændig præcis.

Når et analyseresultat ændrer sig, er vores første tanke ofte, at patienten har ændret sig. Det er naturligvis ofte rigtigt. Men patienten er ikke den eneste kilde til variation. Prøvetagningen varierer. Instrumentet varierer. Reagenser varierer. Selv hvis den samme prøve analyseres flere gange i træk, bliver resultaterne ikke helt identiske.

Variation er derfor ikke en fejl ved laboratoriet. Variation er et grundvilkår for alle biologiske målinger. Spørgsmålet er ikke, om der er variation. Spørgsmålet er, hvor stor den er. Metrologien beskriver denne variation med begrebet måleusikkerhed.

Måleusikkerhed fortæller ikke, om analysen er god eller dårlig. Den fortæller, hvor sikre vi kan være på det tal, laboratoriet rapporterer. Måleusikkerheden dokumenterer analysens præstation og dermed også dens begrænsninger[9, 10].



I de fleste kliniske situationer har usikkerheden ingen praktisk betydning. Hvis patientens LDL-kolesterol falder fra 4,8 til 2,1 mmol/L, er ændringen så stor, at ingen vil være i tvivl om behandlingens effekt.

Når ændringerne er små, eller når resultatet ligger tæt på en klinisk beslutningsgrænse, bliver usikkerheden derimod en del af fortolkningen. Laboratoriets opgave er at levere det bedst mulige tal - og samtidig kende dets begrænsninger.

Intern kvalitetskontrol

Hver dag analyseres kontrolmaterialer sammen med patientprøverne. Formålet er ikke at opnå præcis det samme resultat hver morgen. Det ville være urealistisk. Formålet er at sikre, at variationen holder sig inden for de grænser, laboratoriet forventer. Hvis kontrollen pludselig ændrer sig, ved laboratoriet, at noget har ændret sig i analysesystemet - ofte længe før det får betydning for patienternes prøver.

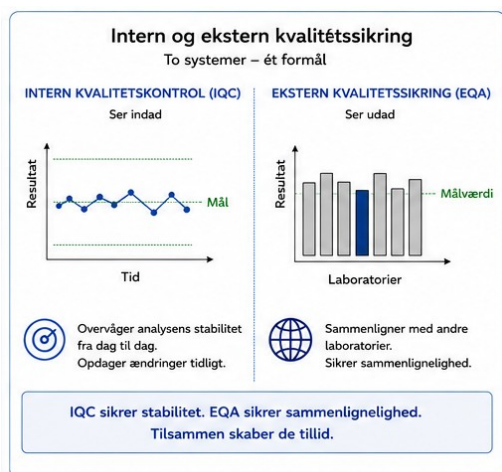
Den daglige interne kvalitetskontrol er derfor laboratoriets første sikkerhedsnet. Den fortæller ikke nødvendigvis, om laboratoriet måler rigtigt i absolut forstand.

Et laboratorium kan godt være stabilt uden nødvendigvis at være korrekt. Den interne kvalitetskontrol overvåger primært analysens præcision, ofte beskrevet ved variationskoefficienten (CV), og viser, om den tilfældige variation holder sig inden for acceptable grænser.

Ekstern kvalitetskontrol

Et analysesystem kan imidlertid godt have en høj præcision (lav CV), men samtidig afvige systematisk fra den sande værdi. For at undersøge systematiske afvigelser deltager laboratorier regelmæssigt i ekstern kvalitetssikring (EQA). Her analyserer mange laboratorier den samme prøve, hvorefter resultaterne sammenlignes. Formålet er ikke at finde det "bedste" laboratorium, men at vurdere, om laboratorierne opnår sammenlignelige resultater, og om der forekommer en systematisk afvigelse (bias) i forhold til andre laboratorier eller en referenceværdi. Når kontrolmaterialerne samtidig er kommutable, bliver EQA et vigtigt redskab til at vurdere, om den metrologiske sporbarhed fungerer efter hensigten.

Intern kvalitetskontrol og ekstern kvalitetssikring supplerer derfor hinanden. IQC overvåger analysens præcision (CV), mens EQA bidrager til vurderingen af dens korrekthed (bias) og sammenlignelighed med andre laboratorier. Tilsammen er de en væsentlig del af fundamentet for akkreditering efter ISO 15189.



Patienten

Tre måneder efter sit myokardieinfarkt er LDL-kolesterol faldet fra 2,1 til 1,8 mmol/L. For kardiologen er konklusionen, at behandlingen har haft den ønskede effekt. Den konklusion hviler imidlertid på langt mere end to tal i et laboratoriesvar.

Den bygger på, at laboratoriet først har defineret, hvad der skal måles. At analysen er sporbar til internationale referencesystemer. At referencematerialerne opfører sig som patientprøver. At laboratoriet kender analysens usikkerhed. Og at kvaliteten overvåges gennem intern og ekstern kvalitetssikring.

Metrologiens største succes er, at hverken patienter eller klinikere behøver at tænke over den. De skal kunne stole på, at et LDL-kolesterol på 1,8 mmol/L betyder det samme i dag, som det gjorde for tre

måneder siden - og at det også betyder det samme, hvis analysen udføres på et andet hospital. Når det lykkes, har metrologien opfyldt sit vigtigste formål.

Perspektiv

Laboratoriemedicinen udvikler sig hastigt. Nye biomarkører introduceres, analyseprincipper ændres, og præcisionsmedicin stiller stadig større krav til laboratoriernes målinger. Behovet for metrologi bliver større. Jo mere laboratoriemedicin udvikler sig, desto vigtigere bliver det, at nye analyser kan sammenlignes på tværs af laboratorier, over tid og mellem patientgrupper.

Metrologi er derfor ikke blot et sæt internationale definitioner eller tekniske standarder, men den fælles ramme, der gør det muligt at udvikle laboratoriemedicinen uden at miste tilliden til de analyseresultater, der danner grundlag for kliniske beslutninger.

Videnskabeligt Udvalg for Kvalitetssikring, september 2026

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

Litteratur

- [1] Muller MM. Implementation of reference systems in laboratory medicine. Clin Chem 2000; 46:1907-1909.
- [2] Thienpont LM, Van Uytvanghe K, De Leenheer AP. Reference measurement systems in clinical chemistry. Clin Chim Acta 2002; 323:73-87.
- [3] Klee GG. Assay configuration and analytic specificity may have major effects on prediction of clinical outcomes-- implications for reference standards. Clin Chem 2009; 55:848-849.
- [4] White GH. Metrological traceability in clinical biochemistry. Ann Clin Biochem 2011; 48:393-409.
- [5] Panteghini M. Traceability as a unique tool to improve standardization in laboratory medicine. Clin Biochem 2009; 42:236-240.
- [6] Greg Miller W, Myers GL, Lou Gantzer M *et al.* Roadmap for harmonization of clinical laboratory measurement procedures. Clin Chem 2011; 57:1108-1117.
- [7] Plebani M. Harmonization in laboratory medicine: the complete picture. Clin Chem Lab Med 2013; 51:741-751.
- [8] Miller WG, Greenberg N. Harmonization and Standardization: Where Are We Now? J Appl Lab Med 2021; 6:510-521.
- [9] Kallner A. Estimation of uncertainty in measurements in the clinical laboratory. Clin Chem Lab Med 2013; 51:2249-2251.
- [10] Rigo-Bonnin R, Diaz-Troyano N, Garcia-Tejada L *et al.* Estimation of the measurement uncertainty and practical suggestion for the description of the metrological traceability in clinical laboratories. Biochem Med (Zagreb) 2021; 31:010501.
- [11] Armbruster D, Miller RR. The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM): a global approach to promote the standardisation of clinical laboratory test results. Clin Biochem Rev 2007; 28:105-113.

Appendiks

1. De vigtigste begreber

Begreb	Praktisk betydning
Måleparameter (measurand)	Den biologiske størrelse, der ønskes bestemt – se Faktaboks.
Kalibrator	Materiale med kendt værdi, som anvendes til at indstille instrumentet.
Referencemateriale	Materiale med velkarakteriserede egenskaber, der anvendes højere oppe i sporbarhedskæden.
Referenceprocedure	En metode med dokumenteret høj nøjagtighed, som anvendes til værditildeling.
Sporbarhed	Dokumenteret sammenhæng fra analyseresultat til international reference gennem en ubrudt kalibreringskæde.
Kommutabilitet	Et referencemateriales evne til at opføre sig som en patientprøve på tværs af analysemetoder.
Måleusikkerhed	Kvantitativ beskrivelse af den usikkerhed, der er knyttet til et analyseresultat.

2. Kalibratorer og metrologisk sporbarhed

En kalibrator er et materiale med en kendt værdi, som anvendes til at kalibrere et instrument. Kalibratorens værdi tildeles gennem en dokumenteret kalibreringskæde, der ideelt fører tilbage til en international referenceprocedure og et certificeret referencemateriale. Denne ubrudte kæde kaldes metrologisk sporbarhed. Metrologisk sporbarhed sikrer, at analyseresultater kan sammenlignes på tværs af laboratorier, analyseplatforme og over tid. Hvert led i sporbarhedskæden bidrager med en lille måleusikkerhed, og kalibratoren skal samtidig være kommutabel, dvs. opføre sig som en patientprøve i den anvendte analysemetode, for at sporbarheden kan overføres korrekt til patientresultatet.

3. Hvad er GUM?

GUM (*Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement*) er den internationale vejledning for beregning og rapportering af måleusikkerhed. Grundideen er, at ingen måling er fuldstændig præcis.

Alle relevante usikkerhedsbidrag identificeres, kvantificeres og kombineres til én samlet standardusikkerhed.

I rutinelaboratorier udføres denne beregning oftest ved hjælp af praktiske modeller baseret på intern kvalitetskontrol, ekstern kvalitetssikring og vurdering af bias fremfor detaljerede fysiske usikkerhedsbudgetter.

4. Måleusikkerhed - type A og type B

Ved beregning af måleusikkerhed skelnes traditionelt mellem to typer information.

Type A

Usikkerhed estimeret ud fra gentagne målinger.

Eksempel

- Intern kvalitetskontrol
- Repeterbarhed
- Reproducerbarhed

Type B

Usikkerhed estimeret ud fra anden information.

Eksempel

- Kalibratorcertifikater
- Producentoplysninger
- Tidligere valideringer
- Litteratur

Begge typer bidrager til den samlede måleusikkerhed.

5. Kombineret og udvidet usikkerhed

Hvis de enkelte usikkerhedsbidrag betegnes

$u_1, u_2, u_3 \dots$

beregnes den kombinerede standardusikkerhed som

$$u_c = \sqrt{\{u_1^2 + u_2^2 + \dots + u_n^2\}}$$

Den udvidede usikkerhed beregnes som

$$U = k \times u_c$$

hvor k normalt sættes til 2, svarende til ca. 95 % dækningssandsynlighed.

For de fleste kliniske biokemikere er det vigtigste forståelsen af, at et analyseresultat repræsenterer et interval snarere end en eksakt værdi.

6. Nordtest-modellen

Mange klinisk biokemiske laboratorier anvender Nordtest-tilgangen til estimering af måleusikkerhed.

Modellen kombinerer typisk

- Intern kvalitetskontrol

- Ekstern kvalitetssikring
- Estimat af bias

og giver dermed en praktisk vurdering af analysens samlede usikkerhed under rutinebetingelser. Netop derfor har Nordtest fået stor udbredelse i medicinske laboratorier.

7. Hvad er JCTLM?

Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) vedligeholder internationale databaser over

- Referenceprocedurer
- Certificerede referencematerialer
- Referenceservices

JCTLM fungerer derfor som et vigtigt bindeled mellem metrologi og laboratoriemedicin[11].

8. Centrale internationale dokumenter

VIM

International Vocabulary of Metrology.

Definerer de centrale metrologiske begreber.

GUM

Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement.

Beskriver beregning af måleusikkerhed.

ISO 17511

Beskriver metrologisk sporbarhed i laboratoriemedicin.

ISO 15189

Specificerer kvalitetskrav til medicinske laboratorier.

