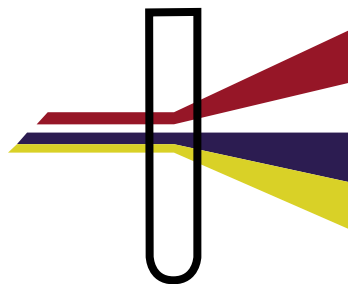


Klinisk Biokemi i Norden



Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Nr. 2, vol. 16, 2004

Entusiasme i 15 og 55 år	6
<i>Tor-Arne Hagve</i>	
Nytt fra NFKK.....	7
<i>Per Simonsson</i>	
XXIX Nordiske Kongres i Malmö	8
<i>Redaktionen</i>	
Diagnostik: Nye metodologiske initiativer	13
<i>Erik Magid</i>	
Viktigt att "Laborera rätt och lagom" med Vad är ett lagom pris?	17
<i>Nils Tryding, Johan Hultdin och Anders Larsson</i>	
P-Cystatin C: En bra glomerulär filtrationsmarkör men även en	24
intressant risk markör	
<i>Anders Larsson</i>	
Doktorgrader: Glycerol kinase deficiency	
– clinical, biochemical and genetic aspects	27
<i>Christina Hellerud</i>	
SKUP: FreeStyle glukose.....	29
<i>Grete Monsen</i>	
Debat: Molekylärbiologiska tester.	
Räcker ett analysresultat för en livslång diagnos?	32
<i>Anders Larsson</i>	

Forsiden: Malmökongressens programkomite. Foto: Drago Prvulovic.

Klinisk Biokemi i Norden er medlemsblad for Nordisk Forening for Klinisk Kemi

Sysmex

Because you matter

- 
- ▶ 25 years old
great sportsman
light fever and fatigue ...
»It's nothing!« the doctor told
 - ▶ some unusual cells detected on XE-2100
immediate treatment of an early leukaemia saved life
just ran his personal best time at the Roma Marathon

SYSMEX – because *YOU* matter!



RIGHT CHOICE, RIGHT NOW



Cardiovascular
Menu

BNP

Homocysteine

Troponin I

CK-MB

Myoglobin

Bayer BNP. Driven to Deliver More

Every day brings many choices in the real world, but here's one that just became easier. The new ADVIA Centaur[®] BNP Assay. Bayer BNP measures the active form of the molecule, which is rapidly cleared from circulation, allowing a more direct reflection of the heart failure patient's current status. Your physicians get greater confidence in clinical decision making. You get the unmatched productivity of ADVIA Centaur automation and a complete cardiovascular menu.

*Differential diagnosis, dynamic productivity.
That's Innovation In the Real World.
Only from Bayer HealthCare.*

Product availability may vary from country to country. Please contact your local Bayer representative or distributor for information in your country.



ADVIA Centaur BNP Assay

www.bayerdiag.com

ADVIA Centaur is a registered trademark of Bayer HealthCare LLC.
©2003 Bayer HealthCare LLC. All rights reserved.



Bayer HealthCare
Diagnostics Division



MADE FOR EACH OTHER



ADVIA Infectious Disease Assays and ADVIA Centaur. The Perfect Pair

It figures. The signs of Bayer HealthCare's practical innovation are all around, and now even infectious disease testing can be effortless. Designed with infectious disease testing in mind, ADVIA Centaur® makes it easy to integrate routine testing with assays for congenital, viral hepatitis and retroviral diseases. Add smart algorithm capabilities to Bayer's infectious disease panel, plus our comprehensive disease-state menu, and you get optimal productivity at every turn. With Bayer HealthCare's expertise in chemiluminescence, you're also assured high-performance assays.

Gold-medal performance in infectious disease testing. That's Innovation In the Real World. Only from Bayer HealthCare.

Assay availability varies country to country. Contact your local Bayer representative or distributor for product availability in your country.



ADVIA Centaur Infectious Disease Testing

www.bayerdiag.com

ADVIA and ADVIA Centaur are registered trademarks of Bayer HealthCare LLC. ©2003 Bayer HealthCare LLC. All rights reserved.



Bayer HealthCare
Diagnostics Division

Entusiasme i 15 og 55 år



Den første setningen som ble skrevet til Klinisk Biokjemi i Norden var "Behövs verklegen ytterligare et tidsskrift". Dette kan i dag synes som en unødvendig bekymring men da Kristoffer Hellsing formulerte dette var nok spørsmålet helt reelt. Det hadde vært flere tidligere forsøk på å starte et felles nordisk medlems-

blad uten at det åpenbart hadde lyktes og de fleste landene hadde nasjonale medlemsblad. Nå, temmelig nøyaktig 15 år etter at første hefte av KBN ble trykket kan man si et høyt og utvetydig JA til Kristoffers spørsmål. KBN har blitt en viktig og nødvendig brikke i det nordiske samarbeidet innen medisinsk biokjemi. Og det fungerer bra. Annonsetilgangen går nå av seg selv uten særlig anstrengelse fra redaksjonens side.

I det femtende året begynner det også å komme faglige innlegg uoppfordret. Hva var så suksessfaktorene? Jeg har sagt det før og sier det igjen; først og fremst entusiasme. I dette tilfellet snakker jeg om Kristoffer Hellsings entusiastiske energi. Og hans entusiasme smittet over på resten av redaksjonen og gjorde den til en sammensveiset og vel fungerende gruppe der hver enkelt person gjorde sin del av jobben med et smil. Det har vært en opplevelse å få være med på oppbyggingen og utviklingen av KBN fra den spede start til dagens velfungerende redaksjon uten andre problemer enn å håndtere et økonomisk overskudd. En annen viktig suksessfaktor var det økonomiske grunnlaget medlemsbladet fikk i oppstartfasen gjennom NORKEM.

Vi har av dette, som i mange andre sammenhenger, lært at internordiske grupper vokser og gror hvis det stilles økonomiske midler til rådighet. Men ikke alltid. Som eksempler kan nevnes at det er liten søknad til midler fra Norfond og det var kun en søker til Laurells fond i år. Årsaken til dette kan selvsagt være at det er vanskelig å etablere internordiske prosjekter eller at annonseringen ikke er god nok. En annen årsak kan være at det mangler entusiasme?

Redaksjonen i KBN har nå besluttet å gjøre noe med sitte eneste problem, det økonomiske overskuddet, ved å arrangere og finansiere ett eller flere internordiske kurs for yngre kolleger. Rammen rundt kurset bør være av typen attraktivt for unge mennesker, kanskje endog i det store utland! Vi mener et slikt kurs er viktig både som faglig påfyll i en pågående spesialistutdanning og ikke minst for å skape kontakter og nettverk. Og hvis det ikke blir entusiastisk tilslutning til et slikt arrangement vil undertegnede på grunn av depressive tanker om fagets fremtid vurdere å skifte fagfelt – kanskje til dermatologi eller psykiatri!!!

Et annet vellykket nordisk samarbeid er SJCLI. I 55 år har SJCLI vært Nordens ansikt utad når det gjelder faglig utvikling og forskning. Riktig nok har manuskripttilgangen avtatt de siste 10 år men slik er det i andre sammenlignbare tidsskrift. Manuskripttilgangen har nå stabilisert seg over de siste 4-5 år på et nivå som vi bortimot kan leve med. Vi har i løpet av de siste måneder etablert et internasjonalt Advisory Board. Vi er i ferd med å etablere et system for elektronisk manuskriptbehandling. Det er flere spesialhefter på trappene. Den elektroniske versjonen av SJCLI fungerer bra brukerregistreringer viser at nettversjonen leses og brukes. Til sist og ikke minst; det er optimisme og entusiasme i redaksjonen.

Dette kan gå veien i 15 eller 55 år til.

Tor-Arne Hagve

Nytt från NFKK



Nordiska lokomotivet tuffar än Festen är över, för den här gången. Det har varit en glädje att stå som värd för Nordiska kongressen 2004. Tack alla som kom!

Nyligen skrev Elvar Theodorsson en ledare om NORIP i svenska Läkartidningen och rubriken

löd "Norden - åter internationellt lokomotiv inom Laboratoriemedicinen?". På nordiska kongressen kändes det som om det gamla lokomotivet tuffar än. Och att gamla lokomotiv mår bra av nytt bränsle och nya färdmål. Astrupföreläsningarna fick sig en ny form som var uppskattad. Det är en form som lyfter fram några nya spännande områden och presenterar nya forskare inom specialiteten.

NORIP publiceras i SJCLI

NORIP har avslutats som projekt och införs nu i praktiken. Samtidigt kommer en serie vetenskapliga publikationer att gå i tryck. SJCLI blir det naturliga organet men även Clinical Chemistry gäller. NOBIDA, biobanken som fått sina första projektförslag, är ytterligare ett samarbete.

Angående SJCLI så beslöt NFKKs styrelse att stödja en fortsatt utgivning av denna nordiska tidskrift, som lever i konkurrens med europeiska och amerikanska. Tor-Arne Hagve meddelar att manusetinflödet är stabilt men kan ökas. Impact factor har också ökat för tidskriften och är drygt 1, vilket är bra. NFKK rekommenderar alla att tänka på SJCLI som en tidskrift att skicka sina vetenskapliga rön till!

Nordiska barnreferensintervall i framtiden

NORIP har fört det goda med sig att många stenar har behövt vändas. Ett behov som aktualiserats är pediatrika referensintervall. Nu har NFKKs styrelse gett Henning von Schenck i Halmstad i uppdrag att jobba med frågan. Den är av intresse i hela Norden och det finns kollegor i andra länder som vill delta. Ett nordiskt projekt är under bildande. Detta är ett konkret arbete som NFKK ser fram emot att stödja.

Sök pengar från NORDFOND 1 juli!

NORDFOND kommer att dela ut ca 100 000 dkr. till skandinaviska projekt även i år. Skriv gärna en kort ansökan till 1 juli! Ni som fått anslag tidigare, glöm inte att skriva en rapport till styrelsen och till Klinisk Biokemi i Norden.

Nordiskt diskussionsforum

Vid SFKKs styrelsemöte under Nordiska kongressen i Malmö beslöt vi också att utreda hur vi kan stödja en utveckling och en breddning av Anders Kallners elektroniska diskussionsforum. Forumet används men skulle kunna bli en ännu viktigare mötesplats. Men det förutsätter att vi försöker skriva lite mer. Små och stora frågor kan tas upp. Det gäller också Klinisk Biokemi i Norden. Den är till som ett husorgan för oss som jobbar på lab dagligen.

Nordisk underläkarkurs

Ekonomi i NFKK och Klinisk Biokemi i Norden är stabil och det gör att föreningen kan bli mer aktiv. Ett förslag som Ingunn Torsteinsdóttir jobbar med är att ordna en nordisk kurs för alla underläkare. Detta skulle kunna vara en god möjlighet för en ny generation laboratorieläkare att lära känna varann och få inspiration från andra delar av Norden. På så sätt kan NFKK hjälpa till att skapa nya kontakter.

Lycka till 2006

Den Nordiska kongressen 2004 är förbi men fortfarande spelar ett stilla leende av glädje på mina läppar. Det är bara att avundas Børge Nordestgaard och hans kollegor som nu har två års spännande förberedelser framför sig.

Per Simonsson

The XXIX Nordic Congress in Clinical Chemistry. The Diagnostic Perspective.

Redaktionen

Tor-Arne Hagve

Astrup-prisen ble opprettet i 1979 av Radiometer som en anerkjennelse av Poul Astrups store innsats for utviklingen innen medisinsk biokjemi, ikke minst innen syre-base området. Astrup-prisen har i alle år senere vært en viktig del av de nordiske kongresser innen medisinsk biokjemi. På bakgrunn av innsendte bidrag fra fortrinnsvis yngre forskere velges det ut et antall bidragsytere som får anledning til å presentere sitt arbeide muntlig på kongressen, og til påfølgende presentasjon i SJCLI. På årets kongress ble Astrup-prisen delt ut for 15. gang. I tidligere år var ofte Astrup-foredragene en parallell sesjon og mange fikk derfor ikke anledning til å få med seg innleggene. I år hadde kongressarrangøren gjort det kunststykke å plassere Astrup-foredragene like etter den formelle åpning av kongressen, som en plenums-sesjon. Dette var meget vellykket og bør følges opp på fremtidige kongresser.

Til årets konkurranse kom det innen tidsfrist 16 bidrag som alle var av høy faglig kvalitet. Bedømmelsekomiteen bestående av leder Ebba Nexø og en representant fra henholdsvis Danmark (Jørgen Hjelmd Poulsen), Finland (Ulf-Håkan Stenman), Norge (Tor-Arne Hagve) og Sverige (Johan Stenflo) hadde ingen lett oppgave med å velge ut de tre kandidater som i år skulle få muligheten til å presentere sitt forskningsarbeide muntlig. Det var heller ikke enkelt å rangere de tre utvalgte foredrag fordi alle var godt forberedt, vel strukturerte, budskapet ble fremført på en klar og pedagogisk måte

og var innholdsmessig av svært høy vitenskapelig kvalitet. De tre arbeidene fokuserte alle på bruk av molekylærbiologi for å belyse komplekse problemstillinger, og på utvikling av diagnostiske assays til bruk i rutinesammenheng.

Anna Bloms arbeide viser hvordan virus påvirker komplementsystemet ved å produsere proteiner som er homolog til de endogene komplementinhibitorer. Arbeidet gir spennende perspektiver om utvikling av vaksiner.

Jens Peter Gøtzes arbeide bekrefter at BNP er markør for hjertesvikt og viser at produksjonen av BNPmRNA er økt i det hypoksiske myocardium.

Boe Sandahl Sørensen fokuserte på hvordan RT-PCR kan brukes i en klinisk sammenheng og brukte som eksempel hvordan amplifikasjon av EGF reseptor (HER2) er nyttig som tillegg til HER2 amplifisering ved immunhistokjemi og FISH.

På kongress-banketten på "Slakthuset" bekjentgjorde Ebba Nexø bedømmelsekomiteens vurdering, at Anna Blom fikk førsteprisen (DKK 60.000), Jens Peter Gøtze fikk andreprisen (DKK 30.000) og Boe Sandahl Sørensen fikk tredjeprisen (DKK 10.000).



*Prisvindere: Boe Sandahl Sørensen,
Anna Blom og Jens Peter Gøtze.
Foto: Drago Prvulovic.*

Anna Blom fick också Astrup-prisen (2. prisen) i 2000.

De tre arbeidene illustrerer det høye nivå på forskning innen medisinsk biokjemi i de nordiske land og vil bli publisert i SJCLI hefte 5/2004.

Ingunn Torsteinsdóttir

Mina egne refleksjoner från kongressen:

Från Island till Malmö. Efter tre timmars flygresa från Keflavik till Köpenhamn är det enkelt och bekvämt att ta tåget till Malmö. I Malmö hade våren redan satt full fart med blommande tulpaner och påskliljor, medan krokusarna precis kommit igång hemma på Island. Efter att ha varit en av arrangörerna av förra nordiska kongress i Reykjavik kändes det skönt att bara vara vanlig deltagare denna gång och inte behöva tänka på att allting löper som det skall.

Denna gång var den Nordiska kongressen i Klinisk Kemi ett stor arrangemang med över 1000 deltagare. På en kongress som denna är det ofta svårt att prioritera bland föreläsningarna. Nytt för i år var diagnostiska forum med frivilliga presentationer från den kliniska kemiska vardagen. Jag lyssnade på några av dessa presentationer, bl.a. om diagnostik av vitamin B12 brist och tester för att avslöja alkoholmissbruk. Detta är ett bra sätt för aktiva inom det kliniska kemiska området att få presentera deras resultat som är till nytta för oss andra. Uppdateringen om vitamin B12 var fin och det var intressant att höra hur de gör på de ställen som har arbetat mycket inom detta område både kliniskt och på labbet.

På ett annat diagnostiskt forum berättade min landsman, Vilmundur Gudnason, om en stor och unik studie som har pågått på Island i runt trettio år. Denna studie har utförts på en institution som heter "Hjartavernd" (Icelandic Heart Association). Hjartavernd startade sin verksamhet 1967 och deras primära målsättning är att undersöka förekomsten och betydelsen av olika riskfaktorer för hjärtsjukdomar. Under alla dessa år har man följt flera tusen islänningar födda 1907-1934. I Hjartavernds register har man information om alla dessa personer och vet om de har insjuknat eller avlidit. Även andra

väsentliga diagnoser finns registrerade. Deltagarna i denna studie har flera gånger intervjueras och lämnat prover under de senaste trettio åren. De som var i 40 års åldern när studien startade är nu pensionärer. Detta material ger unika möjligheter att studera riskfaktorer för hjärtsjukdom, cancer och andra sjukdomar. Detta ger också möjlighet att följa det normala åldrandet. Den största finansiella sponsorn för denna stora studie om det normala åldrandet är National Institute of Aging i USA. De har också insett möjligheterna med upplägget av denna studie. Här finns registrerade data på flera tusen islänningar som har nu kommit över 70 år och man har följt sedan dessa var i 40 års åldern. Man har redan börjat kalla in dessa personer för noggranna undersökningar av kognitiva funktioner, biokemiska markörer, röntgenologiska undersökningar av bl.a. hjärna och thorax samt noggrann fysisk undersökning. Syn och hörsel undersökes också. Bearbetning av alla insamlade data har påbörjats. Det skall bli spännande att få ta del av resultaten. Denna samma grupp har nyligen publicerat en artikel i New England Journal of Medicine om CRP som riskfaktor för hjärtsjukdomar. Resultaten tyder på att en liten ökning av serum koncentrationen på CRP inte är lika viktigt som riskfaktor för hjärtsjukdomar som tidigare studier har funnit. Sista sessionen på kongressen handlade om de nya nordiska referensintervallerna (NORIP). Där summerades statusen för projektet. I de nordiska länderna pågår nu för fullt arbetet med implementering av intervallerna. Nu är det bara att sätta igång och få enhetliga referensintervall över hela Norden. Det skall bli ett stor framsteg både för oss och våra kunder.

Ulrik Gerdes

The PowerPoint age

Kongressen i Malmö var den første kongres, hvor jeg ikke så ét eneste foredrag med brug af traditionelle slides (dias, lysbilleder). Alle brugte PowerPoint præsentationer. Det er jo også både nemmere og billigere (og efterhånden også driftssikkert), men der er tydeligvis et *aber dabei* – folk får ingen uafhængig, professionel vurdering af kvaliteten af deres audiovisuelle virkemidler.

Det gjorde man i *the slide age*, fordi man jo skulle

have hjælp af professionelle AV-folk til fremstillingen. Disse venlige mennesker gav også gode råd, som fx disse: »Der er for meget tekst på dette slide!«, »Denne figur er for kompliceret!«, og »Du kan ikke vise 30 slides, hvis dit foredrag kun skal vare 10 minutter!« De sørgede almindeligvis også for, at de anvendte skrifttyper- og størrelser, baggrundsfarver, indsatte figurer og illustrationer etc. dannede et forholdsvist harmonisk hele.

Vi har i redaktionsgruppen for Klinisk Biokemi i Norden talt om at arrangere kurser i præsentationsteknik for yngre klinisk biokemikere i Norden, og efter mine oplevelser i Malmö er jeg sikker på, at det er en god idé.

Hvordan IT vil revolutionere klinisk biokemi

Bruce Friedman holdt et interessant foredrag om informationsteknologiens indtog i laboratorieverdenen, og fremhævede især de muligheder der knytter sig til brugen af elektroniske netværk, herunder Internettet. Udviklingen muliggør fx integration af data (informationer) fra vidt forskellige kilder, og vi må indstille os på, at vores kunder (både de rekvirerende læger og deres patienter) forventer at kunne få løbende adgang til flere og flere informationer fra laboratoriet – og til automatiserede præsentationer og fortolkninger af data, der følger tidens standarder for forståelighed og funktionalitet. Vi må også indstille os på større faglige udfordringer (og mere anarki), fordi moderne patienter let kan fremtrylle informationer om alt muligt (og umuligt), og selv kan rekvirere biokemiske undersøgelser hos private laboratorier via Internettet.

Der var ikke tid til spørgsmål efter foredraget (*Friedman's* PowerPoint præsentation var lidt for voluminøs!), så jeg brændte inde med dette: *Hvem* skal i grunden udvikle den intelligente brug af IT indenfor klinisk biokemi? Jeg synes nemlig, at jeg i de seneste 10 år har set for mange eksempler på laboratoriefolk, der har troet, at de selv kunne lave smarte IT-løsninger – og omvendt – IT-folk, der har troet, at de selv kunne lave smarte laboratoriesystemer.

Skal vi snart måle apoB og apoA-I i stedet for LDL- og HDL-kolesterol?

Göran Waldius og *Ingmar Junger* præsenterede

resultater fra deres kæmpestore AMORIS studium, som klart viser at plasmakoncentrationer af apoB og apoA-I er bedre prædiktorer for kardiovaskulær sygdom end LDL- og HDL-kolesterol, og især at apoB/apoA-I ratio er en stærk sygdomsprædikator.

Det har man vidst længe, og målinger af apoB og apoA-I er da også omtalt i flere (nyere) retningslinier for forebyggelse og behandling af kardiovaskulær sygdom – men kun som sekundære variable eller fremtidige muligheder. Situationen afspejler en generel problemstilling i klinisk biokemi (og andre steder), nemlig at praksis kan være forbavsende konservativ: Vi vil hellere gøre som vi plejer, især hvis det nye kræver større omlægninger og/eller måske koster flere penge.

Vi vil tage problemstillingen op i et kommende nummer af Klinisk Biokemi i Norden.

Evidensbaseret klinisk biokemi

Patrick M. Bossuyt leverede et elegant foredrag om et meget relevant emne, nemlig de helt basale problemer med kvaliteten af de designs m.m. der anvendes i diagnostiske studier. STARD anbefalingerne blev publiceret i 2003 og er efterhånden adopteret som retningslinier i mange tidsskrifter. Det har forbedret kvaliteten af studierne (eller af rapporteringen af disse), men der er stadig meget at forbedre.

Bossuyt efterlyste et bedre kendskab til klinisk epidemiologiske principper indenfor klinisk biokemi, hvilket fx er nødvendigt for at kunne anvende (eller udvikle) tidssvarende dataanalysemetoder og for at resultaterne af moderne studier kan forstås og fortolkes korrekt. Se også artiklen af *Magid* side 13 i dette nummer af Klinisk Biokemi i Norden.

Anders Larsson

Detta var den 29:e nordiska kongressen i klinisk kemi och även om jag inte varit på alla möten så är mitt intrycket att mötena blir bättre och bättre för varje möte som arrangeras. En stor eloge till organisationskommittén för ett föredömligt arrangemang. Jag kom direkt från en kongress i Canada vilket gjorde att jag tyvärr missade söndagens program.

Det är en mängd intryck som finns kvar på näthinnan då man så här några dagar efter mötet försöker summa de bestående intrycken från mötet. Mötets titel "The diagnostic perspective" är egentligen den bästa sammanfattningen av mötet som jag kan komma på. Ett hett område är givetvis de natriuretiska peptiderna (ANP, BNP och proBNP) vilka säkert kommer att få en stor betydelse för hjärtsviktsdiagnostiken i framtiden. Att korrekt ställa en hjärtsviktsdiagnos är svårt och sannolikt missas en betydande andel av hjärtsviktspatienterna. Den höga dödligheten hos patienter med hjärtsvikt visar på vikten av att finna patienterna och börja behandla dem så tidigt som möjligt. Tyvärr används inte natriuretiska peptider i någon större omfattning i rutinsjukvården. Orsakerna till detta är sannolikt flera. Bristande kunskap om metoderna och deras kliniska värde bidrar säkert och vi måste bli bättre på att informera om dessa nya analyser. Våra kliniska kollegor behöver också stöd för bedömning av analysresultat så vi borde ta fram nordiska eller nationella medicinska beslutsgränser för de olika analyterna/metoderna. Utan denna typ av stöd kommer det ta lång tid innan vi får en adekvat användning av dessa nya hjärtsviktsmarkörer. En annan aspekt är priset. Vi kan givetvis säga att kostnaderna för en BNP eller proBNP analys är betydligt lägre än kostnaden för ett ekokardiogram, men frågan är om det hjälper. Många jämför en kliniskt kemisk analys med en annan och då blir de natriuretiska peptiderna dyra i sammanhanget. Den låga volymen bidrar givetvis till priset, men det blir ett moment 22: Liten användning medför ett högt pris som medför liten användning som medför högt pris.... På något sätt måste vi försöka bryta denna spiral så att användningen tar fart.

Ett annat ämne som är aktuellt är POCT-IT. De flesta sjukhus har infört/kommer att införa datajournaler under de närmaste åren. Frågan blir då hur vi skall hantera alla POCT analyser. På vårt sjukhus är POCT ca 20-25% av den totala analysverksamheten och andelen stiger successivt. För patientbehandlingen är det viktigt att även POCT resultaten kommer in i datajournalen och inte bara lagras under vårdtiden som en hög små papperslappar. Det kan inte heller vara försvarbart att man skall sitta och registrera 0,5-1 milj analysresultat per år manuellt. Andelen felregistreringar kommer då bli oacceptabelt högt. Vi är därför tvungna att finna bra system som kan hantera POCT verksamheten. Det skulle också

ge bättre möjligheter till kvalitetsövervakning och uppföljning av utbildningsinsatser.

Ett inte så nytt men ständigt aktuellt ämne är diagnostik av B12. Detta ämne täcktes på ett föredömligt sätt på ett diagnostisk forum under ledning av Ebba Nexö. Här tycker jag det skall det bli intressant att se vilken roll som HoloTc kommer att spela i den framtida diagnostiken av B12 brist.

På kongressen tog man också upp kirurgi och blödningskomplikationer. Det är väl ett av våra äldsta men ständigt aktuella problem. Ända sedan man började med kirurgisk behandling för flera tusen år sedan så har operationer varit intimt förknippade med blödningsproblem. En av de första koagulationsmetoderna som infördes var blödningsstid. Den infördes då vi hade få analyser och ingen riktigt bra utvärdering av det kliniska nyttan av nya analyser. Tomas Lindahl presenterade flera studier som visade på bristerna på korrelation mellan Ivy och blödningskomplikationer. Efter den genomgången är det uppenbart att Ivy taget preoperativt inte ger någon information vad gäller operationsblödningar. Det var också intressant att flera universitetskliniker redan lagt ner Ivy. Det är nu dags för oss övriga att lägga ner Ivy, även om det kommer att möta en hel del motstånd från kliniker som har en mycket stor tilltro till analysen trots de bristande vetenskapliga underlagen.

Det här var ett litet smakprov från det rika utbud som presenterades vid det nordiska klin kem mötet. Totalt var det nästan tjugo olika sessionstillfällen och varje sådan session hade en till sex parallella sessioner. Utöver detta så presenterades ett åttital postrar. Det innebar att det fanns en mängd ny information att inhämta till glädje för deltagarna och deras sjukhus.

Jag vill avsluta med ett mycket stort tack till alla som bidragit till att göra årets nordiska möte till en fantastisk upplevelse.

Palle Wang

Jeg kom til Malmö fredagen inden kongressen. På Lilla Torg var der Bogmarked, et arrangement med musik og taler for tilskuere i alle aldre. Om aftenen

var der stuvende fuldt på alle restauranter på torvet, snak, latter og musik.

En enhed af kultur, viden og samvær med mennesker kom til at præge hele kongresperioden for mig.

Målet med planlægningen af sessionerne har været at give en oversigt over området med særligt henblik på klinik, epidemiologi og diagnostik. Det understregede det centrale i klinisk biokemi: at vi tilhører et forskningstungt, klinisk diagnostisk speciale.

Johan Stenflos gennemgang af den imponerende koagulationsforskning i Lund understregede dette aspekt: omhyggelig grundforskning der har ført til store diagnostiske og terapeutiske landvindinger. KBN's redaktion har besluttet at lave et supplement-nummer om koagulationsforskningen i de nordiske lande. Nummeret planlægges udsendt i foråret 2005.

Katrin Pütsep holdt på vegne af den sygemeldte Hans G. Boman en forelæsning om antibakterielle peptider. Hele forskningen udsprang fra det enkle spørgsmål: Hvorfor får insekter ikke masser af infektioner? De har jo hverken cellulær eller humoral beskyttelse mod bakterier, som vi har det. Men de har effektive antibakterielle peptider, som beskytter dem – og gruppens forskning har vist, at vi såmænd deler dette system med bananfluen.

Gribende var også historien om isoleringen af Cecropin P1 fra 100 kg (!) svinetarm. Man kan forestille sig stanken i laboratoriet. Det har siden vist sig, at det renfremstillede peptid stammede fra *Ascaris* nematoder, som havde inficeret svinene.

Antibakterielle peptider burde være ideelle lægemidler, og der arbejdes også med at udvikle dem til brug som farmaka.

Katrin Pütsep fra Karolinska Institutet, der blev præsenteret som Hans Bomans videnskabelige barnebarn, holdt forelæsningen for ham: elegant, morsomt og afslappet. Det var i sig selv en fornøjelse.

Sessionen om Alzheimers sygdom var også fremragende. Fra at være en ren klinisk diagnose, som undertiden først blev stillet efter døden, kan

man nu måle biokemiske markører som total-Tau, phospho-Tau og Ab42 i spinalvæsken. Derimod er undersøgelse af Apo E ikke praktisk anvendeligt. Hovedproblemet er imidlertid, at diagnosticere AD på et tidligt tidspunkt, hvor sygdommen fremtræder som Mild Cognitive Impairment (MCI). Behandling skal sættes ind her, hvis den skal være effektiv, men kun 10-25% med MCI udvikler demens. En tidlig og korrekt diagnose er derfor helt nødvendig for en effektiv behandling af AD, som vil få store konsekvenser, ikke alene på grund af de store menneskelige lidelser, sygdommen medfører, men også fordi plejen af patienterne er meget krævende og økonomisk belastende for samfundet.

Der var andre interessante sessioner. Et diagnostisk forum ledet af Ebba Nexø beskæftigede sig med den vanskelige diagnose cobalaminmangel og redegjorde smukt for MMA's begrænsede anvendelighed. Det er altid dejligt at få sine fordomme bekræftet.

Holo-TC (transcobalamin mættet med B12) repræsenterer den del (ca. 30%) af plasmaets cobalamin, som kan udnyttes af cellerne. Det er en meget lovende markør, som måske kan erstatte måling af Cobalamin, MMA og t-Homocystein. Muligvis kan den også erstatte Schilling Testen, som næsten ingen laver mere og som var ganske nyttig i diagnostikken.

Det var en meget velplanlagt og spændende kongres, karakteriseret dels af den kliniske side af vort speciale dels af en gennemgang af den udvikling, som vi kan forvente det kommende årti. Man kunne blot ønske, at den havde strakt sig over en dag mere, så man kunne nå nogle flere sessioner. Og så havde jeg vældigt svært ved at bruge programmet, hvor der manglede et udtømmende register.

Kongresbanketten i Slakthuset var forrygende. Hvilke andre kongresser indledes af præsidentens eget band med ham selv som forsanger? Underholdningen af Steffen og Jim var professionel og Joyce Carlsson en meget elegant toastmaster.

Kære venner i Skåne – det gjorde I godt!

Diagnostik: nye metodologiske initiativer

Erik Magid*, Klinisk biokemisk afdeling, Amager Hospital
email: magid@dadlnet.dk



*for Dansk Selskab for Klinisk Biokemis arbejdsgruppe til fremme af evidensbaseret anvendelse af klinisk biokemi. Gruppens øvrige medlemmer er: Per E. Jørgensen, Lone G.M.Jørgensen, Jonna Skov Madsen, Torben B. Larsen og Jørgen Hilden.

Evidensgrundlaget for diagnostik bør forbedres. Det er konklusionen af en årrækkes internationale, kritiske analyser af diagnostiske studier. Kritikken hovedpunkter er:

- Mange publikationer om diagnostiske undersøgelser evne til at klassificere korrekt (diagnostisk træfsikkerhed), imødekommer ikke grundlæggende metodologiske krav. Dette kan føre til forkerte, oftest for optimistiske vurderinger af den pågældende test. Metodologiske mangler forringer også værdien af metaanalyser og systematiske reviews af den diagnostiske litteratur.
- Mange nye undersøgelser tages i brug uden metodologisk acceptable vurderinger af den pågældende undersøgelses konsekvenser for patienten (outcome).
- Kravene til de evalueringsprocesser, som nye undersøgelser bør gennemgå før de tages i brug i klinisk praksis, bør tydeliggøres med henblik på at forebygge et overflødigt forbrug og uhensigtsmæssige, i værste fald skadelige konsekvenser.

En aktuell undersøgelse af danske klaringsrapporter(1), som understøtter kritikken af det mangelfulde evidensgrundlag for brugen af diagnostiske undersøgelser, vil blive omtalt i næste nummer af Klinisk Biokemi i Norden. Endvidere planlægges et bidrag fra DSKB arbejdsgruppen om diagnostiske strategier og outcome. Formålet med nedenstående indlæg er at redegøre for STARD (akronym for STAndards for Reporting of Diagnostic accuracy).

Når det gælder terapi er arbejdet med at forbedre evidensgrundlaget længere fremme såvel metodologisk som organisatorisk. Derfor har det været nærliggende for initiativtagerne til STARD, at overføre nogle af de principper og metoder som har vist sig effektive, fra det terapeutiske til det diagnostiske område.

Forbilledet for STARD er CONSORT (akronym for CONSolidated Standards Of Reporting Trials). CONSORT har vundet udbredt tilslutning og har ført til forbedret tilrettelæggelse og rapportering af randomiserede, kontrollerede undersøgelser af terapeutiske interventioner (2). STARD gruppen har nu fremlagt to artikler, som i begyndelsen af 2003 blev publiceret i indflydelsesrige medicinske tidsskrifter, deriblandt BMJ, JAMA, Annals of Internal Medicine, Radiology og Clinical Chemistry (3,4). De to artikler er frit tilgængelige på <http://www.clinchem.org/cgi/content/full/49/1/1> og <http://www.clinchem.org/cgi/content/full/49/1/7>. STARD gruppens hjemmeside findes på <http://www.consort-statement.org/stardstatement.htm>.

Formålet med STARD initiativet er at forbedre afrapporteringen af studier om diagnostiske undersøgelses træfsikkerhed. Udtrykket diagnostisk træfsikkerhed (diagnostic accuracy) refererer til en tests evne til at identificere en given klinisk tilstand. En test er en procedure som udføres for at få yderligere oplysninger om en patients helbredstilstand. Den tilsigtede forbedring af rapporterne skal føre til fyldestgørende beskrivelser, så læseren får præsenteret et tilstrækkeligt grundlag til at vurdere bias og andre mulige kilder til begrænsning af resultaternes almene gyldighed. STARD initiativets vigtigste produkt er en checkliste (Fig 1), hvis tilblivelse og funktion omtales nærmere i det følgende.

Studier af diagnostiske tests træfsikkerhed går ud på at sammenligne resultaterne fra en eller flere tests med resultater fra en referencestandard (guldstandard). De relevante undersøgelser udføres som

Afsnit og Emne	Punkt	
TITEL/RESUMÉ/ NØGLEORD	1	Klassificer artiklen som en undersøgelse af diagnostisk træfsikkerhed (anbefalet MeSH overskrift: "sensitivity and specificity").
INDLEDNING	2	Anfør studiets hypotese/formål, f.eks. vurdering af diagnostisk træfsikkerhed, sammenligning af træfsikkerhed mellem flere test eller patientgrupper.
METODER		Beskriv:
Deltagere	3	Studiepopulationen: inklusions- og eksklusions kriterier, studiets placering og rammer.
	4	Rekruttering: var rekruttering baseret på debutsymptomer, tidligere undersøgelsesresultater, eller at deltagerne var undersøgt med indekstest/ referencestandard?
	5	Udvælgelse: var studiepopulationen en konsekutiv serie af deltagere som defineret i punkt 3 og 4? Hvis ikke beskrives hvorledes udvælgelse fandt sted.
	6	Data indsamling: blev dataindsamling planlagt før indekstest og referencestandard blev udført (prospektivt studie) eller efter (retrospektivt studie)?
Test metoder	7	Referencestandard med begrundelse/forklaring.
	8	Tekniske specifikationer vedr. materiale og metoder, anfør hvordan og hvornår målingerne blev udført, angiv referencer til indekstest og referencestandard.
	9	Definitioner af og rationale for måleenheder, cut off værdier og klassifikationer for resultater fra indekstest og referencestandard.
	10	Antal, uddannelse og kompetence for de personer som udførte og aflæste indekstest og referencestandard.
	11	Oplys om de personer som aflæste indekstest/referencestandard var hindrede i at have adgang til andre test resultater (blinding) og beskriv hvilke kliniske informationer der var til deres rådighed.
Statistiske metoder	12	Metoder til beregning og sammenligning af diagnostisk træfsikkerhed og til angivelse af usikkerhed (f.eks. 95% konfidensinterval).
	13	Metoder til beregning af test reproducerbarhed, hvis anvendt.
RESULTATER		Beskriv:
Deltagere	14	Hvornår studiet blev udført, inklusive datoer for rekrutteringens begyndelse og afslutning.
	15	Klinisk og demografisk karakteristik af studiepopulationen (f. eks. alder, køn, spektrum af debutsymptomer, komorbiditet, løbende behandling, rekrutteringscentre).
	16	Anfør antal deltagere som imødekom inklusionskriterierne, som fik/ikke fik udført indekstest/referencestandard; beskriv årsager til manglende test (et flow diagram kan stærkt anbefales).
Test resultater	17	Anfør tidsinterval mellem indekstest og referencestandard og den i tidsrummet givne behandling.
	18	Fordeling af sygdomsstadier (efter definerede kriterier) blandt målgruppen; andre diagnoser blandt deltagere i reference grupper.
	19	Krydstabulering af resultat af indekstest (inklusive ubestemmelige eller manglende data) versus resultat af referencestandard; ved kontinuerte data vises fordelingen af indekstest resultater versus referencestandard resultater.
	20	Utilsigtede hændelser i forbindelse med udførelse af indekstest/referencestandard.
Estimer	21	Estimation af diagnostisk træfsikkerhed, mål for statistisk usikkerhed (f.eks. 95% konfidensinterval).
	22	Håndtering af ubestemmelige eller manglende indekstest resultater og outliers.
	23	Estimer af variabilitet vedr. diagnostisk træfsikkerhed mellem centre, testudførere og undergrupper af patienter, hvis udført.
	24	Estimer af test reproducerbarhed, hvis udført.
DISKUSSION	25	Diskuter den kliniske anvendelighed af studiets resultater.

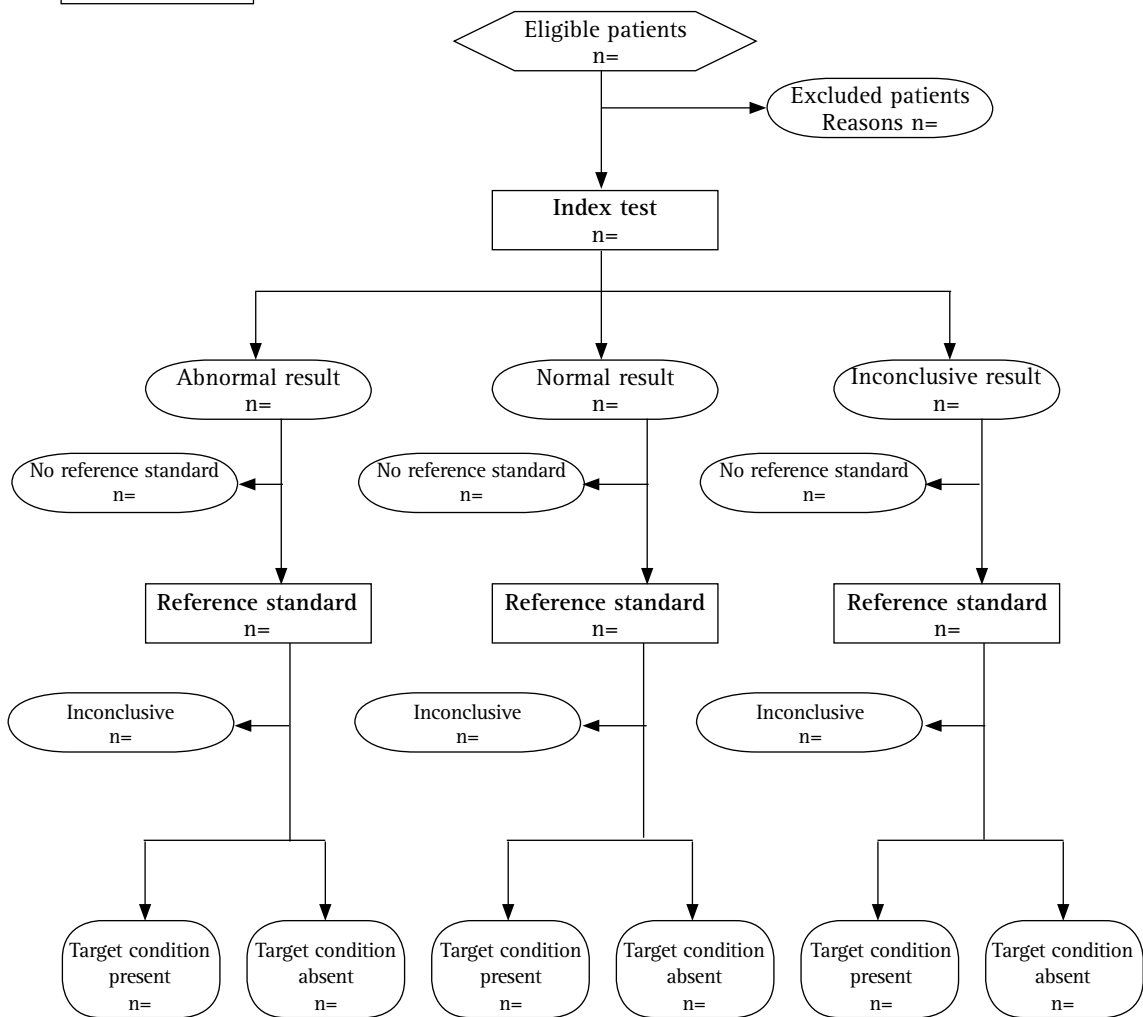
Figur 1. STARD cheklisten til brug for forbedret rapportering af studier om diagnostiske undersøgelsers træfsikkerhed. (Forklaring og uddybning: se ref. 4)

reaktion på et genkendeligt klinisk problem, f.eks mistanke om dyb venetrombose, som kræver en klinisk intervention. Testen kan være et spørgeskema, en blodprøve, en funktionsmåling eller billeddiagnostik, som udføres for at påvise eller udelukke den pågældende tilstand. Referencestandard kan være en undersøgelsestype, en gruppe af undersøgelser eller resultater fra opfølgende kliniske observationer. Studieobjektets (indekstestens) træfsikkerhed udtrykkes som graden af overensstemmelse mellem oplysninger fra indekstest og referencestandard. Træfsikkerhed kan beskrives kvantitativt ved hjælp

af parametre som sensitivitet, specificitet, likelihood- og odds ratioer, positive og negative prædiktive værdier, areal under ROC kurver mm.

Hvad er det for metodologiske mangler som kritikerne har peget på, og hvad kan der gøres for at afhjælpe dem? Det har vist sig at publikationer fra selv ansete videnskabelige tidsskrifter kan mangle elementære oplysninger om studiedesign, patientpopulation, metodevalg og databehandling (5). En metodologisk svag publikation kan vildlede den ukritiske læser og være ubrugelig som kildemate-

General example



Figur 2. Prototypisk diagram til tydeliggørelse af design og patientflow i diagnostiske studier.

riale, specielt til metaanalyser og andre oversigter. Lijmer et al. har ydermere påvist at bestemte typer af metodologiske mangler er associeret med overvurderinger af den pågældende tests diagnostiske ydeevne (6). Der er således et klart behov for forbedring, hvilket flere internationale professionelle grupper har erkendt.

Man ved fra CONSORT initiativet at en positiv effekt kan opnås ved anvendelse af en checkliste, som viser de vigtigste metodologiske elementer en rapport bør forholde sig til (2). Tidsskriftet *Clinical Chemistry* har siden Januar 2001 i sin forfatterinstruks inkorporeret en checkliste som specielt tager sigte på at forbedre kvaliteten af manuskripter om den diagnostiske træfsikkerhed af laboratorieundersøgelser (7). STARD initiativet har ført til en mere bredt anvendelig og bedre understøttet checkliste, der er sikret hurtig udbredelse gennem deltagerkredsen, som foruden repræsentanter for epidemiologisk, biostatistisk og forskningsmæssig ekspertise også tæller chefredaktører fra indflydelsesrige tidsskrifter som *JAMA*, *BMJ* og *The Lancet*. Checklisten har fået sin nuværende form (Figur 1) efter gennemgang af et omfattende kildemateriale, fremlæggelse og drøftelse ved STARD gruppemødet i Amsterdam, september 2000, og efterfølgende yderligere modifikationer på grundlag af bl. a. bidrag via projektets hjemmeside, som fortsat vil være åben for kritiske kommentarer og forbedringsforslag.

STARD gruppens materiale omfatter foruden checklisten også et prototypisk flow diagram (Figur 2). Det anbefales at tydeliggøre studiets design og strømmen af undersøgte patienter ved hjælp af en figur, idet rapportering ofte har været mangelfuld på netop disse områder. I ledsagedokumentet (4) redegøres for rationalet bag de enkelte punkter i checklisten og for den underbyggende evidens.

En spansk forskergruppe har allerede leveret den første dokumentation for en positiv effekt af STARD initiativet (8).

Referencer

1. Jørgensen PE, Madsen JS, Jørgensen LGM, Larsen TB, Hilden J, Magid E. Klaringsrapporterne 1996-2001: Lave anførte evidensniveauer for den diagnostiske træfsikkerhed af anbefalede biokemiske undersøgelser. *Ugeskr Læg* 2004;18:1667-70.
2. Moher D, Jones A, Lepage L, for the CONSORT group. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomised trials. A comparative before-and-after evaluation *JAMA* 2001;285:1992-5.
3. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou P, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HCW, for the STARD group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 2003; 326(7379):41-4.
4. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou P, Irwig LM, Moher D, Rennie D, de Vet HCW, Lijmer JG. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003;138(1):W1-12.
5. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA* 1995;274:645-51.
6. Lijmer J, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JHP, Bossuyt PMM. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999;282(11):1061-66.
7. Bruns DE, Huth EJ, Magid E, Young DS. Toward a checklist for reporting studies of diagnostic accuracy of medical tests. *Clin Chem* 2000;46(7):893-895.
8. Lumbreras-Lacarra B, Ramos-Rincon JM, Hernandez-Aguado I. Methodology in diagnostic laboratory test research in Clinical Chemistry and Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem*. 2004 Mar;50(3):530-6.

Viktigt att "Laborera rätt och lagom" men Vad är ett lagom pris?

Nils Tryding¹, Johan Hultdin² och Anders Larsson³

E-post: anders.larsson@akademiska.se



Åhus¹, Laboratoriecetrum, Klinisk Kemi², Norrlands universitetssjukhus, Umeå, Klinisk kemi och farmakologi³, Akademiska Sjukhuset, Uppsala.

Prissättningen av laboratorieanalyser är mycket intressant då den har varierat över tid och mellan olika sjukvårdsområden. Ursprungligen var laboratorieanalyser en "fri nyttighet" och är fortfarande så på sina håll. Köpa-sälj systemet infördes för att tydliggöra kostnader och för att försöka minska överutnyttjande inom sjukvården. Tanken är att ett högt pris skall ha en återhållande effekt på utnyttjandet. Frågan är dock om detta är särskilt effektivt när vi pratar om laboratorieanalyser med låga styckepriser. Om vi jämför ett ALAT prov som kostar 10-20 kr/analys med vård dygnskostnaden på en akut- eller intensivvårdsavdelning så pratar vi tusenfaldiga kostnadsskillnader. Det är då kanske inte så konstigt om priset har ringa påverkan på användningen. Sverige har också låga priser för kliniskt kemiska analyser i en internationell jämförelse. Priserna är hälften eller mindre än hälften av priserna i t.ex. Tyskland. Om vi jämför priserna med USA blir skillnaderna ännu större.

Det är också anmärkningsvärt hur sjukhusen använder rabatter. Flera landsting använder rabatter internt och fullt pris för externa kunder. I annan verksamhet avskräcker ett högt pris, medan rabatter stimulerar till ökad konsumtion. Varför skulle sjukvården fungera annorlunda? Syftet med dessa rabatter förefaller vara att man vill stimulera den interna konsumtionen vilket ju var precis det man ville motverka med köpa-sälj systemet. Rabattsystemet innebär också att laboratorierna måste ha flera parallella prislistor vilket medför extra administrationskostnader. Klinisk Kemi och Farmakologi, UAS distribuerade tidigare tre parallella prislistor beroende på att man centralt hade

bestämt en rabatt för sjukhuset (högst rabatt), en för övriga landstinget (lägre rabatt) och sedan hade man en prislista för externa kunder.

Eftersom olika rabattsatser medför merkostnader så måste man fråga sig varför och vem som skall ha ett lägre pris. En viktig fast laboratoriekostnad är instrumentering och personal för akutverksamhet. Dessa kostnader är nödvändiga för sjukhusets egen verksamhet (t.ex. för akutmottagningen) och är de samma oavsett om man får externa prover eller inte. Har laboratoriet kapacitetsproblem så är det lättare att omdirigera prover som skickas från ett annat sjukhus än att skicka interna prover. Det gör att externa analyser kan analyseras inom laboratoriets reservkapacitet som i regel finns för att täcka akuta toppar. Externa prover ger också intäkter till landstinget/sjukhuset i motsats till de prover som kommer från det egna sjukhuset. Sammanfattningsvis, kanske det är de externa proverna och inte de interna proverna som skall rabatteras?

Priser för att styra användningen?

Hur man beräknar laboratoriekostnader varierar också mellan olika landsting. T.ex. ingår inte alltid lokalhyran i kostnaderna. Några laboratorier har abonnemangsavgifter för t. ex. nattbemanning och andra verksamheter som ej kan finansieras genom analyspriser. Andra skillnader är vilken service man erbjuder vad gäller provtagning och akutverksamhet. Det finns också laboratorier som lämnar koncernbidrag till sjukhuset. Det vill säga intäkterna skall överskrida kostnaderna med en viss procent.

Det är ovanligt att man direkt använder sig av priset för att styra användningen. Ett par undantag är de högsta priserna för ASAT och sänka i nedanstående sammanställning. De är avsiktligt satta högt för att försöka minska användningen av dessa analyser. Det är dock ännu för tidigt för att se om

(Fortsätter side 20)

The Power of Combination

Solutions for Hospital Point of Care



Roche Hospital Point of Care

Roche Hospital Point of Care offers a **broad product portfolio** and supplies a wide range of **innovative diagnostic products and services** to hospitals around the globe.

Our diagnostic solutions help you manage major Point of Care areas such as acute and chronic cardio-vascular care, intensive care medicine, and general health more easily and effectively. An **open and flexible IT architecture** facilitates connectivity to **optimize your workflow**.

This integrative Hospital Point of Care concept offers you all the advantages of being able to combine **high quality testing** and **optimized management** with tight control of decentralized analyzers.

Want to know more about Roche Hospital Point of Care solutions? Please contact your Roche representative for more detailed information.

Roche OMNI, Roche Cardiac, DataCare POC, OMNILINK, Urisys 1100, CoaguChek, Reflotron and Accu-Chek are trademarks of a member of the Roche Group.

www.roche-diagnostics.com/npt



Diagnostics

Roche Diagnostics
Scandinavia AB
SE-161 26 Bromma
tel +46 8 404 88 00
fax +46 8 98 44 42

Roche Oy, Diagnostics
Sinimäentie 10B, 4. krs,
P.O.Box 12
FIN-02631 Espoo
tel +358 9 525 331
fax +358 9 525 333 51

Roche a/s, Diagnostics
Industriholmen 59
DK-2650 Hvidovre
tel +45 3639 9954
fax +45 3639 9861

Roche Norge AS
Divisjon Diagnostics
Postboks 6610, Etterstad
NO-0607 Oslo
tel +47 23 37 33 00
fax +47 23 37 33 99

Exact measure – a sure putt

*NT-**pro**BNP: Certainty in ruling out heart failure*



The N-terminal fragment of the prohormone B-type natriuretic peptide (NT-*pro*BNP) is released from the ventricle in response to myocardial stretch. Elevated NT-*pro*BNP levels are associated with decreased cardiac function. In contrast, normal NT-*pro*BNP levels indicate normal heart function, ruling out cardiac dysfunction with a very high sensitivity (close to 100% negative predictive value). NT-*pro*BNP correlates with the severity of cardiac disease and so can also provide prognostic information, allowing risk stratification of patients with chronic heart failure and acute coronary syndrome. In addition NT-*pro*BNP values can be used to optimize heart failure therapy. The test Elecsys® *pro*BNP measures plasma or serum NT-*pro*BNP fast and accurately and fits into clinical routine use.

The *pro*'s of Elecsys® *pro*BNP:

- Predict** the risk of heart failure patients
- Rule out** heart failure in patients presenting with symptoms
- Optimize** patient management by monitoring heart failure therapy

www. Roche-diagnostics.com

Elecsys® *pro*BNP
Proficiency in cardiac information

(Fortsat fra side 17)

denna prishöjning har någon effekt på beställningsrutinerna. Det är också mycket möjligt att prisökningen på 10-20 kronor är för liten för att få något riktigt genomslag. Prisskillnaden kanske måste vara en tiopotens högre innan det får något riktigt genomslag? Sammantaget kan man konstatera att det finns många faktorer som påverkar priset på laboratorieanalyser vilket gör att det är svårt att jämföra priser mellan olika sjukhus. För närvarande verkar det finnas en övertro på att köpa-sälj skall medföra en optimal användning av laboratorieanalyser, utan stöd av en tydlig strategi för hur man vill styra användningen med priset. Det finns andra exempel på avsaknaden av pris strategi. T.ex. skulle husläkarmottagningen i ett landsting själva betala Hb analyser men om man istället beställde blodstatus (som är dyrare och där Hb ingår) så betalades det med centrala medel. Detta ledde till att andelen blodstatusbeställningar ökade och därigenom ökade kostnaderna för landstinget. På ett mer generellt plan kan man fråga sig vad som är önskvärt: låga eller höga priser för laboratorieanalyser?

Utan klar strategi för hur man skall använda priset för att styra användningen av laboratorieanalyser så kommer priset ha liten betydelse för att styra användningen av laboratorieanalyser. Enligt vår uppfattning så är fortbildning det enda riktigt effektiva sättet att förändra användningen av laboratorieanalyser. Det är då viktigt att titta på den totala kostnaden för sjukvården och inte bara se på kostnaderna för laboratorieanalyser. Strävan måste vara att få en så effektiv total sjukvård som möjligt.

Lätt laborera rätt, svårare laborera lagom

Att laborera rätt är idag lätt eftersom vi har en väl fungerande organisation för kvalitetskontroll i form av EQUALIS (1) och lokala laboratoriemedicinska råd (2). När det gäller att laborera lagom är det betydligt svårare. Vi försöker regelbundet argumentera för en optimal användning av klinisk kemi i primärvården i Spri-rapporter (3,4,5) och i Analysdatabasen på Internet (6) med stöd av aktuell vetenskaplig litteratur. Vi rekommenderar allmänläkarna att minska användningen av vissa äldre undersökningar med tveksamt kliniskt värde och i stället börja använda nya, specifika analysmetoder. I några fall har vi

kunnat visa att informationen och fortbildning är nödvändig och effektiv (7,8). När man ändrar på beställningsrutinerna måste kostnaderna också tas med i beräkningarna. Alla kliniskt kemiska laboratorier tillhandahåller prislistor. Vi har tagit fram några aktuella priser från tio olika kliniskt kemiska laboratorier.

Förändring av beställningsvanor

I vissa fall har ändringen av beställningsvanorna varit enkel och priset spelar nästan ingen roll eftersom den nya analysen är överlägset bättre. Vi kunde omgående lägga ner analysen av sura fosfater när möjligheten att bestämma prostata specifikt antigen (PSA) (pris 71-187 kr) kom.

Vid akuta infektioner har Sänkan (B-SR) (pris 11-60 kr), som då inte är till nytta, ersatts av CRP (pris 26-92 kr). Sänkan reagerar 2-7 dagar långsammare än CRP vilket är en oacceptabel fördröjning vid akuta infektionstillstånd.

För diagnostik av diabetes typ2 finns tydliga rekommendationer att man vid två tillfällen ska bestämma glukos (pris 6-25 kr) på morgonen sedan patienten fastat i 8-14 timmar. Det finns nu tillförlitliga analysmetoder med CV på någon enstaka procent. Det finns därför ingen anledning att använda den mångfalt dyrare och otillförlitligare (CV ca 20 %) glukosbelastningen (Pris 153-567 kr)

Vid screening för tyroideasjukdom i primärvården klarar man sig bra med TSH (pris 30-94 kr) som förstahandsanalys kompletterad med ft4 (pris 28-63 kr) i vissa fall och anti-TPO. Analyspaket med T3 och ft3 (pris 57-112 kr) bör undvikas.

En vanlig orsak till missbruk av laboratorieanalyser är att det på många håll går att beställa ett "leverstatus" med ett enda kryss på remissen. I andra fall har man på avdelningarna skapat egna provtagningsrutiner med blanketter med kryssmöjlighet för flera provpaneler som provtagande personal sedan översätter till ett stort antal analyser. Även om analyserna är billiga enligt prislistorna: Bilirubin (pris 9-20 kr), ASAT (pris 9-30 kr), ALAT (pris 9-20 kr) leder de ej sällan till det kostnadskrävande tillståndet "avvikande laborativvärde". Det finns hundratals läkemedel (bl.a. alla statiner) som ger förhöjda transaminasvärden. Även individer som är lätt till måttligt överviktiga får ALAT stegring. Med

tanke på att övervikt blir allt vanligare så är detta sannolikt den vanligaste orsaken till lättare ALAT stegringar.

En av den kliniska kemins största framsteg på senare år är att de ospecifika enzymerna ASAT (pris 9-30 kr), LD (pris 11-19 kr) och CK (pris 11-26 kr) nu helt har ersatts av mycket känsliga och specifika markörer för akut hjärtsjukdom. Immunologisk bestämning av troponiner är numera "guldstandard". Analyskostnaderna är visserligen högre men diagnostiken blir avsevärt bättre och de totala sjukvårdskostnaderna sjunker.

En analys som också bör kunna minskas mycket kraftigt är U-Erythrocyter. Det lokala laboratoriemedicinska rådet i Uppland har rekommenderat att U-Erythrocyter ej skall ingå då man i primärvården beställer urinsticka. Ett problem med flerfältstickor är att vi kan få svar som vi inte önskar. Ett sådant fält på urinstickan är U-Erythrocyter. Detta fält är för känsligt vilket gör att upp till 25 % av alla urinstickor i primärvården visar spår av U-Erythrocyter. Totalt används över 100.000 urinstickor inom landstinget. Det innebär cirka 25.000 positiva U-Erythrocyt resultat per år. Eftersom det står i läroböcker att patienter med hematuri skall utredas för urinvägsmalignitet så borde man utreda dessa med cystoskopi och/eller urografi. Kostnaden per funnen urinvägsmalignitet kommer att bli oacceptabelt hög. I verkligheten så följer de flesta läkare i primärvården ej läroboksrekommendationerna varför antalet remisser är betydligt färre. Det är ändå onödigt många som remitteras på grund av mikroskopisk hematuri utan andra tecken på malignitet. Har patienten kliniska symtom som talar för urinvägsmalignitet skall den utredas oberoende om patienten har mikroskopisk hematuri eller inte. En annan indikation för U-Erythrocyter skulle kunna vara misstanke om njurstensanfall men även i detta fall är det tveksamt om det tillför något. I en svensk studie av patienter med akuta flanksmärtor påvisades mikrohematuri hos ca 80 % av patienterna med påvisad sten medan ca 50 % av patienter utan sten också hade mikroskopisk hematuri. Slutsatsen är därför att påvisande av mikrohematuri även i denna patientgrupp är av ringa diagnostiskt värde. U-Erythrocyter bör därför utgå ur gruppbeställningen urinstickor.

Faeces-Hb analyser bör enbart utföras med immunologiska tester som är specifika för humant hemoglobin. Reagenskostnaden för ett icke specifikt test är 2-3 kr. Motsvarande pris för ett specifikt test är 15-20 kr. Det icke specifika testet ger utslag för bland annat rotfrukter och kött i födan vilket gör att man måste ge ordentliga dietråd. Prisskillnaden motsvarar 1-2 minuters dietinformation vilket sannolikt i många fall är för kort tid för att patienten skall bli fullt införstådda med informationen. I en jämförande studie så var ungefär 50 % av de positiva resultaten med ett icke-immunologiskt test falskt positiva. Kostnaden för dessa onödiga utredningar överstiger många gånger merkostnaden för de specifika tester. Det är också oetiskt mot patienten att utsätta den för obehaget av den vidare utredningen för att man i det initiala skedet vill spara en tia.

Nu finns det emellertid exempel på att priset för analysen måste vägas in.

CDT (pris 106-408 kr) har en överlägset högre specificitet än GT (pris 10-52 kr) för diagnostik av alkoholmissbruk men analyskostnaden är som synes mer än 10 gånger så hög. För uppföljning av känt missbruk rekommenderar vi därför den billigare GT-undersökningen under förutsättning att behandlande läkare anser att GT ger ett tillräckligt stöd i patientdialogen.

Analysstrategier

På vissa områden har vi försökt komma fram till effektiva strategier. Det gäller exempelvis diagnostik av B12- och folat-brist. På många håll har man ersatt vitamin analyserna med bestämning av homocystein eller metylmalonat. En tilltalande strategi som bl.a. framfördes av Johan Hultdin vid den Medicinska Riksstämman i Göteborg 2002 innebär att homocystein ska användas som förstahandsanalys. Argumenten för strategin är logiska och väl underbyggda men frågan är hur mycket dyrare det blir. Priset för homocystein varierar förvånansvärt kraftigt: från 70 till 450 kronor. Även priserna för S-Kobalaminer (42-75 kronor), för S-Folat (pris 34-80 kr) och för B-Folat (pris 69-130 kr) varierar. Metylmalonat (MMA)-bestämning kostar mellan 221 och 624 kronor. Det relativt höga priset har säkert bidragit till att MMA numera inte beställs så ofta som homocystein som i snitt offereras till

ett klart lägre pris. Skillnaden i pris beror sannolikt i hög grad på att man använder sig av olika metoder.

För diagnostik av järnbrist har vi av tradition använt oss av att bestämma serumjärn (pris 10-31kr) och transferrin/TIBC (pris 23-56 kr) men av de aktuella prislistorna framgår att många laboratorier nu kan erbjuda den mycket känsligare och specifika analysen Löslig transferrinreceptor (sTfR) (pris 77-135 kr). Den kostar inte mer än ferritinbestämning (pris 57-125 kr) som vi tidigare rekommenderat. Ferritinhalt påverkas ofta av pågående infektion och alkoholbruk. Mycket talar således för att användning av sTfR är mest kostnadseffektiv vid misstanke på järnbrist (6). Här har de laboratorier som har infört analystekniken all anledning att gå ut med information om den nya analysen eftersom den ännu inte är omnämnd i några läroböcker eller ens i Läkartidningen.

Ett annat uppenbart exempel är att joniserat kalcium (Ca^{++}) (pris 23-92 kr) även med hänsyn till den lite högre kostnaden bör ersätta uträkning av "albuminkorrigerad kalk" (pris 23-37 kr) som visats vara otillförlitlig (6).

Hur göra prisjämförelser?

Priset för akuta analyser är givetvis högre än för rutinanalyser. En gammal tumregel för prissättning var att priset sattes till det dubbla. Av aktuella prislistor framgår att ett laboratorium inte gör påslag för akutanalyser medan ett annat laboratorium debiterar tio gånger mer för akutanalyser än för motsvarande analys i rutinbruk. I vissa fall är priserna även högre på icke-kontorstid. Laboratorierna ska balansera priserna så att de täcker kostnaderna men det vore olyckligt om beställarna avstod från nödvändiga analyser av ekonomiska skäl. Prisjämförelser blir extra svåra beroende på att man har lägre taxor för det egna sjukhuset och högre om provet kommer från ett annat landsting. Provtagningskostnader tillkommer oftast och varierar också kraftigt. Vissa laboratorier debiterar dessutom en avgift för remissen.

Vi vill därför starta en diskussion om vad som ligger bakom de stora skillnaderna i pris och hur mycket priserna påverkar analysstrategier och införande av nya undersökningsmetoder.

Dagens situation kan enklast illustreras så här: En dag kom en man in till en bonde och frågade:

Vad kostar kvigan? Han fick då svaret: Det beror på om du har kört över den eller om du kommer från taxeringsmyndigheten.

Referenser

1. <http://www.equalis.se/>
2. Hellsing K, Bergqvist Y, Edman-Falkensson M, Eggertsen R, Falck G, Hovelius B, Lind L, Tryding N. Samarbete för kvalitetsutveckling i primärvård: Nya laboratorieråd blir Seqlas förlängda arm. Läkartidningen 1996;93:547-9
3. Spri. Klinisk kemi i primärvården. Studier av praxis. Kostnadseffektiv klinisk kemi och program för fortbildning. Stockholm: Spri förlag, 1996. (Spri rapport 422).
4. Spri. Att påverka praxis. Klinisk kemi i primärvården. Stockholm: Spri förlag, 1998. (Spri rapport 461).
5. Spri. Laborera lagom i den slutna vården. Försök att optimera användningen av klinisk kemi. Stockholm: Spri förlag, 1999. (Spri rapport 495).
6. <http://www.svls.se/sektioner/sfkk/nyckel/>
7. Blom S, Larsson A, Wernroth M-L, Hultén G, Tryding N. Laboratorieanalyser i primärvården: Fortbildning ökade kvaliteten och minskade kostnaderna. Läkartidningen 1999;96:358-62.
8. Larsson A, Palmér M, Hultén G, Tryding N. Stora variationer i sjukhusens användning av laboratorieanalyser. Information och utbildning för ökad kostnadseffektivitet. Läkartidningen 2000;97:4300-10.

VITROS®

Do More. For Life.

How do I do more
testing while under
constant **cost**
containment pressure?

the answer is **simple**

Denmark: Ortho-Clinical Diagnostics, c/o Johnson & Johnson, Postboks 280
Blokken 39, DK-3460 Birkerød, Denmark. Tel: + 45 45 94 82 00
Norway: Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Nesbruveien 75,
N-1375 Billingstad, Norway. Tel: + 47 66 98 19 00
Sweden: Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson AB, Staffans väg 2,
S-191 84 Sollentuna, Sweden. Tel: + 46 8 626 2200



Ortho-Clinical Diagnostics

a Johnson & Johnson company

P-Cystatin C: En bra glomerulär filtrations markör men även en intressant risk markör.

Anders Larsson, Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Cystatin C är en relativt ny markör för glomerulär filtration (GFR). Tidigare var användningen begränsad i rutinsjukvård då det bara fanns applikationer för ett fåtal instrument. Genom att det under det senaste året kommit applikationer för kemiinstrument kommer sannolikt många laboratorier att sätta upp analysen.

Akademiska laboratoriet har under det senaste året analyserat Cystatin C som glomerulär filtration (GFR) markör. Vi ser en mycket snabb ökning från 700 analyser 2002. 2003 utförde vi 5300 analyser och i år räknar vi med att utföra ca 10000 cystatin C analyser. En viktig bidragande faktor till den snabba ökningen är att vi inte bara svarar ut cystatin C i mL/min utan även ger ett kalkylerat GFR i mL/min baserat på cystatin C värdet. Ökningen av cystatin C analyser är den snabbaste utvecklingen för en ny analys som vi sett under de senaste åren. Inte ens CRP ökade så snabbt efter införandet. Det visar att klinikerna har glädje av analysen. Strävan är att i första hand ersätta kreatininclearance med Cystatin C. Det är en bättre korrelation mellan lohexolclearance och Cystatin C än med kreatininclearance i klinisk rutinverksamhet. Detta beror säkert till en betydande del på att urinsamlingarna ofta är bristfälliga. Urinvolymer som kommer till laboratoriet bekräftar att det finns stora samlingsproblem. Sannolikt är också uppgifter om vikt och längd av varierande kvalitet. Det här innebär att kreatininclearance är en analys som är behäftat med stora felkällor.

Cystatin C är ett plasmaprov vilket förenklar provtagningen. I jämförelse med kreatininclearance så medför Cystatin C en kraftigt minskad arbetsinsats för patienter och sköterskor. Det innebär också klart mindre arbete på laboratoriet då vi minskar hanteringen av urinflaskor och mätning av urinvolymer. Det innebär att analyskostnaden för cystatin C är ungefär hälften av kostnaden för kreatininclearance. Cystatin C analysen kostar ungefär lika

mycket som urindunken! Vi räknar med att en övergång från kreatininclearance till Cystatin C medför att kostnaderna för sjukhuset minskar med minst SEK 250.000/år. Övergången medför alltså en klar besparing samtidigt som kvaliteten höjs. Cystatin C påverkas ej av inflammation, kön eller muskelmassa. Referensintervallet är också praktiskt taget oförändrat från 1 år och uppåt. I jämförelse med de kraftiga åldersvariationerna för kreatinin hos barn förenklar det den kliniska bedömningen vilket i sin tur bör minska antalet felaktiga tolkningar av resultat.

Det finns också en viktig tidsaspekt vad gäller GFR markörer. Ofta används dessa markörer för att dosera cytostatika, antibiotika eller andra läkemedel. Om patienten först skall samla urin i ½-1 dygn så förlängs vårdtiderna eller också skall patienten ha med sig urindunkarna på tåget eller bussen. Cancerpatienter är inte motiverade att ligga inne extra dygn för att samla urin. Det är både kostsamt för landstinget och ger en sämre livskvalitet för patienten. Onkologen har därför ordinerat cytostatika utifrån P-kreatinin resultaten. Tidigare hade man apotekare på klinikerna som beräknade GFR utifrån kreatininresultaten baserat på Cockcroft-Gaults formel. Cystatin C går som akutanalys och svaret kommer i princip lika snabbt som ett P-kreatinin svar och Cystatin C är en bättre GFR markör än P-kreatinin. Normalt rapporteras Cystatin C resultat i enheten mg/L. GFR används ofta för att bestämma läkemedelsdosering. I läkemedelsdoseringsschema använder man sig oftast av enheten mL/min. Det gör att användningen underlättas om vi rapporterar ett beräknat GFR i mL/min utifrån Cystatin C resultatet. Akademiska laboratoriet, Uppsala har gjort så under det senaste året (sedan introduktionen augusti 2002). Antalet felberäkningar minskar om datasystemet räknar om Cystatin C svaret till kalkylerat GFR i mL/min istället för att man skall göra det lokalt på avdelningen. Beräkningen innebär inga kostnader för laboratoriet, spar tid på avdel-

ningarna och ger en höjd analyskvalitet. Formeln för konvertering av mg/L till mL/min baseras på en studie där vi analyserade P-Cystatin C på förproven från Iohexolbelastningar(1).

För att kunna beräkna GFR i mL/min så analyserades P-cystatin C på förproven från Iohexolbelastningar. Analys av P-Cystatin C utfördes med latexförstärkt reagens för nefelometri (Dade Behring, Liederbach, Tyskland) och en Prospeg nefelometer (Dade Behring). Plasma kreatinin analyserades på Advia 1650 (Bayer). GFR beräknades med både Iohexolclearance och Cystatin C. Resultaten från analyserna plottades mot varandra och ekvationer för korrelationerna beräknades.

Det var en god överensstämmelse mellan Iohexolclearance och Cystatin C (Fig. 1). Det gör att man utifrån Cystatin C resultatet i mg/L kan beräkna GFR i mL/min. Det är en bättre korrelation mellan Cystatin C och Iohexolclearance än mellan kreatinin och Iohexolclearance. Sedan vi gjorde jämförelsen har DakoCytomation ändrat kalibreringen vilket gör att den publicerade omräkningsekva-

tionen mellan DakoCytomation kalibrerat Cystatin C och Iohexolclearance ej är tillämplig.

En viktig framtida applikation för P-Cystatin C är sannolikt som riskmarkör t.ex. för kardiovaskulära sjukdomar. Det finns idag ett mycket stort antal publikationer där man använt sig av hsCRP, SAA, IL-6 eller fibrinogen som riskmarkörer i samband med kardiovaskulära sjukdomar. Ett problem med dessa markörer är att man måste skilja mellan kronisk inflammation och en akut inflammation orsakad t.ex. av en virus. Cystatin C och andra GFR markörer är intressanta alternativ som prognostiska markörer hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar. T.ex. kan man se att Cystatin C mätt i inkomstprov hos patienter med misstänkt hjärtinfarkt utan ST-höjning var en stark prediktor för död(2). När man delade upp cystatin C värdena i kvartiler så fann man en klar ökning i mortalitet från lägsta till högsta kvartilen och mortaliteten i högsta kvartilen var nästan 12 gånger högre än i lägsta kvartilen när man följde upp patienterna efter 35 månader. Detta visar att cystatin C är en mycket intressant prognostisk markör hos patienter

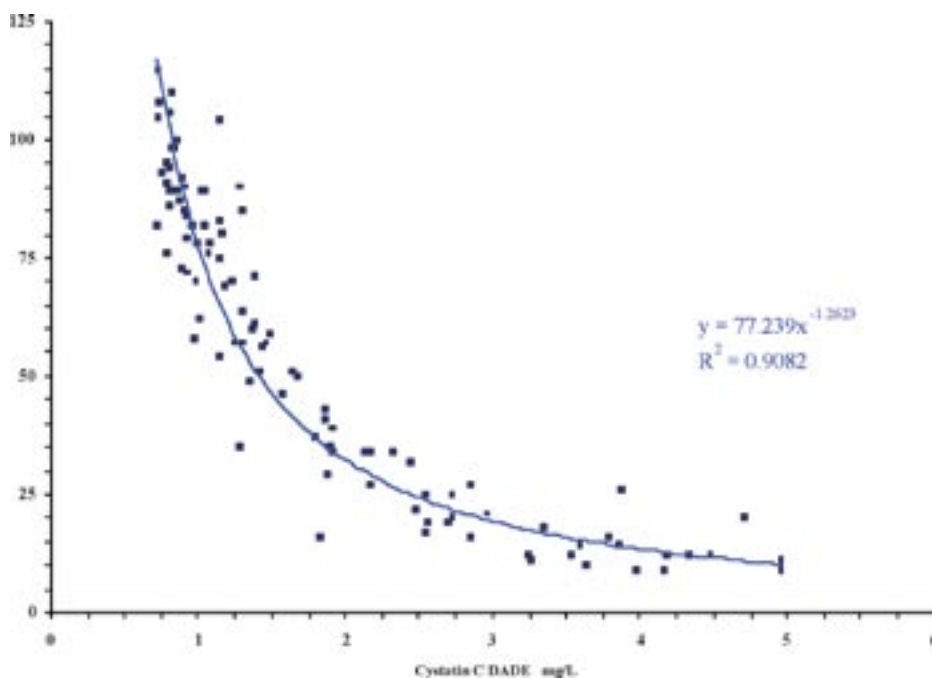


Fig. 1.
Korrelation
mellan
Cystatin C och
Iohexolclearance
(Dade-Behring
kalibrering av
Cystatin C).
 $r^2=0.91$.

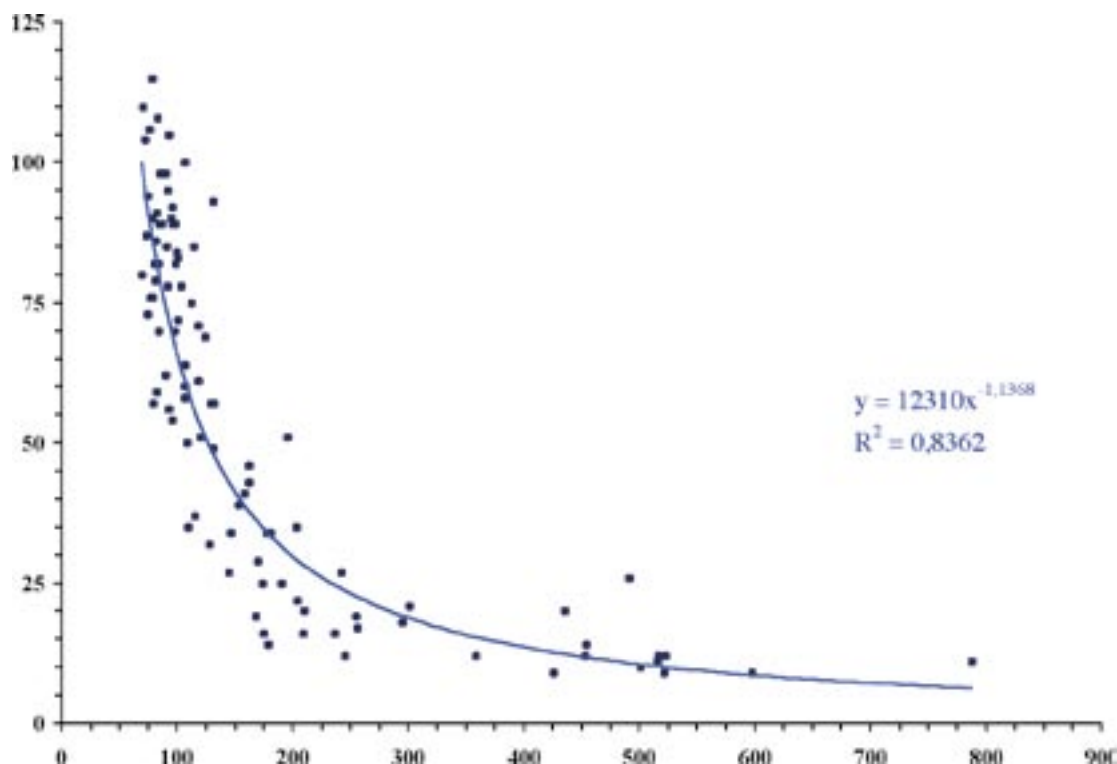


Fig. 2. Korrelation mellan P-kreatinin och Iohexolclearance. $r^2=0.84$.

med misstänkt hjärtinfarkt. Höga cystatin C nivåer är också associerat med diabetes, kardiovaskulär sjukdom och ökad dödlighet hos äldre män. Genom att cystatin C nivån har en lägre dag till dag variabilitet än t.ex. IL-6 så borde det vara lättare att använda dessa resultat i rutinsjukvården. Det gör att jag tror att vi kommer att se en ökad användning av cystatin C inte bara som GFR markör utan även som riskmarkör.

Referenser

1. Larsson, A. Malm, J., Grubb, A. and Hansson, L.O. (2004) Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 64, 25-30.
2. Jernberg, T., Lindahl, B., James, S., Larsson, A., Hansson, L-O. and Wallentin, L. Cystatin C: A novel predictor of outcome in suspected or confirmed non ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*, accepted.

Doktorgrader

Ansvarlig: *Palle Wang (pwang@vs.vejleamt.dk)*

Glycerol kinase deficiency – Clinical, biochemical and genetic aspects

Av Christina Hellerud, MD, Institutionen för laboratoriemedicin, Avdelningen för Klinisk Kemi och Transfusionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Christina.Hellerud@clinchem.gu.se



Glycerolkinasbrist (GKD, MIM 307030) är en X-bunden recessiv rubbning i glycerolmetabolismen som kan förekomma isolerad eller tillsammans med hormonrubbningar orsakade av att binjurebarken saknas och/eller muskeldysfunktion av Duchennetyp. I det senare fallet är orsaken en deletion av flera gener belägna på X-kromosomens korta arm, s.k. Xp21 deletionsyndrom eller komplex glycerolkinasbrist. Vid isolerad glycerolkinasbrist är det en mutation enbart i genen för glycerolkinas. Hormonbristen hos pojkar med den komplexa formen leder till svåra symptom med lågt blodsocker och saltförluster tidigt i livet. Behandling med hormoner fungerar bra. Pojkar med isolerad glycerolkinasbrist får symptom som vid lågt blodsocker vid lindriga infektioner och efter fysisk aktivitet. Blodsockerkoncentrationen behöver inte vara låg vid dessa episoder, mycket karaktäristiskt är den mycket höga halten av ketonkroppar i serum. Klinisk erfarenhet visar att diskrepansen mellan symptom och bakomliggande orsak är av diagnostiskt värde. Individer med glycerolkinasbrist har en glycerolkoncentration mellan 2 och 8 mmol/l i plasma och utsöndrar all glycerol från lipolys av fett via urinen, ~100-300 mmol/24 h eller ~10-30 g glycerol/24 h. De flesta triglyceridmetoder som används vid kliniskt kemiska laboratorier mäter mängden glycerol efter hydrolys av triglyceriderna där den höga halten av fritt glycerol hos individer med glycerolkinasbrist ger ett rapporterat falskt förhöjt triglyceridvärde. Vuxna individer med glycerolkinasbrist har inte uppvisat hypoglykemiska

episoder. De har kommit till diagnos efter långvarig behandling med lipidsänkande medel. Det är viktigt att uppmärksamma denna felkälla.

I början av åttitalet beskrevs den först pojken med symptom från glycerolkinasbrist och jag har följt honom och en annan pojke med likande problematik till vuxen ålder. Kontrollerade faste- och arbetsbelastningar utfördes både när de var barn och i vuxen ålder. Dessa visar att glycerols betydelse som precursor till kroppens egen glukosproduktion är mycket större hos barn än vuxna vilket förklarar att hypoglykemiska symptom uppkommer hos barnen. Glukos är hjärnans huvudsakliga substrat och först efter ca tre dagars svält utgör ketonkroppar en väsentlig del av energisubstraten i hjärnan. Glukosbehovet i hjärnan hos ett barn i förskoleåldern, ~100 g/24 h, är lika högt som hos den vuxne eftersom hjärnan hos 5-åringen har samma vikt som hos den vuxne individen. Leverns totala glukosproduktion är mer än dubbelt så stor som hjärnans behov hos vuxne medan den hos barn ligger i samma nivå som förbrukningen. Under svält är glycerol troligen kroppens viktigaste källa för nysyntes av glukos. Individer med glycerolkinasbrist utsöndrar efter 48 h svält ~50 g glycerol per dygn vilket motsvarar en nysyntes av ~50 g glukos. Individer med glycerolkinasbrist måste ersätta detta med glukos från andra källor.

Vid fysisk aktivitet ökar lipolysen och efter avslutad aktivitet finns en hög halt av fria fettsyror som ska reesterifieras. Behovet av glycerol 3-fosfat för triglyceridsyntes i fettväv kommer från glukos hos alla individer, men hos individer med glycerolkinasbrist finns enbart glukoset som möjlig precursor.

Det ökade behovet av glukos efter fysisk aktivitet hos dessa individer förklarar de hypoglykemiska symptom. Kost med potatis ger en högre insulinfrisättning än samma måltid med ris och har visat sig leda till hypoglykemiska symptom hos barn med glycerolkinasbrist. Med enkla åtgärder som frekventa kolhydratrika måltider, kolhydrater med lågt glykemiskt index, mat eller glukos så snart tecken på hypoglykemiska symptom uppträder, extra mat eller sockertabletter före och efter fysisk aktivitet, är prognosen för barn med glycerolkinasbrist god.

Vi har utvecklat metoder för att identifiera individer med komplex eller isolerad glycerolkinasbrist samt en specifik mRNA analys för att identifiera mutationen hos individer med den isolerade formen. Under

arbetet har vi identifierat tretton nya mutationer, visat deras troliga inverkan på proteinet med databaserad molekylmodelleringsteknik och dataanalys av områden i arvsmassan som har betydelse för sammanfogningen av mRNA.

Det är viktigt att identifiera individer med glycerolkinasbrist för att förhindra att barn riskerar att drabbas av episoder med hypoglykemiska symptom som kan leda till medvetslöshet. Våra studier visar att man inte säkert kan skilja ut bärare av anlaget genom analys av glycerolnivåerna i plasma eller urin, eller av aktivitet av enzymet, utan att en analys av förekomst av mutationen i familjen är den enda säkra tekniken.



Stenar i vattnet. Foto: Henrik Alfthan

FreeStyle glukose

Av Grete Monsen, SKUP (grete.monsen@isf.uib.no)



Sammendrag av en brukerutprøving i regi av SKUP

Rapport SKUP/2002/21

Bakgrunn for utprøvingen

FreeStyle er en biosensor beregnet til egenmåling av blodsukker. Apparatet er produsert av TheraSense Inc., og Disetronic var forhandler i Europa da utprøvingen ble utført. Det trengs 0,3 µl blod til måling på FreeStyle. Prøvetakingen kan derfor også gjøres andre steder enn på finger (alternate site testing, AST). Apparatet slås på når teststrimmel settes inn i apparatet, og målingen starter automatisk når blodet suges inn i strimmelen. Svaret foreligger etter ca. 15 sekunder, avhengig av glukosekonsentrasjon og temperatur. FreeStyle har kapasitet til å lagre de siste 250 resultatene.

Formål med utprøvingen

- undersøke presisjonen på FreeStyle under standardiserte forsøksbetingelser og blant ca. 100 diabetikere (brukerundersøkelse)
- undersøke målingenes nøyaktighet (total målefeil) ved å sammenligne med en etablert glukosemetode, både under standardiserte forsøksbetingelser og blant ca. 100 diabetikere
- undersøke om prøvenes hematokrit påvirker målingene
- undersøke lot-variasjon på teststrimler
- evaluere effekt av opplæring
- evaluere FreeStyle med hensyn på brukervennlighet
- evaluere brukerveiledningen som hører til FreeStyle

Metode

Det deltok 93 diabetikere i utprøvingen. Under standardiserte forsøksbetingelser ble innen-serie presisjon bestemt ved hjelp av prøver tatt på underarm, analysert i duplikat (to stikk). Presisjonen ble også bestemt ved at diabetikerne tok prøver på seg selv på tilsvarende måte.

Målingenes riktighet ble bestemt ved sammenligning med en heksokinasemetode for glukose målt i plasma, analysert på instrumentet Cobas Fara fra Roche med reagenser fra ABX Diagnostics. Under standardiserte forsøksbetingelser ble sammenligningen gjort med prøver både fra finger og fra underarm. Diabetikernes egenmålinger (i hovedsak prøver tatt på underarm) ble også sammenlignet med heksokinasemetoden. Utprøvingen ble utført med tre ulike lotnumre av teststrimler. Det ble tatt veneprobe til hematokrit av alle diabetikerne.

Evaluerings av brukervennlighet og brukerveiledning ble utført ved hjelp av et spørreskjema som hver diabetiker skulle besvare etter utprøvingen.

Resultat

Presisjonen for glukosemålinger på FreeStyle med prøver tatt på underarm under standardiserte forsøksbetingelser er akseptabel, med en CV mellom 5 % og 6 %. Resultatet er helt i nærheten av kvalitetskravet fra American Diabetes Association (ADA). Diabetikernes målinger har en upresisitet i overkant av kvalitetskravet, med CV mellom 5 % og 8 %. Opplæringen av diabetikerne var ikke utslagsgivende for presisjonen, men ser ut til å ha hatt effekt på valg av stikkested. Diabetikerne som fikk opplæring benyttet seg i større grad av AST enn de som ikke fikk opplæring. I gruppen uten opplæring var det en del diabetikere som ikke hadde lagt inn kalibreringskode for den aktuelle lot av strimler. Dette kan påvirke målingenes riktighet. Under standardiserte forsøksbetingelser er kvalitetskravet på 20 % for den totale målefeil (bias + upresisitet) som stilles i ISO/DIS 15197 (*nå ISI/FDIS 15197*) oppnådd for måling i prøver tatt i finger. Vel 80 % av disse målingene ligger også innenfor det optimale kravet på 10 % fra ADA. En lot av teststrimler (lot nr.126213) gir signifikant lavere verdier enn to andre lot, men forskjellene mellom de tre lot er ikke uakseptabelt store. Det er ikke påvist at hematokritverdier mellom 35 og 50 påvirker glukosemålingene på FreeStyle.

Glukosemålinger i prøver fra finger og arm viser ikke helt samsvarende verdier. For glukosekonsentrasjoner under 6 mmol/l gir underarmsprøvene høyere verdier enn prøver tatt i finger, og for verdier over 10 mmol/l gir underarmsprøvene lavere resultat enn prøver fra finger. Forskjellene mellom prøver tatt i finger og på underarm kan for enkelte målinger utgjøre mellom 4 og 6 mmol/l. Dette funnet er ikke overraskende, i det nyere forskning og publikasjoner angående AST viser samme resultat. Det er prøver tatt i finger som samsvarer best med den etablerte glukosemetoden. Fordi glukosemålingene i prøver fra underarm avviker fra målinger i prøver fra finger, oppfyller resultatene fra underarm ikke de gitte kvalitetsmål for totalfeil, verken kravet fra ADA eller ISO. Dette gjelder både diabetikernes egenmålinger og målinger under standardiserte forsøksbetingelser.

Evaluerer av brukervennlighet og brukerveiledning

FreeStyle er brukervennlig og apparatet er robust i bruk. De fleste diabetikerne som deltok i utprøvingen syntes at FreeStyle var lett å betjene, og de mestret teknikken med prøvetaking på underarm bra. $\frac{3}{4}$ av diabetikerne mente at det var mindre smerte forbundet med prøvetaking til FreeStyle sammenlignet med det de er vant til. Fordeler som ble trukket fram er lite prøvevolum, muligheten for ulike stikksteder og mindre smerte ved prøvetakingen. Den "brukervennlige"

prøvetakingen har for noen av diabetikerne resultert i at det kunne være vanskelig å få nok blod.

Brukerveiledningen som hører til FreeStyle oppfattes i hovedsak som god, men den har også et forbedringspotensiale, spesielt med hensyn til forklaring av de forskjellige feilmeldingene og koding av apparatet.

Konklusjon

FreeStyle er godt egnet til egenmåling av blodsukker når prøvene tas i finger. Avviket fra riktig blodsukkerverdi er akseptabelt og oppfyller kvalitetskravet i ISO/DIS 15197.

For prøver tatt på underarm ligger presisjonen i nærheten av gitte kvalitetsmål, men en del av resultatene samsvarer ikke godt nok med målinger gjort i prøver fra finger. Som en følge av dette, oppfyller målingene i prøver tatt på underarm ikke kvalitetskravet i ISO/DIS 15197.

Forskjellen mellom målinger gjort i prøver fra finger og underarm opptrer hyppigst ved lave og høye glukosekonsentrasjoner. Det er behov for detaljerte retningslinjer for AST, med enkle og lettfattelige beskrivelser av de situasjoner der prøvetaking på andre steder enn finger ikke kan anbefales.

Tilleggsopplysninger fra SKUP

Den fullstendige rapporten fra utprøvingen finnes på SKUPs hjemmesider på nettet under www.skup.no



Vågor från båten. Foto: Henrik Alfthan



IT-løsning for medisinske laboratorier.

“Våre system passer i enhver sammenheng”

SafirLIS TM
CLINICAL SYSTEMS

Klinisk kjemi, Mikrobiologi, Patologi/Cytologi

PROFDOC

LAB

Profdoc Danmark A/S
Hejrevej 43
2400 København NV
Telefon: +45 7080 8216
Faks: +45 3819 1255

Profdoc Norge AS
Postboks 163
1325 Lysaker
Telefon: +47 21 93 63 00
Faks: +47 21 93 63 01

Profdoc Lab AB
Borganäs v. 34
784 33 Borlänge
Telefon: +46 243 21 76 00
Fax: +46 243 21 76 01

Debat

Ansvarlig: Tor-Arne Hagve (tor-arne.hagve@rikshospitalet.no)

Molekylärbiologiska tester. Räcker ett analysresultat för en livslång diagnos?

Anders Larsson, Klinisk Kemi och Farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

De flesta kliniskt kemiska analyser utförs på upprepade prover från en patient och används för att följa ett sjukdomsförlopp. Den kliniska tolkningen av molekylärbiologiska tester skiljer sig från våra vanliga analyser då resultatet i princip gäller för resten av patientens liv och resulterar i en livslång diagnos/behandling. Vi vet att även om det är ovanligt så förekommer felaktiga analysresultat och provförväxlingar. Är det då acceptabelt att ställa en livslång diagnos på ett enda analysresultat utan någon annan form av bekräftelse? Frågan väcktes i samband med Equalis första utskick av kvalitetssäkringsmaterial för DNA analyser. Utskicket innehöll flera olika molekylärbiologiska tester och när man gick igenom de inrapporterade resultaten fann man två felaktiga resultat. Vid förnyad analys av de laboratorier som rapporterat felaktiga analysresultat erhöles korrekt analysresultat. Senare utskick har också gett korrekta resultat.

Rapportering av externa kvalitetssäkringsmaterial skiljer sig från laboratorernas sedvanliga rapporteringsrutiner vilket kan förklara de avvikande analysresultaten. Man kan dock inte utesluta att det i något av fallen kunde bero på analysproblem som skulle kunnat medföra felaktiga resultat även för patientprover. Problemet med felaktiga provresultat gäller framförallt de molekylärbiologiska riskmarkörerna då den kliniska bilden ofta inte kan användas som bekräftelse på laboratorieresultatet.

För att minimera riskerna för felaktiga tolkningar av provresultat är det viktigt att vi ser över hur vi rapporterar resultaten av molekylärbiologiska tester och att vi försöker ha samma svarsalternativ inom varje land/inom Norden. Kan vi lita på att avdelningar och mottagningar alltid kan tolka resultat av typ homozygot/heterozygot? Jag är ännu mer

tvetsam till hur bekanta de är med svarsalternativ som *,** o.s.v. Tillsammans med Equalis och den svenska expertgruppen för protein och DNA analyser arbetar man i Sverige med att samordna svarsrapporteringen och informationsmaterialet för de olika molekylärbiologiska analyserna. Det är ett viktigt arbete för att undvika att man drar felaktiga slutsatser utifrån ett rapporterat analysresultat. En norsk studie visade att det var mycket stora skillnader mellan hur olika husläkare bedömde sänkareultat (1). Om det finns så stora skillnader för en väletablerad analyt som sänka så kommer tolkningen av molekylärbiologiska tester säkert också att variera.

Sammanfattning: Mer arbete bör läggas på att få resultaten från de molekylärbiologiska analyserna att bli så tydliga som möjligt för personer som ej är experter på molekylärbiologisk nomenklatur. Jag anser också att man bör ha minst två analysresultat från olika provtagningstillfällen i de fall där den kliniska bilden inte klart bekräftar resultatet av ett molekylärbiologiskt test.

1. Thue G, Sandberg S, Fugelli P. The erythrocyte sedimentation ratio in general practice: clinical assessment based on case histories. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54: 291-300.

All in one

... when you choose Radiometer

Today, Radiometer's wide range of equipment for measuring blood gas, metabolites, electrolytes, oximetry and haematology parameters reflects more than 45 years of experience in developing and producing medicotechnical instruments.

Among other things, our state-of-the art technology is expressed in

- **a unique analytical quality**, the analyzers securing that no interfering substances or contamination influence the results
- **a flexible configuration** of the analyzers in order to meet individual needs. Besides heparinised whole blood, other fluids such as dialyzate and cerebrospinal fluids may be used for measurements
- **easy operation** as you are guided through the procedures in your own language via the color touch screen

We are dedicated to ensuring reliability, accuracy and trustworthiness. "All in one" thus both applies to our products and to Radiometer's services in general as supplier of innovation, training, and support.

Let us help you set the standard - contact us for more information.



Denmark

Radiometer Danmark A/S
Valhøjs Allé 176
DK-2610 Rødovre
Tel: +45 38 27 28 29
Fax: +45 38 27 27 12
www.radiometerdanmark.dk

Norway

Bergman Diagnostika AS
P.O. Box 403
N-2001 Lillestrøm
Tel: +47 63 83 57 50
Fax: +47 63 83 57 40
www.bergmandiag.no

Sweden

TRIOLAB AB
Box 2109
SE-431 02 Mölndal
Tel: +46 31 81 72 00
Fax: +46 31 81 72 28
www.triolab.se

Finland

Triolab Oy
Lemminkäisenkatu 20
FIN-20520 TURKU
Tel: +358 201 226 600
Fax: +358 201 226 601
www.triolab.fi

pH pCO₂ pO₂ ctHb sO₂ FCOHb FO₂Hb FMetHb FHHb FHbF cK⁺ cNa⁺ cCa²⁺ cCl⁻ cGlu cLac ctBil



När du lämnat mikroskopet

AUTOMATED DIGITAL CELL MORPHOLOGY

- *Automatiserad cellokalisering och förklassificering*
- *Spårbarhet – arkivering av resultat och cellbilder*
 - *Nätverksaccess till insamlad information*

► Snabbare rutinarbete

– mer tid för svåra analyser.

Arbetet med differentialräkning av blodkroppar har helt förändrats. Traditionellt har det varit ett manuellt mikroskoparbete som kräver absolut ostördhet. Nu kan det göras som en i stort sett automatiserad process – idealiskt för laboratoriets ständigt växlande arbetssituation.

► **Skillnaden heter DiffMaster™** – ett system för avancerad digital bildanalys av vita blodkroppar och röd morfologi – direkt på datorskärmen. DiffMaster är idag i bruk på ett flertal sjukhus i Europa.

För laboratorier med stora provvolymmer lanserar vi nu CellaVision™ DM96 – ett system med automatiserad provhantering och förkortad analysid.

► Vill ni också förenkla ert arbete?

Kontakta försäljningschef Lars Juliusson på telefon 046-286 44 12 för en demonstration.



Redaktionskomiteen for Klinisk Biokemi i Norden:

Hovedredaktør: Palle Wang · Tryk: Clausen Offset

Danmark	Overlæge Palle Wang Klinisk Biokemisk Afdeling Vejle Sygehus DK-7100 Vejle Telefon: +45 7940 6501 Telefax: +45 7940 6871 E-post: pwang@vs.vejleamt.dk	Norge	Overlege Tor-Arne Hagve Klinisk-kjemisk afdeling Rikshospitalet N-0027 Oslo Telefon: +47 2307 1071 Telefax: +47 2307 1080 E-post: tor-arne.hagve@rikshospitalet.no	Island	Avdelingsläkare Ingunn Torsteinsdóttir Department of Clinical Biochemistry Landspítali - University Hospital Hringbraut IS-101 Reykjavik Telefon: 354 543 5033 Telefax: 354 543 5539 E-post: ingunnth@landspitali.is
Danmark	Overlæge Ulrik Gerdes Klinisk Biokemisk Afdeling Århus Amtssygehus 8000 Århus C Telefon: +45 8949 7307 Telefax: +45 8949 7303 E-post: gerdes@aas.auh.dk	Sverige	Överläkare Anders Larsson Avdelningen för klinisk kemi Akademiska sjukhuset S-751 85 Uppsala Telefon: +46 18 6114271 Telefax: +46 1855 2562 E-post: anders.larsson@akademiska.se	NFKK	Docent Per Simonsson Klinisk kemi Universitetssjukhuset MAS 205 02 Malmö Telefon: +46 4033 1459 E-post: per.simonsson@klkemi.mas.lu.se
Finland	Sjukhuskemist Henrik Alfthan Helsingfors Universitetscentral sjukhus HUCS Laboratoriediagnostik Kvinnokliniken Haartmangsgatan 2 FIN-00290 Helsingfors Telefon: +358-9-471 61457 Telefax: +268-9-4717 4806 E-post: henrik.alfthan@hus.fi				

Se også KBN's hjemmeside: www.kkno.org

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i like arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskapelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJLCI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Biokemi i Norden, og står bak arrangement av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styre består av Per Simonsson (leder), Jørgen Hjelm Poulsen (Århus), Holger Jon Møller (Århus), Päivi Laitinen (Oulu), Jarkko Ihalainen (Helsinki), Leifur Franzson (Reykjavik), Ingunn Thorsteinsdóttir (Reykjavik), Bjørn Bolann (Bergen), Kristian Bjerve (Trondheim), Per Simonsson (Malmö), Kerstin G. Andersson (Malmö).

Til manuskriptforfattere

Bidrag til Klinisk Biokemi i Norden sendes i to eksemplarer samt en elektronisk versjon (E-mail eller på diskette) til den nasjonale redaktøren som er angitt ovenfor. Formen på manuskriptet skal være som beskrevet i Vancouver-aftalen (<http://www.etikkom.no/NEM/REK/vancouver.htm>). Meddelelser og korte innlegg skrives fortløpende, mens lengre artikler med fordel bør inndeles i avsnitt med en kort overskrift. Tabeller skrives på eget ark sammen med en tekst som gjør tabellen selvforklarende.

Figurer skal være av teknisk god kvalitet med tekst og symboler store nok til at figuren tåler forminskning. Til hver figur skal det finnes en forklarende tekst. Tabeller og figurer kan også med fordel sendes i elektronisk form.

Litteraturhenvisninger nummereres i den rekkefølge de angis i manuskript-teksten og skrives som i følgende eksempel (Vancouver-stil):

Sandberg S, Christensen NB, Thue G, Lund PK. Performance of dry-chemistry instruments in primary health-care. Scand J Clin Lab Invest 1989; 49: 483-8

Det faglige innhold i de innsendte manuskripter vil ikke bli vurdert med referee-system. Redaksjonskomiteen vurderer imidlertid alle manuskripter innholdsmessig og redaksjonelt og foreslår eventuelle endringer.

Third Generation Allergen-Specific IgE



3gAllergy™

**Automation and consolidation,
advantages without compromise**



DPC Scandinavia

A company on the move

DPC

Sweden

+46 31 86 64 00
dpcmoelndal@dpc.se

Denmark

+45 70 20 01 45
info@dpcweb.dk

Norway

+47 32 24 32 24
general@dpc.no

Finland

+358 9 3434 960
info@dpconline.fi

Estonia

+372 606 27 50
info@dpc.ee

Latvia

+371 7 840 255
info@dpc.lv

Lithuania

+370 52 343 665
info@dpc.lt