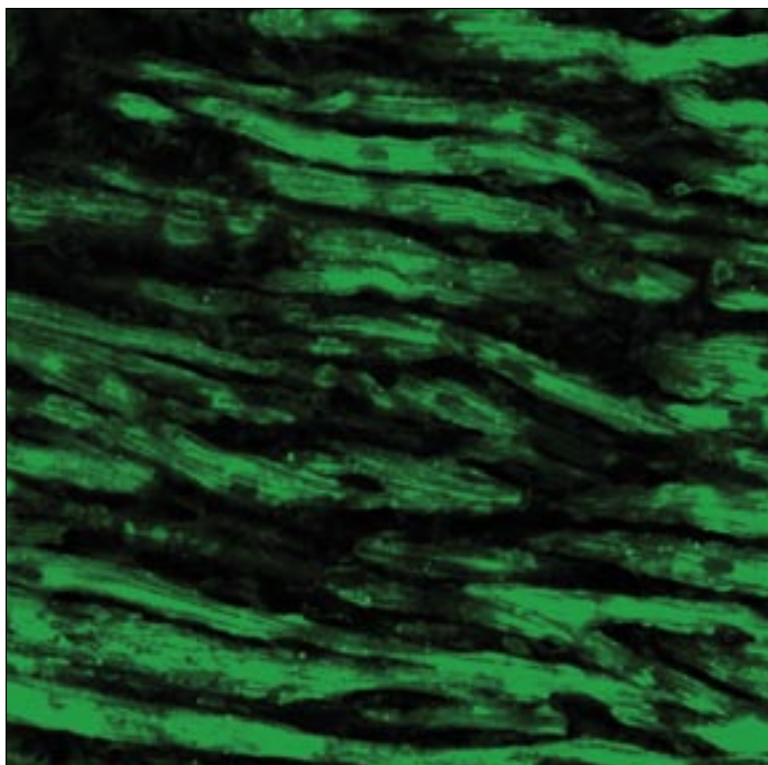
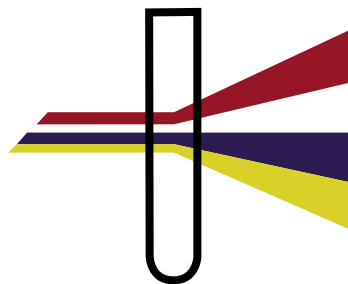


Klinisk Biokemi i Norden



Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Nr. 1, vol. 17, 2005

Hur jobbar vi i dag?	6
<i>Henrik Alftan</i>	
Nytt från NFKK.	7
<i>Per Simonsson</i>	
Hjertets egne hormoner.	8
<i>Jens Peter Gøtze</i>	
BNP or not BNP – what are the questions?	12
<i>Eythor Björnsson</i>	
Om referensintervallsgränser och beslutsgränser för TSH i serum EQUALIS expertgrupp för endokrinologi.	16
Akkreditering og kvalitet	28
<i>Ulrik Gerdes og Linda Hilsted</i>	
SKUP: Ascensia Contour Glucose	35
<i>Grete Monsen</i>	
Doktorgrader: An Ontology on Property for physical, chemical and biological systems.	37
<i>René Dybkær</i>	
Doktorgrader: A New method for Partitioning Biochemical Reference Data into Subgroups.	38
<i>Ari Lahti</i>	
Ny styrelse for Förening för Klinisk kemi i Finland	42

Forsiden: ProBNP i humane hjerteceller.

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

The Perfect Blend Of Chemistry And Productivity.



Introducing UniCel® DxS Synchron® Clinical Systems.

Capacity, performance, simplicity. As never before, they all come together in Beckman Coulter's new generation of analysers: the UniCel® DxS 600 and 800 systems.

The capacity of UniCel systems takes your lab to a higher level, with 65 or 70 on-board, random-access reagents, covering a broad

menu of more than 100 tests. You also get exceptional throughput of 1440 tests per hour on the DxS 800 and 990 tests per hour on the DxS 600—ample capacity to meet your needs.

When it comes to performance, the DxS 800 delivers 11 critical care tests in

a blazing 42 seconds, giving real meaning to the word "stat." What's more, UniCel systems use next-generation technology to maximize

reliability—delivering performance that, for practical purposes, is almost non-stop.

And few systems are simpler to operate. UniCel systems have automated procedures and on-board action logs to take maintenance demands to a new low. The enhanced touch screen interface provides built-in troubleshooting. Plus, only Beckman Coulter offers closed-tube sampling on its chemistry systems—making it easier than ever to improve your lab's productivity and safety.

The growing UniCel family offers a system for every laboratory. To find out which one blends best with your chemistry, call Beckman Coulter today, or visit beckmancoulter.com.



Closed-tube sampling means enhanced safety and productivity.



UniCel DxS systems offer 65 or 70 on-board, random-access reagents.



SIMPLIFY • AUTOMATE • INNOVATE

Rapid cycle time and high throughput for advanced productivity—it's what you can rely on with Bayer.

Our ADVIA[®] chemistry workstation consolidation provides greater efficiency. You get unmatched productivity and uncompromised speed and accuracy for any size lab or integrated delivery network.



Our family of chemistry systems offers maximum uptime. Maximum consistency. Microvolume technology. And extensive menus. The result? True walkaway productivity and consistent answers—a powerful combination.

**Rapid results. Practical reliability.
That's innovation in the real world,
only from Bayer HealthCare.**

EXPANSIVE MENU

- GENERAL CHEMISTRY
- SPECIAL CHEMISTRY
- SPECIFIC PROTEINS
- THERAPEUTIC DRUG MONITORING
- DRUGS OF ABUSE/ TOXICOLOGY
- OPEN CHANNEL APPLICATIONS



ADVIA[®] Automation Systems



Bayer HealthCare
Diagnostics Division

www.bayerdiag.com

True consolidation doesn't come easily. Unless it's from Bayer.

With a comprehensive menu of disease state panels from specialty to routine, you can run precisely what you need, when you need it, efficiently and without interruption.



We have the one immunoassay solution with a proven reputation for optimal handling of your lab's workload. All the answers are on one system, providing complete reliability for your lab, physicians and patients.

Expansive choices. Practical consolidation.
That's innovation in the real world,
only from Bayer HealthCare.

FULL DISEASE STATE ASSAY MENU

- ALLERGY
- ANEMIA
- AUTOIMMUNE*
- CARDIOVASCULAR
- CONGENITAL DISEASES
- FERTILITY
- INFECTIOUS DISEASE
- METABOLIC FUNCTION
- ONCOLOGY
- THERAPEUTIC DRUGS
- THYROID



ADVIA® Immunoassay Systems



Bayer HealthCare
Diagnostics Division

www.bayerdiag.com

Hur jobbar vi i dag?



Inte allt för länge sedan arbetade vi i laboratoriet mycket olikt det vi gör i dag. Ord och begrepp som ackreditering, centralisering, automatisering och kostnadseffektivitet var någonting få hade hört talas om 25 år sedan. I dag verkar det tidvis som om det mesta kretsar kring dessa termer!

De flesta analysmetoderna grundade sig helt på gediget handarbete, var manuella och krävde många olika arbetssteg. Analyserna tog lång tid i anspråk och var relativt okända.

Inom immunkemin fick Yalows, Bersons och Wides revolutionerande metodprinciper snabbt fotfäste både inom forskningen och rutinen och de första kompetitiva RIA-metoderna togs i bruk. Man renade analyterna och producerade antiserum. Därefter joderades eller tritierades tracern, utspädningsserier av tracer, antiserum och analyt framställdes och metoden optimerades. Slutresultatet var en analysmetod, som var 20-50 gånger snabbare och känsligare än den förra generationens in vivo bestämningsmetoder. Snart märkte man dock också att det var knepigt, om inte omöjligt, att bibehålla kvaliteten och nivån från en reagensserie till den följande. Problemen låg i varierande nivå i de olika reagensserierna, reagensernas korta användningstid och i arbetsdryga och tidskrävande processer att framställa reagenserna.

Med tiden började analysmetoderna bli produkter, kits. I dem fanns alla de behövliga reagenserna "fem före färdiga". Samtidigt utvecklades nya metodprinciper och speciellt inom forskningen med nya märkesämnen gjorde man stora framsteg. Inkubationstiderna förkortades inte nämnvärt men däremot förbättrades metodernas känslighet 100-300 gånger.

En oundviklig utveckling under senare hälft av 1980-talet var strävan efter högre effektivitet - de

automatiska analysatorerna gjorde sitt intåg. Då en laboratorietekniker tidigare utförde 50 analyser per dag manuellt kommer man i dag lätt upp till 10-100 gånger högre siffror med automaterna. Man hade också lyckats avsevärt förbättra kvaliteten mellan de olika reagensserierna, brukstiden för de olika komponenterna var relativt långa och metoderna känsliga.

Efter all denna utveckling finns det dock än i dagens läge problem, de har bara bytt skepnad. Kortisol kan man inte tillförlitligt mäta i urin med immunkemiska metoder. Analyserna, vilka går under rubriken "intakt PTH", behöver inte nödvändigtvis mäta intakt PTH. För många steroidmetoder är korrelationen mellan många analysators resultat lika bra som mellan utlottade resultat och makroprolaktinemi är problematisk i alla prolaktinmetoder.

Här avvägs den kliniska kemistens kunskap, vaksamhet, erfarenhet och kvaliteten på fortbildningen. Hans uppgifter skall i första hand gå ut på att hitta felen och rätta till dem samt att söka efter nya lösningar till problemen. Det här gör han i samarbete med klinikerna och de sakkunniga i läkemedelsföretagen. Patentlösningar på problemen är sällsynta men redan t.ex. kännedom om vad metoderna mäter eller inte mäter, är synnerligen viktig information. Om vi alltför mycket litar på färdiga koncept utan att själv vara kritiska, kan vi snabbt glida in i en situation där analysresultaten inte mera återspeglar patientens kliniska bild. Och då blir vi kanske tvungna att återvända till den tidsåldern, där de tillförlitliga bestämningsmetoderna tillverkades av oss själva.

Henrik Alfthan

Nytt från NFKK



Nu är det dags för det årliga styrelsemötet med NFKK. Aktuella spörsmål måste upp på agendan och det finns flera intressanta, om än inte revolutionerande, punkter för oss att ta upp.

Tidskrifterna

De två tidskrifter som NFKK är associerad med (Klinisk Biokemi i Norden och SJCLI) lever och har hälsan, även om jakten på manus är alla redaktörers vardag. SJCLI har tidigare getts gratis till många nordiska kliniska kemister men en mindre summa tas nu ut för att få ett eget ex att läsa. Den mer vardagsnära publikationen KBN sköts med den äran av Palle Wang och NFKK ser det som viktigt att vi har denna kanal i Norden. Men det gäller att den fylls med intressant material. Dra dig därför inte att sammanfatta synpunkter, praktiska framgångar (och misslyckanden), doktorsavhandlingar eller rapporter från forskningsfronten!

Referensintervall och biobank

Referensintervall har blivit en NFKK-specialitet. Ett upprepat önskemål är att revidera våra ofta dåligt dokumenterade barnreferensintervall. Nete Homung kommer till mötet för att lägga fram sina idéer om hur vi kan göra. Det skall bli spännande. Ett första arbetsgruppsmöte är planerat till juni och det finns intresserade kollegor från de olika nordiska länderna. En viktig aspekt blir att koppla detta arbete till liknande projekt som rullar igång ute i stora världen. Vi skall inte återupptäcka hjulet.

NOBIDA är en guldgruva för framtida referensintervall. Den står redo att skördas. Än så länge har det inte blivit så många ansökningar men jag hoppas att materialet skall brukas mer. Det arbete som gjorts har gällt de analytiskt enklare analyterna. Många återstår, inte minst inom immunkemin. Mer om detta finns det på NORIPs hemsida!

Diskussionsforum

Diskussionsforum har sköts bra av Anders Kallner. Leifur Franzson och Jörgen Hjelm Poulsen har

tidigare fört fram idéer om att utveckla detta ytterligare. De kommer att redogöra för sina visioner för ett nordiskt diskussionsforum inom klinisk kemi.

NORDFOND ger anslag

NORDFOND kommer också i år att utlysa anslag som kan sökas för nordiska projekt. Cirka 100 000 danska kronor ges och sista ansökningstillfället brukar vara 1 juli. För att vara berättigad till denna fonds medel måste man driva ett samarbete mellan minst två nordiska länder. Sådana projekt finns det säkert gott om, så passa på att söka. Mer information kommer!

Ekonomi

Ekonomi är god inom NFKK men de ekonomiska rutinerna komplicerade. Det beror på att ordförandeskap cirkulerar. Nu skall vi försöka samla ekonomin i Danmark för att göra systemet enklare.

Kongresser 2006

Kongresser initieras och stöds av NFKK. Nästa nordiska kongress är i Köpenhamn sommaren 2006. Därtill kommer det nordiska koagulationsmötet att hållas samma år på andra sidan Öresund, i Malmö.

Underläkarkurs till havs

I många år har försök gjorts att skapa nordiska kurser för läkare under utbildning. Resultatet har varit magert. Men 25 – 28 augusti planeras en kurs i praktisk kommunikation ombord den fina gamla segelskutan Helene, med hemmahamn Ystad. Mer om denna skönhet kan ses på www.ts-helene.webb.se. En nordisk tur till dansk hamn på Bornholm planeras. Det blir en god möjlighet att lära något matnyttigt för arbetet på lab och i kontakt med kliniken. Det blir också en fin möjlighet att lära känna andra kollegor från andra nordiska länder. Elvar Teodorsson har lovat att assistera undertecknad som lärare. För att inte riskera vår alltid kritiska rekryteringssituation kan jag lugna alla nordiska biokemister att professionell besättning kommer att se till att alla matroserna välbehållna återbördas till fast mark!

Per Simonsson

Hjertets egne hormoner

Jens Peter Gøtze, Klinisk biokemisk afdeling, Rigshospitalet, København

E-post: jpg@dadlnet.dk



Det er let at spå. Især om fortiden. Når man læser de tidlige arbejder indenfor eget interessefelt, kan man få det indtryk, at folk på udkig efter grønlangkål i virkeligheden trampede rundt i spinaten. Sådan er det i hvert tilfælde med det endokrine hjerte. Men lægger man sin bagklogskab

til side, er det både fascinerende og til tider fremsynet læsning.

Et godt eksempel på visionære tanker er nedfældet i en ydmyg editorial fra 1964, hvor Eugene Braunwald fremsatte en hypotese om hjertet som et endokrint organ (1). Dengang var Dr. Braunwald en ung mand med "kun" 150 arbejder i porteføljen. Hans spekulationer tog udgangspunkt i den tids fysiologiske forsøg, hvor venøst hjerteblod fra et isoleret, stimuleret hjerte syntes at indeholde substans(er), som kunne påvirke et andet isoleret hjerte. Hjertefolket var dog meget fikseret på, at hjertet måtte frigive noradrenalin, som bedst kunne forklare de observerede effekter. Men hjertet som endokrint organ blev ikke en fortsat historie om noradrenalin. Derimod viste et andet "gammeldags" forsøg, at ekstrakter af hjertevæv indeholdt en natriuretisk substans (2). Substansen blev logisk døbt atrial natriuretisk faktor (ANF), og da denne faktor viste sig at være et peptid, blev F'et elegant udskiftet med et P (ANP). Opdageren, Adolfo deBold, fastholder sjovt nok stadig sin særlige ret til at bruge det oprindelige F-navn: Selv IUPAC koder og anden biokemisk kvalitet preller ganske af på opdageren selv. Et strukturelt beslægtet peptid blev senere identificeret i grisehjerne og givet navnet brain natriuretisk peptid (BNP). Men udenfor det centrale nervesystem er BNP primært udtrykt i hjertet, og mange vælger i dag at skrive BNP som B-type natriuretisk peptid. Således blev det fastslået, at hjertet frigiver 2 natriuretiske hormoner.

At ens hjerte kan få en til at tisse førte dog ikke til den senere enorme lægevidenskabelige interesse

for peptiderne. Derimod øges frisættelsen af ANP og BNP til blodbanen drastisk ved sygdommen hjertesvigt. Og det kunne virkelig bruges til diagnostik! Stadig i dag er der en intens forskningsaktivitet hvad angår måling af natriuretiske peptider og deres forstadier i plasma, og der udkommer næsten dagligt nye arbejder med peptiderne i alle mulige sammenhænge. Det er endda forventeligt, at hjertepeptider snart vil blive de hyppigst målte peptider i hverdagens rutinediagnostik. Overordnet bekræfter mange nye arbejder såmænd den originale observation: nemlig at plasmakoncentrationen stiger som funktion af sværhedsgraden af hjertesvigt (3).

I dag er det mest moderne at interessere sig for BNP og dets forstadier, hvilket ikke mindst skyldes fremkomsten af automatiserede (og patenterede) målemetoder. Menneskets BNP-gen koder for et 108 aminosyrer langt peptid, proBNP, som under normale forhold overvejende er udtrykt i atriets myocytter (Fig. 1). Men ved forskellige typer påvirkning af ventriklerne (stræk, andre hormoner, inflammation, hypoksi) øges den ventrikulære ekspresion. Således flytter hovedkilden fra de små atrier til de meget større ventrikler. Ventrikulære myocytter adskiller sig dog på flere måder fra "atriocytter": For eksempel indeholder normale ventrikulocytter ikke sekretoriske vesikler til peptidlagring og modning. Det er derfor den almindelige opfattelse, at ventrikulocytter frigiver peptiderne konstitutivt (løbende), mens den atriale frigivelse foregår ved en reguleret proces. Netop ved hjertesvigt synes disse forhold dog mere komplekse, da ventrikulære myocytter kan antage en fænotype ikke helt ulig de normale atriocytter. For at komplicere tingene yderligere, er den cellulære modning af proBNP langt fra klarlagt. Enkelte arbejder har vist, at et nyopdaget enzym, som er lokaliseret på ydersiden af myocytternes cellemembran, kan spalte proBNP til det bioaktive, C-terminale BNP-32 hormon samt et komplementært N-terminalt fragment (Fig. 1). Men da både modent ANP og BNP faktisk lagres i de sekretoriske vesikler i atriocytterne (jævnfør

også den primære opdagelse af natriuretisk faktor i hjertevævsekstrakter), må der sandsynligvis være andre modningsenzymmer involveret. I den sammenhæng bør det understreges, at myocyterne absolut er veludrustede til prohormon modning og endokrin aktivitet med tilstedeværelse af både prohormon konvertase (PC1), karboxypeptidase (E), og amidersenzym (PAM).

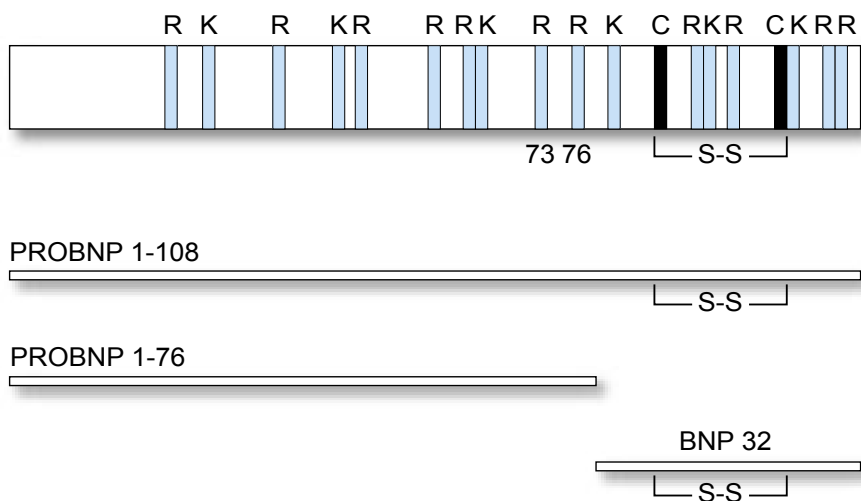
I plasma cirkulerer BNP og et komplementært N-terminalt fragment, proBNP 1-76 (4). Modningen af proBNP synes at være forholdsvis enkel med kun en enkelt endoproteolytisk spaltning. Ved øget BNP-gen ekspression, som f.eks. ved hjertesvigt, frigives der også øgede mængder intakt prohormon. Desværre er det uvist om proBNP i sig selv er natriuretisk, og i givet fald i hvilken grad. De hyppigst anvendte målemetoder i dag bestemmer enten BNP eller det N-terminale fragment. Overordnet ser det ud til, at BNP og det N-terminale fragment (af nogle benævnt NT-proBNP) er ligeværdige markører for kronisk hjertesvigt. Den bedste diagnostiske anvendelse ser ud til at være som udelukkelsesmarkører, hvor en lav koncentration med stor sikkerhed kan

udelukke hjertesvigt. Derimod er den positive prædiktive værdi påfaldende dårlig, hvilket tyder på at andre og relativt hyppige tilstande også kan føre til øgede koncentrationer.

I dag arbejdes der intenst på at etablere referenceintervaller, beslutningsgrænser, og andre beregnede værdier for BNP og proBNP. Det er vigtigt arbejde, som skal hjælpe klinikerne med at tolke en given plasmakoncentration. Men det er også vigtigt at indse, at beslutningsgrænser langt fra vil løse alle problemerne. Heldigvis har mange klinikere allerede indbygget et stort sæt "indre beslutningsgrænser" i deres arbejde, så at en påfaldende værdi næppe accepteres på baggrund af en tabel. Det kan til tider virke uopnåeligt, at vi forsøger at fastsætte grænser, som alligevel aldrig vil komme i nærheden af det ultimative mål, nemlig perfekt adskillelse mellem syg og ikke-syg. Dertil ved vi simpelt hen for lidt om natriuretiske peptider og sygdom. Nogle af de gode kræfter kan i stedet rettes mod nye biologiske observationer og muligheder. For eksempel ved vi,

(Fortsætter side 10)

PRO-B-TYPE NATRIURETISK PEPTID



Skematisk fremstilling af proBNP. Basiske aminosyrer er fremhævet (potentielle endoproteolytiske spaltningsteder) samt disulfidbroen i den C-terminal region (nødvendig for biologisk aktivitet). Det C-terminale, bioaktive, BNP-32 er endeligt identificeret, mens det komplementære N-terminale proBNP fragment kun er påvist ved kromatografi og immunassays.

(Fortsat fra side 9)

at plasma koncentrationen af BNP og proBNP øges som funktion af sværhedsgraden af hjertesvigt. Derfor er BNP og proBNP koncentrationen per definition en prognostisk markør: Jo højere plasmakoncentration, desto dårligere er prognosen. Men ingen har endnu specifikt fokuseret på BNP og proBNP som mulige positive markører indenfor sygdommen hjertesvigt. En af de biologiske BNP effekter har vist sig at være hæmning af hjertefibrose. Således kan det tænkes, at en høj BNP ekspresion og plasmakoncentration kan være et fordelagtigt "værn" mod sygdomsprogression. Det vil altså sige, at en gruppe patienter med en given hjertedysfunktion er bedst tjent med at kunne mønstre et BNP respons. Hvordan går det i modsætning hertil de patienter, som har svært nedsat hjertefunktion og en lav BNP koncentration i plasma? For at kunne undersøge en sådan hypotese, må kliniske studier designes på en helt anden måde.

Et andet interessant spørgsmål er den slående mangel på natriurese hos hjertesvigtspatienter med skyhøje plasmakoncentrationer af natriuretiske hormoner (4). Om end hjertesvigt medinddrager mange organer, deriblandt nyrerne, er det bestemt ikke klart hvorfor endogent ANP og BNP ikke stimulerer den renale udskillelse af salt og vand. En hjørnesten i medicinsk behandling af hjertesvigt er jo diuretika. Og infusion af syntetisk BNP har en udmærket natriuretisk effekt hos hjertesvigtspatienter. En af forklaringerne kan være, at det syge hjerte frisætter en højere fraktion af intakt proBNP i stedet for modent BNP, og at proBNP har en mindre natriuretisk virkning sammenlignet med det modne hormon (samme historie gælder selvfølgelig for ANP). I hvilken grad de forskellige målemetoder medbestemmer proBNP er ikke klart (spørg eventuelt fabrikkerne om dokumentation). Og det bliver det nok først, når proBNP fremstilles kemisk og testes med henblik på kryds-reaktivitet. Indtil videre bør man dog være særligt opmærksom på de patienter, hvor BNP og proBNP koncentrationerne er meget forskellige. Det kan vel være, at nogle patienters hjerteceller er bedre til at modne proBNP end andre.

Endelig er der endnu ikke beskrevet selvstændige sygdomme relateret til de natriuretiske peptider. De fleste andre endokrine organer har en eller flere

tilstande karakteriseret med hypo- eller hyperfunktion. Kan man derfor tænke sig, at der findes tilstande med inadækvat ANP og BNP sekretion fra hjertet? Eller en situation, hvor hjertet fungerer normalt som pumpe men alligevel secererer uhenigtsmæssige store mængder natriuretisk peptid? Det er rimeligt at have i tankerne, når man en dag bliver ringet op af en kliniker som spørger, om laboratoriet har målt forkert eller om der er byttet om på prøverne.

Det vil formentlig endnu vise sig mange overraskende muligheder med det endokrine hjerte. Der er endnu meget, som ikke er klarlagt. Og laboratorielæger bør være med, når målingerne ikke passer med det forventede. Særligt skal vi være opmærksomme på, at jagten på beslutningsgrænser ikke får os til at vade hen over de nye opdagelser. For i virkeligheden er det svært at spå. Især om fremtiden.

Referencer

1. Braunwald E, Harrison DC, Chidsey CA. The heart as an endocrine organ. *Am J Med* 1964;36:1-4.
2. deBold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
3. Burnett JC Jr, Kao PC, Hu DC, Hesser DW, Heublein D, Granger JP, Opgenorth TJ, Reeder GS. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986;231:1145-7.
4. Gøtze JP. Biochemistry of proBNP-derived peptides: The endocrine heart revisited. *Clin Chem* 2004;50:1503-10.

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!

BNP or not BNP – what are the questions?

Eythor Björnsson, Dept. of Allergy, Respiratory Medicine and Sleep, Landspítali - University Hospital, Reykjavik. E-post: eythorbj@landspitali.is



What constitutes a good clinical marker? A biomarker is, as described by Biomarkers Definitions Working Group “a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biologic processes, pathogenic processes, or pharmacological responses to a therapeutic

intervention (1)

For a valid biomarker the US Food and Drug Administration, in its draft recommendations to the industry, further demands; well-established performance characteristics and a widespread agreement of the results in the medical or scientific community.

To be attractive to the clinician a clinical marker has to meet the additional criteria of being; relatively cheap, reliable in terms of sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy, fairly insensitive to biological variations (age etc), having a clear “cut-off” point to differentiate health from disease and, most important, its measurement must be clinically meaningful in the care of the patient.

Is B-type natriuretic peptide (BNP) such a marker?

The interest in natriuretic peptides has escalated in recent years. A quick MEDLINE search reveals that of approximately 2600 papers on BNP more than 60% were published after the turn of the millennium. The potential usage of these peptides as biological markers for heart diseases, principally **heart failure**, has fuelled this surge in literature.

Most commonly biomarkers are evaluated for four potential clinical purposes (2):

- screening for pre-clinical disease in asymptomatic persons,
- diagnosis of clinical disease in patients with symptoms of uncertain cause,
- risk stratification in patients with clinical disease and
- guidance in the treatment of patients with known disease

This review aims to describe the current situation of the clinical use of BNP in this context.

Screening asymptomatic.

The most daunting task given to any biomarker is to prove its worth in screening for disease in the general population. A large and recent study evaluating BNP in this setting was the Framingham Offspring Study.

In this study, altogether 3346 participants were monitored regularly for the occurrence of cardiovascular outcomes and death during a period of 5.2 years (mean). After adjustment for cardiovascular risk factors, each increment of 1 SD in log BNP levels was associated with a stunning 27 % increase in the risk of death and a 28 % increase in the risk of a first cardiovascular event during this period (3).

Although remarkable these results remain to be confirmed by independent observations. One can safely agree with the authors in that further studies are warranted to determine whether a finding of elevated BNP levels in asymptomatic persons should trigger further diagnostic evaluation of heart disease.

Other researchers have hinted that BNP could be useful in selected patient groups that are at particular risk of cardiovascular disease. Diabetes is associated with an increased risk of left ventricular hypertrophy, left ventricular dysfunction and coronary artery disease and studies have implicated BNP as means to identify sub-clinical heart disease in diabetics (4,5).

Another possible target group are subjects with pulmonary diseases in which perfusion of diseased lungs impose a strain upon the right heart. There is now substantial evidence that BNP could have a diagnostic role in right ventricular dysfunction and pulmonary arterial hypertension (6).

Diagnosis of acute heart failure

Patients brought to the emergency department with acute dyspnea may sometimes present a diagnostic challenge. While some have argued that BNP was

to unspecific to use as an aid in the diagnosis of breathlessness of uncertain cause (7) others have found it reasonable to make use of it (8) as long as potential confounders are kept in mind (9).

The BNP (Breathing Not Properly) Multinational Study was a 7-center, prospective study of 1586 patients brought to an emergency department with acute dyspnea (10). This study found BNP levels by themselves to be more accurate than any historical or physical findings or laboratory values in identifying congestive heart failure as the cause of dyspnea. The diagnostic accuracy of BNP at a cutoff of 100 pg/ml was 83.4 % and negative predictive value of BNP less than 50 pg/ml was 96 %.

The BASEL study (B-Type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation) took a somewhat different viewpoint. This was a study of 452 patients who came to the emergency department with acute dyspnea: half were randomly assigned to a diagnostic strategy involving the measurement of BNP levels with the use of a rapid bedside assay, and half were assessed in a standard manner. The time to discharge and the total cost of treatment were the primary end-points.

The findings suggested that used in conjunction with other clinical information, rapid measurement of BNP in the emergency department could improve the evaluation and treatment of patients with acute dyspnea and thereby reduce the time to discharge and the total cost of treatment (11).

Even more recently the primary findings of the REDHOT study (Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial) were that BNP level was a strong predictor of 90-day outcome in patients seeking acutely with heart failure, whereas indeed the attending doctor's intention to admit or discharge had no influence (12).

Although a disappointment for standard bedside assessment this may reflect the ability of BNP to measure risk factors not readily seen clinically. This is supported by the findings of Bettencourt et al. (13) and later Lubien et al (14) who showed that BNP levels had excellent accuracy for the diagnosis of isolated diastolic HF, a diagnosis that otherwise can be tricky to make.

Prognostic value in heart diseases

The plasma level of BNP has been evaluated as a prognostic marker in various heart conditions, most

thoroughly in heart failure. BNP correlates with NYHA functional class, where circulating levels of BNP range between ~200 pg/mL in class I and ~1000 pg/mL in class IV (15). BNP has been shown to be a prognostic marker of mortality and morbidity in chronic heart failure (16) and serial BNP measurements during the treatment of acute heart failure provide incremental prognostic information over clinical presentation and repetitive echocardiographic examination. (17).

In patients with heart transplants, BNP levels <800 pg/ml predicted a middle-term good survival (18)

De Lemos et al. (19) demonstrated the ability of BNP, measured within a few days of an acute coronary syndrome, to predict the risk of mortality, clinical heart failure, and a new myocardial infarction. These findings were later supported by Richards et al. (20) who also found BNP to be independent of left-ventricular ejection fraction as a risk factor in this aspect.

Yet another attribution to BNP as a prognostic marker was made by the study of Omland et. al who found that in patients with clinically stable coronary artery disease, plasma BNP levels were independently related to long-term survival. (21). This finding has now been confirmed by other investigators in a larger survey (22).

Treatment evaluation

Prognostic markers have limited value in themselves; the value utterly depends on if their measurement can influence management significantly in a positive way.

A number of studies have shown BNP levels in both acute and chronic heart failure to be influenced favourable by treatment. Recently Conraads et al. showed that combined endurance/resistance training was able to reduce BNP levels in patients with chronic heart failure (23).

Scarcer are studies that are designed to use BNP to guide treatment but these are too beginning to appear. In a relatively small trial, 69 patients with NYHA class II – IV symptoms were randomized to treatment guided by either plasma BNP concentration or standardized clinical assessment. Mean follow-up was 9.5 months. The BNP group had significantly fewer cardiovascular events compared to clinical assessment only. (24)

A larger trial is underway to evaluate the usefulness of BNP to guide therapy, the BNP-Assisted Treatment

To Lessen Serial Cardiovascular Readmissions and Death (BATTLE-SCARRED) trial (25).

In summary it seems that the best-documented clinical application of BNP measurement currently, is for the emergency diagnosis of HF in patients presenting with acute dyspnea.

There may be a trend, however, towards increased use of BNP in the outpatient setting as shown recently by data from the Clinical Chemistry Department of a San Diego VA Hospital. While initially most samples had been sent from the emergency department, the proportion coming from outpatient departments had increased from 8% in 2001 to 47% in 2003 (26).

While this probably reflects the potential value of BNP-guided clinical strategies this value has not yet been validated extensively in long-term clinical studies that demonstrate the benefit of this type of approach.

Reference:

1. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharm Ther* 2001;69 (3):89-95
2. Mark DB, Felker GM. B-type natriuretic peptide - a biomarker for all seasons? *N Engl J Med*. 2004;350(7):718-20.
3. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350(7):655-63
4. Cosson S. Usefulness of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2004;30(4):381-6
5. Bhalla MA, Chiang A, Epshteyn VA, Kazanegra R, Bhalla V, Clopton P, Krishnaswamy P, Morrison LK, Chiu A, Gardetto N, Mudaliar S, Edelman SV, Henry RR, Maisel AS. Prognostic role of B-type natriuretic peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(5):1047-52.
6. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest*. 2004;126(4):1330-6
7. Schwam E. B-type Natriuretic Peptide for Diagnosis of Heart Failure in Emergency Department Patients: A Critical Appraisal. *Acad Emerg Med*. 2004;11(6):686-91.
8. Rodeheffer RJ. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure: good to go in 2004? *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):740-9.
9. Berkowitz R. B-type natriuretic peptide and the diagnosis of acute heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2004;5 Suppl 4:S3-16.
10. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J*. 2004;147(6):1078-84
11. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*. 2004;350(7):647-54.
12. Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, Saltzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Bhalla V, Clopton P, Jesse R; Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision-making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1328-33
13. Bettencourt, P., Ferreira, A., Dias, P., Castro, A., Martins, L. and Cerqueira-Gomes, M., Evaluation of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *Cardiology* 2000;93: 19-25.
14. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002;105(5):595-601
15. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, Morrissey R, Garcia A, Chiu A. and De Maria A. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001;141:367-374

16. Anand LS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107:1278-1283
17. Gackowski A, Isnard R, Golmard J-L, et al. Comparison of echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide for monitoring the response to treatment in acute heart failure *Eur Heart J* 2004;25:1788-1796
18. Ambrosi P, Oddoze C, Riberi A, Arques S, Portugal H, Metras D, Habib G. Usefulness of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide levels in predicting survival in heart transplant recipients. *Am J Cardiol.* 2004 ;94(12):1585-7.
19. de Lemos, J.A., Morrow, D.A., Bentley, J.H., Omland, T., Sabatine, M.S., McCabe, C.H., Hall, C., Cannon, C.P. and Braunwald, E. The prognosis value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345: 1014-1021.
20. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton C, Turner J, Crozier IG, Yandle TG. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107(22):2786-92
21. Omland T, Richards AM, Wergeland R, Vik-Mo H. B-type natriuretic peptide and long-term survival in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005;95(1):24-8
22. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2005;352(7):666-75.
23. Conraads VM., Beckers P, Vaes J, Martin M, Van Hoof V, De Maeyer C, Possemiers N, Wuyts FL, Vrints C.J. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J;* 2004; 25(20): 1797 – 1805.
24. Troughton RW, Frampton C.M, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM., Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations, *Lancet* 2000;355:1126-1130.
25. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine *Curr Probl Cardiol.* 2004;29(12):707-69.
26. Harrison A, Bhalla V, Gardetto N, Maisel A.S.. Evolving Use of B-Type Natriuretic Peptide in Clinical Practice *Clin Chem.* 2004; 50(9): 1714 - 1715.

Om referensintervallsgränser och beslutsgränser för TSH i serum

Sero molunt deorum molae (Gudarnas kvarnar mal långsamt)

Tillskrivet Erasmus av Rotterdam (1466-1536).

Härrör från ett talesätt formulerat på grekiska av Sextus Empiricus (ca 200 e. Kr.):

Gudarnas kvarnar mal långsamt men ytterst fint.

EQUALIS expertgrupp för endokrinologi

Göran Lindstedt (ordförande), professor emeritus, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs Universitet, SE-413 45 Göteborg (goran.lindstedt.gu@telia.com)

Charlotte Becker, överläkare, docent, Klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö (charlotte.becker@klkemi.mas.lu.se)

Per Bjellerup, med. dr, överläkare, Kliniskt kemiska laboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, SE-141 86, Stockholm (per.bjellerup@kus.se)

Anders Isaksson, överläkare, docent, Klinisk kemi och farmakologi, Universitetssjukhuset, SE-221 85 Lund (anders.isaksson@klinkem.lu.se)

Kerstin Larsson, specialist-BMA, kliniskt kemiska laboratoriet, Falu lasarett, SE-791 82 Falun (kerstin.m.larsson@ltdalarna.se)

Mats Stridsberg, överläkare, docent, Akademiska laboratoriet, Klinisk Kemi och Farmakologi, Akademiska Sjukhuset, SE-751 85 Uppsala (mats.stridsberg@akademiska.se)

EQUALIS

Gunnar Nordin, leg läkare, verkställande direktör, medlem av IFCC/IUPACs Committee for Nomenclature, Properties and Units (gunnar.nordin@equalis.se)

Håkan Lund, biomedicinsk analytiker, programkoordinator (hakan.lund@equalis.se).

Det är nu bortåt 30 år sedan vi införde TSH som förstahandsanalys vid misstänkt hypotyreos. Det kan alltså sägas vara på tiden att vi klargör de hälsorelaterade ("normala") referensintervallsgränserna för TSH-koncentrationen med aktuell metodik, och vilka beslutsgränser som bör tillämpas för utredning och behandling.

Allmänsjukdom påverkar tyreoidhomeostasen

TSH-mätning är för närvarande den mest anlitade metoden för att upptäcka sköldkörtelfunktionsrubbing och följa dess behandling. De många faktorer som påverkar TSH-koncentrationen har därför ägnats ett särskilt stort intresse. Studier av oselektade patientmaterial inom öppen och slutenvård har exempelvis visat, att såväl allmänsjukdom som tillfrisknande från sjukdom kan leda till sänkning, respektive höjning, av TSH-koncentrationen hos individer utan primär sköldkörtelsjukdom. Ökningen vid tillfrisknandet – sällan högre än 20 mIE/L – är särskilt påtaglig om sköldkörtelns funktionella kapacitet är sänkt som följd av autoimmun sjukdom. Tidsförloppet vid hormonförändringarna kan vara utdraget, och normalisering av koncentrationen efter allmänsjukdom kan ta flera månader i anspråk, kanske ett halvt år eller ännu längre tid.

Allmänsjukdom kan också påverka koncentrationerna av tyreoidhormoner, med koncentrationsökning av totalt och – i än högre grad – fritt T₄ i sjukdomens akuta skede som följd av hämmad omvandling av T₄ till T₃. I senare skeden sjunker koncentrationerna, och kan vara låga under tillfrisknandet. För T₃ ses koncentrationssänkningar under det akuta skedet.

Förändringarna av TSH-koncentrationen efter allmänsjukdom får alltså ses som ett led i organismens strävan att återställa den metabola jämvikten efter de metabola störningarna orsakade av det akuta sjukdomsförloppet.

Lägre matrispåverkan med modern metodik för TSH-mätning

TSH är vid sidan av parathormon och korigonadotropin den immunkemiskt bestämda komponent som mest engagerat diagnostikindustrin under de senaste decennierna. Upprepade förbättringar av de immunkemiska metoderna har lett till hög tillförlitlighet vid mätning av allt lägre koncentrationer. Carole Spencer vid University of Southern California introducerade begreppen första, andra, tredje generationens metoder, etc., för att beskriva detektionsgräns och "funktionell känslighet", dvs. den koncentration där den totala mätvariationen är 20 %, uttryckt som variationskoefficient [1]. Med modern metodik blir påverkan genom matriceffekter betydligt mindre uttalad än vad som gällde för tidigare använda metoder. Därför kan möjligen även den övre referensintervallsgränsen påverkas.

Den övre referensintervallsgränsen för TSH – en kontroversiell fråga

Mindre intresse förefaller emellertid ha ägnats på senare tid åt att definiera det hälsorelaterade referensintervallet för TSH-koncentrationen. Betydelsen av att utesluta individer med antikroppar mot tyreoperoxidas framhölls oss veterligt först i en studie av äldre personer [2]. Frågan vidareutvecklades i Trine Bjørø och hennes kollegors stora studie i Nord-Trøndelag i Norge [3], i NHANES-studien i USA [4] och av Esther Jensen och medarbetare i Danmark [5]. Antikroppar mot tyreoperoxidas är indikatorer på autoimmun tyreoidapåverkan men har sannolikt ingen patogenetisk betydelse. Förekomsten av sådana antikroppar är betydligt högre än prevalensen av hypotyreoos, och de får därför uppfattas som riskfaktorer för hypotyreoos snarare än som indikatorer på manifest hypotyreoos.

Debatten i dessa frågor tog fart, när det från Spencer-gruppens sida hävdades att den övre referensintervallsgränsen möjligen är så låg som 2,5 mIE/L (för flertalet metoder på marknaden har värden omkring 4 mIE/L angivits under senare år). I regi av The National Academy of Clinical Biochemistry i USA utarbetades nämligen av bl.a. Carole Spencer ett konsensusdokument kring laboratoriemässig tyreoidediagnostik i internationellt samarbete mellan företrädare för alla berörda discipliner. Detta blev tillgängligt via Internet år 2002 och publicerades i *The Thyroid* 2003 [1]. Man kan i avsnittet "TSH reference intervals" läsa:

"In the future, it is likely that the upper limit of the serum TSH euthyroid reference range will be reduced to 2.5 mIU/L because >95 % of rigorously screened normal

euthyroid volunteers have serum TSH values between 0.4 and 2.5 mIU/L." (p. 36, ingen referens angiven)

I en aktuell artikel i *Läkartidningen* ger vi några synpunkter på detta dokument och dess relevans för nordiska förhållanden [6]. Bland annat diskuteras den övre referensintervallsgränsen för TSH mot bakgrunden av norska [3], danska [5] och svenska [7] erfarenheter. Våra slutsatser rörande den övre referensintervallsgränsen för TSH i serum är:

- Uppfattningen att den skulle vara så låg som 2,5 mIE/L gäller åtminstone inte för nordiska förhållanden med dagens metoder och med nuvarande kriterier för hälsa vid selektionen av referensindivider.
- Det kan föreligga påtagliga skillnader mellan metoder, kanske beroende på skillnader i epitopspecificitet.
- Den kan variera med åldern med högre värden hos unga och gamla.
- Kanske finns skillnader mellan regioner som följd av skillnad i breddgrad, klimat och livsstil inkl. aktuellt och tidigare jodintag.
- Det kan också föreligga vissa skillnader mellan beräknade gränsvärden beroende på vilken statistisk metod som använts för beräkningarna.

Förhoppningen om ett gemensamt och universellt tillämpbart referensintervall för TSH förefaller alltså inte kunna förverkligas för närvarande. Snarare står sig vad som hävdades av Paul Durham i Los Angeles för nära exakt 20 år sedan – att den övre referensintervallsgränsen för TSH ligger mellan 3 och 4 mIE/L! [8].

Det kan kanske vara värt att notera, att det ovan nämnda antagandet från Spencer-gruppen citeras som om det vore ett redan etablerat faktum, bland annat så sent som juli 2004 [9]. Detta bidrar ytterligare till oklarheten i dessa frågor.

Medicinska beslutsgränser för TSH-koncentrationen

Med medicinsk (eller "klinisk") beslutsgräns brukar vi avse gränsvärdet för koncentrationen av en komponent med avseende på

- att ställa diagnos
- att påbörja behandling
- behandlingskontroll
- att värdera prognos och därmed behandlingsintensitet och läkemedelsdosering

(Fortsätter side 20)



**When it has to be right
the first time, every time.
That's cobas!**



Diagnostics



Life needs answers



Roche Diagnostics
Scandinavia AB
SE-161 26 Bromma
tel: +46 8 404 88 00

Roche a/s
Diagnostics Division
Industriholmen 59
DK-2650 Hvidovre
tel: +45 3639 9952

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

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

(Fortsat fra side 17)

- att vidta annan åtgärd, exempelvis utföra fortsatt utredning.

Uppgifter om medicinska beslutsgränser brukar ges som led av riktlinjer ("guidelines") för utförande och tillämpning av laboratoriemätningar [10].

För många komponenter i humant serum och plasma används referensintervallsgränserna som medicinska beslutsgränser. Undantag finns, exempelvis för hjärtinfarktsdiagnostiken där man idag rekommenderar 99-percentilen för troponinkoncentrationen, alternativt den (högre) koncentration där den totala imprecisionen (CV) är 10 % [11, 12].

Att övre referensintervallsgränsen för TSH-koncentrationen ofta tas som beslutsgräns för substitutionsbehandling med tyroxin omvittnas av ett inlägg från Mayokliniken rörande effekten av en sänkning av denna gräns [13].

Inom endokrinologin kan emellertid andra beslutsgränser också vara aktuella, vilket väl illustreras av TSH. Flera skilda beslutsgränser kan nämligen användas beroende på frågeställning och patientens aktuella metabola situation (öppen vård, akutintag etc.). Vid tillämpningen av medicinska beslutsgränser, som är skilda från referensintervallsgränserna, bör hänsyn ändå tas till att skilda mätmetoder kan ha skilda referensintervall.

Beslutsgräns för behandling av primär hypotyreos

När det gäller beslutsgräns för behandling bör hänsyn tas till de uppfattningar, som framfördes från nordame-

rikanskt håll i början av 2004 rörande (det bristande) behovet av behandling för "subklinisk" tyreoidaefunktionsrubbnig, och därmed behovet av screening för tyreoidaefunktionsrubbnig [14]. Frågor kring infertilitet och graviditet låg utanför uppdraget.

Konsensus var att subklinisk hypotyreos inte bör behandlas regelmässigt om TSH-koncentrationen understiger ca 10 mIE/L. Pendeln har således svängt från uppfattningen som framförts av Skinner och medarbetare, nämligen att tyroxinbehandling bör prövas hos personer med symtom som vid hypotyreos men laboratorievärden inom det normala referensintervallet [15]. En dubbel-blindundersökning gav nämligen inga stöd för denna uppfattning [16] men påvisade däremot klara placeboeffekter hos kontrollerna. Även i Läkartidningen fördes under 2000-talets första år en debatt där man pläderade för behandling med tyroxin även hos patienter med TSH-koncentration inom det normala referensintervallet.

I många fall leder heller inte till synes adekvat substitutionsterapi med tyroxin till symtomfrihet, ej heller när T4-behandlingen kompletteras med T3. En möjlig förklaring är att symtomen som föranlett tyreoidaehormonbehandling de facto inte varit uttryck för sköldkörtelhormonbrist [17]. Det finns därför behov av förbättrade metoder för att värdera effekten av substitutionsbehandling med tyreoidaehormon [18]. Den ibland betydande placeboeffekt, som sådan behandling visats medföra [16, 19], bör dock hållas i minnet.

Stöd för tanken att inte rutinmässigt sätta in substitutionsbehandling vid spontan subklinisk hypotyreos, när TSH-koncentrationen understiger 10 mIE/L, erhöles nyligen från en prospektiv studie av 107 mottagnings-

Tabell 1. Resultat från uppföljning under upp till 6 år av patienter >55 års ålder med spontan "subklinisk hypotyreos" och S-TSH 5,0 – 19,9 mIE/L [20].

Initial TSH koncentration, mIE/L	Antal patienter			
	Totalt	Utveckling av hypotyreos ¹	Incidens av hypotyreos ²	TSH-sänkning till <5,0 mIE/L
5,0 - 9,9	71	4	2	37 ³
10,0 - 14,9	15	6	20	2
14,9 - 19,9	21	18	73	1

¹ Definierat som S-TSH >20 mIE/L och/eller S-T4 fritt <9,7 pmol/L

² Definierat som antal fall per 100 patientår

³ Ca 60 % av fallen utan påtagligt förhöjt S-TPOAb och 30 % av dem med påtagligt förhöjt S-TPOAb

patienter >55 års ålder vid en endokrinologiklinik med TSH >5,0 mIE/L, som följdes under upp till 6 år (sammanfattat i [14] och i Tabell 1). Målet för studien var att bedöma risken för uppkomst av manifest hypotyreos hos patienter från den allmänna populationen vilka inremmitterats från medicinska specialister och allmänläkare [20]. Substitutionsbehandling för hypotyreos gavs vid denna klinik rutinmässigt när TSH-koncentrationen var 20 mIE/L eller högre.

Slutsats från denna studie är alltså bl.a. att substitutionsbehandling för hypotyreos rutinmässigt inte bör ges om TSH-koncentrationen understiger 10 mIE/L.

Beslutsgränsen 10 mIE/L kan betraktas som en – för närvarande – konsensusbaserad beslutsgräns för behandling (Oosterhuis et al. [10] talar också om uppfattnings- /"opinion"/baserade och evidensbaserade riktlinjer).

Vid S-TSH <10 mIE/L rekommenderas en individualiserad bedömning av patienterna samtidigt med upprepade mätningar av S-TSH, kanske under lång tid. Ev. prövas substitutionsbehandling under en kortare tid med iakttagande av patientens symtom och egna bedömningar av ev. behandlingseffektivitet (sammanfattat i [14]).

Beslutsgräns för vidare utredning

Rörande vidare utredning av patienter med symtom och/eller tecken på sjukdom, på basen av TSH-mätningar, bör hänsyn tas till fynden från 20-årsuppföljningen av Whickhamstudien [21]. TSH-koncentration överstigande 2,0 mIE/L befanns prognostisera primär hypotyreos, särskilt då antikroppar mot "mikrosomalt antigen" resp. tyreoperoxidas ("TPOAb") kunde påvisas (risk 2,6 % per år vid frånvaro av TPOAb, 4,3 % per år om förhöjt TPOAb föreligger). I slutet av 1990-talet påvisades också, att en stor andel av konsekutivt undersökta primärvårdspatienter med TSH-koncentration högre än medianvärdet hade påtagligt höga koncentrationer av "antimikrosomala" antikroppar, särskilt när koncentrationen översteg 3,0 mIE/L (opublicerat, sammanfattat i [22]). Dessa fynd har bekräftats för antikroppar mot tyreoperoxidas i de nämnda norska och danska studierna, och de talar för att en betydande andel av individerna med TSH-koncentration i den övre delen av det normala referensintervallet har autoimmun tyreoidapåverkan. Vid en långtidsuppföljning av patienter med diabetes mellitus (upp till 10 år) befanns TSH-koncentration i den högsta kvartilen medföra signifikant ökad risk för utveckling av hypoty-

reos [23]. Den optimala diskriminationsgränsen var ca 1,5 mIE/L, mätt med TSH-30-metoden som utvecklades av Amersham International plc, och motsvarar mellan 2,0 och 2,5 mIE/L med flertalet andra metoder för TSH-mätning.

Fynd av antikroppar mot tyreoperoxidas informerar således om att patienten har autoimmun benägenhet, och därmed ökad risk för även annan organpåverkan [24, 25]. Symtom hos en patient med "subklinisk hypotyreos" skulle således kunna vara uttryck inte bara för tyreoidahormonbrist, utan även för ändrad tillgänglighet av andra hormoner och för vissa vitaminer, samt för påverkan på andra strukturer som receptorer i och utanför det centrala nervsystemet och neuromuskulära strukturer [14]. Fynd av TSH-koncentration överstigande 2,0 – 2,5 mIE/L, beroende på metod, skulle således kunna motivera mätning av antikroppar mot tyreoperoxidas under förutsättning att vederbörande kliniska kollega är väl insatt i tolkningen av mätvärdenas kliniska relevans, och i samråd med lokala laboratoriemedicinska råd eller liknande instanser [10, 26].

Denna rekommendation om kompletterande antikroppsmätning är väl i linje med rekommendationerna i ytterligare ett konsensusdokument rörande subklinisk tyreoidasjukdom, vilket publicerades nyligen [27]. Det framgår emellertid också av detta dokument, och av de två efterföljande artiklarna, att frågorna kring diagnostik och behandling av subklinisk tyreoidafunktionsrubbnings vållat en het debatt inom amerikansk endokrinologi och allmänmedicin, där uppfattningarna delvis går helt isär. Vad som emellertid inte diskuterats här är fynden i den ovan citerade uppföljningsstudien [20] vars resultat starkt talar mot rutinmässig substitutionsbehandling för hypotyreos om TSH-koncentrationen är lägre än 10 mIE/L.

Slutsatser från dessa överväganden rörande medicinska beslutsgränser för TSH-koncentrationen är:

- Det finns (fortsatt) behov av systematisk och prospektiv klinisk forskning kring primär hypotyreos med långtidsvärdering av substitutionsbehandlingens effekter samt uppföljning av de patienter där övertygande evidens saknas för behov av behandling.
- Kontroll för placeboeffekter vid substitutionsbehandling med tyreoidahormon är angelägen.
- Det finns ett behov av metoder för mätning av endogena antikroppar mot neuronala och neuromus-

(Fortsätter side 22)

(Fortsat fra side 21)

kulära strukturer, som – hypotetiskt – skulle kunna ligga bakom den mångfacetterade symtomatologin vid hypotyreos och associerade tillstånd.

Valet av beslutsgränser kommer kanske i framtiden att vila på fastare grund än idag. Om man för närvarande kan enas kring beslutsgränserna 2,0 mIE/L (eller 2,5 mIE/L) respektive 10 mIE/L är det angeläget att extern kvalitetssäkring sker bland annat på dessa nivåer för att de enskilda laboratorierna ska kunna klargöra vilka resultat den egna TSH-metoden här ger.

Graviditet och graviditetsönskemål

Tyreoidautredning av kvinnor som är eller önskar bli gravida är ett än mer komplicerat kapitel. Dels kan det här vara motiverat att genomföra screening, alt. aggressiv "case-finding" [28], och även hos män som söker för infertilitet, dels kan väl övervakad behandling här vara motiverad i högre utsträckning än när graviditet eller graviditetsönskemål ej föreligger.

Adekvat substitutionsbehandling av gravida kvinnor med även måttlig TSH-ökning anses för närvarande vara indicerad mot bakgrunden att tyreoidahormbrist medför ökad risk för spontanabort och för neuropsykologisk utvecklingsstörning [28].

Frågan om referensintervall är också än mer komplicerad hos gravida kvinnor [28-30]. Som följd av den ökade insöndringen av korigonadotropin (CG) från placenta – CG har nämligen en svag TSH-liknande effekt – föreligger normalt en ökning av koncentrationen av T4 fritt under graviditetens början med ett maximum omkring vecka 8, varefter koncentrationen sjunker kontinuerligt under graviditeten. TSH-koncentrationen sjunker därför normalt till ca hälften under början av graviditeten med lägst koncentration omkring veckorna 8-10, dvs. inverst mot CG och T4 fritt. TSH-koncentrationen stiger igen under resten av 1:a trimestern, och vidare under graviditeten. Supprimerad TSH-insöndring ses i många fall under slutet av 1:a trimestern och i enstaka fall under hela 2:a trimestern.

Abnormt ökad insöndring av CG, eller ökad receptorkänslighet för CG, eller andra stimulatorer av TSH-receptorn leder till fortsatt låg TSH-koncentration under graviditeten.

Koncentrationen av T3 fritt sjunker kontinuerligt under graviditeten, men i flertalet fall förblir

koncentrationen inom referensintervallet, liksom för T4 fritt.

Det är alltså viktigt att mätvärdena hos gravida tolkas rätt utifrån vad som ses normalt innan behandling för misstänkt tyreoidarubbning övervägs.

Biologisk variation

Diagnos av tyreoidaefunktionsrubbning kan ofta inte fastställas från resultat från ett måttillfälle. Dels föreligger normalt en biologisk variation av tyreoidarelaterade komponenters koncentrationer i serum/plasma, bland annat en dygnsvariation för TSH, dels påverkas framför allt TSH-insöndringen hos patienterna av flera faktorer inklusive allmänsjukdom och läkemedelsbehandling.

Den biologiska variationen av tyreoidarelaterade komponenter har utförligt diskuterats av Stig Andersen och medarbetare i Aalborg [31].

Hur stor betydelse har tidigare genomgången lågradig allmänsjukdom?

Initialt nämndes att TSH-koncentrationen ökar vid tillfrisknande från allmänsjukdom, och att höjningen över jämviktsnivån kan vara utdragen i tiden. Fynd av måttligt förhöjd TSH-koncentration hos en patient, som söker läkare på grund av trötthet och initiativlöshet, klassiska symtom vid hypotyreos, i efterförloppet till en allmänsjukdom riskerar således att leda till diagnosen hypotyreos, manifest eller subklinisk beroende på mätvärdena för tyreoidahormoner.

Svårtolkade mätvärden för TSH och tyreoidahormoner kan alltså förekomma hos patienter, vilka har såväl tyreoidaefunktionspåverkan som aktuell eller nyligen genomgången allmänsjukdom. I särskilt hög grad gäller detta om patienten också har sådan sjukdom i annat organ, som kan vara associerad med autoimmun tyreoidasjukdom.

Hur stor roll spelar då dessa förhållanden, dels för selektionen av referensindivider och därmed de beräknade referensintervallsgränserna, dels för den vardagliga bedömningen av ev. tyreoidaefunktionsrubbning vid medicinska mottagningar?

En jämförelse kan göras med förhållandena för ferritinkoncentrationen i serum. För bedömning av mätvärdena måste man känna till patientens energimetabola situation samt ev. allmänsjukdom – även

(Fortsætter side 24)



Digital blood cell proficiency management

What's your morphology score?

With CellaVision Diff IQ you can create your own digital slide box of test cases, used for proficiency testing.

Extensive statistical analysis allows you to assess your staff down to the individual cell level, and provide comparisons to an expert, or to each other.

- **Pre-register now** at www.cellavision.com
– free evaluation version available soon.



(Fortsat fra side 22)

lindrig sådan – under de senaste 3 veckorna före provtagningen. Bakgrunden är följande:

I en studie av konsekutiva patienter, som lades in vid internmedicinsk vårdavdelning, sågs ett överraskande stort antal patienter med förhöjd ferritinkoncentration, i många fall mycket höga mätvärden [32]. Ökningarna kunde inte tillskrivas akut inflammatorisk reaktion, eftersom samtliga patienter hade normala mätvärden för akutfas-proteiner. En möjlig delförklaring – att ökningarna till del var uttryck för förändrad energimetabolism – erhöles senare genom en slump. S-Ferritin inkluderades nämligen i en studie av effekterna av reducerat kaloriintag på koncentrationerna av tyreoidahormoner och andra serumkomponenter. Till vår överraskning iakttog vi hur ferritinkoncentrationerna i medeltal ökade till de dubbla [33]. Fyndet bekräftades i andra studier. Ytterligare senare iaktogs i en studie av ungdomar, att ferritinkoncentrationen var förhöjd (i medeltal 2-3 gånger) hos dem, som under de senaste 3 veckorna haft övre luftvägsinfektion, även lätt sådan [34].

När det gäller mätvärden för S-TSH är det möjligt, att hänsyn måste tas till patienters och tilltänkta referensindividers sjukdomsanamnes under det senaste halvåret. I den ovannämnda uppföljningsstudien av patienter med TSH-koncentrationsförhöjning var det 37 patienter, som normaliserade sina TSH-värden (definierat som TSH <5,0 mIE/L), av 71 patienter med TSH-koncentration mellan 4,9 mIE/L och 10,0 mIE/L (Tabell 1). En brist i denna studie är emellertid, att ingen hänsyn togs till ev. nyligen genomgången allmänsjukdom, och det är därför inte möjligt att analysera orsakerna till den höga frekvensen av spontan sänkning av mätvärdena.

Det finns alltså ett behov av prospektiva studier av dessa frågor med noggrann kartläggning av bland annat preanalytiska faktorer. Viktigt är också att säkerställa, att samtliga mätningar av tyreoidarelaterade variabler under den mångåriga uppföljningsperioden kan genomföras med en och samma metod med dokumenterad kvalitetssäkring, och att bedömningar av patienternas symtom och tecken sker med väl dokumenterad metodik.

Sammanfattning

- Värdet för den övre referensintervallsgränsen för S-TSH hos icke-gravida kvinnor och hos män är

kontroversiell. Enligt ett internationellt konsensusdokument är den möjligen så låg som 2,5 mIE/L, men grunden för dessa antaganden har inte redovisats. Erfarenheterna från undersökningar i de nordiska länderna ger inte stöd för denna uppfattning, när gängse inklusionskriterier används, som avsaknad av förhöjd koncentration av antikroppar mot tyreoperoxidas och av anamnes på tyreoidasjukdom (inkl. släktanamnes).

- Ett annat konsensusdokument berör beslutsgränsen för S-TSH för behandling av primär hypotyreos hos icke-gravida kvinnor och hos män, nämligen 10 mIE/L, en gräns som är påtagligt mycket högre än referensintervallsgränsen. Stöd för denna uppfattning har erhållits i en prospektiv studie under upp till 6 år av patienter med initialt S-TSH 5,0 – 19,9 mIE/L. Frågan är just nu föremål för en intensiv debatt inom amerikansk endokrinologi och allmänmedicin.
- Diagnos av tyreoidafunktionsrubbnings kan ofta inte fastställas från resultat från ett mättillfälle, utan patienten kan behöva följas under längre tid och med flera provtagningar.
- Vi föreslår, att fynd av S-TSH >2,0 – 2,5 mIE/L (metodberoende) hos en patient med symtom och tecken, som skulle kunna vara förenliga med hypotyreos, leder till vidare utredning av autoimmun sjukdom med mätning, i första hand, av antikroppar mot tyreoperoxidas.
- Metoder för mätning av autoantikroppar mot neuronala och neuromuskulära strukturer skulle möjligen vara av värde i sådana utredningar. Här finns ett behov av metodologisk utveckling av betydande klinisk relevans vid studier av subklinisk tyreoidasjukdom.
- Extern kvalitetssäkring bör genomföras på de nivåer som motsvarar de medicinska beslutsgränserna för TSH, exempelvis 2,0 (eller 2,5) mIE/L och 10 mIE/L.
- Det finns ett behov av (fortsatta) prospektiva studier av patienter med misstänkt hypotyreos. Det finns också ett behov av förbättrad metodik för kliniska och laboriemässiga undersökningar av autoimmuna sjukdomar som ger symtom och tecken som

vid subklinisk hypotyreos. Dessa undersökningar bör utföras i nära samarbete mellan klinik och laboratorium.

- Frågorna om referensintervall för tyreoidarelaterade komponenter och om behandling för misstänkt tyreoidarubbning hos gravida kvinnor, samt om screening och behandling för sådan rubbning vid infertilitet och graviditetsönskemål förtjänar belysning men ligger i huvudsak utanför denna artikel. Samma gäller för barn, där referensintervallen kan skilja från de vuxnas, och även kan variera med åldern.

Referenser

1. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003;13:3-126. Originalversionen av NACB:s Guideline "Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease" (NACB: The National Academy of Clinical Biochemistry) finns på adressen http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_LMPG_PDF.stm
2. Sundbeck G, Edén S, Jagenburg R, Lundberg PA, Lindstedt G. Prevalence of serum antithyroid peroxidase antibodies in 85-year-old women and men. Clin Chem 1995;41:707-12.
3. Bjørø T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, Sandnes L, Brochmann H. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). Eur J Endocrinol 2000;143:639-47.
4. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders WD, Gunter EW, Spencer CA et al. Serum thyrotropin, thyroxine and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002;87:489-99.
5. Jensen E, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Hansen PS, Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. Clin Chem Lab Med 2004;42:824-32.
6. Lindstedt G, Becker C, Bjellerup P, Isaksson A, Larsson K, Stridsberg M, Nordin G, Lund H. Laboratoriemässig tyreoidediagnostik - samarbete över disciplingränserna. Internationell konsensus i svenskt perspektiv. Läkartidningen 2005;102:302-6.
7. Lundahl T, Stridsberg M, Forberg R, Isaksson A, Nordin G. TPO-antikroppsnegativa referensintervall för tyreoidarelaterade hormoner. Förekomst av TPO-antikroppar i relation till TSH inom referensintervallet. EQUALIS användarmöte 2003-09-18-19. <http://www.equalis.se>
8. Durham AP. The upper limit of normal for thyrotropin is 3 or 4 milli-int. units/L. Clin Chem 1985;31:296-8.
9. Klee GG. Clinical interpretation of reference intervals and reference limits. A plea for assay harmonization. Clin Chem Lab Med 2004;42:752-7.
10. Oosterhuis WP, Bruns DE, Watine J, Sandberg S, Horvath AR. Evidence-based guidelines in laboratory medicine: principles and methods. Clin Chem 2004;50:806-18.
11. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) Laboratory Medicine Practice Guidelines: Biomarkers of Acute Coronary Syndrome and Heart Failure (Draft Guidelines), NACB 2004 http://www.nacb.org/lmpg/card_biomarkers_LMPG_draft_PDF.stm
12. Morrow DA. Evidence-based decision limits for cardiac troponin: Low-level elevation and prognosis. Am Heart J 2004;148:739-42.
13. Fatourehchi V, Klee GG, Grebe SK, Bahn RS, Brennan MD, Hay ID, et al. Effects of reducing the upper limit of normal TSH values. JAMA 2003;290:3195-6.
14. Lindstedt G, Eliasson M. Bristande stöd för screening och terapi vid subklinisk tyreoidafunktionsrubbning. En evidensbaserad analys. Läkartidningen 2005;102:30-5.
15. Skinner GRB, Thomas R, Taylor M, Sellarajah M, Bolt S, Krett S et al. Thyroxine should be tried in clinically hypothyroid but biochemically euthyroid patients. BMJ 1997; 314: 1764.

(Fortsätter side 26)

16. Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, Davidson KM, Kelly CJG, McMahon AD, et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double-blind placebo controlled cross over trial. *BMJ* 2001;323:891-5.
17. Kaplan MM, Sarne DH, Schneider AB. In search of the impossible dream? Thyroid hormone replacement therapy that treats all symptoms in all hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4540-2
18. McMillan CV, Bradley C, Woodcock A, Razvi S, Weaver JU. Design of new questionnaires to measure quality of life and treatment satisfaction in hypothyroidism. *Thyroid* 2004;14:916-25.
19. Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM. Partial substitution of thyroxine with tri-iodothyronine in patients on thyroxine replacement therapy: results of a large community-based randomised controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, acceptat 2004 doi:10.1210/jc.2004-1672.
20. Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4890-7.
21. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Rodgers H et al. The incidence of thyroid disorders in the community; a twenty year follow up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68.
22. Lindstedt G, Lundberg P, Sundbeck G, Edén S, Eggertsen R, Nyström E. TSH och TPOAb bör vara förstahandsanalyser vid misstänkt tyreoidaefunktionsrubbning. *Läkartidningen* 2000;97:3913-6.
23. Warren RE, Perros P, Nyirenda MJ, Frier BM. Serum thyrotropin is a better predictor of future thyroid dysfunction than thyroid autoantibody status in biochemically euthyroid patients with diabetes: implications for screening. *Thyroid* 2004;14:853-7.
24. Scofield RH. Autoantibodies as predictors of disease. *Lancet* 2004;363:1544-6.
25. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Medical progress – Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:2068-79.
26. Jankowski RF. Implementing national guidelines at local level. Changes in clinicians' behaviour in primary care need to be reflected in secondary care. *BMJ* 2001;322:1258-9. (se även Editor's choice. Change: both desired and resisted. *BMJ* 2001;322:0 <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/322/7297/0>)
27. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:581-5 (se också efterföljande kommentar och editorial, pp. 586-90).
28. Ringel MD, Ernest L, Mazzaferri EL. Editorial. Subclinical thyroid dysfunction—can there be a consensus about the consensus? *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:588-90.
29. Fantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy *Clin Chem* 1999; 45:2250 -8.
30. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001;38:329-32.
31. Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM, Laurberg P. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid* 2003;13:1069-78.
32. Lindstedt G, Lundberg PA, Björn-Rasmussen E, Magnussen B. Serum-ferritin and iron-deficiency anaemia in hospital patients. *Lancet* 1980;1:205-6.
33. Lundberg PA, Lindstedt G, Andersson T, Branegård B, Lundquister G, Nyström E. Increase in serum ferritin concentration induced by fasting. *Clin Chem* 1984;30:161-3.
34. Hulthén L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hallberg L. Effect of a mild infection on serum ferritin concentration—clinical and epidemiological implications. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:376-9.

OLYMPUS



There is now an alternative

Olympus Diagnostica is now well established in all Nordic countries with sales, service and support and with a successful number of new placements already during the first year. Olympus is therefore proud to present its high quality, reliable, open and cost effective solutions for clinical chemistry and lab automation to the Nordic Market.

Olympus offers the Clinical Chemistry Systems family, the **AU series (AU400, 640, 2700 and 5400)** with different sized analyzers all based on same technology, complete reagent platforms and software fitting to every laboratory small, medium or very large.

In lab automation the successful pre- and post analytical system, the **OLA2500** is meeting all the laboratory's need for automating and improving the sample flow process.

Olympus will also soon come with the routine immunoassay system **AU3000i** and the **AU Connector** to combine serum work for immunology and clinical chemistry by intelligent and optimized sample sorting.

www.olympus-diagnostica.com

Olympus Denmark: Tel: +45 44 73 48 00
Olympus Finland: Tel: + 358 9 8254 680

Olympus Norway: Tel: + 47 23 00 50 50
Olympus Sweden: Tel: +46 8 73 53 400

Akkreditering og kvalitet

Ulrik Gerdes, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Sygehus, Århus

ulrik.gerdes@dadlnet.dk

Linda Hilsted, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, København

linda.hilsted@rh.hosp.dk

Det allerbedste ved akkreditering er måske...?

Hvis man ser helt overordnet på tingene, så er der flere gode grunde for en klinisk biokemisk afdeling til overhovedet at involvere sig i en akkrediteringsproces. Det tvinger bl.a. én til at forholde sig meget seriøst til spørgsmålet –

Hvad er en god klinisk biokemisk afdeling?

Set fra en rent lægefaglig synsvinkel må svaret være: Det er en afdeling, hvis funktion maksimerer sandsynligheden for, at de understøttede kliniske patientforløb får de bedst mulige udfald på den kortest mulige tid.

En god klinisk biokemisk afdeling følger sig efter klinikernes ønsker og behov, men er også innovativ, informerende og undervisende omkring brugen af sine ydelser. Den gode afdeling laver selvsagt ikke mange fejl, og slet ikke alvorlige fejl. Og afdelingen involverer sig i forskning og andet teknisk og intellektuelt udviklingsarbejde, som sikrer, at den bliver ved med at være en god afdeling.

En god klinisk biokemisk afdeling skal være økonomisk i drift, og den skal også have en organisation, en personalepolitik etc., som sikrer, at den er en stabil og pålidelig institution, som kan tiltrække og fastholde de resurser der er nødvendige for at være god.

Er en akkrediteret afdeling nødvendigvis en god afdeling?

Det burde den være, for det primære formål med en akkreditering er jo at højne kvaliteten af de leverede ydelser. Hvis ikke det er tilfældet, så er akkrediteringen et resursspild.

Det er vores opfattelse, at en akkrediteret klinisk biokemisk afdeling nok har et større potentiale end en ikke-akkrediteret afdeling for at blive en god afdeling, men at en akkreditering også kan rejse en række barrierer for en sund udvikling.

Vi har set kritisk på nogle udvalgte områder og problemstillinger.

Metrologisk fundamentalisme versus klinisk pragmatisk empirisme

ISO 17025 standarden hedder "Generelle krav til prøvnings- og kalibreringslaboratoriernes kompetence" (1) og kan danne grundlag for akkreditering af al slags laboratorievirksomhed – det være sig målinger af tykkelsen af svejsninger i olierørledninger, eller udførelse af en mangfoldighed af forskellige biokemiske analysemetoder.

Måske netop af denne grund er standarden gennemsyret af begreber, tankegange m.m. som er hentet fra fundamental metrologi. Noget er udmærket og indlysende brugbart indenfor vores område (og i øvrigt allerede velkendt stof), mens andet er yderst spekulativt i forhold til målinger på komplekse biologiske systemer, og bliver meget resursekrævende at omsætte til brug i vores virkelighed.

Der opstår selvsagt problemer, hvis akkrediteringsorganet (dets assessorer) fortolker standarden ud fra en metrologisk fundamentalistisk synsvinkel, uden hensyntagen til den kompleksitet og dynamik, der både kendetegner aktiviteterne i en moderne klinisk biokemisk afdeling og aktiviteterne i de kliniske og medikotekniske miljøer, vi samarbejder med. Man må især ikke underkende betydningen af de krav til laboratoriet, der er en konsekvens af rekvirenternes udtalte eller udtalte behov.

Eksempel – Usikkerhedsbudgetter

Der står i standarden, at "Prøvningslaboratorier skal have og anvende procedurer til estimering af måleusikkerheden", men også at "[...] prøvningsmetodens art [i nogle tilfælde] kan udelukke en streng, metrologisk og statistisk troværdig beregning af måleusikkerheden", og at laboratoriet i så fald skal

forsøge at identificere alle usikkerhedskomponenterne og foretage en rimelig vurdering.

Akkrediterende myndigheder i Danmark har tolket kravet sådan, at der skal laves usikkerhedsbudgetter for alle analyser, med estimater af kombinerede standardusikkerheder og dækningsintervaller for resultaterne.

Vores rekvirenter har aldrig bedt om sådanne usikkerhedsangivelser. Og de fleste vil næppe heller forstå hvad meningen er, endsige hvad angivelserne skulle kunne bruges til i det daglige kliniske arbejde. Hvad betyder det for tolkningen af analyseresultatet når laboratoriet angiver en kombineret måleusikkerhed, der fx har inkluderet et estimat af standardusikkerheden på angivelsen af en kalibrators værdi? Denne kan udgøre et ganske betydeligt bidrag til en kombineret usikkerhed. Hvis klinikerens skal fortolke en ændring af P-Thyroxin fra en måned tidligere og til i dag, så kan hun (i bedste fald) sammenholde ændringen med den kombinerede måleusikkerhed – men er denne relevant? Er der skiftet kalibrator i perioden?

Det blev på et tidspunkt også krævet, at der skulle inkluderes estimater af usikkerheder på præanalytiske komponenter i usikkerhedsbudgetterne, herunder udtryk for intraindividuelle (biologiske) variationer. Og så bliver det helt meningsløst. Udover at sådanne estimater oftest er baseret på studier af få (raske) individer, er det som regel umuligt at finde ud af hvilke andre usikkerhedsbidrag, der er indlejrede i tallene. Estimatet af den kombinerede måleusikkerhed bliver dermed forplumret af talstørrelser, der videnskabeligt set er behæftet med stor unøjagtighed, og kan – også i den (sjældne) situation, hvor en rekvirent faktisk forstår hvad disse metrologiske øvelser går ud på – blive mere vildledende end vejledende.

Det, der er meningsfyldt for laboratoriet – og som klinikerne lige akkurat kan forholde sig til – er estimater af dag-til-dag variationen på måleresultater, defineret under passende omstændigheder. Og ikke yderligere.

Alle klinikere ved udmærket godt, at målinger af biokemiske variable giver resultater der svinger op og ned på grund af en lang række omstændigheder, som ikke har noget at gøre med den kliniske problemstilling. Og de fleste (især de erfarne) klinikere kan alligevel finde ud af at fortolke resultaterne på en rationel måde, hvilket givetvis hænger sammen

med at alle de andre vigtige informationer til løsning af kliniske problemstillinger jo heller ikke er perfekte, invariable målestørrelser.

Akkrediterede kommunikationsproblemer?

Vi finder det problematisk, hvis en standard eller et akkrediteringsorgan kræver, at man bruger bestemte benævnelser og udtryk, som vores rekvirenter ikke forstår, eller hvis eksakte betydning er svær at afkode.

Det giver også problemer, hvis der stilles krav til udformningen af laboratorieskemaer og skærm-billeder (svarrapporter), som ikke tager hensyn til rekvirenternes behov for overskuelighed og læs-lighed.

Endelig kan det også medføre forskellige andre kommunikationsvanskeligheder, hvis en akkreditering forudsætter et særligt sprogbrug.

Eksempel – Brugen af IUPAC-navne for biokemiske analyser

Hvor mange klinikere ved fx hvad disse benævnelser dækker over? Hvor mange klinisk biokemikere ved det?

- B - Erythrocytter; entitisk vol.
- P- M-komponent; taxon

Mange andre kanoniserede navne er nok forståelige, men er ikke de navne man bruger i daglig tale eller i notater, hverken på laboratoriet eller i klinikken, fx:

- P- Creatininium; stofk. (enz.)
- P- Kalium-ion; stofk.
- P-Cholesterol + ester; i HDL, stofk.
- P- Magnesium (II); stofk.
- Lkcs(B)– Eosinophilocyter; antalfr.

Når en travl kliniker lader øjnene løbe ned over en computerskærm eller over et stykke papir med laboratorieresultater, skal vedkommende altså ikke kun forholde sig til talværdierne, men skal også afkode tekster. Det kan medføre unødvendige spekulationer og muligheder for misforståelser, hvis man ikke er vant til laboratoriets 'fagswahili'.

De kliniske biokemikere, som er urokkelige tilhængere af IUPAC-nomenklaturen, vil indvende, at det blot er et spørgsmål om at uddanne klinikerne

(Fortsætter side 30)

(Fortsat fra side 29)

– men er det det vi vil anvende deres (og vores) kostbare tid på? Vi burde i stedet undersøge hvad klinikerne foretrækker. Brugen af mere læsevenlige og forståelige navne (og eventuelt udeladelse af egenskabsarten, hvis den ikke bidrager til forståelsen) vil ikke medføre problemer med entydighed eller med kommunikation i mellem forskellige computersystemer, hvis man blot bruger IUPAC/IFCC koder internt i systemerne (disse koder bruges stort set overalt i Danmark).

Eksempel – Udformningen af svarrapporter

Det er et krav i standarden, at det skal fremgå af svarrapporterne, hvorvidt det enkelte analyseresultat er omfattet af akkrediteringen. Og akkrediteringsorganet kræver også synliggørelse af sin egen virksomhed, fx med et logo.

Udover de tekniske problemer det medfører (som har vist sig at være store), så er det et relevant spørgsmål om udformningen af laboratorieskemaer og skærbilleder skal tage mere hensyn til standardens og akkrediteringsorganets krav end til klinikernes behov for læselighed og overskuelighed?

Moderne laboratorieskemaer og skærbilleder er i forvejen komplicerede, og flere markeringer, noter, logoer etc. vil øge nethindebelastningen hos rekvirenterne yderligere, med risiko for at der overses klinisk relevant information.

Eksempel – Det nye sprog i dagligdagen

Måleprocedure, intermediær præcision, procedur-liste eller metodeliste, og præstationsprøvning? Standarderne og akkrediteringsorganerne anvender en række ord og begreber, som ikke er gængse indenfor klinisk biokemi, og sproget er også på andre måder lidt tungt og fjernt fra det vi er vant til at bruge.

Det er altid udmærket at lære nyt, og det er også udmærket med mere systematik og stringens i vores fagsprog. Man skal dog være opmærksom på, at det kan medføre betydelige kommunikationsproblemer mellem 'de nye skriftkloge' og alle andre. Det kan give problemer internt i en afdeling, mellem forskellige biokemiske afdelinger og i kontakter med firmaer etc.

Begrebet 'intermediær præcision' giver fx ofte anledning til forvirring. Den uindviede spekulerer

naturligvis først over, hvad denne størrelse er intermedier i forhold til? Hvad er der ude på fløjene? Findes der også en minimal og en maksimal præcision? Det gør der jo, men de ord bruges aldrig. Dernæst spekulerer man over, hvorfor det nu hedder præcision og ikke mere impræcision. Der er måske en god grund, men inversionen medfører ofte forvirring, fordi vi jo bruger variationskoefficienter som mål for præcision, dvs. at en analyse med en lav variationskoefficient har en høj præcision og vice versa.

Om resurseforbrug og risiko for bureaukratisk implosion

Resurseforbruget til en akkreditering er stort! Det drejer sig ikke kun om det ikke-ubetydelige beløb en afdeling skal betale til akkrediteringsorganet, men mest om forbruget af arbejdskraft.

Processen der fører til akkreditering er hårdt arbejde, men lønner sig selv, fordi den især drejer sig om at få orden på en masse forhold, som man under alle omstændigheder bør have orden på i en moderne virksomhed. Men når akkrediteringen er opnået og der er findes et godt, effektivt kvalitetsstyringsystem, så er det væsentligt at overveje, hvilke resurser det fremover er rimeligt at bruge for at opretholde en akkreditering. Den opfølgning, akkrediteringsorganet forventer, kræver nidkærhed og pertentlighed, og forekommer ind i mellem urimelig.

Eksempel – Udskiftning af et apparatur

En afdeling skal udskifte de store autoanalyser, der anvendes til de mest gængse biokemiske analyser. Instrumenterne og alle applikationerne er CE-mærkede i henhold til IVD-direktivet. Man vil selvfølgelig oplære personalet i den korrekte brug af instrumenterne og vil kontrollere at kvaliteten af analyserne svarer til leverandørens specifikationer. Og man vil naturligvis også undersøge, om udskiftningen medfører ændringer i målniveauerne for diverse biokemiske variable, så der fx kan være behov for korrektioner, ændringer af referenceintervaller og/eller orientering af rekvirenterne.

De nye instrumenter må imidlertid ikke tages i rutinemæssig brug til akkrediterede analyser, før der foreligger godkendte valideringsrapporter

(Fortsætter side 32)



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

(Fortsat fra side 30)

for instrumenterne og analyserne. Det er et stort arbejde, og betyder, at laboratoriet i en lang overgangperiode både må have de gamle og de nye instrumenter i drift, og må tilpasse vagtplaner og implementere arbejdsgange, der fx indebærer, at man flytter rundt med prøver mellem instrumenterne og ikke udnytter deres kapaciteter. Det er dyrt, og det er også frustrerende, hvis den umiddelbart dokumenterede kvalitet af analyserne på de nye instrumenter er tilfredsstillende, og måske endda er bedre end på de gamle instrumenter.

Dette eksempel illustrerer et problem, som sjældnere vil optræde i en mindre laboratorievirksomhed med speciale i nogle få måleprocedurer, som altid udføres indenfor almindelig arbejdstid og aldrig som livsvigtige hasteopgaver. Det er lettere for en sådan virksomhed at følge standardens bogstav til punkt og prikke, mens aktiviteten på et hospitalslaboratorium ofte har karakter af *white water rafting* – og vi kan ikke undvære vores pagajer, selvom de måske ikke er validerede på alle leder og kanter.

Eksempel – Nyt måleområde for en analysemetode

Et firma oplyser, at man ændrer lidt på måleområdet for en applikation, fordi en kalibrator er blevet tilskrevet en ny værdi. Der skal ændres i metodelisten og typisk også i 3-4 andre databaser og dokumenter, og ændringen skal rapporteres til akkrediteringsorganet. Er det sidstnævnte rimeligt, hvis det drejer sig om uvæsentlige ændringer, dvs. ændringer som ikke skønnes at have klinisk betydning?

Vores verden er meget dynamisk, og der er hele tiden noget der ændrer sig eller ændres. Større ændringer, som kan have en væsentlig effekt på kvaliteten af en afdelings præstationer, skal naturligvis evalueres og dokumenteres omhyggeligt. Men så er der de mange småting, som kan bidrage til udviklingen af et bureaukratisk Sisypusarbejde – med opdateringer af databaser, revisioner af dokumenter og hjemmesider, og løbende korrespondance med akkrediteringsorganet.

Når der allokeres resurser til et akkrediteringsarbejde i en organisation, så er der ofte færre tilbage til andet arbejde. Det kan især være farligt i et universitetsmiljø, hvor man risikerer at flytte kreative kræfter væk fra forskning og undervisning,

og over til rutineprægede opgaver med at producere tilfredsstillende rapporter til akkrediteringsorganet. Bureaukratiet kan også have en indirekte dæmpende effekt på innovative aktiviteter, fordi, som en medarbejder meget rammende bemærkede: "Vi skal bruge mere tid på at skrive om det vi skal gøre, end at gøre det vi skriver om!"

Det er 'den bureaukratiske implosion', som vi selvfølgelig skal undgå, hvis vi ikke skal ende med at bekræfte, hvad især de mest forskningsorienterede inden for vort speciale har frygtet, nemlig at akkreditering af et laboratorium hæmmer dets udvikling. Det må i det hele taget aldrig blive sådan, at en afdeling organiserer sig og arbejder ud fra hvad der er nemmest i forhold til at være akkrediteret, og ikke ud fra faglige målsætninger.

Fremtiden – ISO 15189 og fleksible akkrediteringsområder?

Den nye ISO 15189 standard "Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence"(2) er kun implementeret af få hospitalslaboratorier i Danmark, men det, at den er specifikt udformet for 'medical laboratory services' gør den umiddelbart mere relevant og appetitlig for vore afdelinger. Standardens fremtid i Danmark vil dog stadig være stærkt afhængig af, at de relevante akkrediteringsorganer tolker den med respekt for den kliniske virkelighed!



Isorgel. Foto: Henrik Alfthan.

»My biggest POCT challenge?
I want a blood gas analyzer
that I don't waste my time
worrying about.«



ABL800 FLEX

Every hospital's testing needs are unique. That is why Radiometer offers the most flexible blood gas testing solutions in the industry. We understand that you demand more than just an analyzer. You demand a comprehensive testing solution that gives you the freedom to focus on patient care.

The **ABL800 FLEX** is a testing solution that includes Radiometer's most advanced blood gas analyzer along with our FLEXCARE customer care program and FLEXPAC accessories package.

The **ABL800 FLEX** helps you improve efficiency in the sample measurement process – you only have few manual steps to go through in order to obtain and process your tests results. This ensures optimal quality, secure and easily available data, correct billing and more time for patient care.

For further information please contact us



Denmark
Radiometer Danmark A/S
Åkandavej 21
DK-2800 Brønshøj
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

Der eksisterer retningslinier for såkaldt 'flexible scope of accreditation', som ikke har noget at gøre med fleksible endoskoper, men betyder, at et akkrediteret laboratorium selv kan foretage ændringer indenfor et defineret område og har ret til at udstede akkrediterede rapporter, uden at akut skulle involvere et akkrediteringsorgan (3). Vi håber at konceptet udbredes indenfor klinisk biokemi, så vi ikke tilbagevendende havner i situationer, hvor fx implementering af ny teknologi forhales. Det kræver imidlertid, at der udvises en fleksibel opfattelse hos akkrediteringsorganet af hvad kan der defineres som et 'fleksibelt akkrediteringsområde'. Her bør især erfaringerne fra Sverige med SWEDAC som akkrediterende myndighed udnyttes til at præge udviklingen herhjemme.

Der er ingen tvivl om at den systematik og stringens, der har været kendetegnet for de kolleger i Danmark, der har arbejdet med IUPAC-nomenklatur m.m., har gavnet speialet meget. Og ovenstående

skal ikke tolkes, som om vi ikke går ind for systematik og stringens. Tiden er blot inde til at forholde sig til den kliniske – og klinisk biokemiske – hverdag vi befinder os i.

Referencer

1. DS/EN ISO/IEC 17025: Generelle krav til prøvnings- og kalibreringslaboratoriers kompetence; 1. udgave, 2000-04-27. Dansk Standard, København.
2. DS/EN ISO 15189: Medicinske laboratorier – Særlige krav til kvalitet og kompetence; 1. udgave, 2003-04-11 (indholdet er på engelsk). Dansk Standard, København.
3. Retningslinie: Fleksibelt akkrediteringsområde for prøvningslaboratorier; 2005-02-21. DANAK, København (kan findes på www.danak.dk).



Nordisk ST-kurs i praktisk kommunikation 25 - 28 augusti 2005 Segelskutan Helene Ystad, Sverige

Kommunikation är ett av den kliniske kemistens viktigaste redskap i sitt arbete. Det gäller att kunna förmedla ett vetenskapligt budskap på kongresser men också att dagligen kunna föra över sitt budskap till medarbetare och kliniska kollegor.

Olika situationer kräver olika sätt att kommunicera. Medlen är många och behöver kompletteras olika i skilda situationer.

Kursen kommer att belysa dessa aspekter och kommer att ge möjlighet att prova olika arbetssätt i grupp. Kursen leds av Per Simonsson och Elvar Theodorsson.

Förutom denna praktiskt inriktade kurs kommer deltagarna också lära känna varann under seglats i de dansk-svenska farvatten omkring Bornholm. Seglingskunskaper är dock inget krav. Professionell besättning medföljer.

Kursen vänder sig till läkare under specialistutbildning i Norden.

Kostnader: Kursen är gratis (finansierad av NFKK och KBN)

Resestipendium kan sökas från NFKKs ordförande Per Simonsson.

Sista anmälningsdag: 2 maj, 2005.

För mer information kontakta kursledare Per Simonsson, Klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, 205 02 Malmö, Sverige, Per.simonsson@klkemi.mas.lu.se

Ascensia Contour Glucose

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



Summary of an evaluation organised by SKUP Report SKUP/2004/30

Background

Ascensia Contour is a meter designed for glucose self-measurements by diabetic patients. The meter is produced by Bayer HealthCare and is supplied in Scandinavia by Bayer. Ascensia Contour was launched onto the Norwegian market in the autumn of 2003. In order to give reimbursement for glucose test strips in Norway, The National Social Insurance Office instructs the companies to carry out an evaluation that includes a user-evaluation among diabetic patients. The evaluation of Ascensia Contour was done under the direction of SKUP during the spring of 2004.

The aim of the evaluation

The aim of the evaluation of Ascensia Contour was to

- reflect the analytical quality under standardised and optimal conditions (performed by two biomedical laboratory scientists) and by the users (app. 75 diabetic patients)
- compare the analytical quality before and after training and practice
- examine if hematocrit affects the glucose measurements
- check the lot-variation of test strips
- evaluate user-friendliness and the user manual

Materials and methods

76 diabetic patients took part in the evaluation. Three different lots of test strips were used. All participants met twice at NOKLUS. At the first consultation the patients did a finger prick and performed two measurements on the Ascensia Contour meter, without further instructions. The biomedical laboratory scientist also took capillary samples of the diabetic patients and measured twice at Ascensia Contour. In addition, two capillary samples were taken to a designated comparison method. Then

the diabetics were given a standardised instruction about the Ascensia Contour meter. In a practice period of approximately three weeks the diabetics used the meters at home, before they were called for a second consultation. The blood sampling and measurement procedures were repeated, and in addition a sample for hematocrit was taken. Finally, the diabetic patients filled in questionnaires about user-friendliness of the meter and about the user manual.

Results

- Ascensia Contour showed acceptable precision. The CV was < 5 % under standardised and optimal measuring conditions and approximately 5 % when the measurements were performed by diabetic patients.
- The agreement with a designated comparison method was good on certain conditions. Quality goals set in ISO 15197 (± 20 %) and by ADA (± 10 %) were achieved under standardised and optimal measuring conditions when using the first measurement of paired results. The second measurement in the pair was systematic higher than the first. When handled by the diabetic patients, Ascensia Contour showed good results initially and the quality goal set by ISO was attained. After three weeks of use at home the results were not as good as the initial ones. Only 80 % of these results were within the quality goals set by ISO and 90 % were within an "adjusted ISO-goal". It is not clear why these results did not meet the quality goals.
- The three lots of test strips showed no clinical significant bias from the comparison method.
- Glucose measurements on Ascensia Contour seemed to be affected by the hematocrit values of the samples in a higher degree than described in the package insert. The glucose values were

over-estimated when hematocrit was low and under-estimated when hematocrit was high. The hematocrit effect applies not only for high glucose values in combination with high hematocrit values, as described in the package insert, but is also true for glucose values below 11,1 mmol/L and for hematocrit values within the reference range. Although affected by hematocrit, the results achieved under standardised and optimal conditions were within $\pm 15\%$ of the comparison method.

- The diabetic patients summarised the Ascensia Contour device as easy to use. As a whole they were pleased with the device. The patients that had used the user manual were satisfied with the manual.

Conclusion

Glucose measurements on Ascensia Contour have acceptable precision. The results obtained under optimal measuring conditions are within the strict quality goals for total error set by ADA. The measurements performed by the diabetic patients initially, when the device was new, are within the quality

goals set in the ISO-guide 15197. After having been used at home and outside controlled conditions for three weeks, the device no longer performed satisfactorily. The results obtained after the practice period do no longer fulfil the quality goals. It has not been possible to find an explanation for this, but there is no reason to believe that the poor results are caused by user errors. The glucose results in this evaluation are affected by hematocrit in a higher degree than described in the package insert. The users conclude that the Ascensia Contour device is easy to use and they are quite satisfied with the device.

Comments from Bayer Diagnostics

A rebuttal to SKUP from Bayer HealthCare Self Testing Systems Division is found as an attachment to the report. The comments from Bayer are followed by an answer from SKUP.

The complete evaluation report is available at www.skup.nu and is recommended to get further insight in the complexity of the findings in this evaluation.



Äppelblom. Foto: Henrik Alfthan.

Doktorgrader

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

An Ontology on Property for physical, chemical, and biological systems

René Dybkær, Afdeling for Standardisering i Laboratoriemedicin, H:S Frederiksberg Hospital (Københavns Universitetshospital), Nordre Fasanvej 57, DK-2000 Frederiksberg, Danmark



Beskrivelse af ethvert system består i dets definerede egenskaber med tilhørende alfanumeriske værdier. Det terminologiske sprog til håndtering af sådanne egenskaber er udviklet ukoordineret i mange discipliner uden større hensyn til terminologiske principper og er derfor ofte util-

strækkeligt og inkonsistent, som det blandt andet ses i laboratoriemedicinen der undersøger mange former for egenskaber med eller uden størrelse.

Formålet med arbejdet er at danne et konsistent begrebssystem for et multidisciplinært metasprog til metrologers beskrivelse af egenskaber.

Skitserede terminologiske værktøjer fra ISO 704 og 1087-1 anvendes på hvert af godt 160 begreber i en diskussion af forskellige opfattelser, ledende til definition, systematiske termer, eksempler, samt placering i begrebsdiagrammer for de 120 vigtigste. Først behandles "system", "komponent", "egenskab", og "egenskabsart". Dernæst opdeles "egenskab" generisk ved hjælp af de tilladte operatorer, dvs $\neq$, $<$, $=$, $>$, $+$, $-$, og $\times$ $\therefore$. Herved kan defineres nominal-, ordinal-, differential-, og rationalegenskab, hvor de sidste tre falder under "kvantitet". Tilsvarende opdeles "egenskabsart", "eksaminationsprocedure" (eller "undersøgelsesprocedure"), "... metode", "... princip", "eksamination" (eller "undersøgelse"), "egenskabsværdi", "sand egenskabsværdi", "eksamineret egenskabsværdi", "eksaminationsresultat", "eksaminationsusikkerhed", og "egenskabsværdiskala". "Metrologisk enhed" og

"metrologisk enhedssystem" behandles, især i relation til det Internationale EnhedsSystem (SI), så vel som "metrologisk dimension". Yderligere dannes begrebet "tilegnet egenskabsart", der har oplysning om valgte system- og komponentsort, og konstruktionen af systematiske termer beskrives. Endelig eksemplificeres hvorledes egenskaber og deres værdier kan repræsenteres gennem relation og funktion ifølge sætteori og ObjektOrienteret Analyse.

Håbet er at der opnås generel accept af de anførte principper, definitioner, og termer, samt at de vil blive anvendt i internationale rekommandationer og standarder.

Disputatsen kan erhverves gratis ved henvendelse til forfatteren på ovennævnte adresse.



Pelare. Foto: Henrik Alfthan.

Doktorgrader

Ansvarlig redaktør: Palle Wang (pwang@vs.vejeamt.dk)

A New Method for Partitioning Biochemical Reference Data into Subgroups

Ari Lahti, Klinisk-kjemisk Avdeling, Rikshospitalet, Oslo

E-post: ari.lahti@unn.no



Korrekt klassifisering av laboratorieprøvesvar til normale eller avvikende er grunnleggende som forutsetning for deres brukbarhet i medisinsk diagnostikk. Klinisk nytteverdi av en god del av vår virksomhet på medisinsk biokjemiske laboratorier er derfor

avhengig av de statistiske metoder som ligger bak slik klassifisering og som dermed direkte påvirker klinisk tolkning av alle kvantitative biokjemiske tester. Særlig som hele 70 % av medisinske beslutninger ser ut til å være basert på laboratorieprøvesvar (1), har teoretisk forskning fokusert på disse metodene potensial til å få store konsekvenser for pasientbehandling, både helsemessig og økonomisk sett.

På enkelte steder, slik som på Klinisk-kjemisk avdeling ved Rikshospitalet i Oslo, har man fine tradisjoner i forskning innen laboratoriemedisinsk statistikk. Denne rapporten oppsummerer resultatene av et fersk doktorgradsprosjekt gjennomført på Rikshospitalet med statistiske subgrupperingsmetoder for biokjemiske referansedata som emne. Som prosjektets veiledere fungerte Helge Erik Solberg og Petter Laake (professor i medisinsk statistikk ved Universitetet i Oslo). Avhandlingen (2-6) prøver å

- bevise at den metode som bl.a. NCCLS offisielt anbefaler for subgruppering og som mange klinisk biokjemikere verden rundt i dag bruker som sin førstevalgsmetode, nemlig metode av Harris og Boyd (7-8), har alvorlige svakheter i seg både når det gjelder teoretisk bakgrunn og presisjonen i praksis;

- introdusere en ny metode som prøver å få eliminert disse svakheterne.

Før jeg går inn i sammenligning av Harris-Boyd metode og den nye metode, skal jeg kortfattet omtale de eksisterende andre subgrupperingsmetoder. Den første metode som ble spesifikk designet for subgruppering av laboratoriemedisinske referansedata, er metode av Sinton og medarbeidere (9). Denne metoden er egentlig bare en enkel tomregel, som sier at dersom avstanden mellom middelværdiene av to fordelinger overstiger 25 % av referanseintervallet for deres kombinerte fordeling, da skal man subgruppere.

Sinton og medarbeidere hadde ingen statistiske begrunnelser å angi for dette kriteriet, uten det virker å ha blitt etablert rent skjønnsmessig utfra praktiske synspunkter basert på de data som de hadde å forholde seg til i den aktuelle studien (de holdt på å beregne referanseintervaller for calcium, fosfat og alkalisk fosfatase). Slik fremgangsmåte var sikkert rimelig på et tidspunkt der en ikke hadde noen subgrupperingsmetoder overhodet å ty til utover standard statistiske metoder for sammenligning av sannsynlighetsfordelinger (t-test, ANOVA, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis), men hva med brukbarheten av Sinton og medarbeidernes skudd i tåken i dag? Det ser slik ut at deres subgrupperingskriterium er ekstremt konservativt egentlig og kan føre til bruk av referansegrenser for den kombinerte fordeling også i tilfeller der dette ikke er hensiktsmessig (6-8).

Som sammenlignet med de ovennevnte standard statistiske metoder tilbyr dette kriteriet likevel én

viktig fordel: i motsetning til disse er det stort sett uavhengig av utvalgsstørrelser, mens signifikantesting av avstander mellom middelveidier viser signifikans for enhver avstand, uansett dens kliniske betydning, bare man har store nok utvalg i subgruppene. En annen subgrupperingsmetode med denne fordelene, foreslått av Ishihara og Kawai (10), går ut på kvotienten mellom en avstandsparameter basert på "pure fraction of between-subgroup variations" og referanseintervallet for den kombinerte fordeling. Jeg har ikke anledning til å gå inn i tekniske detaljer i denne presentasjonen, men det ser slik ut (6) at også denne metoden kan ha begrenset nytteverdi i praksis, selv om grunnidéen om å benytte variansanalytisk "pure fraction" virker i og for seg fascinerende.

Subgrupperingsmetode av Harris og Boyd er beskrevet bl.a. i NCCLS-guideline for beregning av referansegrenser (11). Denne metoden er basert på to statistiske tester. Den ene av disse bruker standardisert avstand mellom middelveidene og den andre kvotient mellom standarddeviasjonene som testparameter. Siden den første testen er teknisk sett en modifisert standard normal deviatte, har mange av brukerne en slik oppfatning at Harris-Boyd metoden er først og fremst en statistisk signifikantest i tråd med de tradisjonelle statistiske metoder.

I virkeligheten er hensikten med begge to av disse testene å kontrollere de prosentandeler av subgruppefordelingene som ligger utenfor referansegrenser for den kombinerte fordeling. Kritiske verdier for testparametrene ble formulert slik at disse prosentene ikke ville overstige foreslåtte kritiske verdier (se neden), dersom referansegrenser for subgruppene blir erstattet av referansegrenser for den kombinerte fordeling. Harris og Boyd gjorde en kartlegging ved hjelp av datamaskinsimulasjoner (7) for å etablere en korrelasjon mellom kritiske verdier for standard normal deviatte og slike kritiske prosenter.

Mens Sinton og medarbeidere og Ichihara og Kawai brukte kvotienter av forskjellige avstandsparametre for å skape uavhengighet av utvalgsstørrelsene i sine subgrupperingsmetoder, prøvde Harris og Boyd å etablere samme uavhengighet i sin metode gjennom modifisering av de kritiske verdier for standard normal deviatte slik at denne testen kom til å ha lik

styrke for alle mulige utvalgsstørrelser. Harris-Boyd metoden deler altså denne stabilitetsegenskapen med disse to andre metodene, men i motsetning til disse er Harris-Boyd metoden først og fremst opptatt av å bevare laboratorietestenes spesifisitet og sensitivitet ved subgruppering. Kontroll av disse egenskapene, basert på ovennevnte prosenter, er faktisk hele poenget med Harris-Boyd metoden (12): "In our view, a clinically important difference exists [between subgroups] whenever the proportion of individuals in a given subgroup of the population that falls outside (or inside) the 95% reference limits for the combined population is considerably different from the expected value of 2.5% on each side. Such differences can lead to significant discrepancies between actual and expected sensitivities and specificities." Ifølge Harris og Boyd skal prosentene verken overstige 4.0 % eller ligge under 1.0 % ved bruk av referansegrenser for den kombinerte fordeling (7).

Den nye subgrupperingsmetode introdusert i dette avhandlingsprosjektet er en videreutvikling av Harris-Boyd metoden. Som en garanti på kontinuitet deltok James C. Boyd, skaper av Harris-Boyd metoden ved siden av Eugen K. Harris, aktivt med i utviklingsarbeidet. Utgangspunktet for vårt prosjekt var likevel en idé foreslått av Per Hyltoft Petersen om å fokusere direkte på subgruppefordelingenes referansegrenser.

I løpet av prosjektarbeidet oppdaget vi en rekke svakheter i Harris-Boyd metoden. Det viste seg bl.a. at prosentene utenfor referansegrenser for den kombinerte fordeling endrer seg hvis fordelingen "veker" i forhold til hverandre blir endret (3). Harris og Boyd brukte like antall referanseverdier i subgruppefordelingene når de utførte datamaskinsimulasjoner for å etablere sine subgrupperingskriterier, men siden prosentene ikke forblir stabile når forholdet mellom disse antallene blir endret, gjelder deres kriterier egentlig kun for det spesialtilfellet der subgruppene har samme antall referanseverdier, eller enda mer presist, samme prevalenser. Dette er en forsømmelse som kan ha konsekvenser også i praksis, slik som våre beregninger (4-5) basert på data fra NORIP (13) har vist.

En ytterligere svakhet i Harris-Boyd metoden er at den ble utviklet for gaussiske fordelinger, mens

sensitiviteten mot ikke-normalitet av deres kriterier kan være større i virkeligheten enn de kanskje har ventet seg (5). Harris-Boyd metoden tar ikke heller hensyn til like ("tied") referanseverdier, som kan utgjøre et ikke-trivielt problem for estimering av prosentene, hvis fordelingene har store mengder av slike referanseverdier akkurat ved referansegrensene (4). Dette var tilfellet bl.a. for noen elektrolytter i NORIP. Når det gjelder etablering av subgrupperingskriteriene, har originalarbeidet av Harris og Boyd (7) både konseptuelle og tekniske svakheter, som enda mer svekker troverdighet av deres forslag for slike kriterier (2).

Når vi etter en del teoretisk bakgrunnsarbeid (2-4) kom så langt i prosjektet at vi var i stand til å sammenligne prosenter beregnet direkte og med hensyn tatt til alle de aspekter som nettopp ble omdiskutert, mot konklusjoner foreslått av Harris-Boyd metoden, ble resultatet at Harris-Boyd metoden faktisk foreslo motsatt konklusjon til den som prosentene tilsa i ethvert av tre tilfeldig valgte eksempler (5). Det dreide seg ikke bare om grensefall i disse beregningene, uten Harris-Boyd metoden tok flere ganger skikkelig feil i enkelte subgrupperinger. Skal man tro på disse observasjonene, er Harris-Boyd metoden ikke nødvendigvis en slik garanti for stabilitet av laboratorietestenes spesifisitet og sensitivitet ved subgruppering som Harris og Boyd håpet på.

Vi ønsket i første omgang å kunne tilby en meget praktisk ny subgrupperingsmetode basert på avstander mellom referansegrenser (2). Siden den nye metoden bygger på matematiske beregninger, mens Harris-Boyd kriteriene ble etablert med et svært lite antall datamaskinsimulasjoner (10 simulasjoner per observasjon), gir den sannsynligvis bedre resultater enn Harris-Boyd metoden selv i denne sin enkleste, approksimative versjon. Det viste seg likevel senere at både prevalenser (3) og like referanseverdier (4) også kan komplisere bruk av slike avstander, ved siden av non-normalitet av fordelinger. I motsetning til Harris-Boyd metoden, som ikke greier å håndtere noen av disse komplikasjonene, går det likevel an å korrigere for prevalensene i den nye metoden (3), noe som ytterligere øker dens pålitelighet som sammenlignet med Harris-Boyd metoden (6). Særlig hvis non-normalitet og/eller like referanseverdier foreligger, leder direkte beregning av

prosentene, enten for hånd eller som utført med datamaskinprogrammer, til enda bedre resultater.

Vi hadde i dette prosjektet fordelene av å kunne bruke store, ferske datamaterialer fra NORIP for å teste våre teoretiske idéer med. Da var det oftest snakk om flere hundre referanseverdier per subgruppe, noe som ikke er realistisk f.eks. for et enkelt laboratorium som ønsker å etablere sine egne referansegrenser. Hva med den statistiske pålitelighet av subgruppering i slike tilfeller egentlig?

Selv om minimumskrav for subgruppenes størrelser ikke er blitt systematisk utredet for noen av subgrupperingsmetodene, mistenker jeg at NCCLS-anbefalingen på 120 referanseverdier per subgruppe (11) for Harris-Boyd metoden kan være en grov underestimering. Grunnårsaken til at statistisk pålitelig subgruppering dessverre krever relativt store datamengder, er at referansegrenser har som perifere persentiler av sannsynlighetsfordelinger en forholdsvis stor statistisk usikkerhet. Denne realiteten kan ingen subgrupperingsmetode unngå, så langt den prøver å avspeile troverdig forholdene ved referansegrensene – noe som den gjerne skal gjøre, fordi klinisk brukbarhet av laboratorietester bygger nettopp på referansegrenser. Utilstrekkelig datamateriale lar seg ikke kompensere gjennom statistisk-metodologiske innovasjoner, men hvis datamaterialet er stort nok, blir resultatet bedre med enn god subgrupperingsmetode enn med en dårlig.

Referanser

1. Westgard JO, Darcy T. The truth about quality: medical usefulness and analytical reliability of laboratory tests. *Clin Chim Acta* 2004;346(1):3-11.
2. Lahti A, Hyltoft Petersen P, Boyd JC, Fraser CG, Jørgensen N. Objective Criteria for Partitioning Gaussian-distributed Reference Values into Subgroups. *Clin Chem* 2002;48(2):338-352.
3. Lahti A, Hyltoft Petersen P, Boyd JC. Impact of Subgroup Prevalences on Partitioning Gaussian-distributed Reference Values. *Clin Chem* 2002;48(11):1987-1999.
4. Lahti A, Hyltoft Petersen P, Boyd JC, Rustad P, Laake P, Solberg HE. Partitioning of Nongaussian-Distributed Biochemical

- Reference Data into Subgroups. Clin Chem 2004;50(5):891-900.
5. Lahti A. Are the common reference intervals truly common? Case studies on stratifying biochemical reference data by countries using two partitioning methods. Scand J Clin Lab Invest 2004;64:407-430.
 6. Lahti A. Partitioning biochemical reference data into subgroups: comparison of existing methods. Clin Chem Lab Med 2004;42(7):725-733.
 7. Harris EK, Boyd JC. On Dividing Reference Data into Subgroups to Produce Separate Reference Ranges. Clin Chem 1990;36:265-270.
 8. Harris EK, Boyd JC. Statistical bases of reference values in laboratory medicine. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong 1995.
 9. Sinton TJ, Cowley DM, Bryant SJ. Reference Intervals for Calcium, Phosphate, and Alkaline Phosphatase as Derived on the Basis of Multichannel-Analyzer Profiles. Clin Chem 1986;32(1):76-79.
 10. Ichihara K, Kawai, T. Determination of Reference Intervals for 13 Plasma Proteins Based on IFCC International Reference Preparation (CRM470) and NCCLS Proposed Guideline (C28-P, 1992): A Strategy for Partitioning Reference Individuals With Validation Based on Multivariate Analysis. J Clin Lab Anal 1997;11:117-124.
 11. NCCLS. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition. NCCLS document C28-A2. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 U.S.A., 2000.
 12. Harris EK, Wong ET, Shaw Jr. ST. Statistical Criteria for Separate Reference Intervals: Race and Gender Groups in Creatine Kinase. Clin Chem 1991;37(9):1580-1582.
 13. www.furst.no/norip, hjemmeside av Det Nordiske Referanseintervallprosjekt (NORIP).



Norrskén. Foto: Henrik Alfthan.

Förening för Klinisk Kemi i Finland har fået ny styrelse

Ordförande

Överläkare Jarkko Ihalainen, MD
Oy Medix Ab
Knektbron 1
FIN-02630 Esbo, Finland
E-mail jarkko.ihalainen@medix.fi

Viceordförande

Biträdande överläkare Tiina Mäki, MD
Laboratoriet
Finlands Röda Kors Blodtjänst
Stenhagsvägen 7
FIN-00310 Helsingfors, Finland
E-mail tiina.maki@bts.redcross.fi

Sekreterare

Dr. Virva HUOTARI, MD
Centrallaboratoriet
Uleåborg universitetssjukhus
FIN-90029 OYS, Finland
E-mail virva.huotari@ppshp.fi

Ekonom

Bitredande överkemist Savolainen, FD, Docent
Klinisk-kemisk avdelning
Kuopio universitetssjukhus
FIN-70210 Kuopio, Finland
E-mail kari.savolainen@kuh.fi

Medlemmar

Sjukhuskemist Jaana Ikonen-Toivanen, FM
Klinisk-kemisk avdelning
Västerbottens centralsjukhus
FIN-94100 Kemi, Finland
E-mail jaana.toivanen@lpshp.fi

Dr. Tomi Koski, MD

Klinisk-kemisk avdelning
Tammerfors universitetssjukhus
FIN-33520 Tammerfors, Finland
E-mail tomi.koski@tays.fi

Överkemist Kari Mattila, FD, Docent

Centrallaboratoriet
Åbo universitetssjukhus
FIN-20520 Åbo, Finland
E-mail kari.mattila@tyks.fi



Bakom molnen. Foto: Henrik Alfthan.

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 vitenskabelige 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/vancouv.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.

Litteraturhenvvisninger 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.

IMMULITE® 2500
SMS



- High productivity
- High walk-away capacity
- Shorter time-to-first-result
STAT cardiacs, HCG, PTH, Anemia
- Broad menu of immunoassays
- Easy to use
- RealTime Solutions available



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

+32 32 24 32 24
general@dpc.no

Finland

+358 9 3434 960
info@dpconline.no

Estonia

+372 606 27 50
info@dpc.ee

Latvia

+371 7 840 255
info@dpc.lv

Lithuania

+370 52 343 665
info@dpc.lt