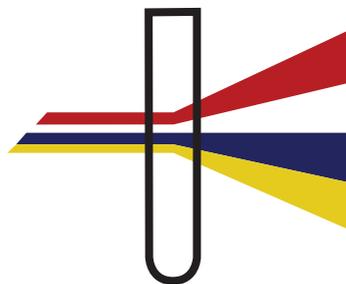


# Klinisk Biokemi i Norden



Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Nr. 1, vol. 18, 2006

Organisering av laboratoriemedisin Hva har det blitt til og hvor skal det ende? . . . . .	6
<i>Tor-Arne Hagve</i>	
Nytt från NFKK . . . . .	8
<i>Per Simonsson</i>	
At rejse er at leve. Rejsestipendium fra Klinisk Biokemi i Norden . . . . .	9
<i>Palle Wang</i>	
XXX Nordic Congress in Clinical Chemistry, June 14-17 2006 in Copenhagen, Denmark . . . . .	10
<i>Børge G. Nordestgaard</i>	
Nordic Coagulation Meeting . . . . .	12
<i>Andreas Hillarp</i>	
Interferens från heterofila antikroppar i immunometriske analyser . . . . .	14
<i>Johan Bjerner, Kjell Nustad</i>	
S-Cystatin: A better marker for glomerular filtration rate than S-Creatinine but is the difference clinically important and worth the money? . . . . .	20
<i>Marta Stahl, Ivan Brandslund</i>	
En ufullstendig oversikt over genanalyser som utføres i Norden . . . . .	28
<i>Tor-Arne Hagve</i>	
Avvik fra det homeostatiske likevektpunktet som mål for analysekvalitet . . . . .	32
<i>Bjørn J. Bolann, Arne Åsberg</i>	
SKUP: OneTouch Ultra Glucose, OneTouch GlucoTouch Glucose . . . . .	36
<i>Grete Monsen</i>	
Elektronisk tilgang til SJCLI . . . . .	37
<i>Tor-Arne Hagve</i>	
Doktorgrad: Molecular events leading to Gene expression of Ligands from the Epidermal Growth Factor System . . . . .	38
<i>Dorthe Ørnskov</i>	
SFKK's styrelse . . . . .	40

*Forside: Nyhavn / Fotograf: Ireneusz Cyranek*

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

# UNIFIED WORKCELL

## Manage Laboratory Integration From A New Point Of View.

Beckman Coulter brings the future into focus with UniCel®, a crystal-clear concept of a more productive laboratory. Visualize *unification* across all major diagnostic testing disciplines. Multi-platform standardization. Connection to automation with future systems. Workstation consolidation. Consistent, intuitive user



and Dxl carry large onboard capacity and require minimal maintenance. Plus, UniCel chemistry systems offer innovative capabilities like closed-tube

sampling. And, the UniCel Dxl delivers the

highest available throughput of any immunoassay system.

Together, these next-generation solutions can transform your laboratory today.

Bottom line, if you're looking to improve lab productivity, efficiency and quality, turn to Beckman Coulter for the right perspective. With UniCel, you'll have every angle covered. For more information, visit us at [beckmancoulter.com/unicel](http://beckmancoulter.com/unicel) or contact your local representative.



**UniCel DxC 600**

interfaces to enhance training. And scalability

to accommodate wide-ranging throughput volumes.

The first key members of the UniCel family –

DxC 600 and 800 chemistry analyzers and the Dxl 800 immunoassay analyzer – are here now to make this vision a reality. Both the UniCel DxC



**UniCel Dxl 800**



**Full Disease State Assay Menu**

- |                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Allergy             | Fertility          |
| Anemia              | Infectious Disease |
| Autoimmune*         | Metabolic Function |
| Cardiovascular      | Oncology           |
| Congenital Diseases | Therapeutic Drugs  |
|                     | Thyroid            |



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

With an expansive menu of disease state panels from specialty to routine, you can run precisely what you need, when you need it, without interruption. And now we have the new ADVIA Centaur® CP Immunoassay System. Built on the legacy of the industry-leading ADVIA Centaur, it gives your lab maximum productivity while requiring minimum space. Our systems have the answers, providing reliability for your lab, physicians and patients.

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



**NOW AVAILABLE  
ADVIA CENTAUR CP**

*Following in the footsteps of the industry-leading ADVIA Centaur®.*

**Tnl-Ultra Now Available!**

[www.bayerdiag.com](http://www.bayerdiag.com)

©2005 Bayer HealthCare LLC. All rights reserved.

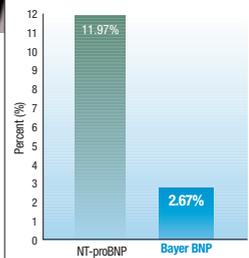
Bayer, the Bayer Cross and ADVIA Centaur are trademarks of Bayer.  
\*In development.



**Bayer HealthCare**  
Diagnostics Division

# What Are Your Heart Failure Tests Resulting In?

**% FALSE POSITIVES**



On average, assays measuring NT-proBNP result in 9.3% more false positives than Bayer's BNP assays.<sup>2</sup>

## There is nothing positive about false positives— just more testing, more time, more worry.

Fortunately, BNP testing can assist in ruling out heart failure in symptomatic patients, with fewer false positives than NT-proBNP.<sup>1,2</sup> Bayer's BNP assay uses widely accepted, very specific antibodies for a high clinical specificity that correctly excludes CHF >97% of the time.<sup>1</sup> This means getting the patient out of the line and onto the correct treatment pathway faster, with less additional diagnostic testing. Backed by Bayer's family of Immunoassay analyzers, you get fast turnaround time delivering hundreds of tests per hour to rule out more patients—positively.

Fewer false positives. More confidence. That's innovation in the real world,  
only from Bayer HealthCare.

1. ADVIA Centaur Assay Manual BNP - part # 06300497 Rev C June 2003, Bayer HealthCare LLC, Diagnostics Division, Tarrytown, NY.

2. Based on a comparison of the data presented for the reference populations, as stated in the manufacturers' instructions for use. Clinical specificity is calculated from the percentage of patients below the diagnostic cutpoints presented for each assay.



# Organisering av laboratoriemedisin.

## Hva har det blitt til og hvor skal det ende?

*Tor-Arne Hagve*

*Avdeling for medisinsk biokjemi, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF, Oslo*

*(tor-arne.hagve@rikshospitalet.no)*



Organisering av laboratoriemedisin er for tiden i en omfattende endringsprosess der konsekvensene for de ulike fagmiljøene og for fagutvikling slett ikke er åpenbare. Dette omfatter ikke bare laboratoriemedisin, men helsevesenet generelt og spesialisthelsetjenesten (sykehusene) spesielt.

Det er også en trend at den ene omorganiseringsprosessen avløser den andre, hvilket de styrende og bevilgende myndigheter ser på som nødvendig i aktive og dynamiske organisasjoner, men som med sikkerhet skaper utrygghet innad i organisasjonene, og tar fokus bort fra den faglige utvikling.

Dette er nye takter innen helsevesenet. Vi har innen sykehus i mange år vært "beskyttet" mot de store organisatoriske endringer. Fagområdet klinisk kjemi/klinisk biokjemi/medisinsk biokjemi er et godt eksempel på det. Som en følge av at medisinsk biokjemi for temmelig nøyaktig 60 år siden ble egen spesialitet i Norge (samtidig med de andre nordiske land) ble det etablert egne avdelinger, Sentrallaboratorier, på sykehus. Organiseringen var i all sin enkelhet baserte på selvstendige avdelinger hvor sjefen var lege med totalansvar for avdelingens drift, og med direkte administrativ linje til sykehusets ledelse. Organiseringen internt i avdelingene var oftest basert på de ulike medisinske fag- og interesseområder, som lipider, proteiner, karbohydrater, vitaminer osv.

For ca 15 år siden ble idyllen forstyrret av nye forskrifter som i Norge åpnet for at andre enn leger kunne være leder for en laboratorieavdeling. "Profesjonskampen" mellom leger og annet helsepersonell (sykepleiere, bioingeniører) var et faktum. Samtidig startet en utvikling som var preget av

etablering av organisatoriske overbygninger som inkluderer alle laboratorieavdelinger, og i noen sammenhenger også ikke-medisinske serviceavdelinger. I dag er alle de større medisinsk-biokjemiske avdelinger i Norge organisert som del av en klinikk, divisjon eller i en annen form for samlet laboratorieenhet. Dette har skjedd over få år og uten noen form for strategisk planlegging på nasjonalt eller regionalt nivå. Det er åpenbart at bakgrunnen for denne endringen i all hovedsak er å spare penger, til tross for at det ikke er mulig å fremskaffe dokumentasjon som viser at klinikkorganisering totalt sett gir økonomiske gevinster? På den annen side er det sannsynlig at samling gir innsparing, ikke minst når det gjelder administrative funksjoner. Et annet rasjonale for klinikkorganisering er at kompleksiteten i sykehus har blitt så stor at alt for mange ledere rapporterte direkte til sykehusledelsen. Det er eksempel på at opp til 70 ulike avdelingsledere rapporterte til samme direktør.

Hva har det så blitt til? En spørreunde blant avdelingsledere på de største medisinsk-biokjemiske avdelinger i Norge viser at erfaringene med klinikkorganisering er temmelig like både når det gjelder fordeler og ulemper. Følgende momenter ble markedsført:

### **Fordeler**

- Samling av personaladministrasjon, økonomioppfølging og kvalitetssikring er hensiktsmessig, men ikke åpenbart ressurs sparende?
- Felles bruk av IT-ressurser og samordning av utstyr og forbruksvarer gir sannsynligvis klare økonomiske gevinster. Samling av IT-ressurser på tvers av laboratoriespesialiteter gir med sikkerhet betydelige faglige og driftsmessige gevinster både for laboratoriemedisin og klinikkene, men gevinstene er vanskelig eller umulig å kvantifisere.

- Det er færre som har administrativt ansvar og dermed frigjøres tid til faglige aktiviteter ("slipper alle de f..... møtene")
- Budsjett disiplinen bedres fordi økonomiansvaret er samlet på færre personer som så har en mer helhetlig oversikt og bedre mulighet for oppfølging. Ansvarslinjene er tydeligere.
- Det legges bedre til rette for samordning mellom de ulike laboratorieavdelinger/spesialiteter når det gjelder preanalytiske aktiviteter (prøvetaking, prøvemottak, felles rekvisisjon, felles rapporteringsrutiner) samt bedre utnyttelse av instrumenter og utstyr (sentralisering av analyser fra ulike medisinske spesialiteter/avdelinger, for eksempel immunkjemiske analyser).

### Ulemper

- Det er vanskeligere enn tidligere å nå frem til hospitalsledelsen med faglige begrunnede søknader om ressurser til nye aktiviteter, nytt utstyr osv. Erfaringen er at dette fungerer best når en klinikkjef har medisinsk faglig bakgrunn. Det er her viktig å presisere at dette gjelder store sykehus hvor forskning og utvikling er en viktig del av totalaktiviteten. Et annet suksesskriterium som presiseres av mange er, her som ellers i samfunnet, klinikklederens *"personlige egnethet"*.
- Dårligere informasjonsflyt fra hospitalets ledelse (via klinikk) til avdelingsnivå og dermed også ut i avdelingene
- Klinikkkorganisering fungerer dårligere når laboratorieavdelinger organiseres i samme klinikk som ikke-medisinske servicefunksjoner, så som IT, prestetjeneste og kjøkken.

Til tross for at noen sykehus har hatt klinikkkorganisering i mange år finnes det få eksempler på at det er etablert samarbeid innad i klinikken, både innen

preanalytiske rutiner og samling av analytiske aktiviteter. Ved flere sykehus er det imidlertid planer om dette eller man er i en startfase.

Bortsett fra samarbeid innen forskningsprosjekter er det likeledes intet eller svært lite medisinsk faglig samarbeid mellom de medisinske spesialitetene.

Hvor skal det så ende? Det er ikke direkte visjonært å mene at i løpet av få år vil all teknisk og analytisk aktivitet innen ulike laboratorieavdelinger/spesialiteter organiseres i en felles (produksjons)enhet. Legenes rolle i en slik organisasjon vil være som medisinsk faglige eksperter med ansvar for definerte analyser eller analysegrupper. Med bakgrunn i den teknologiske utvikling er det naturlig at den overordnede organiseringen av laboratorier vinkles bort fra medisinske interesseområder og mot instrumenter og metoder.

Det er lite tenkelig at det i løpet av få år kan etableres fungerende faglig samarbeid innen rutineaktiviteter på legnivå mellom laboratoriespesialitetene. Til det er kompetansen til dagens spesialister innen de ulike fagområder for forskjellig.

Men at det i et lengre tidsperspektiv kan bli en utvikling innen laboratoriemedisin i retning av det amerikanske "clinical pathology" med subspecialisering innen dagens medisinske spesialiteter er vel ingen utenkelig tanke. Kanskje vi endog bør tenke den tanken nå.? Da må vi i starte med utdanningen.

# Nytt från NFKK

Per Simonsson



Ibland måste man tänka efter. Det är annars lätt att de dagliga rutinerna styr för mycket och att det nya inte får tid att komma fram. Så är det också med gamla föreningar som NFKK.

Styrelsen träffades därför i lugn och ro några dagar vid Öresunds danska strand och ett flertal möjliga nya projekt skisserades. Vart och ett fick en ansvarig person ur styrelsen, inte för att göra hela arbetet själv men för att få det igång. En viktig uppgift är att koppla in kollegor från de olika nordiska hörnen.

Här följer en beskrivning av de förslag vi tog upp. Om alla blir lyckade eller ens kommer igång vet vi inte men behov finns. Vi försökte också skapa projekt som är relativt konkreta och hanterliga. Vi har ju alla fullt upp i vårt dagliga arbete. Men kanske kan en gemensam satsning innebära att hjulet endast uppfins en gång i Norden.

Det är fritt att själv kontakta ansvarig styrelsemedlem med åsikter och initiativ!

## Kliniska projekt vi vill driva vidare

### A. Larmvärden (Critical values)

Hur hanteras larmvärden i de olika länderna och på olika sjukhus? Vad finns angivet i litteraturen? Kan nya rekommendationer tas fram? Ansvarig: Jarkko Ihalainen

### B. GFR (Glomerular Filtration Rate)

Standardisering av Cystatin C är nödvändigt, liksom mer information om hur analysen skall användas. Anders Grubb, Lund leder en arbetsgrupp som nu har IFCC-status. De kommer också att stödjas av medel från NORDFOND för framtagning av internationell kalibrator för Cystatin C. Gruppen ombeds också skriva rekommendationer om hur Cystatin C skall användas i klinisk praxis. Ansvarig: Per Simonsson och Anders Grubb.

### C. Myelom

Nordiska myelomgruppen har kontaktat NFKK och önskar samarbete för bättre samordning i Norden. Även svenska EQUALIS har fått frågan och en samordning bör göras. Ansvarig: Hans Wallinder

### D. Prenatal screening

Möte arrangeras i samband med Nordiska kongressen 2006 i Köpenhamn för att diskutera om detta ämne kan göras till nordiskt samarbetsprojekt. Ansvarig: Kristian Bjerve och Linda Hilsted.

### E. NORIP del 2

Nordiska referensintervall skulle behöva tas fram också för immunokemianalyser, utan tvekan en svår uppgift. NOBIDA-materialet som finns sparat kan användas för detta. En grupp sätts samman för att utreda frågan. Ansvarig: Linda Hilsted

### F. Preanalys – mätosäkerhet

Preanalysproblemet finns i alla länder. En grupp bör samlas för att ta fram enkla verktyg för att hantera hur mätosäkerhet skall beräknas. Ansvarig: Björn Bolann

## Kompetensutveckling vi vill stödja

### A. Kurs i vetenskapligt skrivande

Tor-Arne Hagve planerar att genomföra en kurs, finansierad av SJCLI, om ett år för yngre läkare i "Scientific publication"

### B. Masspektrometrikurs

Rune Ulvik och Per Jörgensen har beviljats medel ur NORDFOND för utveckling av masspektrometrisk diagnostik. Gruppen ombeds också arrangera kurs i grundläggande masspektrometri. Ansvarig: Per Simonsson och Rune Ulvik

### C. Stipendium för vistelse vid annat lab

KBN erbjuder stipendium på 50000 DKK för att vistelse vid annat lab för utbildning. Stipendiet annonseras i KBN, Norsk legeförenings tidskrift, Yngre läkares tidning i Sverige, m fl. Ansvarig: Palle Wang

**D. Arrangemang för yngre läkare vid Nordiska kongressen 2006**

I samband med Nordiska kongressen 2006 bör det arrangeras någon aktivitet för yngre läkare. Ansvarig: Per Simonsson och Marianne Benn

**E. Nätverk av yngre kliniska kemister i Norden**

Ett nätverk av framtidens kliniska kemister byggs sakta upp efter seglatsen med Helene i somras. Planering sker för en fortsättning 2006. Ansvarig: Per Simonsson samordnar med yngre kollegor.

Ja, det är en rejäl satsning och vi hoppas kunna stödja detta arbete på olika sätt. KBN och hemsidan blir den naturliga platsen att publicera lägesrapporter och slutrapporter.

**Implementering av NORIP**

NORIP, för allmänkemi och hematologi, verkar nu ha införts vid flertalet lab i Norden, ett exempel på god nordisk koordinering. I samtliga länder finns det lab som valt att behålla gamla referensintervall för någon av analyserna Kalium, Calcium, Albumin och Kreatinin.

**Nordisk kongress 2006 närmar sig**

Börge Nordestgaard presenterade upplägget av kongressen och gav en nulägesrapport. Liksom tidigare kommet NFKK att arrangera ett symposium. Denna gång blir det rapport om Pediatrika referensintervall, med Nete Hornung och Isleifur Olafsson som ordförande. NFKK kommer att marknadsföra kongressen och har gett förslag till vetenskapligt innehåll.

**Nordfond**

Det har kommit in tre ansökningar till Nordfond och samtliga beviljades:

Pediatrika referensintervall: Gruppen har ansökt om medel för möteskostnader och programvara.

Internationell kalibrator för Cystatin C: Gruppen har ansökt om medel för framtagning av internationell kalibrator för Cystatin C. Styrelsen önskar att gruppen också åtar sig att ta fram rekommendationer för hur Cystatin C skall användas.

Masspektrometrisk profildiagnostik: Styrelsen önskar att gruppen också åtar sig att hålla utbildning om grundläggande masspektrometri.

## At rejse er at leve....

### *Klinisk Biokemi i Nordens rejsestipendium*

Klinisk Biokemi i Norden har oprettet et rejsestipendium på op til DKK 50.000,00 til anvendelse i 2006/2007.

Formålet er at styrke klinisk biokemisk udvikling i Norden. Beløbet skal anvendes til rejse og ophold ved et laboratorium i udlandet mhp. at:

- lære nye analytiske teknikker at kende.
- fortsætte en del af sit forskningsprojekt i en periode på et fremmed laboratorium, som har særlig ekspertise på området.
- skabe kontakt mellem sit eget laboratorium og et Center of Excellence i udlandet.

Stipendiet kan søges af alle, der arbejder indenfor klinisk biokemi/kemi i de nordiske lande.

#### **Ansøgningen skal indeholde:**

- en kort beskrivelse af formålet med rejsen og opholdet.
- en bekræftelse fra lederen af laboratoriet i udlandet på, at man kan komme som gæsteforsker.
- et budget for opholdet.

#### **Ansøgningen sendes inden d. 1. juni 2006 til:**

Palle Wang  
Klinisk Biokemisk Afdeling  
Vejle Sygehus  
Kabeltoft 25  
DK-7100 Vejle

# XXX Nordic Congress in Clinical Chemistry, June 14-17 2006 in Copenhagen, Denmark.

*Large parts of the programme is now finalised.*

*For updates please visit: [www.nfkk2006.ics.dk](http://www.nfkk2006.ics.dk)*

## **Plenary session speakers are as follows:**

Stig E. Bojesen, Ruth Frikke-Schmidt		
Et Børge G Nordestgaard	(Copenhagen, Denmark)	Past, present and future assays
Arndt Borkhardt	(München, Germany)	Molecular markers in leukaemia
James O Westgard	(Madison, USA)	Six sigma, quality design and control
John Danesh	(Cambridge, UK)	Meta-analyses in clinical biochemistry
Torben Ørntoft	(Århus, Denmark)	Microarrays as a molecular diagnostic tool
Theresa McDonagh	(London, UK)	Cardiac natriuretic peptides
Wolfgang Koenig	(Ulm, Germany)	High sensitive C-reactive protein
Anne Tybjærg-Hansen	(Copenhagen, Denmark)	SNP assays and gene screenings
Howard Cuckle	(Leeds, UK)	Markers in prenatal diagnosis

These lectures will convey important recent research likely to change how we offer clinical biochemical assays for clinicians in the very near or near future.

## **The Astrup prize competition for the opening plenary session include:**

Lennart Friis-Hansen	(Copenhagen, Denmark)	Achlorhydria, microbial growth and cancer
Annukka Paju	(Helsinki, Finland)	Gene-expression:genome-controlled RT-PCR
Asfaque Ahmed Memon	(Århus, Denmark)	Epidermal Growth Factor family in cancer
Christina Christoffersen	(Copenhagen, Denmark)	Apolipoprotein M: a novel apolipoprotein

These were selected from 16 submitted extended abstracts by a Nordic prize committee consisting of several professors in clinical biochemistry from the Nordic countries.

## **Invited speakers for most symposia are also ready, while we still await contributions into symposia from submitted abstracts (deadline March 13, 2006). The symposia are being organised by the following chairpersons, who in many cases will contribute toward the programme themselves:**

Kim Dalhoff	(Copenhagen, Denmark)	Therapeutic drug management
Helle Riis Angelo	(Copenhagen, Denmark)	
Marianne Benn	(Copenhagen, Denmark)	Lipids, lipoproteins and apolipoproteins
Göran Walldius	(Stockholm, Sweden)	
Niels Heegaard	(Copenhagen, Denmark)	Clinical proteomics
Peter James	(Lund, Sweden)	
Ingemar Björkhem	(Huddinge, Sweden)	Oxysterols: basic research to diagnostic tests
Herman Adlercreutz	(Helsinki, Finland)	
Stig E Bojesen	(Copenhagen, Denmark)	Genetic epidemiology

Wilmundur Gudnasson	(Reykjavik, Island)	
Joyce Carlson	(Lund, Sweden)	Diagnosis of multiple myelomas
Ingemar Turesson	(Malmö, Sweden)	
Anders Grubb	(Lund, Sweden)	Current trends in diagnosis of renal diseases
Andres Larsson	(Uppsala, Sweden)	
Lars Bo Nielsen	(Copenhagen, Denmark)	Coagulation, hemostasis and vascular biology
Björn Dahlbäk	(Malmö, Sweden)	
Ruth Frikke Schmidt	(Copenhagen, Denmark)	Future techniques in genetics
Søren Echwald	(Copenhagen, Denmark)	
Ulrik Gether	(Copenhagen, Denmark)	Pharmacogenomics
Thomas Werge	(Roskilde, Denmark)	
Ulf-Håkon Stenman	(Helsinki, Finland)	Tumor markers
Georgy Söletormos	(Hillerød, Denmark)	
Nete Hornung	(Randers; Denmark)	Reference intervals in children
Isleifur Olafsson	(Reykjavik, Island)	
Anders Johnsen	(Copenhagen, Denmark)	Mass Spektrometry in Clinical Biochemistry
To be announced		
Torben Ørntoft	(Århus, Denmark)	Applications of chip technology
Finn Cilius Nielsen	(Copenhagen, Denmark)	
Per Venge	(Uppsala, Sweden)	Biochemical diagnosis of acute infections
Gustav Fjaertoft	(Uppsala, Sweden)	

Leading world and Scandinavian researchers will present invited lectures on new scientific developments as well as state-of-the-art clinical chemistry. Up to 2 short lectures, selected from among highly graded submitted abstracts, can be included in each symposium.

**How-to sessions are being organised by the following chairpersons, who in many sessions will contribute toward the programme themselves:**

Ulrik Gerdes	(Århus, Denmark)	How to optimise the preanalytical phase
Ivan Brandslund	(Vejle, Denmark)	How to implement laboratory information
Per Simonsson	(Malmö, Sweden)	How to use preanalytical robotics
Børge Nordestgaard	(Copenhagen, Denmark)	How to recruit to clinical biochemistry
Jarkko Ihalainen	(Espoo, Finland)	How to improve use of critical values
Lennart Friis-Hansen	(Copenhagen, Denmark)	How to organise prenatal diagnostics
Linda Hilsted	(Copenhagen, Denmark)	How to approach ISO accreditation

Focus will be on practical aspects: what to do on a day to day basis. Presenters/discussants will have great clinical/practical and/or scientific insight in the topic.

**Technologist sessions (in a Scandinavian language) are being organised by the following chairpersons, who in many sessions will contribute toward the programme themselves:**

Gerda Thomsen	(København, Danmark)	Bioanalytiker/BMA forskning
Mette Refstrup	(København, Danmark)	Automatiserede gen analyser
Anja Jochumsen	(København, Danmark)	Organisering af biobanker
Inge Mogensen	(København, Danmark)	Uddannelse, rekruttering og efteruddannelse

(Fortsætter side 12)

(Fortsat fra side 11)

Lisa Clemensen	(Odense, Denmark)	Organisation af præanalytisk fase
Birgitta Alemo	(Malmö, Sverige)	Point of care testing
Gunhild Hansen	(København, Denmark)	Hæmatologi
Peter Böhn	(København, Danmark)	Rutine DNA analyser

Disse sessioner på dansk, svensk og/eller norsk omhandler praktiske aspekter: hvad foretages på en dag til dag basis. Indlæggen præsenteres af bioanalytikere og/eller andre personer med stor praktisk (og teoretisk) indsigt i emnet.

**Company sessions** from the main sponsors Applied Biosystems, Roche, DPC, Dade Behring and Bayer are in the process of being organised.

**Poster sessions** will be organised based on submitted abstracts accepted for the meeting. Chair-persons will moderate these poster sessions.

We are looking forward to your contribution for our next Nordic Congress, and hope to see you in Copenhagen in June 2006.

*Niels Fogh-Andersen - Ruth Frikke-Schmidt - Stig E Bojesen - Børge G Nordestgaard*

## Dear colleagues and friends

*Andreas Hillarp, President*



The Nordic coagulation meeting is an annual event in the Nordic region that currently gathers 2-300 participants. With the 2006 meeting in Malmö the event has returned to the Øresund region where it all started in 1967. As hosts and organisers, we are responsible for the planning of

the scientific and social agendas that we hope you will find interesting. Please visit our website at [www.nordcoag2006.com](http://www.nordcoag2006.com) for the latest information about the meeting and for your registration.

The scientific programme unites information from both basic and clinical research in several areas of thrombosis and haemostasis. As both thrombophilic and haemophilic patients are diagnosed and treated in our unit, we have chosen to share the time equally between the two faces of coagulation. We are delighted to announce that outstanding speakers from several countries have accepted to enlighten us with exciting presentations. Furthermore, some companies arrange interesting satellite symposia

in direct connection to the scientific programme. Scientific posters will also be on display during the meeting and everyone is encouraged to participate by submitting abstracts to the meeting.

It is important to remember that the companies that participate in the trade exhibition and organise satellite symposia make the meeting possible. Please do not forget to meet their representatives at the exhibition.

We hope you will find Malmö at its best. In a short time, the city has evolved from a typical industrial town into a modern city with many facets. Do not leave Malmö without the experience of the dynamic contrasts between the older city centre and the newly built districts at the seaside. The weather conditions in the beginning of May can be unpredictable but if we are lucky, we will experience a spring season with sunny days and tender greenness.

On behalf of the organisers I wish everyone with an interest in the area of thrombosis and haemostasis most welcome to Malmö in May 2006 for the 39<sup>th</sup> Nordic Coagulation Meeting.



## **EliA™ on ImmunoCAP™ 250**

*Automation and quality both in allergy  
and autoimmunity testing*

*State of the arts analytes  
EliA™ CCP and EliA™ Celikey*

**Phadia**

Phadia AB  
Marknadsbolag Sverige  
Box 6460  
SE-751 37 Uppsala

Sweden Diagnostics (Norway) AS  
A Phadia company  
Nydalsveien 33  
Postboks 4814, Nydalen  
NO-0422 Oslo

Sweden Diagnostics OY  
A Phadia company  
Rajatorpantie 41 C  
FIN-01640 Vantaa

Sweden Diagnostics Denmark  
A Phadia company  
Wildersgade 10 B  
DK-1408 Copenhagen

# Interferens från heterofila antikroppar i immunometriska analyser

Johan Bjerner och Kjell Nustad

Senrallaboratoriet, Det norske radiumhospital

E-post: johan.bjerner@medisin.uio.no

## Sammanfattning

Det förekommer naturligt cirkulerande antikroppar mot både humana antikroppar (reumatoid faktor) och mot djurantikroppar (heterofila antikroppar). Om sådana antikroppar binder sig till analysantikropparna i en immunometrisk analys, uppstår en falsk signal (positiv interferens) eller också blockerar signalen (negativ interferens). Provresultatet blir därför antingen falskt för högt eller falskt för lågt. Genom att modifiera analysantikropparna och genom att tillsätta interferensblockerande substanser i analysbufferten kan man reducera förekomsten av sådan interferens. Vi kan dock inte eliminera analysinterferens från heterofila antikroppar fullständigt. Det är därför mycket viktigt att både laboratorieanställda och klinisk personal har kunskap om analysinterferens, så att prover med misstänkt analysinterferens kan utredas vidare.

## Introduktion

I sjukvården är det ofta viktigt att noggrant kunna mäta koncentrationen av olika proteiner i serum eller plasma. Många biologiskt viktiga proteiner förekommer dock endast i mycket låga koncentrationer, och detta begränsar valet av mätmetod. Ofta är den enda praktiskt användbara metoden en metod baserad på antikroppar, där man utnyttjar den exceptionellt starka bindningen mellan antikropp och antigen för att bestämma proteinkoncentrationen. Sådana antikroppsbaseade metoder har tyvärr flera svagheter. En av svagheterna är att biologiskt aktiva proteiner ofta är heterogena, dvs att de förekommer i flera varianter. Sådana varianter uppstår dels under proteinsyntesen genom posttranslationala modifikationer och dels efter proteinsyntesen genom degradering av proteaser. Antikroppsbaseade metoder binder sällan till alla

de olika cirkulerande formerna av ett protein, och provresultatet kanske därför inte stämmer med koncentrationen av biologiskt aktivt protein. Det uppstår också standardiseringsproblem om andra antikroppsbaseade metoder mäter andra cirkulerande former av det samma proteinet. Vi kallar detta för att två metoder har olika specificiteter.

Än mer allvarligt är att andra i serum eller plasma förekommande ämnen kan påverka provresultatet i positiv eller negativ riktning. Detta kallar vi för interferens. Småmolekylära ämnen som bilirubin och lipider kan ge interferens, men också storsmolekylära ämnen som antikroppar. Antikroppar mot antikroppar är alls inte ovanliga, och i denna artikel vill vi beskriva dem närmare, samt hur man kan undvika analysinterferens om det skulle råka finnas i provet. Figur 1 är en illustration av hur en heterofil antikropp binder sig till en analysantikropp och ger en falsk signal, så kallad positiv interferens.

## Heterofila antikroppar och reumatoida faktorer - definitionerna

Tyvärr har olika forskare använt olika terminologi, och vi måste därför börja med några definitioner:

1. *Heterofila antikroppar är humana antikroppar mot djurantikroppar. Reumatoida faktorer är humana antikroppar mot humana antikroppar* (humana autoantikroppar) (1). Antikroppar från djur och människor är mycket lika varandra, och därför binder en del heterofila antikroppar också humana antikroppar och en del reumatoida faktorer också djurantikroppar. Heterofila antikroppar och reumatoida faktorer överlappar alltså varandra (2). Överlappningen är också så stor, att många rutinanalyser för reumatoid faktor faktiskt använder analysantikroppar från djur, t.e.x kanin.

2. *Heterofila antikroppar och reumatoida faktorer är naturligt förekommande. Det har inte varit någon immunisering.* Efter injektioner med djur- eller människoantikroppar i medicinsk diagnostikk eller terapi, eller efter djurexponering, kan man ofta se ett immunsvaret med antikroppar med hög bindningsförmåga (affinitet). (3). Sådana högaaffinitetsantikroppar har andra egenskaper än heterofila antikroppar och reumatoida faktorer, och det är därför lämpligt att skilja dessa åt (4). Antikroppar som ett resultat av immunisering med musantikroppar betecknas HAMA (human anti-mouse antibody) och efter immunisering med kaninantistoffer HARA (human anti-rabbit antibody).

### **En paradox – bindning *in vitro* men inte *in vivo***

Varför är distinktionen mellan naturligt förekommande heterofila antikroppar och reumatoida faktorer, och antikroppar efter immunisering så viktig? Reumatoida faktorer har en viktig egenskap, de kan reagera med individens egna antikroppar. Om denna reaktion skulle ske *in vivo*, ville det omgående bildas cirkulerande antikroppskomplex. Sådana antikroppskomplex ville i sin tur omedelbart elimineras i det retikuloendoteliala systemet. Men, samtidigt sker ju denna reaktionen *in vitro*! Det finns alltså en eller flera skillnader mellan reaktionsförutsättningarna *in vivo* och *in vitro* med betydelse för bindningen mellan reumatoida faktorer och andra humana antikroppar (5). Antikroppsklassen kan vara en sådan skillnad. Heterofila antikroppar (och reumatoida faktorer) är oftast av IgM-klass (6). IgM har möjlighet för att binda upp till tio antigener. Högaaffinitetsantikroppar efter immunisering är oftast av IgG-klass eller IgA-klass. (7), med möjlighet för att binda upp till två respektive fyra antigener. I en analys är ofta analysantikropparna tätt sammanpackade i en mikrotiterbrunn eller på en plastkula. Interfererande antikroppar har därför *in vitro* möjlighet att reagera med fler än en analysantikropp samtidigt.

Hur påverkar detta så bindningsförmågan? Bindningsförmågan (affiniteten) kan beskrivas som kvoten mellan två hastigheter, den hastighet varmed antikropp-antigenkomplex bildas (associationshastigheten) och den hastighet varmed komplex upplöses (dissociationshastigheten) (8). *In vivo*,

när reumatoida faktorer inte bildar komplex med egna antikroppar måste därför dissociationshastigheten per definition vara högre än associationshastigheten, så att komplex som eventuellt bildas omedelbart upplöses igen. *In vitro*, när den interfererande antikroppen binder sig till flera bindningsområden måste därför antingen associationshastigheten öka eller dissociationshastigheten minska. Associationshastigheten bestäms dock mest av hur fort en molekyl rör sig i lösningen, och påverkas inte av antalet bindningsområden. Slutsatsen blir då att dissociationshastigheten faller när antalet bindningsområden ökas. Reumatoida faktorer och heterofila antikroppar har alltså låg bindningsförmåga (affinitet), men när analysantikroppar tätt packas kan dessa interfererande antikroppar binda analysantikropparna med flera bindningsområden åt gången. Den sammanlagda bindningsförmågan blir då hög (hög aviditet). Bindningskinetiken blir alltså att komplex bildas långsamt (låg associationshastighet), men bildade komplex vill vara extremt stabila (mycket låg dissociationshastighet). *Antikroppar med låg affinitet som heterofila antikroppar och reumatoida faktorer är ospecifika och kan reagera med flera olika antigener, men kräver multipla bindningsområden för att bindning skall kunna ske.*

Högaaffinitetsantikroppar efter immunisering reagerer också sällan med cirkulerande antikroppar *in vivo* (7). Men vi vet här att bindningsförmågan är tillräckligt hög för att bindning skulle kunna ske *in vivo* om dessa högaaffinitetsantikroppar hade en specificitet som tillät bindning till naturliga humana antikroppar. När bindning *in vivo* inte sker är detta för att immuniseringen skapat högaaffinitetsantikroppar som är så specifika för det ursprungliga immunogenet att de inte binder naturliga humana antikroppar längre. *Högaaffinitetsantikroppar som HAMA är specifika för immunogenet.*

### **Hur vanligt är heterofila antikroppar och reumatoida faktorer?**

Som nämnt så vill bindningsförmågan för de interfererande anti-antikropparna variera beroende på vilket antigen som är aktuellt. Några patienter har heterofila antikroppar som reagerer med musantikroppar av IgG2a-klass, samtidigt som andra har heterofila antikroppar som reagerer med musantikroppar av IgG1-klass, osv (9). Analysförhållanden

(Fortsätter side 16)

(Fortsat fra side 15)

som analysformat (mikrotiterbrunn eller latexkulor) och inkubationstider påverkar också analysens känslighet för interferens. I vår analys för carcinoembryonalt antigen, finner vi analysinterferens från heterofila antikroppar hos 4.0 % av den undersökta populationen (10). Andra författare har funnit frekvenser från 0,5 % till 40 % (11; 12). Utöver att det inte enkelt går att jämföra uppskattningar av interferensförekomsten mellan olika analysmetoder, så är det heller inte lätt att tolka en resultatserie från en patient, även om man använder samma analysmetod. Heterofila antikroppar och rheumatoida faktorer är polyklonala antikroppar, dvs en heterogen blandning av antikroppar med varierande bindningsförmågor och specificiteter. En immunologisk analys kan inte skilja mellan bindningsförmåga och koncentration. Detta betyder att om en patient visar stigande provsvar i en analys för heterofila antikroppar, så kan detta förklaras av både ökande koncentration av heterofila antikroppar, ökande bindningsförmåga hos de interfererande heterofila antikropparna eller en kombination av ovanstående.

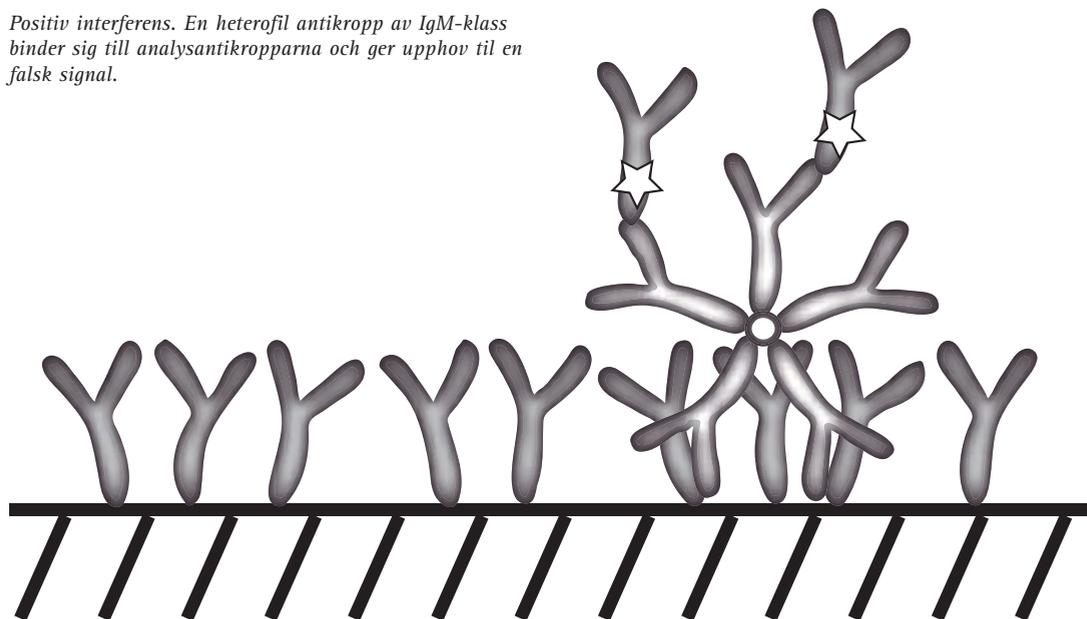
Mätningar av högaffinitetsantikroppar (som HAMA) efter immunisering uppvisar de samma osäkerheterna, men dessutom är högaffinitetsan-

tikropparna mer specifika för immunogenet. För ett korrekt resultat i förbindelse med en klinisk prövning, rekommenderas det därför att man egenhändigt sätter upp en test för högaffinitetsantikroppar, där musantikroppen som användes i försöket, också används som antigen i testen (13). Väljer man i stället en kommersiellt tillgänglig test riskerar man att resultatet kan vara positivt i början av en behandlingsserie (när patienten inte har uppnått ett specifikt immunsvär), för att senare övergå i ett falskt negativt resultat (när patientens antikroppar har blivit specifika endast för den musantikropp som användes i försöket).

### Komplementaktivering och interferens

Cirkulerande komplementfaktorer (här C1q) binder antikroppar av vissa klasser (14). Komplementfaktorer finns i höga koncentrationer i serum/plasma och om analysantikropparna i analysen binder komplement kan dessa analysantikroppar bli helt täckta av komplementfaktorer, så att bindningen av antigenet blockeras och analysresultatet blir falskt negativt. Den analysantikropp som används i första steget av den immunometrisk analysen får inte aktivera komplement. Vanligtvis efterföljs det första steget av ett tvättsteg, där både komplementfaktorer och

*Positiv interferens. En heterofil antikropp av IgM-klass binder sig till analysantikropparna och ger upphov til en falsk signal.*



andra irrelevanta proteiner blir bortsköljda. Därefter kan man tryggt använda antikroppar också från komplementaktiverande klasser. Förmågan til komplementaktivering varierar mellan djurart og antikroppsklass/subklass. Antikroppar av IgG1-subklass från mus aktiverar vanligtvis inte komplement, medan musantikroppar från andra IgG-subklasser gör det i varierande grad och därför inte bör användas i immunometriska analyser före det första tvättsteget (15).

Använder vi en musantikropp av IgG1-klass i en analys, kan denna antikroppen därför inte aktivera komplement direkt. Men, om heterofila antikroppar finns i provet, kan dessa binda sig til musantikropparna. Sådana heterofila antikroppar är som nämnt tidigare ofta av IgM-klass, och denna antikroppsklassen är komplementaktiverande. Det saknas studier på området, men både teori og våra egna erfarenheter talar för att komplementaktivering sker i förbindelse med att heterofila antikroppar binder sig til analysantikroppar. Komplement i det nytagna provet kan då täcka analysantikropparna och förhindra att heterofila antikroppar binder en tracer-antikropp. Komplementfaktorer kan alltså dämpa interferens. Men, om provet innehåller höga koncentrationer av analyt (det som skal mätas) kan komplement också blockera bindingen av analyt til analysantikropparna. Komplementfaktorer kan alltså också ge ett falskt negativt resultat.

Komplementfaktorer är mycket känsliga för lagring. Stora delar av komplementaktiviteten har försvunnit ett par timmar efter provtagning, och infrysning vid förstör helt komplementaktiviteten (16). *Aktivering av komplement i provet kan både öka och minska interferens från heterofila antikroppar. Komplementfaktorer är mycket känsliga för lagring. Svängande resultat måste därför misstänkas vara interferens från heterofila antikroppar med hithörande komplementaktivering.*

### **Hur skall man åstadkomma analyser med lite interferens?**

Tre viktiga faktorer er buffertsammansättningen, modifikation av analysantikropparna och val av analysformat:

1. Genom att tillsätta antikroppar till analysbufferten, kan interferens undvikas om de heterofila antikropparna binder sig til antikropparna i bufferten i stället för til analysantikropparna.

Antikropparna som tillsätts til bufferten skall vara irrelevanta, dvs att dessa antikroppar skall komma från ett djur som inte är immuniserat. Annars finns möjligheten att de tillsatta antikropparna påverkar analysen. Antikroppar från samma djurart som analysantikropparna är mest effektivt, men av praktiske orsaker, musantikroppar är förhållandevis dyrt, väljer man oftast att tillsätta en hög koncentration av billigere antikroppar (ofta ko) tillsammans med en lägre koncentration av musantikroppar (17). Som næmnt tidligere är dock heterofila antikroppar ofta av IgM-klass och reagerer därför svagt med andra antikroppar i lösning. Kemisk aggregering (18) eller varmeaggregering (10), kan skapa aggregat av antikroppar med flere bindingsmøjligheter. Sådana aggregat blockerer heterofila antikroppar bättre.

2. Heterofila antikroppar binder sig oftast til Fc-delen av antikroppar (10). Denna del av antikroppen kan ofta avlägsnas utan att bindingsegenskaperna förringas. Genom att avlägsna Fc-delen kan därför analysinterferens reduceras dramatisk (10). Alternativet är att använda genteknologiske metoder för att modifera analysantikropparna. Dessa kan humaniseras (19) eller förändras til små antigenbindande enheter (single chain fragment of variation – scFv) (20). Dessa modifierede analysantikroppar oppvisar mindre interferens än de nativa analysantikropparna.
3. Några analysformat är mindre känslige för interferens än andra. Vi har haft god erfaring med homogene metoder, där antikropp-antigenreaktionen sker i lösning (9). När analysantikropparna inte tätt packas på en yta, minskes risken för interferens.

### **När skall man misstänka interferens i provet?**

Om man misstänker interferens är det ofta lätt för laboratoriet att utreda om dette är fallet. *Det svåra är att få misstanken!* Vi har oftast blivt kontaktade når det har forekommit stora avvikelser. Vanligtvis ger dock heterofila antikroppar inte store avvikelser, men små, dock kanskje ändå betydelsefulle avvikelser. Vi har tidligere rekommenderat att alle analyser skulle utrustas med en irrelevant parallellanalyse där de två analysantikroppene har specificiteter mot två ulike proteiner. En sådan analyse ger en signal endast om provet innehåller interferens (12; 17). Vi

*(Fortsætter side 18)*

(Fortsat fra side 17)

kan inte upptäcka all interferens med en sådan nonsensanalys, men vi skulle ändå vara långt tryggare än i dag. Sådana nonsensanalyser kommer tyvärr inte förrän den dag då sjukvården efterfrågar dem! *Dessförinnan kan vi inte lita blint på analysresultat, utan undersöka allt vi tvivlar på en extra gång.*

#### Misstänkt är:

1. Provsvar som inte överensstämmer med klinisk information.
2. Svängande provsvar
3. Avvikande provsvar från samma patient på flera analyser utförda på samma analysinstrument.
4. Olika provsvar direkt efter provtagning och efter lagring av provet (komplementaktivitet som försvunnit).
5. Analyser på olika analysinstrument ger olika resultat.

#### Vad gör man med ett prov som kan innehålla interferens?

När man först har fattat misstanken om interferens så finns det många möjligheter:

1. *Det viktigaste är att omgående meddela beställaren om att det kan finnas interferens i provet, så att inte ett felaktigt provsvar kan skada patienten!*
2. Om man kan utföra samma analys med två olika metoder eller analysinstrument, jämför svaren. Kan man inte detta, skicka gärna provet till ett laboratorium som använder en annan metod.
3. Gör en spädningskurva. Späd provet 1:2, 1:4 osv i nollmatrix och analysera igjen. Prover med interferens uppvisar sällan linjära spädningskurvor (5; 21), även om detta teoretisk inte kan uteslutas.
4. Sätt värmeaggregerade musantikroppar till provet och analysera igjen. Vi använder 30 ul värmeaggregerade (60 °C i 10 min) musantikroppar 2 g/L till 270 ul prov (detta ger en slutkoncentration på 200 mg/L värmeaggregerade musantikroppar i provet).
5. Fäll ut immunglobulinerna ur provet med polyetylen glykol (22). Denna metoden fungerar givetvis endast om proteinerna du skall mäta inte fälls ut av polyetylen glykol...
6. Avlägsna alla immunglobuliner med kromatografi (23).

#### Slutord

Interferens från heterofila antikroppar kan för några analyser som hCG medföra allvarliga konsekvenser för patienten (24; 25). För andra analyser är sannolikheten för patientskada liten. Ändå blir konsekvenserna av interferens alltid att precisionen minskar och att den kliniska informationen i provsvaret förringas (26).

Dessutom kan interferens lura forskaren att dra felaktiga slutsatser från forskningsresultaten. Det är därför alltid en skyldighet för forskaren att förvissa sig om analysmetodens riktighet.

#### Reference List

1. Levinson SS, Miller JJ. Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays. *Clin Chim Acta* 2002; 325 (1-2); 1-15.
2. Courtenay-Luck NS et al. Preexisting human anti-murine immunoglobulin reactivity due to polyclonal rheumatoid factors. *Cancer Res* 1987; 47 (16); 4520-5.
3. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem* 1999; 45 (7); 942-56.
4. Kaplan IV, Levinson SS. When is a heterophile antibody not a heterophile antibody? When is it an antibody against a specific immunogen? *Clin Chem* 1999; 45 (5); 616-8.
5. Bjerner J, Borner OP, Nustad K. The war on heterophilic antibody interference. *Clin Chem* 2005; 51 (1); 9-11.
6. Bjerner J et al. Human heterophilic antibodies display specificity for murine IgG subclasses. *Clin Biochem* 2005; 38 (5); 465-72.
7. DeNardo GL et al. Human antiglobulin response to foreign antibodies: therapeutic benefit? *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52 (5); 309-16.
8. Karlsson R, Roos H. Reaction Kinetics. I: C. P. Price og D. J. Newman red, *Principles and Practice of Immunoassay*, London: Macmillan Reference Ltd, 1997, 101-122.
9. Bjerner J et al. Testing and validating

- a homogeneous immunometric assay for interference. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42 (2); 208-14.
10. Bjerner J et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem* 2002; 48 (4); 613-21.
  11. Ismail AA et al. Wrong biochemistry results: two case reports and observational study in 5310 patients on potentially misleading thyroid-stimulating hormone and gonadotropin immunoassay results. *Clin Chem* 2002; 48 (11); 2023-9.
  12. Boscato LM, Stuart MC. Incidence and specificity of interference in two-site immunoassays. *Clin Chem* 1986; 32 ; 1491-5.
  13. HAMA Survey Group. Survey of methods for measuring human anti-mouse antibodies. *Clin Chim Acta* 1993; 215 (2); 153-63.
  14. Sim RB, Tsiftoglou SA. Proteases of the complement system. *Biochem Soc Trans* 2004; 32 (Pt 1); 21-7.
  15. Børmer OP. Interference of complement with the binding of carcinoembryonic antigen to solid-phase monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 1989; 121 ; 85-93.
  16. Larsson A et al. Chicken antibodies: a tool to avoid interference by complement activation in ELISA. *J Immunol Methods* 1992; 156 (1); 79-83.
  17. Frengen J et al. Demonstration and minimization of serum interference in flow cytometric two-site immunoassays. *Clin Chem* 1994; 40 ; 420-5.
  18. Lenz H, Mossner E, Stock W, Roder A, Haug H, McCarthy RC. Reagent and method for determination of a polyvalent substance using an immunoaggregate. US Patent 164054. Issued 4-3-1990. Assignees Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim DE.
  19. Kuroki M et al. Reducing interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for carcinoembryonic antigen (CEA) by using a human/mouse chimeric antibody to CEA as the tracer. *J Immunol Methods* 1995; 180 ; 81-91.
  20. Warren DJ et al. Use of an *in vivo* biotinylated single-chain antibody as capture reagent in an immunometric assay to decrease the incidence of interference from heterophilic antibodies. *Clin Chem* 2005; 51 (5); 830-8.
  21. Ismail AA. A radical approach is needed to eliminate interference from endogenous antibodies in immunoassays. *Clin Chem* 2005; 51 (1); 25-6.
  22. Primus FJ et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988; 34 (2); 261-4.
  23. Turpeinen U et al. Interference by human anti-mouse antibodies in CA 125 assay after immunoscintigraphy: anti-idiotypic antibodies not neutralized by mouse IgG but removed by chromatography. *Clin Chem* 1990; 36 (7); 1333-8.
  24. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet* 2000; 355 (9205); 712-5.
  25. Cole LA, Butler S. Detection of hCG in trophoblastic disease. The USA hCG reference service experience. *J Reprod Med* 2002; 47 (6); 433-44.
  26. Preissner CM et al. Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. *Clin Chem* 2005; 51 (1); 208-10.

# *S-Cystatin*: A better marker for glomerular filtration rate than S-Creatinine but is the difference clinically important and worth the money?

Marta Stahl and Ivan Brandslund

Dept. of Clinical Biochemistry, Vejle County Hospital

E-post: marsta@vgs.vejleamt.dk



## Abstract

Glomerular Filtration Rate (GFR) is usually estimated from creatinine concentration measurements with or without use of different algorithms or from creatinine clearance. These estimates are weakened by the many factors influencing creatinine concentration such as

age, sex, body mass, diet etc.

Cystatin C is proposed as a new marker, as it correlates better to GFR than creatinine but criteria for sensitivity, specificity, and predictive values of positive and negative tests should be formulated before Cystatin C is introduced.

The analysis is expensive as compared to creatinine, so we tried to evaluate the quality of Cystatin based GFR- estimate and the benefit of introducing it.

We conclude that Cystatin C is a better marker than creatinine, especially for detection of slightly reduced kidney function, but the improvement when using it as a general substitute for creatinine or creatinine clearance measurement, seems to be marginal.

## Introduction

The widely accepted gold standard for measurement of true Glomerular Filtration Rate (GFR) is the urinary clearance of exogenous substances such as <sup>51</sup>Cr-EDTA, ioxehol or inulin. However, because these tests are expensive and difficult the GFR is usually estimated from the serum concentration of creatinine or from creatinine clearance. The main arguments against GFR estimated from creatinine clearance are inconvenience and imprecision in collection of urine during 24-h period and the variation in S-Creatinine due to age, body mass, sex and diet

(1, 2). Other factors that reduce the value of creatinine concentrations as a GFR estimate are tubular creatinine secretion and sensitivity of the analytical methods to interfering substances in plasma.

Several formulas have been developed to convert S-creatinine concentration to GFR, taking into account personal demographics such as age, gender and body mass to achieve closer agreement with true GFR (3, 4, 5). All these formulas give better correlation to true GFR than creatinine concentration alone.

Recently an analysis for S-Cystatin C as a new marker for GFR has been introduced and several authors (6 – 13) plead for the superiority of Cystatin C compared to creatinine for estimation of glomerular filtration rate. Factors such as age, sex, diet, inflammation and body mass do not influence S-Cystatin C concentration. S-Cystatin C shows better correlation to GFR (9, 12) than S-Creatinine or creatinine clearance (14 – 17). There is no need for a 24-h urine collection, which eliminates an important source of imprecision and simplifies the procedure both for the patient and for the laboratory.

Recently Larsson et al. (12) have determined the correlation between true GFR and S-Creatinine or S-Cystatin C and they concluded that S-Cystatin C

1. Can be used as a new approach to prediction of GFR as Cystatin C correlation is better than the traditional creatinine clearance and S-Creatinine ( $R_2 = 0.91$  against  $R_2 = 0.84$ )
2. Is a better predictor of kidney disease
3. Results in mg/L can be converted to GFR in ml/min
4. Can replace creatinine clearance
5. Reduce number of GFR determinations
6. Is neutral in expenses as compared to creatinine clearance

We want in this paper to challenge these statements, especially the claim that S-Cystatin C as a measure for GFR is clinically better than a calculation based on creatinine, and worth the higher price.

Dr. A Larsson has kindly supplied us with raw data on measurements of S-Creatinine, Cystatin C and GFR measured as clearance of iohexol, used in his paper (12).

Calculations and graphs presented in the next sections are based on these data. (12)

**Material and Methods**

Difference plots were constructed for measured GFR and GFR calculated from S-Creatinine or S-Cystatin C results. Deviation from GFR and standard deviation are shown.

Correctness in prediction of GFR was evaluated by using the correlation equation stated by Larsson. Use of the recommended MDRD formula for obtaining better accuracy and precision of GFR estimate was not possible as data on age were lacking.

Ability to detect impaired GFR was determined by means of True Negative (TN), True Positive (TP), False Negative FN), False Positive (FP) and Predictive value of positive test (PVpos) and Predictive value of negative test (PV neg), when GFR of less than respectively 60, 70 and 90 mL/min was chosen as cut-off.

**Results**

As shown by Larsson Cystatin C correlates better with GFR than serum creatinine. The results for a significant part of the patients with creatinine concentration around 150 µmol/L do not fit the correlation curve.

**Overall comparison GFR and S-Creatinine / S-Cystatin C**

To examine the potential effect of this insufficient correlation on clinical evaluation we presented Larsson’s data as *differences* between GFR calculated from S-Creatinine (respectively Cystatin C) and GFR measured (Fig.1).

Mean difference was  $-2 \pm 15$  mL/min for S-Creatinine and  $-1 \pm 10$  mL/min for Cystatin C.

**Comparison GFR and S-Creatinine / S-Cystatin C for different patients groups**

We investigated if the correlation between GFR measured and GFR calculated depends on GFR value. For this purpose the results were divided in four groups as recommend by National Kidney Foundation (7)

Severely reduced	GFR < 30 mL/min*1.73 m <sup>2</sup>
Moderately reduced	GFR 31 – 60 mL/min*1.73 m <sup>2</sup>
Grey zone/ slightly reduced	GFR 61 – 90 mL/min*1.73 m <sup>2</sup>
Normal values	GFR > 90 mL/min*1.73 m <sup>2</sup>

Fig. 2 shows GFR calculated from S-Creatinine (or Cystatin C) as mean differences and standard deviations from true GFR, in those defined ranges of GFR.

It can be seen that Cystatin C and creatinine perform equally well for patients with GFR < 90 mLmin\*1.73m<sup>2</sup>.

Deviations and variations are small in the important range from 10 to the lower limit of normal range 90 mL/min. Above this creatinine underestimates glomerular filtration rate, and Cystatin C is markedly better than S-Creatinine.

GFR cut-off	Marker	TP	TN	FP	FN	Sens.	Spec.	PV pos	PV neg
60 mL/min	Creatinine	47	40	6	6	0.887	0.870	0.887	0.870
	Cystatin C	50	40	6	3	0.943	0.870	0.893	0.930
70 ml/min	Creatinine	54	26	15	4	0.931	0.634	0.783	0.867
	Cystatin C	56	33	8	2	0.966	0.805	0.875	0.943
90 ml/min	Creatinine	80	3	13	3	0.964	0.188	0.860	0.500
	Cystatin C	78	12	4	5	0.940	0.750	0.951	0.706

*Performance characteristic of S-Creatinine and Cystatin C to detect reduced GFR at different cut-off points.*

*(Fortsætter side 24)*



**cobas**

*Life needs answers*

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

Roche Diagnostics A/S  
Industriholmen 59  
DK-2650 Hvidovre  
tel +45 36 39 99 52

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

Roche Norge A/S  
Divisjon Diagnostics  
Postboks 6610, Etterstad  
NO-0607 Oslo  
tel: +47 23 37 33 00



Diagnostics

# **cobas IT 1000**

## Point of Care Data Management

- ▶ Increases your flexibility
- ▶ Ensures regulatory compliance
- ▶ Provides your data at a glance
- ▶ Improves your patient care
- ▶ Makes your daily work easier
- ▶ Simplifies your quality control management

(Fortsat fra side 21)

## Performance

Table 1 summarises the ability of S-Creatinine and S-Cystatin C to detect reduced GFR expressed as true and false positive (TP and FP), true and false negative (TN and FN), specificity, sensitivity, ( $P_{V_{pos}}$ ) and ( $P_{V_{neg}}$ ).

If only detection of GFR reduction below 60 mL/min is needed, creatinine performs as good as Cystatin C. When the cut-off value between normal and reduced GFR increases from 60 to 90 mL/min, the number of false positives using creatinine increases. Cystatin C performs better as it can be seen in the Table 1.

## Discussion

Many authors have proposed Cystatin C analysis as a practical, cheap and safe replacement for creatinine clearance as an indirect measure of kidney function.

The problem with creatinine is its dependence on sex, age, weight, body mass, disease and analytical interference depending on analytical method. The problem with creatinine clearance is especially related to the difficulties in collecting 24-h urine correctly.

Clearly a substitute for Creatinine evading all these limitations and presenting a good estimation of GFR would be welcomed.

Larsson (12) and others (8, 9, 11) have proposed that Cystatin C is such a marker.

To support this claim an investigation is needed showing not only that Cystatin C correlates better to the true GFR than S-Creatinine, but also that Cystatin C correlates better to the true GFR than GFR calculated from S-Creatinine. Different algorithms are proposed for adults, for children, for special patients groups, e.g. Cockcroft and Gault algorithm (3), Schwartz for children (5), Wright for cancer patients (18), Levey (4), or the simplified 4-variables Levey's formula (19, 20) recommended by MDRD (4). If Cystatin C still will perform better than GFR calculated from Creatinine according to the optimal algorithm and will provide economical neutrality, the case would be clear, and decision in favour of Cystatin C easy.

Larsson has shown that the overall correlation of Cystatin C to GFR is better than for S-Creatinine. If however the results are grouped as recommended by National Kidney Foundation (7) according to kidney damage it can be seen that for severely, moderately and slightly reduced renal function Cystatin C does not perform significantly better than S-Creatinine. However, Cystatin C correlates better with GFR than S-Creatinine when kidney function is normal. The paper of Randers et al (15) also supports this finding.

So, a clinician deciding what type of investigation - Creatinine, Creatinine clearance, Cystatin C or GFR - to use, should first consider the purpose of his GFR requisition. For monitoring treatment

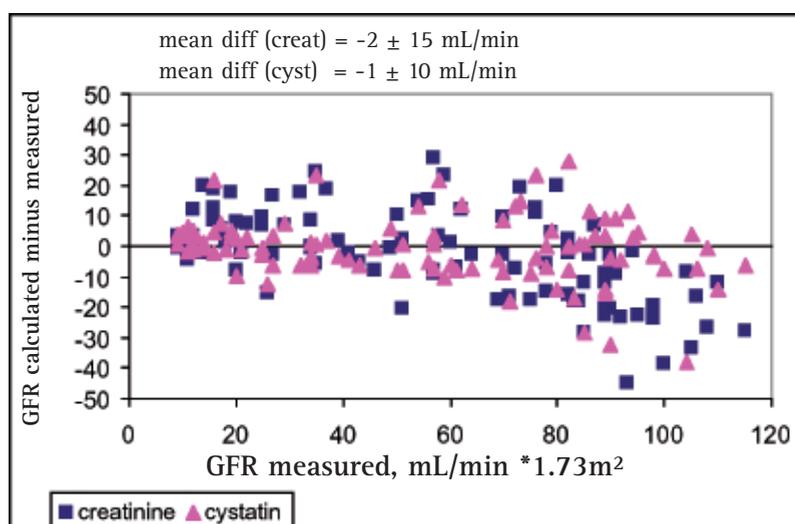
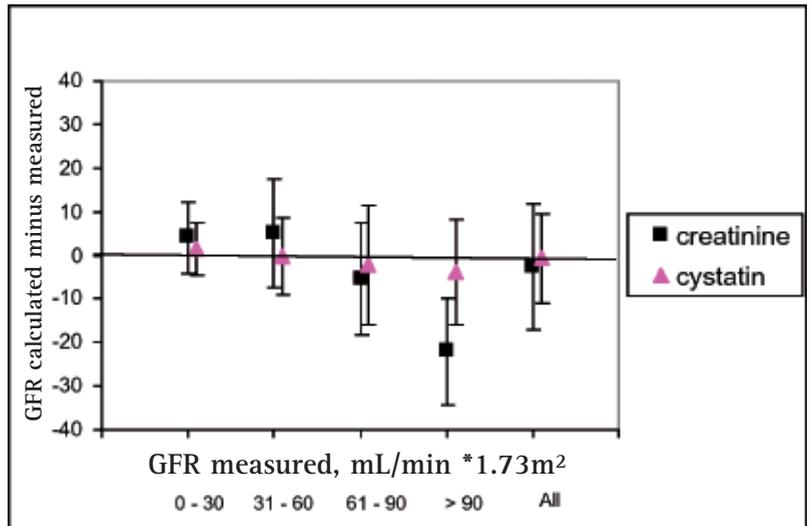


Fig. 1.  
 Difference between GFR calculated from S-Creatinine (respectively Cystatin C) and GFR measured.

Fig. 2.

Comparison between GFR calculated from S-Creatinine and S-Cystatin as deviation from GFR measured and SD in different ranges of GFR:



of patients already diagnosed S-Creatinine may be sufficient. If Creatinine is to be used for the detection of a slight reduction in the renal function (GFR 70 – 90 mL/min) the sensitivity and specificity of this analysis is insufficient. It can be seen that around the critical limits between normal and reduced GFR, Cystatin C scores better in all aspects e.g. true positives, true negatives, false positives, false negatives, sensitivity, specificity and predicted values of positive and negative tests. Though these performance characteristics are based on low numbers of observations, the average figures on these data are probably fairly correct (Table 1).

Summarising, we can agree that Cystatin C is a better marker for renal function than S-Creatinine, has a better analytical quality, higher sensitivity for mild to moderately reduced renal function and is useful especially for children, patients with paraplegia or others where collection of urine is difficult. So, the discussion on use of Cystatin C should focus on whether the Cystatin C is good *enough* from a clinical point of view.

It is claimed that Cystatin C based equation for GFR may replace the simplified MDRD prediction equation for adults (21). It is also claimed that Cystatin C is able to measure a reduction in renal function earlier than S-Creatinine does (22), but the question is whether this is needed in clinical practice and what impact this earlier knowledge will have on treatment of the patients. Is Cystatin C

sensitivity and specificity sufficient if the analysis is going to be used for detection of a mild reduction in GFR? The results show considerable number of false negatives and false positives.

The economical aspect should be considered as well. The approximate price for a single analysis of S-Creatinin with the Jaffé method is 0.02 Euro and with an enzymatic method 0.40 Euro. The price for Cystatin C is 2 Euro. For a laboratory management it is always important to evaluate new tests carefully. This evaluation should not only focus on the technical and medical criteria but also consider the cost, totally and in relation to the benefit.

As long as it has not been defined, what the purpose of the GFR is and how good the analytical performance should be for that purpose, we can not recommend the use of Cystatin C as a general substitute for creatinine concentration or creatinine clearance measurement. It should still be taken into account that even though the Cystatin C is better for detecting renal insufficiency and evaluating GFR, it is not as good as a GFR measurement in itself.

The question whether the marginal improvement in GFR estimation by Cystatin C measurements is clinically important and worth the money, is still open.

### Acknowledgement

We thank Dr A. Larsson for supplying us with his research results.

(Fortsætter side 26)

**References:**

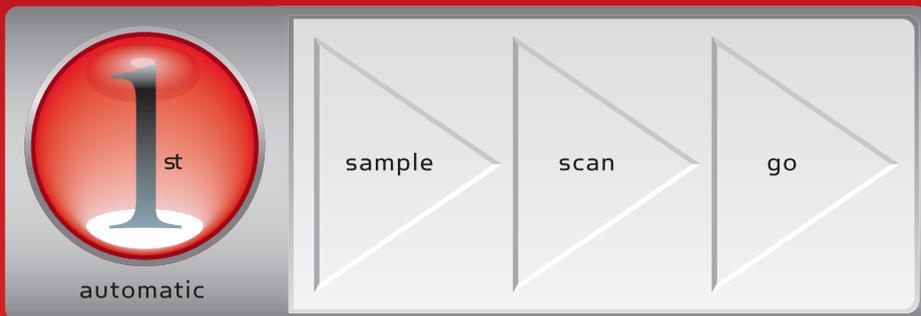
1. O'Riordan S, Webb MC, Stowe H, Simpson DE, Kandarpa M, Coakley AJ, Newman DJ, Saunders JA, Lamb EJ. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Ann Clin Biochem* 2003; 40:648-655
2. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical Practical Guidelines for Chronic Kidney Disease in Adults, Part II. *American Family Physician* 2004; 70:1091-7
3. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16: 31-41
4. Levey AS; Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine; a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70
5. Schwartz GJ, Havcock GB, Edelmann CM, Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58;259-63
6. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C ((-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:97-101
7. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment and risk factors. *Am Fam Physician* 2004, 70:869-76
8. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995;47;312-8
9. \_tabuc B, Vrhovec L, \_tabuc-ilih M, Cizej T:E Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum Cystatin C: Use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem* 2000; 46; 193-197
10. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48:699-707
11. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum Cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.*2002;40:221-6
12. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson L.O. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma Cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64; 25 -30
13. Larson TS. Lab Estimation of GFR. Creatinine Clearance, Creatinine or Cystatin C? *Clinical laboratory News* 2004 june:8-10
14. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:2024-31
15. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol* 2000;54;203-9
16. Deinum J, Derkx FHM. Cystatin for estimation of glomerular filtration rate? *Lancet* 2000;356;1624-25
17. Burkhardt H, Bojarsky G, Gretz N, Gladisch R. Creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula and cystatin C: estimators of true glomerular filtration rate in elderly? *Gerontology.* 2002;48;140-6
18. Wright JG, Boddy AV, Highley M, Fenwick J, McGill A, Calvert AH. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *British J Cancer* 2001;84:452-59
19. Levey AS; Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:A0828
20. Manjunath G, Sarnak MD, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate. Dos and don'ts for assessing kidney function. *Postgrad Med.* 2001;110:55-62
21. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple Cystatin C-based prediction equation for glomerular filtration rate compared with the Modification of Diet in Renal Diseases prediction equation for adults and the Schwartz and Counahan-Barratt prediction equation for children. *Clin Chem* 2005;51:1420-31
22. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin. *J Kidney Int* 2004;66:1115-22.

# 1st automatic

## The world's first automatic blood gas system

We've taken so many steps and so much time out of blood gas analysis, people are calling us simple-minded.

We take that as a compliment.



s a f e t y   a n d   s p e e d   i n   b l o o d   g a s

Introducing the world's **1st automatic** blood gas analysis system:

- Helping to ensure patient and staff safety
- Reduce steps – increase speed
- Link right patient with right result, right now
- Automatic mixing of samples – assured sample integrity

Watch the 3-minute video of 1st automatic in action at

[www.radiometer.com/1st](http://www.radiometer.com/1st)

Denmark  
Radiometer Danmark A/S  
Åkandevvej 21  
DK-2700 Brønshøj  
Tel: +45 38 27 28 29

Norway  
Bergman Diagnostika AS  
P.O. Box 403  
N-2001 Lillestrøm  
Tel: +47 63 83 57 50

Sweden  
TRIOLAB AB  
Åbäcksgatan 6, Box 2109  
SE-431 02 Mölndal  
Tel: +46 31 81 72 00

Finland  
Triolab Oy  
Lemminkäisenkatu 20 B  
FIN-20520 Turku  
Tel: +358 201 226 600

# En ufullstendig oversikt over genanalyser som utføres i Norden

*Tor-Arne Hagve*

*Avdeling for medisinsk biokjemi, Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF, Oslo*

*(tor-arne.hagve@rikshospitalet.no)*

Med bakgrunn i at det for et økende antall sykdommer finnes gentester med diagnostisk verdi ble det høsten 2004 startet et arbeide for å kartlegge hvilke tester som utføres i nordiske medisinsk-biokjemiske avdelinger. Samtidig som det har tatt tid å skaffe all nødvendig informasjon har det foregått en kontinuerlig nyetablering av analyser. En slik oversikt gir derfor bare et øyeblikksbilde av analyseaktiviteten og vil aldri være komplett. Det er imidlertid behov for oversikt, både som en orientering om hva som skjer i fagmiljøet, og som et hjelpemiddel når det skal sendes prøver til andre laboratorier for tester som ikke er på eget repertoar. Listen nedenfor trykkes derfor i full bevissthet om at den ikke er komplett og under mottoet ”en ufullstendig oversikt er bedre enn ingen oversikt”. Listen ligger også på hjemmesiden til KBN ([www.kkno.org](http://www.kkno.org)) og ambisjonen er at nettversjonen skal holdes oppdatert til enhver tid.

*Det er derfor viktig at alle som har genanalyser på sitt repertoar gir innspill til undertegnede.*

Informasjonen i oversikten kommer i all hovedsak fra kolleger i hvert av de nordiske land og er komplett og redigert av de nasjonale redaktører i KBN. Det er forsøkt å gi nyttig informasjon om hvordan en enkelt kan komme i kontakt med hver av de aktuelle avdelingene, men denne informasjonen er ikke spesifikk nok. Det er derfor behov for å vite hvordan den enkelte avdeling ønsker å bli kontaktet, det være seg til E-mail, telefon, via hjemmeside osv.

I løpet av arbeidet med å registrere aktiviteten innen medisinsk biokjemi ble det klart at det er en betydelig overlappning mellom repertoaret innen dette fagområdet og særlig avdelinger for medisinsk genetik. Det er derfor også utarbeidet en oversikt over gentester som i dag utføres innen medisinsk genetik, men denne publiseres bare på KBNs hje-



*Island i vinterskrud, Thorsmörk. Foto: Ingunn Torsteinsdottir*

mneside. Gentester som utføres på Island finnes også her.

Det er også for denne oversikten viktig å få tilbakemelding om nye analyser, rettelser og mer informasjon om hvordan de aktuelle avdelinger kan kontaktes.

European Directory of DNA Diagnostic Laboratories ([www.eddnal.com](http://www.eddnal.com)) gir også nyttig informasjon om hvor gentester utføres, hovedsakelig innen medisinsk genetikk, men heller ikke denne oversikten er helt oppdatert.

### Gentester som utføres innen medisinsk biokjemi/klinisk kjemi/klinisk biokjemi.

(Tabellen omfatter analyser som utføres på to eller flere steder i Norden, November 2005)

Sykdom/genotype	Norge	Sverige	Danmark	Finland
ACE			1,8	1
alfa 1-Antitrypsinmangel	1,5	6	1	8
alfa-Thalassemi	1,3		1,5	2
APC			1,8	
Apo B			1,3	
Apo E genotyping	1,5,7	1,3,4,5,6,9	3,5	1,2,6,8
beta-Thalassemi	1		1,2,5	
BRCA 1,2	7		1,2	
Cyp 2C19	1,6	2		
Cyp 2C9	1,6	2,6		
Cyp 2D6	1,6	2		
Cystisk fibrose				1
Faktor II	1,2,4,5,7,8	1,2,3,4,6,7,8,9,10	1,3,6,7,9	1,2,5,6,7,8
Faktor V Leiden	1,2,4,5,7,8	1,2,3,4,6,7,8,9,10	1,6,7,8,9	1,2,5,6,7,8
Faktor VIII inv mut	1	4		
Fragilt X syndrom	5,7			2,4,6
Gilbert syndrom	5			
HbS-genotype		4		
Hemokromatose	1,3,5,7	1,2,4,6,8,9,10	1,3,6,7	1,2,3,6,7,8
HLA B27				1,5,6
HNPCC			1,4,8	1
Huntington	10			1
Laktoseintoleranse, LCT	1,5	2,4,6		
LDLR			1,3	8,6
MCAD	1			1
MELAS	1,5	4,1		1
MEN 1, 2			1,8	1
MERRF	5			1
MTHFR	1,5	3,4,6,8	6,8,9	7
Porfyrier	5,7			
Prader Willis	5,9,10			1,4
Protein C,S			1,8	5
Salla genotype		4		1
Thyreoidea horm resistance	8			
TNF alfa og beta		4		5
TPMT	1			1
Von Hippel-Lindau	8		1	
XLRS		5		1

(Fortsætter side 30)

(Fortsat fra side 29)

## **Gentester som utføres innen medisinsk biokjemi/klinisk kjemi/klinisk biokjemi.**

(Omfatter analyser som utføres på bare ett sted i Norden, November 2005)

AD3 screening (S5), AGT (S4), APECED (F1), APP (S5), ARPKD (F1), ASATUR (F1), AT III (D1), Bcl-2-onkogen (F6), CASR (D3), CBS (D8), Celiakis HLA-association (F6), CFTR (F1), Chimerism (F2), CHM (F1), CLN 3 (F1), CLN 5 (F1), CLN 8 (F1), Cohen syndrom (F1), Dad 2 (S4), Desmoplastisk rundcelletumor (D1), Diastrof dystrofi (F1), Dystrophia myotonica (F1), EPM1 (F1), EPM1M (F1), Ewing sarcom (D1), FSHr (F1), Gaucher (S4)Gelsolin (F1), HLA (F5),HPA (F5), Huntington (F1), Hypertorisk karidomyapati (F1), Ig-mutasjonsstatus (F2),Infantil neuronal seroidlipofuscinosis (F1), KEL (F5), Kongenitt klor diarre (F1), Krabbe (S4), LCHAD (F1), Lebers optikusatrofi (F1), Letalt neonatalt metabolsk syndrom (F1), MEB (F1), MECP2 (F1), MLD (S4), MPH1 (F1), Mulibrey nanism (F1), Neuroblastom (D1), NMYC amplifikasjon (D1), Nat 2 (S2), PAI1P (F1), Periferin screening (S5), PS1d (F1), PS1d9 (F1), RET (F1),Rhabdomyosarcom (D1), RHCE (F5), RHD (F5), Rodopsin screening (S5), Salla (S4), STK 11 (D1), Tau-haplotype (S4), Thyreoidea hormon resistens (N8), TNF alfa/beta (S4), Transcobolamin (S4), Usher syndrom (F1), X-bundet retinitis (S5), Y-delesjons-screening (F4)

### **Norge**

1. Avdeling for medisinsk biokjemi, Rikshospitalet ([www.rikshospitalet.no](http://www.rikshospitalet.no))
2. Avdeling for klinisk kjemi og nukleærmedisin, Lørenskog, ([www.ahus.no](http://www.ahus.no))
3. Klinisk-kjemisk avdeling, Ullevål universitetssykehus ([www.ullevaal.no](http://www.ullevaal.no))
4. Hematologisk avdeling, Ullevål universitetssykehus ([www.ulevel.no](http://www.ulevel.no))
5. Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olav hospital, Trondheim ([www.stolav.no](http://www.stolav.no))
6. Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olav hospital, Trondheim ([www.stolav.no](http://www.stolav.no))
7. Avdeling for medisinsk biokjemi, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø ([www.unn.no](http://www.unn.no))
8. Hormonlaboratoriet, Aker universitetssykehus, Oslo ([www.akersykehus.no](http://www.akersykehus.no))

### **Sverige**

1. Avdelingen för klinisk kemi, Huddinge Universitetssjukhus, 141 86 Huddinge
2. Akademiska Laboratoriet, Klinisk kemi og farma-

kologi, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala ([www.akademiska.se](http://www.akademiska.se))

3. Karolinska laboratoriet, Karolinska sjukhuset, 171 76 Stockholm ([www.karolinska.se](http://www.karolinska.se))
4. Avdelningen för klinisk kemi och transfusjonsmedicin, Institutionen för Laboratoriemedicin, Göteborgs Universitet ([www.sahlgrenska.se](http://www.sahlgrenska.se))
5. Avdelningen för klinisk kemi och farmakologi, Universitetssjukhuset, 221 85 Lund
6. Avdelningen för klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, 205 02 Malmö ([www.mas.se](http://www.mas.se) og [www.lab-medicin.org](http://www.lab-medicin.org))
7. Klinisk kemi, Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping
8. Klinisk kemi, Norrlands universitetssjukhus, 901 85 Umeå
9. Klinisk kemi, Länssjukhuset, 301 85 Halmstad
10. Klinisk Kemi, Universitetssjukhuset, 701 85 Örebro

### **Danmark**

1. Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet.
2. Afdeling KKA, Odense Universitetshospital
3. Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Sygehus
4. Klinisk Biokemisk Afdeling, Ålborg Sygehus
5. Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev Sygehus
6. Klinisk Biokemisk Afdeling, Roskilde Sygehus
7. Klinisk Biokemisk Afdeling, Næstved Sygehus
8. Klinisk Biokemisk Afdeling, Skejby Sygehus
9. Klinisk Biokemisk Afdeling, Vejle Sygehus

### **Finland**

1. Helsingfors Universitetscentralsjukhus Kvinnoklinikken ([irma.jarvela@hus.fi](mailto:irma.jarvela@hus.fi))
2. Åbo Universitetscentralsjukhus TYSKSLAB ([vesa.juvonen@tyks.fi](mailto:vesa.juvonen@tyks.fi))
3. Kuopi Universitetssjukhus ([kari.punnonen@kuh.fi](mailto:kari.punnonen@kuh.fi))
4. Medix laboratorier ab Esbo ([nina.horelli-kultunen@medix.fi](mailto:nina.horelli-kultunen@medix.fi))
5. FRK:s Blodtjänst Helsingfors Finlands Røda Kors ([jukka.partanen@bts.redcross.fi](mailto:jukka.partanen@bts.redcross.fi))
6. Förenade laboratorerna, Helsingfors (Tlf +358-9-5060 5470)
7. Uleåborg Universitetscentralsjukhus Hematologiska laboratoriet ([eeva-riitta.savolainen@ppshp.fi](mailto:eeva-riitta.savolainen@ppshp.fi))

VITROS®  
Do More. For Life.



# Gået glip af noget ??



## Opdag hvad andre allerede ved

I løbet af de sidste 6 måneder har vi solgt mere end 20 Vitros 5,1 FS i Norden. Måske er det også den rette løsning for dig! Vi vil gerne dokumentere hvordan Vitros 5,1 FS kan gøre din hverdag lettere. Kontakt Ortho-Clinical Diagnostics.

# Avvik fra det homeostatiske likevektspunktet som mål for analysekvalitet

*Bjørn J. Bolann, Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen og Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland universitetssykehus, Bergen, Norge.*

*E-post: bjorn.bolann@med.uib.no*

*Arne Åsberg, Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs hospital, Trondheim, Norge.*

*E-post: arne.asberg@stolav.no*



## Introduksjon

Intraindividuell biologisk variasjon for en biokjemisk komponent innebærer at konsentrasjonen av komponenten varierer over tid, uten at det er noen sykelig tilstand som forårsaker variasjonen. Noen variasjoner er forutsigbare, som effekt av faste, kroppsstilling, døgnrytme osv.

Men en del av variasjonen lar seg ikke forutsi, og fordeler seg tilfeldig rundt et balansepunkt – det homeostatiske likevektspunktet (the homeostatic set point) (1,2). Størrelsen på denne variasjonen angis oftest som en variasjonskoeffisient eller et standardavvik (3).

Med utgangspunkt i biologisk variasjon har ulike krav til analysekvalitet vært utledet for klinisk-kjemiske analyser (2). Ideen bak disse kravene er at analytisk målefeil skal være liten i forhold til biologisk variasjon. Mest kjent er kravene om at analytisk variasjonskoeffisient ikke bør være mer enn halvparten av intraindividuell biologisk variasjonskoeffisient, og at systematisk avvik ikke bør være større enn 1/4 av samlet intra- og interindividuell standardavvik, eller ca. 1/16 av referanseområdet. Dette kravet til analytisk variasjon er imidlertid utledet under den forutsetning at systematisk avvik er neglisjerbart, og tilsvarende har kravet til systematisk avvik som forutsetning at der ikke er noen analytisk variasjon av betydning (1,4). Det er derfor diskutabelt om det er korrekt å

sette disse "tillatte" avvikene sammen til en "tillatt totalfeil". En annen svakhet er at disse kravene bare ser på analysemetodens normale (stabile) ytelse, og ikke tar hensyn til muligheten for ustabil ytelse eller nye feil som kan inntreffe.

Vi presenterer en ny innfallsvinkel hvor vi definerer tillatt analysefeil fra analysefeilens relative bidrag til avvik fra det homeostatiske likevektspunktet, og hvor vi også, i henhold til konseptet for avviksbudsjett (5), legger inn en margin for analysefeil som er for små til å bli oppdaget av kvalitetskontrollen med ønsket sikkerhet.

## Totalavviket fra det homeostatiske likevektspunktet

Hvis vi antar at intraindividuell biologisk variasjon for en komponent følger normalfordelingen med standardavviket  $s_w$ , vil konsentrasjonen i 95 % av tilfeldig valgte tidspunkt ligge innenfor  $\pm 1,96 s_w$  fra det homeostatiske likevektspunktet. Et målt resultat vil i tillegg være påvirket av analytisk variasjon. Samlet intraindividuell biologisk og analytisk standardavvik blir

$$s_{a+w} = \sqrt{s_a^2 + s_w^2} \quad (\text{ligning 1})$$

der  $s_a$  er analytisk standardavvik (2).

Totalavviket fra det homeostatiske likevektspunktet ("the total deviation from the homeostatic set point", TD) kan defineres som maksimalt absolutt avvik for de 95 % av resultatene som er nærmest likevektspunktet (6). Hvis målemetoden ikke har et

systematisk avvik, ligger de sentrale 95 % av resultatene innenfor  $\pm 1,96 s_{a+w}$  fra det homeostatiske likevektspunktet (tosidig 95 % intervall under normalfordelingen, figur 1 a), dvs.  $TD = 1,96 s_{a+w}$ .

Et systematisk avvik (SE) vil føre til at intervaller for de 95 % "beste" resultatene blir bredere (figur 1 b). Siden intervallet må ligge symmetrisk rundt det homeostatiske likevektspunktet, fører et systematisk avvik til at intervallet ligger asymmetrisk rundt middelverdien. Jo større systematisk avvik, jo større blir TD (figur 1 b-c). Når det systematiske avviket er større enn  $0,8 s_{a+w}$ , er

$$TD = SE + 1,65 s_{a+w} \quad (\text{likning 2})$$

der 1,65 er énsidig 95 % intervall under normalfordelingen (figur 1 c). Det er et ikke-lineært forhold mellom SE og TD når  $SE < 0,8 s_{a+w}$ , men et lineært forhold når  $SE > 0,8 s_{a+w}$  (6).

### Sammenhengen mellom TD og regler for analytisk kvalitetskontroll

Analysefeil forekommer. Derfor utfører vi analytisk kvalitetskontroll for å oppdage feilene. Små feil er det imidlertid vanskelig å oppdage. For statistiske kontrollregler kan sammenhengen mellom størrelsen av en oppstått feil og sannsynligheten for å oppdage den avleses i styrkediagrammer ("power function graphs") (7). Et mål for kontrollregelens styrke er hvor stor en systematisk feil må være for å bli oppdaget med 90 % sannsynlighet (" $SE_{\text{detectable}}$ ") (6). Feil som er mindre enn  $SE_{\text{detectable}}$  kan (med  $>10$  % sannsynlighet) passere uoppdaget, og må regnes med i avviksbudsjettet. Avviksbudsjettet skal omfatte mulige analysefeil som kan unnsnippe kvalitetskontrollen, og inkluderer analytisk variasjon, stabilt systematisk avvik ( $SE_{\text{stable}}$ ) og  $SE_{\text{detectable}}$ .  $SE_{\text{detectable}}$  er et multiplum av analytisk standardavvik, altså

$$SE_{\text{detectable}} = k \cdot s_a \quad (\text{likning 3})$$

der  $k$  er konstant for den enkelte kontrollregel og ligger mellom 2,5 og 4 for de fleste vanlig brukte kontrollregler (tabell 1) (6). Samlet systematisk avvik er  $SE_{\text{total}} = SE_{\text{stable}} + SE_{\text{detectable}}$ . Når  $SE_{\text{total}} > 0,8 s_{a+w}$ , er derfor, etter likning 2 og 3,

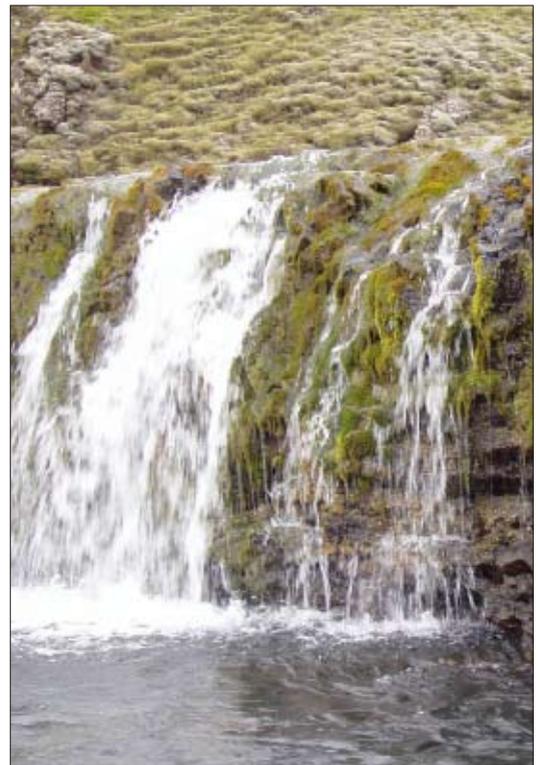
$$TD = SE_{\text{stable}} + k \cdot s_a + 1,65 s_{a+w} \quad (\text{likning 4})$$

### Forslag til kvalitetsmål

Nesten alle prøveresultater vil avvike noe fra pasientenes homeostatiske likevektspunkt for de målte komponentene, og slike avvik kan vanskeliggjøre tolkning av resultatene. Hvor stor del av avviket som skyldes analysefeil, avhenger av analysekvaliteten, og det relative bidraget av analysefeil til TD kan brukes som et uttrykk for analysekvalitet.

TD er altså bestemt av analytisk og biologisk variasjon, analysens stabile systematiske avvik og av valgt kontrollregel (likning 4). Hvis stabilt systematisk avvik er  $\approx 0$ , er TD bestemt av analytisk og biologisk variasjon og valgt kontrollregel. Det teoretiske minimum for TD (i en hypotetisk situasjon uten analysefeil) er  $1,96 s_w$ . Sammenhengen mellom TD, forholdet analytisk/biologisk variasjon og valgte kontrollregler er vist i figur 2. Jo brattere kurven er, jo større er effekten på analysekvaliteten ved en endring av  $s_a$ .

Som et generelt kvalitetsmål foreslår vi at avviksbudsjettet ikke bør tillate TD å ligge mer enn ca. 12 % over det teoretiske minimum, i tillegg til stabilt



Vattenfall på Island. Foto: Ingunn Torsteinsdottir

(Fortsætter side 34)

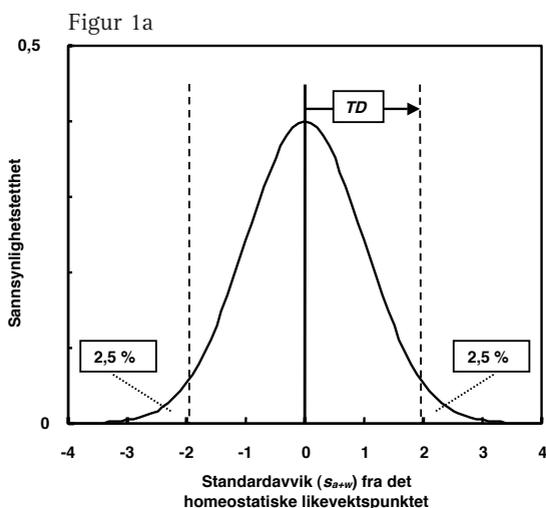
(Fortsat fra side 33)

systematisk avvik bør være  $\approx 0$ . Dette er analogt med tidligere krav til analytisk presisjon (1,2); den viktigste forskjellen er at kvalitetskontrollreglens styrke nå er med i beregningen.

Ved bruk av en kontrollregel med  $k = 3,3$ , f. eks. den vanlig brukte  $1_{3s}/2_{2s}$  ( $n = 2$ ), svarer dette kvalitetsmålet til at forholdet  $s_a/s_w = 0,15$  (figur 2). Hvis  $s_a/s_w = 0,5$ , altså det tradisjonelle kravet, blir TD med samme kontrollregel hele 78 % høyere enn det teoretiske minimum, noe som åpenbart kan vanskeliggjøre tolkning av analysesvaret. Kontrollregler

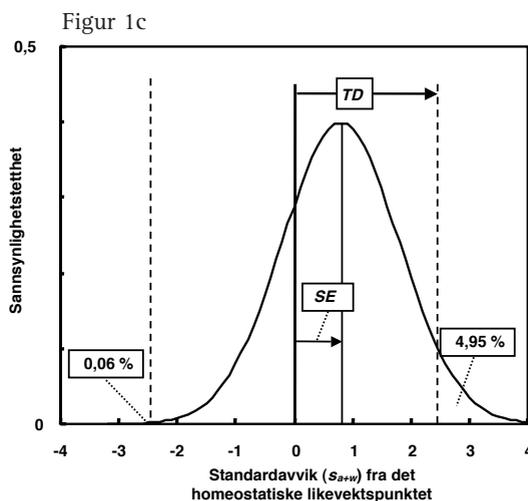
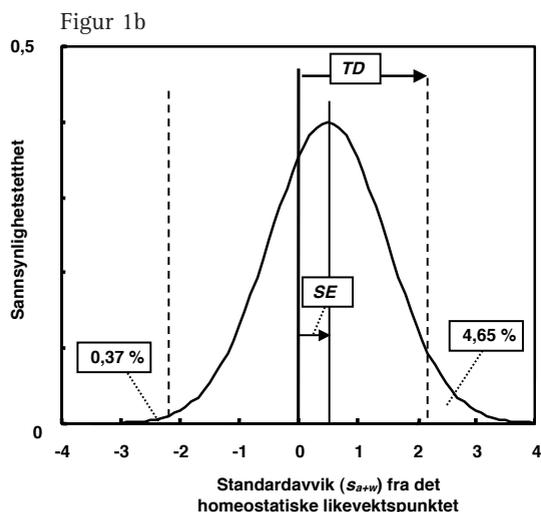
med andre k-verdier er også vist i figur 2.

For mange biokjemiske komponenter er det umulig å oppnå en analytisk variasjon på bare  $0,15 \cdot s_w$ . Men det er ofte mulig å oppnå lavere  $s_a$  enn det tradisjonelle krav på  $0,5 \cdot s_w$ , og som figur 2 viser, kan dette ha en betydelig effekt på TD.

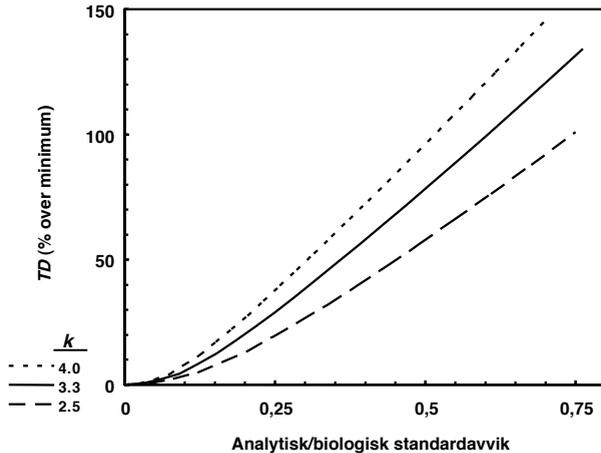


Sammenhengen mellom systematisk avvik (SE) og totalavviket fra det homeostatiske likevektspunktet (TD). Nittifem prosent av resultatene ligger mellom de prikkede linjene. TD er det største absolute avviket, innenfor disse linjene, fra det homeostatiske likevektspunktet.

- $SE = 0$ .  $TD = 1,96 s_{a+w}$
- $SE = 0,5 s_{a+w}$ . 95 % intervallet må ligge symmetrisk rundt det homeostatiske likevektspunktet, og ligger derfor asymmetrisk rundt middelverdien. Antall resultater utenfor de prikkede linjene på begge sider utgjør til sammen 5 %. TD er her  $2,18 s_{a+w}$
- $SE = 0,8 s_{a+w}$ . Nå ligger bare 0,06 % av resultatene utenfor den venstre prikkede linjen, og kan neglisjeres. TD kan derfor her, og ved høyere SE, beregnes som  $SE + 1,65 s_{a+w}$  (én-sidig 95 % intervall under normalfordelingen). TD er her  $2,45 s_{a+w}$



Figur 2



Figur 2. TD som funksjon av forholdet mellom analytisk og intraindividuell biologisk variasjon, ved ulike kontrollregler. Det er forutsatt at stabilt systematisk avvik  $\approx 0$ . Viste kontrollregler har  $k = 4,0$  (øverst),  $3,3$  (i midten) og  $2,5$  (nederst), kfr. tabell 1.

### Konklusjon

Vi foreslår at

- (1) når krav til analysekvalitet baseres på biologisk variasjon, bør man ta utgangspunkt i hvordan analysekvaliteten påvirker totalavviket fra det homeostatiske likevektspunktet.
- (2) stabilt systematisk avvik bør være  $\approx 0$ .
- (3) ved bruk av de vanligste kvalitetskontrollregler bør analytisk variasjonskoeffisient så vidt mulig bringes ned mot  $0,15 \cdot$  intraindividuell biologisk variasjonskoeffisient.

Tabell 1

Kontrollregel	Kontroller pr. serie	k
$1_{2s}$	1	3.4
$1_{2.5s}$	1	3.8
$1_{2s}$	2	2.6
$1_{2.5s}$	2	3.0
$1_{3s}$	2	3.7
$1_{3s}/2_{2s}$	2	3.3
$1_{3.5s}$	2	4.0
$1_{3s}/2_{2s}$	3	2.8
$1_{2.5s}$	4	2.6
$1_{3s}/2_{2s}/4_{1s}$	4	2.5
$1_{2.5s}$	6	2.1

Forholdet ( $k$ ) mellom en systematisk feil som blir oppdaget av kontrollregelen med 90 % sannsynlighet og analytisk standardavvik (6)

### Referanser

1. Cotlove E, Harris EK, Williams GZ. Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. 3. Physiological and medical implications. Clin Chem 1970; 16: 1028-32.
2. Fraser C. Biological Variation: from Principles to Practice. Washington DC: AACC Press; 2001.
3. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest 1999; 59: 491-500.
4. Gowans EM, Petersen PH, Blaabjerg O, Horder M. Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. Scand J Clin Lab Invest 1988; 48: 757-64.
5. Westgard JO. Error budgets for quality management: practical tools for planning and assuring the analytical quality of laboratory testing processes. Clin Lab Manage Rev 1996; 10: 377-403.
6. Bolann BJ, Åsberg A. Analytical quality goals derived from the total deviation from patients' homeostatic set points, with a margin for analytical errors. Scand J Clin Lab Invest 2004; 64: 443-50.
7. Westgard JO, Groth T. Power functions for statistical control rules. Clin Chem 1979; 25: 863-9.

# ONETOUCH Ultra Glucose

## ONETOUCH GlucoTouch Glucose

Av Grete Monsen, SKUP ([grete.monsen@isf.uib.no](mailto:grete.monsen@isf.uib.no))



### Summary of two evaluations organised by SKUP

#### Report SKUP/2005/39 and SKUP/2005/40

#### Background

In order to give reimbursement for glucose test strips in Norway, The National Social Insurance Office (Rikstrygdeverket) instructs the companies to carry out an evaluation that includes a user-evaluation among diabetics. The evaluation results must fulfil the quality goals set in ISO 15197.

OneTouch Ultra and OneTouch GlucoTouch are meters designed for glucose self-measurements by diabetics. The meters are produced by LifeScan, Johnson & Johnson, and are supplied in Scandinavia by LifeScan. OneTouch Ultra was launched onto the Norwegian market in the autumn 2002 and GlucoTouch was launched in 1996. The evaluations were done under the direction of SKUP during the spring of 2005.

#### The aim of the evaluation

The aim of the evaluation is to

- reflect the analytical quality under standardised and optimal conditions, performed by biomedical laboratory scientists
- reflect the analytical quality achieved by the users (160 diabetic patients participated in the two evaluations)
- compare the analytical quality among diabetics with and without training
- compare the analytical quality among diabetics before and after three weeks of practise
- check the variation between three lots of test strips
- examine if hematocrit interferes with the measurements
- evaluate the user-friendliness of the device
- evaluate the user-manual

#### Materials and methods

Approximately 80 diabetics took part in each evaluation. One group of participants had two consultations (the "training group") and the other group had one consultation (the "post group"). At the first consultation the diabetics in the "training group" were given a standardised instruction about the OneTouch Ultra or the GlucoTouch device before they did a finger prick and performed two measurements on the meter. The biomedical laboratory scientist also took capillary samples of the diabetics and measured twice at the device. In addition, two capillary samples were taken to a designated comparison method. The "post group" received the device by post and no training was given. Both groups of diabetics carried out a practice period of three weeks at home, before they were called for a second consultation. The same blood glucose sampling and measurement procedures were repeated, and in addition a sample for hematocrit was taken. Three different lots of test strips were used in the evaluation. All the participants finally answered questionnaires about the user-friendliness and the user-manual.

#### Results, OneTouch Ultra

OneTouch Ultra shows acceptable precision. The CV is < 5 % under standardised and optimal measuring conditions and between 2 and 6 % when the measurements are performed by diabetics.

The agreement with a designated comparison method is good. Quality goals set in ISO 15197 are achieved, both under standardised and optimal measuring conditions and by the diabetic patients. The three lots of test strips showed significantly

lower values than the comparison method. The measured differences are between -0,3 and -0,9 mmol/L. Glucose measurements at OneTouch Ultra seem to be affected by the hematocrit values of the samples in a higher degree than described in the package insert. Glucose values are over-estimated when the hematocrit is below 30 %. With hematocrit values over approximately 40 % the glucose values are under-estimated.

The diabetics summarise the OneTouch Ultra device as easy to use. Most of them were pleased with the device. The diabetics that had used the user manual were satisfied with the manual.

### Results, OneTouch GlucoTouch

GlucoTouch shows acceptable precision. The CV is < 5 % under standardised and optimal measuring conditions and between 3 and 7 % when the measurements are performed by the diabetic patients. The agreement with a designated comparison method is good. Quality goals set in ISO 15197 are achieved, both under standardised and optimal measuring condition and by the diabetics. Two of the three lots of test strips showed significantly higher values than the comparison method, and one lot shows significant lower values than the comparison method.

Glucose measurements on GlucoTouch seem to be affected by hematocrit values between 32 and 55 %. Hematocrit outside this range has not been tested. The diabetic patients summarise the GlucoTouch device as easy to use. Most of them were pleased with the device and satisfied with the user manual.

### Conclusion

Glucose measurements with OneTouch Ultra and OneTouch GlucoTouch have acceptable precision. The accuracy is good. The results are within the quality goals set in ISO 15197. Glucose results at OneTouch Ultra seem to be affected by hematocrit in a higher degree than described in the package insert, while the glucose results at GlucoTouch seem to be affected as described in the package insert. The users find the device easy to use and are quite satisfied with the device and the user manual.

*The complete evaluation reports are available at [www.skup.nu](http://www.skup.nu)*

## Elektronisk tilgang til SJCLI

*Tor-Arne Hagve*

Alle abonnenter av SJCLI, inkludert de som har personlig medlemsabonnement gjennom NFKK, har rett til elektronisk tilgang (*online access*) til full-tekst artikler i SJCLI. For å få denne tilgangen må man registrere seg som abonnent og bruker. Prosedyren for registrering er som følger:

- Man melder i første omgang behovet for *online access* ved å registrere seg på <http://journalsonline.tandf.co.uk>.
- Umiddelbart etter registrering vil man motta en bekreftelse per E-mail med en Metapress ID, brukernavn og passord.
- Denne Metapress ID og adressen heftene sendes til (oftest privatadresse) må så sendes til [cathy.coleman@tandf.co.uk](mailto:cathy.coleman@tandf.co.uk) som vil sjekke om informasjonen registrert på den aktuelle ID finnes i databasen over abonnenter. Det må også angis i mailen at det gjelder en "membership subscription" for SJCLI.
- Man får deretter elektronisk tilgang til alle artikler i SJCLI i fulltekst ved å logge seg på med det brukernavn og passord som ble valgt i registreringen, og som ble bekreftet via E-mail fra Metapress.
- Hvis det er problemer kan Metapress kontaktes på følgende adresse: [support@metapress.com](mailto:support@metapress.com).

Redaksjonen i SJCLI synes dette er en unødvendig omstendelig prosedyre, men har på kort sikt ingen mulighet til å påvirke rutinen. Vi vil arbeide for å gjøre det enklere i fremtiden.

## Doktorgrader

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

# Molecular events leading to Gene expression of Ligands from the Epidermal Growth Factor System

Dorthe Ørnskov, Department of Clinical Biochemistry, Århus Sygehus

E-post: [dororn@vgs.vejleamt.dk](mailto:dororn@vgs.vejleamt.dk)



Det centrale emne i denne PhD afhandling har været det epidermale vækstoffaktor (EGF) system. EGF systemet er en kompleks familie bestående af 4 receptorer og mere end 10 vækstoffaktorer, der er involveret i mange forskellige cellulære processer (f.eks. migration, differentiering og proliferation), men især den stærke forbindelse til udvikling og progression af kræft har medført en stor interesse for systemet. Ideen til dette arbejde er affødt af et studie omkring blærekræftpatienter, hvor man fandt, at et højt niveau af EGF liganderne heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF), amphiregulin (AR), TGF $\alpha$ , men især epiregulin (EPI) korrelerede med en dårlig overlevelse for patienterne (Thøgersen et al., 2001). Denne viden fik os til at påbegynde et studie omkring regulering af genekspression for EGF liganderne, med speciel fokus på den molekylære mekanisme, der er involveret i udtrykkelsen af primært HB-EGF og EPI.

Vi har anvendt cellekultur af blærekræftceller som modelsystem, og brugt metoderne Real-time PCR, ELISA og Western blotting til at undersøge mRNA og protein niveauet af liganderne. Derudover har vi udført promotor analyser af HB-EGF og EPI. Under promotor studiet fandt vi til vores overraskelse, at det konventionelle protein-baserede assay ikke er følsom nok til at måle aktiviteten af EPI's promotor, og som følge heraf har vi udviklet et alternativ Real-time PCR-baseret assay, som er mere end 1000 gange så sensitivt som det konventionelle b-galaktosidase assay (Ørnskov et al., 2004).

Gennem vores cellekultur-studier har vi undersøgt effekten af insulin på EGF systemet. Vi valgte at inkludere insulin i vores studier, da et nyligt publiceret arbej-

de sandsynliggjorde et samspil mellem insulin og EGF systemet, som ikke tidligere havde været vist (Sartipy and Loskutoff, 2003). Vi fandt, at insulinbehandling af blærekræftceller fører til en øget proliferation af cellerne, samt en øget udtrykkelse af EGF liganderne HB-EGF, AR og EPI på både protein og mRNA niveau. Udtrykkelsen af liganderne er en kortvarig og struktureret proces, hvor HB-EGF ses først som en kort puls (maksimal induktion efter 30 min), efterfulgt af et længere respons for EPI og AR (maksimal induktion efter 3 timer).

Da både HB-EGF, AR og EPI binder og aktiverer EGF receptoren (HER1), undersøgte vi også betydningen af HER1 i insulin-signalerings kaskaden. Dette blev gjort ved at blokere HER1 med stoffet Iressa/Gefitinib - et stof der i dag bruges i behandlingen af bl.a. lungekræft. Disse studier viser klart, at HER1 er nødvendig for den insulin-inducerede ekspression af EGF liganderne, og vigtigst af alt, så viser studierne at hæmning af HER1 forhindrer den insulin-stimulerede vækst af blærekræftcellerne. Yderligere undersøgelser viste, at sammenspillet mellem insulin og EGF systemet også involverer Src kinase og PI3K, samt at den insulin-inducerede effekt på liganderne er transkriptionel og medieret gennem aktivering af en specifik region i promotoren.

Denne afhandling konkluderer, at der eksisterer et samspil mellem insulin og EGF systemet, og at HER1 spiller en helt afgørende rolle i den insulin-inducerede signalering. Betydningen af dette samspil er endnu ikke klarlagt, men pga. insulin's proliferative effekt på cellerne kunne det være interessant at kikke på de vækst-relaterede sen-diabetiske komplikationer der i dag kendes fra både type I og type II diabetikere. Muligvis kunne en behandling med Iressa eller en tilsvarende HER1 inhibitor afhjælpe nogle af disse problemer.



## Beware of the microscope effect

CellaVision™ DM analyzers automatically locate and pre-classify the blood cells for you. Up to 35 slides per hour, with an image quality as good as in a microscope.

**Read about the CellaVision effect at [www.cellavision.com](http://www.cellavision.com)**



# SFKK:S STYRELSE FRÅN 050526

## Ordförande

Hans Wallinder  
 Avd. för klinisk kemi  
 Medilab AB  
 Box 1550  
 183 15 Täby  
 www.medilab.se  
 Tel. 08-792 93 41  
 Fax 08-792 93 45  
 E-mail Hans.Wallinder@medilab.se

751 85 Uppsala  
 www.akademiska.se  
 Tel. 018-611 4271  
 Fax 018-55 25 62  
 E-mail anders.larsson@akademiska.se

## Vice ordförande

Ingvar Rydén  
 Avd. för klinisk kemi  
 Länsjukhuset  
 391 85 Kalmar  
 www.ltkalmar.se  
 Tel. 0480-810 49  
 Fax 0480-810 25  
 E-mail ingvarr@ltkalmar.se

## Ledamot

Lena Norlund  
 Kliniskt kemiska laboratoriet  
 Universitetssjukhuset i Lund  
 221 85 Lund  
 www.lund.skane.se  
 Tel. 046-17 34 83  
 Fax 046-18 91 14  
 E-mail Lena.Norlund@skane.se

## Sekreterare

Per Bjellerup  
 Klinisk kemi  
 C1 74, Huddinge  
 Karolinska Universitetssjukhuset  
 141 86 Huddinge  
 www.karolinska.se  
 Tel. 08-5858 1243  
 Fax 08-5858 1260  
 E-mail Per.Bjellerup@karolinska.se

## Ledamot

Per Venge  
 Klinisk kemi och farmakologi  
 Akademiska sjukhuset  
 751 85 Uppsala  
 www.akademiska.se  
 Tel. 018-611 42 46  
 Fax 018-611 37 03  
 E-mail per.venge@akademiska.se

## Skattmästare

Rosanne Forberg  
 Kemiska laboratoriet  
 Centrallasarettet  
 721 89 Västerås  
 www.lvt.se  
 Tel. 021-17 35 49/48  
 Fax 021-17 36 00  
 E-mail rosanne.forberg@lvtv.se

## Suppleant

Barbro Mårtensson  
 Klinisk kemi och Transfusionsmedicin  
 Östersunds Sjukhus  
 831 83 Östersund  
 www.jll.se  
 Tel. 063-15 32 30  
 Fax 063-15 45 03  
 E-mail barbro.martensson@jll.se

## Redaktör

Anders Larsson  
 Klinisk kemi och farmakologi  
 Akademiska sjukhuset

## Suppleant

Tomas Lindahl  
 Klinisk Kemi  
 Laboratoriemedicin Östergötland  
 Universitetssjukhuset  
 581 85 Linköping  
 www.lio.se  
 Tel 013-22 32 27  
 Fax 013-22 32 40  
 E-mail tomas.lindahl@lio.se



## OLA2500 SYSTEMS – PERI-ANALYTICAL LABORATORY AUTOMATION SOLUTIONS

- User-defined input and output areas – open platform for any laboratory.
- Sample selective primary tube decapping, aliquoting and sorting of up to 1,200 primary tubes/hour – speed to cover any peak workload.
- Archiving in parallel to sorting – true sample traceability.
- Recapping of all sample tubes – storage in accordance with GLP.
- Sorting Drive Software Solution – LIS independence for flexible day-to-day sample handling requirements.

[www.olympus-diagnostics.com](http://www.olympus-diagnostics.com)



# OLYMPUS

Your Vision, Our Future

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

Olympus Norway: +47 23 00 50 50  
Olympus Sweden: +46 8 735 34 00



Drangavík, Island. Foto: Ingunn Torsteinsdóttir

## 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: palwang@vgs.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 Laboratorium Psykiatrisk Hospital Skovagervej 2 DK-8240 Risskov Telefon: +45 7789 3521 E-post: ulrik.gerdes@dadlnet.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@med.lu.se
Finland	Sjukhuskemist Henrik Alfthan Helsingfors Universitetscentral sjukhus HUUS Laboratoriediagnostik Kvinnokliniken Haartmansgatan 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](http://www.kkno.org)

## Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

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

Det nåværende styre består av Per Simonsson (leder), Linda Hilsted (København), Holger Jon Møller (Århus), Päivi Laitinen (Oulu), Jarkko Ihalainen (Helsinki), Isleifur Olafsson (Reykjavik), Ingunn Thorsteinsdottir (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.

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

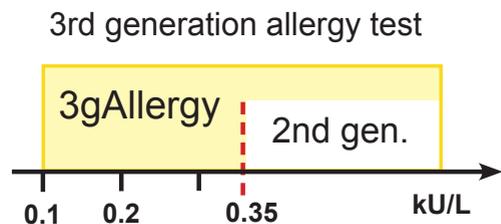
Sandberg S, Christensen NB, Thue G, Lund PK. Performance of dry-chemistry instruments in primary health-care. Scand J Clin Lab Invest 1989; 49: 483-8

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



**IMMULITE 3gAllergy *in vitro* technology for  
3rd generation allergy testing**

- Detection of sensitized patients in “class 0”
- Results for specific IgE down to 0.1 kU/L
- Better precision for measurements at low specific IgE values



Fully automated instrument. Consolidation with 90 other immunoassays – random access



**DPC Scandinavia**

**Sweden**  
☎+46 31 86 64 00  
dpcmoelndal@dpc.se

**Denmark**  
+45 70 20 01 45  
info@dpcweb.dk

**Norway**  
+47 66 75 20 20  
general@dpc.no

**Estonia**  
+372 606 27 50  
info@dpc.ee

**Latvia**  
+371 7840 255  
birojs@dpc.lv

**Lithuania**  
+370 52343 665  
info@dpc.lt

*A company on the move*