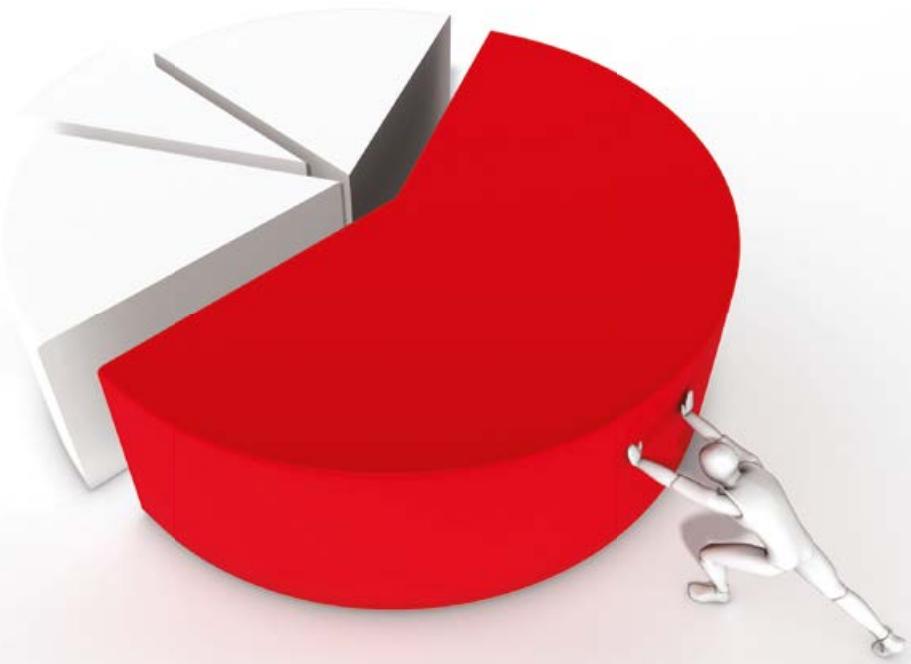


# Klinisk Biokemi i Norden



# The power of productivity



Benefit from the highest output core laboratory systems with the smallest footprint on the market

## The new AU5800 Series Clinical Chemistry Analyser

With the highest throughput chemistry systems available, we can give your laboratory the power to manage variable and increasing workloads without the need for large-scale reorganisation. As the world's proven No.1 automation supplier, our configurations ensure you meet your turnaround targets whilst minimising workforce pressure.



AU5800 Series



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

## INDHOLD

Visst behövs KBN .....	4
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Ordförandespalt .....	7
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
ST-kurs i mätmetoder inom klinisk kemi .....	7
Referensintervall för barn är som för vuxna – fast krångligare .....	8
<i>Peter Ridefelt och Mattias Aldrimer</i>	
Ny gemensam hemsida för NFKK och KBN!.....	11
Nordiske pædiatriske referenceintervaller: "Lille-NORIP" .....	12
<i>Linda Hilsted, Pål Rustad, Lise Aksglæde, Kaspar Sørensen og Anders Juul</i>	
Användning av njurfunktionsmarkörer i Sverige – en Praxisundersökning .....	16
<i>Anders Larsson</i>	
Analyse for M-komponent: Sådan gör vi i Danmark .....	26
<i>Holger Jon Møller, Lise Pedersen, Malene Bjerregaard Pass,</i>	
<i>Mikala Klok Jørgensen og Henrik Gregersen</i>	
Commutability assessment by use of external quality assessment surveys	
– A means to reduce the uncertainty in the commutability decision .....	32
<i>Sofie K. Van Houcke, Pål Rustad, Hedwig C.M. Stepman, Thomas H. Røraas,</i>	
<i>Sverre Sandberg and Linda M. Thienpont</i>	
Stability of biochemical components in blood samples transported.....	38
by the new dedicated blood tube transport system, Tempus 600	
<i>Jens Hastrup, Henry Christensen, Jonna Skov Madsen,</i>	
<i>Christian Backer Mogensen and Ivan Brandslund</i>	
100 år med blodgass- og syre/baseundersökser i klinisk medisin .....	48
<i>Johan Kofstad</i>	
Recension: Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin.....	54
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Den vandrande vetenskapsmannen: Det nordiska språkets underbara charm .....	56
<i>Tomas Kramar</i>	

*Omslagsbild: Ung skandinav i skidspåret. För mer information om de små och de ungas referensintervall se artiklar på sidorna 8 och 12.  
Foto: Henrik Alfthan.*

# Visst behövs KBN

*Ingunn Þorsteinsdóttir*



Kristoffer Hellsing, initiativtagare och dåvarande huvudredaktör ställde följande fråga i ledaren för premiärnumret av Klinisk Biokemi i Norden (KBN) 1989: ”Behövs verkligen ytterligare en tidskrift?” Kristoffer själv ansåg behovet finnas - för att etablera och katalysera kontakter och samarbeten mellan medlemmarna inom Nordisk förening för klinisk kemi (NFKK). Innan tillkomsten av KBN bestod kommunikationen på nordisk nivå i huvudsak av samlingar i samband med de nordiska kongresserna och genom arbete med publikationer t.ex. baserade på arbete inom NFKK. KBN som nordisk medlemstidning skulle även tillfredsställa informationsbehovet inom klinisk kemi i Norden. Kristoffer beskrev vidare den första redaktionskommitténs uppfattningar om vilka typer av artiklar skulle lämpa sig väl för tidskriften. Bl.a. nämner han praktisk inriktade artiklar från ”labgolvet”, utbildningsfrågor, information om vem som har prövat ut olika metoder och apparater m.m. och ev. kortfattat om resultat från sådana utprövningar, anmäljan av nya böcker, kongresser och möten, samt idéer och diskussionsinlägg från medlemmarna.

Finn det fortfarande behov för vår tidskrift, KBN i dagens närmast exploderande flora av tidskrifter? Det finns bland dessa ett stort antal internationella och nationella tidskrifter inom klinisk kemi. Största delen är peer review granskade och publiceras uteslutande vetenskapliga artiklar.

Har för egen del haft förmånen att verka som medlem av redaktionen för KBN de senaste 11 åren. Redaktionen har alltid strävat efter att publicera artiklar som belyser varierande och viktiga verksamhetsområden inom klinisk kemi. På redaktionsmöterna diskuteras aktuella ämnen t.ex. nya analyser, nya användningsområden för analyser, nya tekniker, nya arbetsätt, utbildning, mm. Dessa möten är vanligen synnerligen kreativa och leder till ett stort antal idéer om potentiella artiklar för tidskriften. Det diskuteras vem som är lämpligast att skriva om ett visst ämne. Redaktörerna kommer från alla de fem nordiska länderna och har var och en ett omfattande kontaktät i sitt eget land. Ofta kontaktar medlemmarna i redaktionskommittén någon från det egna landet med expertis inom det aktuella området. Våra läsare har glädjande nog också varit mycket aktiva att skicka in nya manuskript som bedöms av redaktionen innan publisering.

Det som kanske skiljer KBN mest från övriga tidskrifter inom klinisk kemi är att vi publicerar artiklar om det praktiska arbetet på labbet. Artiklar som annars sannolikt inte skulle accepteras för att publication i de peer review granskade tidsskrifterna. Dessa artiklar förmedlar dock som regel viktiga erfarenheter och kunskaper från det dagliga arbetet vid laboratorierna.

Har tagit tillfället i akt att läsa de sista nummren av KBN med lite andra ögon än tidigare i syfte att få överblick över vilka typer av artiklar som publiceras i KBN.

Ett axplock av innehållet i de sista numren av KBN nämns nedan. I det senaste numret av tidskriften fanns bl.a. en liten artikel om bruk av PDA (personal digital assistant) vid blodprovtagning på Rigshospitalet i Köpenhamn. Där beskriver Linda Hilsted och Martin Skygge hur PDA har gjort blodprovtagning på deras avdelning säkrare och mera spårbar. Denna artikel ser jag som exempel på beskrivning av en förändring i rutinerna som har gjort arbetet betydligt säkrare och effektivare.

Två andra artiklar av almänt intresse för oss som arbetar dagligen inom rutinverksamheten fanns också i KBN, nr. 4, 2012. I den ena publiceras medlemmar av Equalis expertgrupp för endokrinologi om Equalis/

# Ready to revolutionize your lab with ultra-integration?



**Now you can, with one patient sample, one tube, and one system.**

The Dimension Vista® Intelligent Lab System provides fast turn-around-time with the ultra-integration of 4 best-in-class technologies—Photometry, Nephelometry, V-LYTE® multisensor electrolyte detection, and LOCI® advanced chemiluminescence — for simultaneous processing capabilities.  
[www.siemens.com/diagnostics](http://www.siemens.com/diagnostics).

Answers for life.

**SIEMENS**

SFKK (Svensk Förening för Klinisk Kemi) rekommendationer för harmonisering av enheter vid hormonmätningar. De har gjort en sammanfattning om vilka enheter som används för ett antal hormonanalyser på svenska sjukhus, samt på några stora sjukhus i Danmark, Finland och Norge. I den andra artikeln har Kristin Moberg Aakre och Jens Petter Berg skrivit om bruk av HbA1c i diagnostik av diabetes i Norden – forskjeller och likheter. De har gjort en sammanfattning av hur/om man använder HbA1c för diagnos av diabetes mellitus, och vilka enheter för HbA1c användes i Danmark, Finland, Norge och Sverige. De har också gjort sammanfattning av vilka krav finns för analysmetoder för att analysera HbA1c. I referenslistan finns länkar till kliniska rekommendationer gällande i de fyra länderna om bruk och analyskrav för HbA1c. Denna artikel ger en lättläst översikt där man snabbt kan orientera sig om de olika tillvägagångssättet dessa fyra grannländer har valt.

Under det senaste året i KBN beskrev Steen Stender

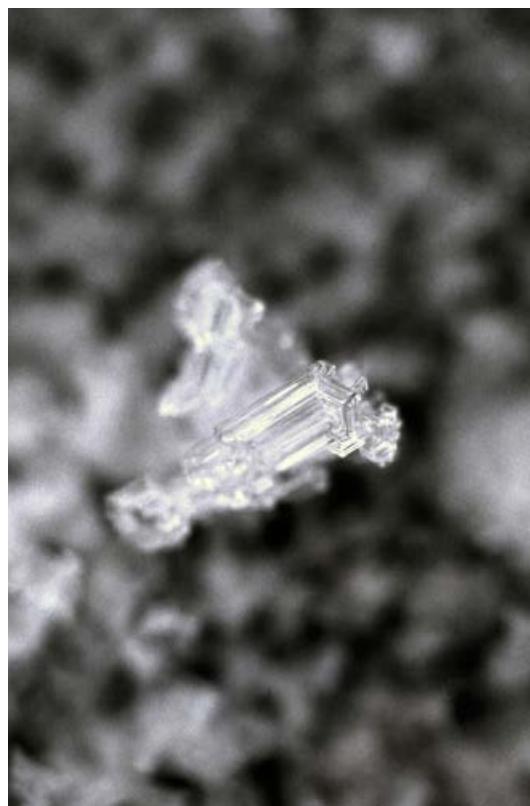


Foto: Henrik Alfthan.

och Eva Reinholdt varför Klinisk biokemisk afdeling på Gentofte Hospital belönades med Den Gyldne Skalpel, ett initiativpris från Dagens Medicin. Priset fick avdelningen för snabba laboratoriesvar. I artikeln beskriver de hur personalen på avdelningen har arbetat de sista åren målmedvetet för att förkorta svartider. Det beskrivs hur man har arbetat med logistiken på avdelningen och förkortat tiden från provtagning tills provet anländer till laboratoriet. De har främst arbetat med att förkorta tiden från det provet anländer till labbet och resultatet blir klart elektronisk för beställaren. Den sistnämnda delen har laboratoriet självt kontroll över och man kan utan ökade resurser förbättra den delen av svartiden. Svartider presenteras i svarstidsgrafer med kumulerade frekvensdiagram. Denna typ av diagram ger mycket illustrativ jämförelse av svarstider under olika tidsperioder. De handfasta och konkreta förändringarna man gjorde på laboratoriet för att förkorta svarstiderna beskrivs i detalj.

Peter Ridefelt, John Axelsson och Anders Larsson skrev nyligen en kort artikel om hur NORIPs referensintervall för kalcium fungerar för deras patientresultat. Det har som bekant förekommit en del diskussioner om hur användbara NORIPs referensintervaller för kalcium är. Författarna drar slutsatsen att referensintervallet (2,15 – 2,50 mmol/L) förefaller fungera väl i deras patientpopulation. Under det senaste året har också funnits översiktartiklar om bl.a. copeptin A, lipoprotein (a), leptin, polycystiskt ovarialsyndrom, androgenstatus, anti-müllerskt hormon samt uppdatering av analys av rusmidler i sputum.

Det axplock av artiklar som nämns ovan belyser det dagliga arbetet på ett klin kem lab och ger nyttig information. De belyser situationen och utvecklingslinjer i de nordiska länderna och när genom KBN läsare i alla de nordiska länderna, där KBN fortfarande är ett viktigt forum för informationsutbyte.

Behövs KBN i floran av tidskrifter i klinisk kemi? Jag är övertygat om att så fortfarande är fallet. I tidskriften publiceras både artiklar som förmedlar erfarenhet och kunskap som kan användas i vardagen på labbet och även artiklar som ger oss information om det nyaste inom fältet.

Ny hemsida för KBN er nu igång ([www.nfkk.org](http://www.nfkk.org)), där finns alla nummer av KBN de sista tio åren. På hemsidan finns en sökfunktion, där sökning kan ske i alla numren. Jag tycker dock det är att föredra att sitta med tidskriften i handen och bläddra och läsa.

# Ordförandespalt

Ingunn Þorsteinsdóttir

Nordisk förening för klinisk kemi (NFKK) och föreningens tidsskrift Klinisk Biokemi i Norden (KBN) har fått ny hemsida. [www.nfkk.org](http://www.nfkk.org). Henrik Alfthan, vår kollega på HUS lab i Helsingfors och medlem i redaktionskomittén för KBN, har varit primus motor i arbetet med den nya hemsidan. På NFKK:s vägnar vill jag rikta ett hjärtligt tack till Henrik för det stora och gedigna arbete han lagt ner på hemsidan.

Tidskriften KBN finns nu i elektronisk, sökbar form tillbaka till 2002. Vi arbetar dessutom med att lägga upp samtliga nummer helt från starten i 1989. På hemsidan finns en ny sökfunktion där man kan söka i alla de nummer av KBN som finns upplagda på hemsidan. Där finner du också författarinstruktioner, information om nästa deadline samt aktuellt om stipendier och priser. På hemsidan och i detta nummer av KBN annonseras stipendier från Nordfond med ansökningsfrist den 1 juni 2013. Fondens syfte är att främja utveckling av klinisk kemi och andra laboratoriespecialiteter i Norden. Medel kan sökas till projekt som uppfyller fondens syfte och som utförs i samarbete mellan minst två nordiska länder. NORDFOND-medel skall i första hand täcka utgifter för mötesverksamhet, men kan i viss omfattning också täcka driftsutgifter och andra utgifter. Resultat som uppnåtts via projekt som stöds av fonden skall förmedlas till laboratorier i Norden, företrädesvis i Klinisk Biokemi i Norden.

NFKK har som målsättning att arbeta för utveckling

av klinisk kemi, speciellt nordisk samarbete inom forskning, utveckling och utbildning. NFKK består av medlemmarna i de vetenskapliga föreningarna för klinisk kemi i Danmark, Finland, Island, Norge och Sverige. På den nya hemsidan finns länkar till hemsidorna för de fem nordiska föreningarna. På dessa hemsidor finns mycket nyttig information, bl a om aktuella kurser och möten, som kan vara av intresse över landsgränserna. Målbeskrivningarna för specialistutbildningarna i Danmark och Norge för respektive länder finns t ex tillgängliga på respektive hemsidor. De nationella föreningarna presenterar resultat av arbete i nationella arbetsgrupper bl.a. som vägledningar och rapporter. Exempelvis finns på den norska hemsidan en rapport från arbetsgrupp konstituerad av Norsk selskap för medisinsk biokemi och Norsk endokrinologisk förening om bruk av HbA1c som diagnostikum för diabetes från september 2012. I Norge rekommenderar numera Helsedirektoratet användning av  $HbA1c \geq 6,5\%$  som primär diagnostiskt kriterium för diabetes.

Detta och mycket annat på de nationella hemsidorna kan vara av största intresse för oss i övriga nordiska länder. Jag rekommenderar en titt på den nya hemsidan för NFKK/KBN, samt på hemsidorna för de olika länderna. Det kan förstås vara svårigheter för de som inte förstår finska eller isländska att ta del av hemsidorna för dessa två länder. Alla synpunkter om den nya hemsidan för NFKK/KBN tas tacksamt emot.

## Ny ST-kurs i Falun

"Mätmetoder inom klinisk kemi" 8-11 april 2013

Detta är en kurs som många svenska kollegor uppskattat och haft stor nytta av. Det finns några platser lediga också för deltagare från andra nordiska länder.

*Mer information om kursen finns på [www.ipuls.se](http://www.ipuls.se)*

Kurs nr: 20120244

Kursansvarig: Yngve Bergqvist; [ybq@du.se](mailto:ybq@du.se)



# Referensintervall för barn är som för vuxna – fast krångligare

Peter Ridefelt och Mattias Aldrimer

Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset,

Uppsala och Klinisk kemi, Falu lasarett, Falun

peter.ridefelt@medsci.uu.se



*Godta data för barnreferensintervall har länge varit en bristvara men under 2012 har tre stora projekt publicerats där blodprov från friska barn samlats prospektivt i förskolor och skolor. Studierna från Kanada och Danmark innehåller allmänkemiska analyser, den svenska studien från Falun inkluderar allmänkemi och hematologi.*

## Tidigare studier

Referensintervall bör skapas efter mätningar på blodprover från referenspersoner som är friska och definierade utifrån ålder, kön och etnisk grupp. I NORIP var det väl belagt för individer från 18 års ålder och uppåt (1). Men i pediatrisk sammanhang får man ofta göra kompromisser. Etiska skäl har länge varit ett hinder, etikområderna har sagt nej till att låta forskare samla in prover på friska barn.

Vad har funnits av barnreferensintervall? Diagnostikaindustrins förslag är oftast bara för vuxna. Konsensusprojekt som det brittiska UK Pathology Harmony (2) bidrar till en harmonisering mellan olika laboratorier, men är också beroende av att underliggande data är av hög kvalitet. Läroböcker som Laurells Klinisk kemi eller Tietz Textbook of Clinical Chemistry ger en del information. Den stora bibeln på området har under många år varit Soldins "Pediatric reference ranges"

(3) som kom med sin sjunde utgåva under 2011. Men tittar man i detalj i Soldins bok ser man att många av de källor som refereras är retrospektiva utsökningar ur labdatasystem. Nackdelarna med detta är många. I vissa fall har man eliminat data från särskilda enheter, t ex hematologiska och onkologiska avdelningar. I andra fall har man använt olika statistiska procedurer, t ex Hoffman-tekniken, för att minska influenser från de mest avvikande patienterna. För kreatinin kan man i Soldins bok notera tre referenser. Dessa är alla retrospektiva utsökningar ur labdatasystem, två av de tre är endast publicerade som abstracts, och två av tre är Jaffe-metoder.

Likartade problem uppstår om man använder överblivet provmaterial från barn som bedöms vara relativt friska, t ex från mottagningar som har hand om öppenvård, allergi, mindre trauma, eller viss elektiv kirurgi, men även där blir ett problem att våra pediatritiker inte tar blodprov om det inte är mycket välmotiverat.

En annan kompromiss som tillämpats är att samla blod i samband med anestesin vid elektiv kirurgi på barn som är metabolt friska. Denna utgångspunkt har använts av Anders Larsson i Uppsala och ARUP labs ChildX-projekt i Utah, USA (4,5). Detta sätt kräver stora resurser. Ett ytterligare problem som man stötte på var att patientunderlaget blev skevt i kön och ålder - små pojkar med urologiska missbildningar och tonårsflickor med skolios dominrade på operationsprogrammet.

## Prospektiva studier på friska barn

Prospektiva referensintervallsstudier på friska barn för de stora analyserna som går i våra dygnentruntsortiment är förvånansvärt få. Många studier är äldre och analyserna har gjorts med metoder och instrument där relevansen för dagens resultat är varierande, och beskrivningen av metoder, reagens och kalibratorer är

bristfällig (6). Andra studier har bara inkluderat barn i vissa åldrar, t ex skolåldern (7).

Läget har dock ljusnat betydligt. Tyska KiGGS är en stor studie på hälsa i allmänhet hos ca 18 000 tyska barn och ungdomar upp till 18 år. Blodprovtagningen har inkluderat hematologi, allmän kemi, endokrinologi, serologi och allergi. Delar av materialet finns publicerat (8).

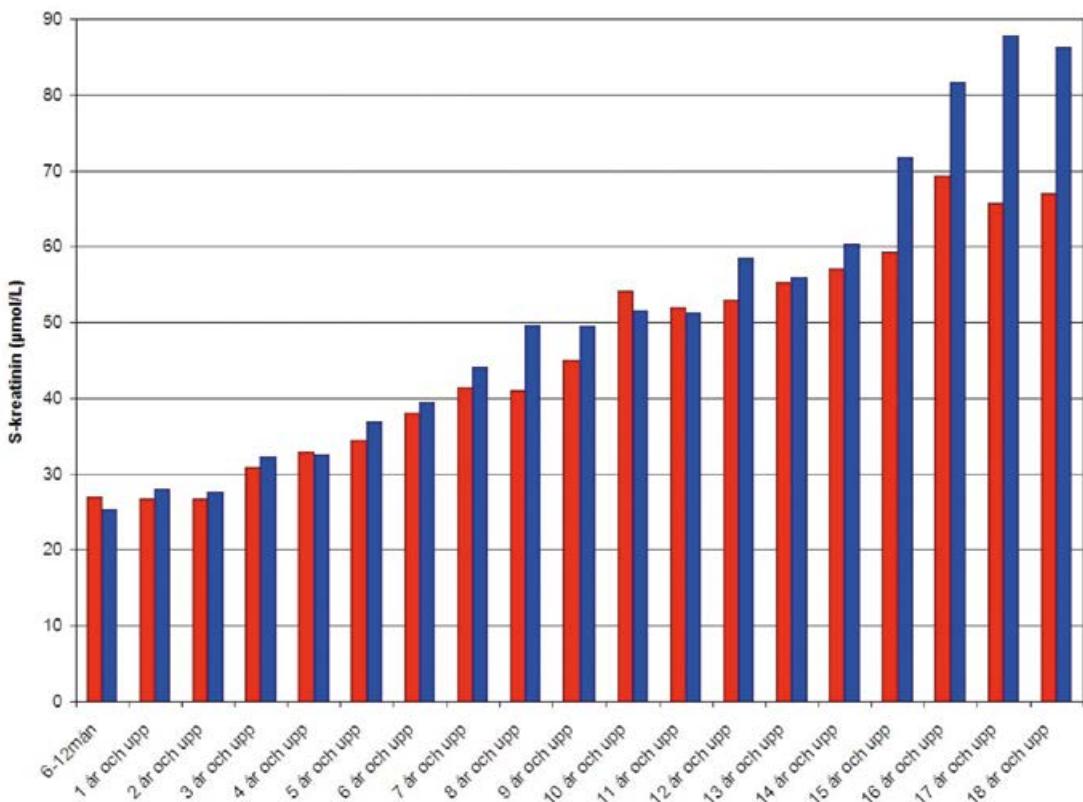
Kanadensiska CALIPER har publicerat flera studier senaste åren på data från mätningar på överblivet provmaterial, uppdelat på instrument från Abbott, Roche respektive Vitros (9-11). I våras kom sen en stor prospektiv studie från CALIPER (12) som renderade en ledare i *Clinical Chemistry*. Studien rekryterade 2188 friska barn från skolor och kyrkor i Toronto-området, i åldern nyfödda till 18 år. På de yngsta barn under ett år blev man dock tvungna att använda överblivet provmaterial från sjukvården. Arbetet redovisade även en del data efter uppdelning i största etniska grupperna, men där återstår mer arbete att göra för projektet. Arbetet

omfattande ca 40 allmän- och proteinkemiska analyser utförda på Abbott Architect

Nyligen kom också en studie från Köpenhamn där bl. a. Linda Hilsted och Pål Rustad medverkat (13). Den inkluderade 1429 individer i åldern 6-20 år där prover samlats i skolor, och ett tjugotal allmänkemiska analyser analyserats på Roche Modular-instrument.

### Falu-projektet

Falu-projektet innehåller 701 barn i åldern 6 månader till 19 år. Godkännande från etikommitté fanns. Barnen rekryterades i barnavårdscentraler, förskolor och skolor i Falun. Det var inte svårt att rekrytera studiedeltagare. Det goda syftet och 300 kronor motiverade föräldrar och barn. Sjuksköterskor och lärare på barnavårdscentraler respektive skolor ställde upp med lokaler och schemaavbrott. Småbarnens blodprov togs under lugna förhållanden på Barnmottagningen medan skolbarnens blodprovtagning skedde på plats på skolorna under mer löpande bandliknande förhållanden. Alla



Figur 1. Medianvärden för s-kreatinin i olika åldersgrupper. Flickor röda och pojkar blå staplar.

uppmånades dock att sitta och vila 15 minuter innan provtagning. Fler än hälften valde att använda bedövningsplåster, vilket alla erbjöds. 1-2 % fick vasovagala reaktioner, men endast en av dessa var tvungen att bli hämtad av sina föräldrar.

Patienter med kronisk sjukdom eller infektion sista 10 dagarna ombads att inte delta. Barnen och deras föräldrar fick fylla i en enkät som bland annat innehöll frågor om hälsa, sjukdomar, allergier och mediciner med eller utan recept. Fyra barn exkluderas; Två diabetes typ 1, en neurofibromatos, en giftstruma. Däremot inkluderades den stora grupp som i enkäten angav någon form av allergi eller astma.

Serum och EDTA-rör togs venöst. Barnen var inte fastande. NORIPs serum X användes för spårbarhet, och i vissa fall korrigering av rådata. Resultat för analyter inom allmänkemi (14) och endokrinologi/metabolism (15) har publicerats. Data för analyter inom hematologi/anemi samt lever/HbA1c har skickats för bedömning.

Både Falu-projektet och Köpenhamnsstudien har haft liknande upplägg för den statistiska bearbetningen med utgångspunkt från NORIP. Detta inkluderar uträkning av icke-parametriska 2,5- och 97,5-percentiler, Dixons test för detektion av outliers, samt partitionering enligt Lahti-modell.

Partitionering på ålder utgör ett särskilt utmanande fråga för barnreferensintervall. Ett flertal studier har använt fasta intervall för alla analyter, t.ex. CALIPERs förstudier på överblivet material. Det ovannämnda UK Pathology Harmony-projektet använde tre fasta åldersintervall, men konstaterade också att det behövdes mer uppdelningar för vissa analyter, t ex kreatinin och fosfat. Både Faluprojektet och Köpenhamnsstudien har använt ”kvalificerade gissningar” för att utifrån tidigare publicerade data eller de egna siffrorna börja bearbeta rådata vad gäller ålderspartitioneringar.

Puberteten ger ett särskilt problem för barnreferensintervall. Puberteten har i ett fåtal studier karakteriseras med Tanner score. Samtidigt är den informationen inget vi idag på ett enkelt sätt kan föra tillbaka till våra kunder via labdatasystemen. Köpenhamnsstudien som utgick från blodsamling i samband med ett projekt om pubertet noterar att vissa analyter uppvisar skillnader i puberteten, t ex kreatinin. Ett typfall som illustrerar svårigheterna är kreatinin. Muskelmansemarkören kreatinin ökar kontinuerligt med åldern. Medianvärdet för barnen i Falun har små eller obefintliga skillnader i yngre ålder, ett variabelt utseende i åldern 8-14 år, och klart högre värden för pojkar 15 år och äldre (figur 1).

Hur står sig data från Falun, Köpenhamn och Kanada vid en direkt jämförelse? Tittar man på fosfat uppvisar alla källor samma tendens med att referensintervallet sjunker med åldern. Hos de yngsta barnen ses har inga skillnader mellan könen, men åldern när könsdifferenser först observeras varierar mellan 8 till 14 år. Uppdelningen i olika åldersgrupper varierar mellan två till fem stycken mellan de olika studierna.

Nu finns således tillfälle för att se över barnreferensintervall inom allmänkemi, men det blir det en utmanande uppgift att göra direkta jämförelser mellan olika studier när man synar en analyt som kräver både ålders- och könsuppdelningar.

## Referenser

1. Rustad P, Felding P, Franzson L, Kairisto V, Lahti A, Mårtenson A, Hyltoft Pedersen P, Simonsson P, Steensland H, Uldall A. The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. Scand J Clin Lab Invest 2004;64:271-84.
2. Lang T. Reference interval: The GB data. Clin Biochem 2011;44:477-8.
3. Soldin SJ, Brugnara C, Wong EC, eds. Pediatric reference intervals, 6th Ed. Washington, DC: AACC Press 2007.
4. Sköldenberg EG, Larsson A, Jakobson A, Hedbørg F, Kogner P, Christofferson RH, Azarbayjani F. The angiogenic growth factors HGF and VEGF in serum and plasma from neuroblastoma patients. Anticancer Res 2009;29:3311-9.
5. CHILDX. <http://www.chilxd.org/files/permission.2007.6mo-7.pdf>. (Accessed Nov 2012).
6. Burritt MF, Slockbower JM, Forsman RW, Offord KP, Bergstrahl EJ, Smithson WA. Pediatric reference intervals for 19 biologic variables in healthy children. Mayo Clin Proc 1990;65:329-36.
7. Jagarinec N, Flegar-Mestric Z, Surina B, Vrhovski-Hebrang D, Preden-Kerekovic V. Pediatric reference intervals for 34 biochemical analytes in urban school children and adolescents. Clin Chem Lab Med 1998;36:327-37.
8. Thierfelder W, Dortschy R, Hintz Peter B, Kahl H, Scheidt-Nave C. Biochemical measures in the German Health interview and examination survey for children and adolescents (KiGGS).

- Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung  
Gesundheitsschutz 2007;50:757-70. (German).
- 9. Chan MK, Seiden-Long I, Aytekin M, Quinn F, Ravalico T, Ambruster D, Adeli K. Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Interval Database (CALIPER): pediatric reference intervals for an integrated clinical chemistry and immunoassay analyzer, Abbott ARCHITECT ci8200. Clin Biochem 2009;42:885-91.
  - 10. Blasutig IM, Jung B, Kulasingam V, Baradaran S, Chen Y, Chan MK, et al. Analytical evaluation of the VITROS® 5600 Integrated System in a pediatric setting and determination of pediatric reference intervals. Clin Biochem 2010;43:1039-44.
  - 11. Kulasingam V, Jung BP, Blasutig IM, Baradaran S, Chan MK, Aytekin M, Colantonio DA, Adeli K. Pediatric reference intervals for 28 chemistries and immunoassays on the Roche cobas 6000 analyzer--a CALIPER pilot study. Clin Biochem 2010;43:1045-50.
  - 12. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, Pasic MD, Armbruster D, Adeli K. Closing the Gaps in Pediatric Laboratory Reference Intervals: A CALIPER Database of 40 Biochemical Markers in a Healthy and Multiethnic Population of Children. Clin Chem 2012;58:854-68.
  - 13. Hilsted L, Rustad P, Aksglæde L, Sørensen K, Juul A. Recommended Nordic paediatric reference intervals for 21 common biochemical properties. Scand J Clin Lab Invest 2012 Sep 26. [Epub ahead of print]
  - 14. Ridefelt P, Aldrimer M, Rödöö PO, Niklasson F, Jansson L, Gustafsson J, Hellberg D. Population-based pediatric reference intervals for general clinical chemistry analytes on the Abbott Architect ci8200 instrument. Clin Chem Lab Med 2012;50:845-51.
  - 15. Aldrimer M, Ridefelt P, Rödöö P, Niklasson F, Gustafsson J, Hellberg D. Reference intervals on the Abbot Architect for serum thyroid hormones, lipids and prolactin in healthy children in a population-based study. Scand J Clin Invest 2012;72:326-32.

*[www.nfkk.org](http://www.nfkk.org):*

## Ny gemensam hemsida för NFKK och KBN!

Vi startar nu en ny och gemensam hemsida för NFKK och dess tidskrift KBN. Med denna hoppas vi att alla kliniska kemister i Norden lättare skall hålla sig uppdaterad över vad som händer i föreningen och tidningen.

**Adressen är [www.nfkk.org](http://www.nfkk.org)**

Två viktiga punkter lyfts fram: Nordiska kongressen och de stipendier och priser som du kan söka. Här kan du också finna kontaktvägar till aktuell styrelse och redaktion.

Gamla nummer av KBN finns upplagda med en elegant layout. Närmare bläddrandets njutning kan man inte komma i den digitala världen. Det finns också en bra sökfunktion.

**Välkommen till [www.nfkk.org](http://www.nfkk.org)!**

# Nordiske pædiatriske referenceintervaller: ”Lille-NORIP”

Linda Hilsted<sup>1</sup>, Pål Rustad<sup>2</sup>, Lise Aksglæde<sup>3</sup>, Kaspar Sørensen<sup>3</sup> og Anders Juul<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Klinisk biokemisk afd., Rigshospitalet, København,

<sup>2</sup>Først Medisinsk Laboratorium, Oslo,

<sup>3</sup>Klinik for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, København.

[linda.hilsted@regionh.dk](mailto:linda.hilsted@regionh.dk)



I takt med at internationale referencesystemer er blevet etablerede er det i stigende grad blevet muligt at harmonisere referenceintervaller. Fælles Laboratorie-informationssystemer på tværs af regioner og landsdele har ligeledes fremmet denne proces, som er nødvendig for at understøtte klinikernes arbejde, ved at forenkle tolkning af svar og reducere risiko for fejttolkning. For at kunne anvende fælles referenceintervaller er det naturligvis afgørende at disse er ”kommutable” (overførbare), hvad angår metoder (måleprocedurer) og populationer. Det Nordiske Reference Interval Projekt 2000 (NORIP) inkluderede fremstilling af et referencemateriale med værdier, der er sporbare til referencemetoder for en række klinisk biokemiske komponenter (2-3). NORIP førte også til etablering af fælles referenceintervaller for voksne mennesker, og disse intervaller er bredt implementeret i de nordiske lande, idet man ved måling af referenceserum X kan sikre sig, at intervallerne er kommutable, hvad angår målemetoderne (4). NORIP inkluderede kun

individer  $\geq 18$  år, og referenceintervaller gældende under denne alder har længe været et problematisk emne. Det er vanskeligt at opnå blodprøver fra raske børn og unge, og derfor har forskellige metoder været anvendt. Dels har blodprøver fra ’tilnærmet raske’ patienter fra forskellige typer af ambulatorier (dermatologi, ortopædkirurgi etc.) været anvendt med brug af ’Hoffman’s approach’ (5) og dels har litteraturstudier været anvendt som grundlag, ofte med betydelig bias til følge p.g.a. metodeforskelle. Kommutabiliteten har dermed ikke nødvendigvis været undersøgt tilstrækkeligt. Adgang til referenceserum X gav en enestående mulighed for at sikre at referenceintervaller er kommutable, hvad angår de anvendte analysemетодer. Vi ønskede at udnytte denne mulighed kombineret med Det Københavnske Pubertets Studie (6-7), der indebar adkomst til et stort antal blodprøver fra raske skolebørn i København og omegn.

## Studiet

Vi indsamlede blodprøver fra i alt 1429 ikke-fastende børn, i alderen 6-19 år, i Li-Heparin glas og undersøgte disse plasma-prøver for 21 almindelige klinisk biokemiske komponenter (Alanin transaminase, Albumin, Alkalisk phosphatase, Aspartat transaminase, Bilirubin, Calcium, Cholesterol, Creatinin, Creatin kinase, HDL-Cholesterol, Jern, Lactat dehydrogenase, LDL-Cholesterol, Magnesium, Phosphat, Kalium, Protein, Natrium, Transferrin, Triglycerider og Urat).

Venepunkturerne blev udført i tidsrummet fra kl. 8-15. Børnene og/eller deres forældre udfyldte et spørgeskema inden blodprøvetagningen, og børnene blev kun inkluderet, såfremt de ud fra anamnesen var raske. Blodprøverne blev analyseret på Modular Analytics®, Roche, Germany, og i alle 20 analyseserier blev inkluderet min. 10 bestemmelser af referenceserum X. Evt. afvigelser af de målte værdier i.f.t. target-værdierne på

serum X blev anvendt til at gennberegne analyseresultaterne. De statistiske metoder og den software der blev anvendt var de samme som i NORIP-projektet (1-2).

For en række komponenter gav data ikke anledning til at foreslå aldersopdelte referenceintervaller, mens det for en række andre komponenter var relevant at skelne ved alderen 14 år. For enkelte komponenter som fx P-Creatinin og P-Basisk fosfatase var det tydeligt at yderligere aldersopdeling var nødvendig. Kønsopdeling var ligeledes nødvendig for flere af komponenterne.

Generelt fandt vi en god overensstemmelse mellem intervallerne for de ældste i vores materiale og for de yngste fra NORIP studiet. Vore data er blevet gjort tilgængelige på NORIP's hjemmeside ([www.furst.no/NORIP](http://www.furst.no/NORIP) : NORIP update/Discussion), således at man kan opdene i flere referenceintervalgrupper, hvis man skulle ønske det.

## Konklusion

Den unikke kombination af et stort materiale af raske skolebørn samt tilgængeligheden af referenceserum X har således muliggjort etablering af kommutable referenceintervaller for børn og unge i alderen 6-19 år. Vi foreslår, at man anvender disse intervaller, efter at have sikret sit analyseniveau ved analysering af reference-materiale X.

*Studiet er publiceret i Scand J Clin Lab Invest. (1) hvortil der henvises.*

(Fortsætter side 14)

## Referencer

1. Hilsted L, Rustad P, Aksglæde L, Sørensen K, Juul A. Recommended Nordic paediatric reference intervals for 21 common biochemical properties. *Scand J Clin Lab Invest* 2013;73:1-9.
2. Soldin SJ, Brugnara C, Wong EC. Pediatric reference intervals. 5<sup>th</sup> Ed., Washington DC, AACC press, 2005.
3. Rustad P, Felding P, Franzson L, Kairisto V, Lahti A, Mårtensson A, Hyltoft Petersen P, Simonsson P, Steensland H, Uldall A. The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties, *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:271-84.
4. Pedersen MM, Rustad P, Simonsson P. Certificate of analysis: NFKK Reference serum X: a reprint. *Scand J ClinLab Invest* 2004;64:321-6.
5. Hoffmann RG. Statistics in the practice of medicine. *JAMA* 1963;185:864-73.
6. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebæk NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: The Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 2009;123:e932-9.
7. Sørensen K, Aksglaede L, Petersen JH and Juul A. Recent changes in pubertal timing in healthy danish boys: associations with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:263-70.



Foto: Henrik Alfthan.

**Table I.** Suggested reference limits. NORIP reference limits are shown for comparison.

Quantity	Gender	Age (years)	Estimated reference limits for children from this investigation								Adults NORIP reference limits				
			Low	Cil	Cih	n/outliers	High	Cil	Cih	n/outliers	Age (years)	Low	High		
Alanine transaminase U/L	Female	5-18					32	29	35	823	≥18	10	45		
		5-8	8	8	8	1419/1	27	25	35	129			70		
	Male	9-13					37	29	44	322					
		14-18					47	33	69	145/1					
Albumin g/l	Female	5-13	39	38	40	610/1					18-39	36	48		
		14-18	35	31	35	207	47	47	48	1268					
	Male	5-13	39	38	39	595									
		14-18				50	49	53	144						
Alkaline phosphatase U/L	Female	5-13	143	120	155	613	396	381	434	-	≥18	35	105		
		14-16	42	38	43	211	288	-	-	106					
		17-18					102	-	-	105					
	Male	5-8	151	141	157	450	351	331	398	129					
		9-13					457	415	515	321					
		14-16	96	-	-		412	-	-	-					
		17-18	56				62	238	-	-					
		5-18	17	16	18	1420/1	46	44	47	-		15	35		
Aspartate transaminase U/L		5-18											45		
Male	5-18														
Bilirubin µmol/L	Female	5-18					18	17	20	822/1	≥18	5	25		
		5-13	3	3	3	1415/1	20	16	24	447					
		14-18					40	29	55	145					
	Male	5-13	2.26	2.23	2.28	611									
Calcium mmol/L		14-18	1.95	1.72	2.03	210	2.58	2.57	2.59	1412	≥18	2.15	2.51		
		5-13	2.22	2.18	2.26	447									
		14-18	2.10	2.06	2.23	144									
Cholesterol mmol/L	Both	5-18	2.7	2.6	2.7	1418	5.5	5.3	5.6	-	18-29	2.9	6.1		
Creatine kinase U/L	Female	5-13					254	237	318	611	≥18	35	210		
		14-16					334	-	-	106					
		17-18	56	52	59	1415	600	-	-	105					
		5-13					310	282	386	449	18-49	50	400		
	Male	14-18					945	702	1446	144					
Creatinine µmol/L		5-8	28	24	29	182	50	48	64	-	≥18	45	90		
Female	9-10	32	28	34	202	58	56	63	-						
	11-13	34	33	36	226	62	59	65	-						
	14-18	41	37	46	156	80	78	86	-						
Male	5-8	26	22	29	128	49	47	51	-						
	9-10	31	26	35	157	59	56	67	-						
	11-13	39	37	39	164	68	64	75	-						
	14-18	52	-	-	111	93	-	-	-						

Quantity	Gender	Age (years)	Estimated reference limits for children from this investigation								Adults NORIP reference limits		
			Low	Cil	Cih	n/outliers	High	Cil	Cih	n/outliers	Age (years)	Low	High
HDL-Cholesterol mmol/L	Female	5-18	1.0	0.9	1.0	1273	2.3	2.3	2.4	-	≥18	1.0	2.7
	Male	5-13											
		14-18	0.8	0.5	0.9	145	2.0	1.9	2.1	-			
Iron µmol/L	Female	5-10	7.7	5.5	8.8	385	29.3	27.8	31.9	-	≥18	9	34
		11-18	6.3	4.0	7.1	437	33.4	30.2	36.1	-			
	Male	5-10	6.18	4.36	8.19	284	29.79	27.48	32.3	-			
		11-18	8.34	7.86	8.85	309	32.39	31.14	36.35	-			
Lactate dehydrogenase U/L	Both	5-13	157	149	167	1062	327	316	351	-	18-69	105	205
		14-18	121	118	130	356	271	263	294	-			
LDL-Cholesterol mmol/L	Both	5-18	1.1	1.1	1.2	1420	3.4	3.4	3.6	-	18-29	1.2	4.3
Magnesium mmol/L	Female	5-13	0.73	0.72	0.74	611	0.93	0.93	0.94	1415	≥18	0.71	0.94
		14-18	0.65	0.57	0.68	211							
	Male	5-18	0.71	0.70	0.73	593							
Phosphate mmol/L	Female	5-13	1.09	1.06	1.13	612/1	1.72	1.70	1.74	-	≥18	0.85	1.5
		14-18	0.72	0.69	0.79	209	1.49	1.45	1.52	-			
	Male	5-13	1.07	1.03	1.10	449	1.74	1.71	1.78	594	18-49	0.75	1.65
		14-18	0.85	0.79	0.96	145							
Potassium mmol/L	Both	5-18	3.26	3.20	3.29	1419	4.29	4.26	4.41	-	≥18	3.6	4.6
Protein g/L	Both	5-13	63	63	64	1062	81	80	82	-	≥18	62	78
		14-18	60	56	62	356	84	83	85	-			
Sodium mmol/L	Both	5-18	135	135	136	1375	147	146	148	-	≥18	137	145
Transferrin µmol/L	Female	5-13	2.13	2.11	2.17	1420	3.31	3.27	3.33	1209	≥18	1.95	3.31
		14-18					3.93	3.74	4.34	211			
	Male	5-18					3.31	3.27	3.33	1209			
Triglycerides mmol/L	Female	5-18	0.34	0.32	0.36	1419	1.95	1.78	2.17	823	≥18	0.45	2.60
	Male	5-10					1.58	1.50	1.86	287/1			
		11-18					2.54	2.18	3.08	309			
Urate µmol/L	Female	5-13	140	132	150	613	328	318	337	-	18-49	155	350
		14-18	163	142	176	210	376	348	417	-			
	Male	5-10	133	122	144	451	311	289	345	287	≥18	230	480
		11-13					401	379	452	164			
		14-18					462	427	487	-			

Cil: Confidence interval low. Cih: Confidence interval high.

Fra Hilsted L, Rustad P, Aksglæde L, Sørensen K, Juul A. Recommended Nordic paediatric reference intervals for 21 common biochemical properties. Scand J Clin Lab Invest 2013;73:1-9.

# Användning av njurfunktionsmarkörer i Sverige – en Praxisundersökning

Anders Larsson

## Introduktion

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, har i uppdrag att utvärdera metoder som används inom den svenska vården, både etablerade och nya. Utifrån aktuell och väl gjord forskning tar SBU reda på vilken medicinsk effekt olika metoder har, om det finns några risker med dem, och om åtgärderna ger mesta möjliga nytta för pengarna. SBU har gjort systematiska översikter sedan 1987, och det gör SBU till en av de äldsta HTA-organisationerna (Health Technology Assessment) i världen. SBU har beslutat att närmare granska kreatinin och cystatin C som njurfunktionsmarkörer. Kreatinin är en av de vanligaste analyserna inom svensk sjukvård och cystatin C har fått en snabb spridning i Sverige. Valet av test kan få stora ekonomiska konsekvenser. Än så länge är det inte känt vilken av metoderna som ger det bästa måttet på njurfunktionen – experterna har skilda uppfattningar

i frågan och praxis varierar. SBU:s projektgrupp samlar därför in och granskas de forskningsresultat som finns för kreatinin och cystatin C, som mätmetoder av njurfunktionen. Projektgruppen utvärderade även vilka referensmetoder som är acceptabla som jämförelse. Rapporten kommer att redovisas i slutgiltig form i december 2012 och är på över 300 sidor. Rapporten kommer sedan att finnas tillgänglig för nedladdning på <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/>.

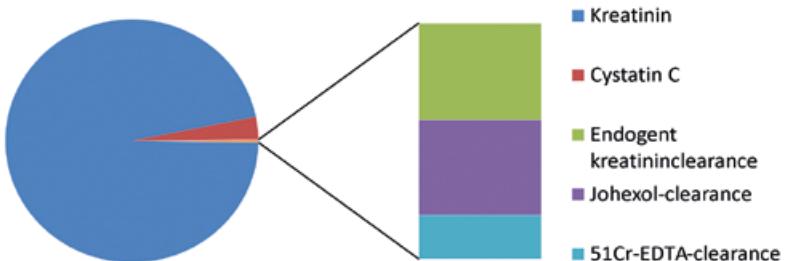
Eftersom det saknades aktuell information om vilka metoder som används för att skatta respektive mäta njurfunktionen i Sverige, gjordes en praxisundersökning inom ramen för projektet. Syftet var att belysa vilka och i vilken omfattning njurfunktionsanalyser görs, samt hur analysresultaten rapporteras till beställaren. Undersökningen gjordes som en enkät som omfattade åren 2007-2009. En komplettering gjordes senare för åren 2010 och 2011.



SBU:s projektgrupp, Metoder för att skatta njurfunktionen:

Carl-Gustaf Elinder (ordförande), Anders Alvestrand, Charlotte Asker-Hagelberg, Max Bell, Ulla Berg, Jonas Björk, Sten-Erik Bäck, Anders Grubb, Anders Larsson, Patrik Midlöv, Ulf Nyman, Per Sjöström, Inga Soveri, Gunnar Sterner och Maria Svensson Från SBU: Ingegerd Mejäre, projektledare), Thomas Davidson, Maria Ahlberg, Lars-Åke Marké och Anders Norlund.

**Figur 1.** Fördelning av antalet njurfunktionsanalyser för plasmakreatinin, plasmacystatin C, endogent kreatininclearance, plasmaclearance av johexol respektive  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA i Sverige år 2011 (endogent kreatininclearance avser år 2009). Antalet analyser för respektive markör redovisas i Tabell 6.1.



## Material och metoder

I juni 2010 sändes en enkät med 20 frågor till verksamhetsansvariga för samtliga laboratorier för klinisk kemi ( $n=22$ ) vid svenska sjukhus och i förekommande fall privata laboratorier ( $n=2$ ). De första frågorna avsåg antal analyser med plasmakreatinin, plasmacystatin C, endogent kreatininclearance, plasmaclearance av johexol som utfördes under åren 2006 - 2009. Övriga frågor ställdes specifikt om kreatinin- och cystatin C-analyser. Svar på enkäten erhölls från samtliga enheter inom respektive landsting/region. Information om antal  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-analyser inhämtades från Strålskyddsmyndigheten. Eftersom det saknades uppgifter från några landsting/region för år 2006, valde vi att enbart studera perioden mellan åren 2007 och 2009. Sammanställningen redovisas per landsting/region. En uppföljning av delar av enkäten från 2010 gjordes i maj 2012. Uppföljningen avsåg antal analyser med kreatinin, cystatin C och johexol, vilken metod som användes för mätning av kreatinin, samt om skattat GFR (eGFR) rapporterades automatiskt till beställaren. Också här inhämtades uppgifter om antal analyser med  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA från Strålskyddsmyndigheten. Enkäterna finns på SBU:s hemsida ([www.sbu.se/njurfunktionsenkat](http://www.sbu.se/njurfunktionsenkat)).

I sammanställningen ingår inte analyser som hade utförts patientnära, och som inte hade registrerats i landstingens/regionernas laboratoriedatasystem. Andelen kreatininanalyser som utförs med denna typ av analysinstrument är förhållandevi låg i förhållande till totala antalet kreatininanalyser. Det innebär att en del kreatininanalyser utförda på blodgasinstrument inte är inkluderade. I dessa fall ingår kreatinin ofta som en del i ett större paket av analyser, och det är ofta osäkert i vilken grad man har använt sig av resultatet. Vi har därför valt att inte ta med dessa analyser i denna sammanställning.

## Resultat

Resultaten redovisas i tabellerna 1-3 och figurerna 1-3. Tabell 3 och figur 3 avser år 2009, medan övriga tabeller och figurer avser år 2011.

De första frågorna i enkäten avsåg antal gjorda undersökningar/år med kreatinin, cystatin C, endogent kreatininclearance och johexolclearance, se tabell 1. Fördelningen av de olika analysmetoderna som användes för att skatta respektive mäta GFR år 2011 illustreras i Figur 1 och visar att kreatininanalyser för att skatta GFR dominérar.

De flesta landsting/regioner använder numera enzymatiska kreatininmetoder (vätkemimetoder), se Tabell 3. Endast fem landsting/regioner använde fortfarande någon av de äldre Jaffe-baserade metoderna år 2009, och alla landsting/regioner utom tre hade standardiserat sina kreatininmetoder enligt Equalis rekommendation ([www.equalis.se](http://www.equalis.se)). Vid uppföljningen år 2011 hade bara två landsting/regioner kvar Jaffe-baserade metoder; en av dem hade enzymatiska metoder inom delar av sin verksamhet.

Endast sex landsting/regioner rapporterade automatiskt ut kreatininresultaten som eGFR år 2009, och frekvensen hade inte ökat år 2011. För denna rapportering använde man sig i Skåne av den så kallade Lund-Malmö ekvationen [1]. De övriga fem landstingen/regionerna använde MDRD-formler; tre använde MDRD-ekvationen från år 2005 [2] och två använde MDRD-ekvationen från år 2000 [3]. Ett landsting rapporterade även eGFR enligt Cockcroft-Gault [4].

Alla landsting/regioner utom ett rapporterade automatiskt resultaten för cystatin C som eGFR. Rapporteringen baserades på lokala formler eller formler rekommenderade av analysleverantören. Alla landsting/regioner utom ett rapporterade relativt eGFR (kroppsytenormalerat i enheten mL/min/1.73m<sup>2</sup>).

Markör	År 2007	År 2008	År 2009	År 2010	År 2011
Kreatinin	5159 208	5462 833	5620 087	7241 052	7557 380
Cystatin C	114 144	165 672	196 331	234 513	240 777
Endogent kreatininclearance	17 127	15 127	12 077	- *	- *
Johexolclearance	8 964	9 383	9 976	12 098	11 861
$^{51}\text{Cr}$ -EDTA-clearance	6 232	5 509	5 345	5 549	5 479

**Tabell 1** Antalet analyser av plasmakreatinin, cystatin C, endogent kreatininclearance, johexol - och  $^{51}\text{Cr}$  -EDTA-clearance i Sverige åren 2007-2011. Resultaten från åren 2010-2011 är inte helt jämförbara med resultaten från åren 2007-2009, eftersom analyser från några sjukhus saknades i den första enkäten. \* Uppgifter inhämtades inte.

### Trender för njurfunktionsanalyser i Sverige åren 2007 till 2009

Kreatininanalyserna visar den största absoluta ökningen (antal analyser/1000 invånare), medan cystatin C-analyserna visar den procentuellt största ökningen (Tabell 1). Antalet kreatininanalyser ökade med cirka 5 procent per år. Antalet analyser med endogent kreatinin - respektive  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-clearance minskar, medan antalet johexolclearance-analyser ökar något.

### Trender för njurfunktionsanalyser i Sverige åren 2010 till 2011

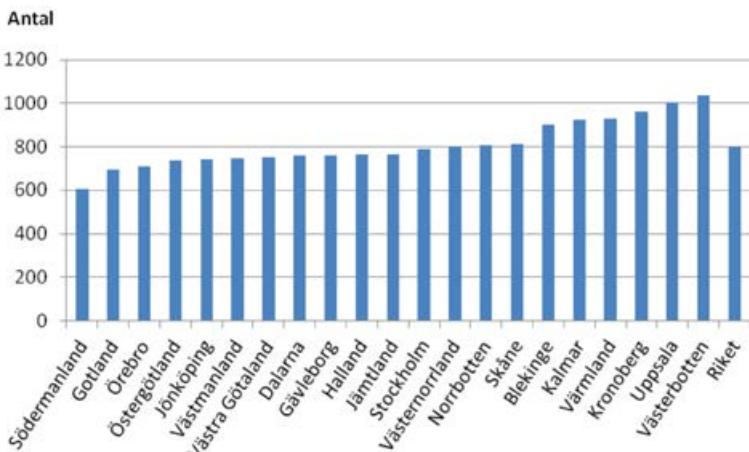
Vid uppföljningen 2011 visade det sig att samtliga sjukhus vid respektive landsting/region inte rapporterats i enkäten för perioden 2007- 2009. Trenderna påverkas dock inte av detta, eftersom samma sjukhus ingår i redovisningen åren 2007-2011. Antalet kreatininanalyser fortsatte att öka med cirka 5 pro-

cent per år, medan cystatin C-analyser, som tidigare uppvisat den procentuellt största ökningen, endast ökade med cirka 3 procent åren 2010 – 2011. Antalet analyser med johexol - och  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA uppvisar dock inga större skillnader under denna period (Tabell 1). Uppgifter om endogent kreatininclearance har inte insamlats för 2010 och 2011.

### Skillnader mellan landsting/regioner år 2011

Användning av kreatininanalyser år 2011 varierade ungefär med en faktor 1,5; i Uppsala och Västerbottnens läns landsting utfördes cirka 1 000 analyser per 1000 invånare, medan man i Södermanland gjorde 600 analyser per 1000 invånare. Riksgenomsnittet var 800 analyser per 1000 invånare (Figur 2).

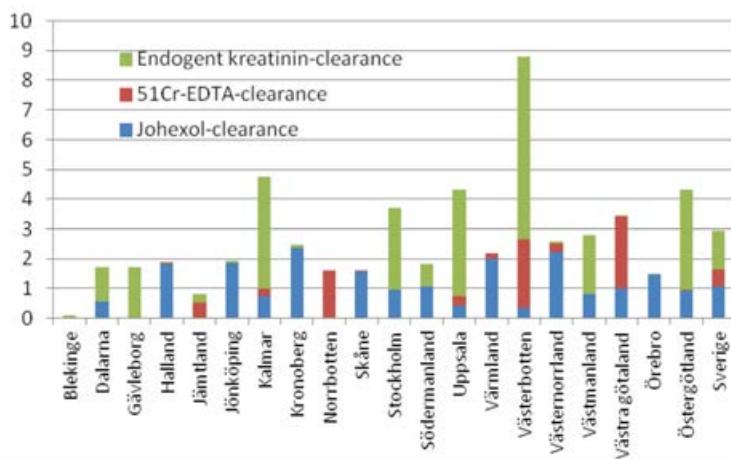
Uppsala hade det högsta antalet cystatin C-analyser (155 per 1000 invånare), medan andra landsting/regioner, t ex Västra Götaland, Västerbotten och Västmanland nästan inte utförde några cystatin



**Figur 2** Antalet kreatininanalyser per 1000 invånare år 2011 fördelat på landsting/region samt för riket som helhet.

Region	Cystatin C	Endogent kreatinin-clearance (år 2009)	Johexolclearance	$^{51}\text{Cr}$ -EDTA-clearance
Blekinge	987	9	0	0
Dalarna	3533	113	52	0
Gotland	4991	0	0	0
Gävleborg	1956	170	0	8
Halland	645	0	209	3
Jämtland	3999	29	0	73
Jönköping	2984	7	155	0
Kalmar	830	378	140	23
Kronoberg	1729	10	260	0
Norrbotten	861	0	0	142
Skåne	4256	0	268	3
Stockholm	2874	263	115	3
Södermanland	236	72	81	0
Uppsala	15533	316	32	42
Värmland	1276	0	200	14
Västerbotten	367	611	35	239
Västernorrland	2597	7	273	30
Västmanland	192	197	55	0
Västra Götaland	219	0	96	250
Örebro	904	2	129	0
Östergötland	1582	335	80	0

**Tabell 2** Antalet njurfunktionsanalyser med cystatin C, endogent kreatininclearance, johexol - respektive  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA- clearance per 100 000 invånareredovisade per landsting eller region. Uppgifterna avser år 2011 med undantag för endogent kreatininclearance som är från 2009.



**Figur 3** Antal analyser med endogent kreatininclearance, plasmaclearance med johexol och  $^{51}\text{Cr}$  -EDTA per 1000 invånare för respektive landsting/region år 2009 (uppgift saknas för Gotland).

C-analyser alls (Tabell 2). Antalet analyser med exogena njurfunktionsmarkörer varierade också avsevärt mellan olika landsting/regioner; från 0 i Blekinge till 346/100 000 invånare i Västra Götaland. Det förefaller som om man inom respektive landsting/region valt antingen den ena eller den andra av analysmetoderna johexol - och  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-clearance. Användningen av endogent kreatinin clearance var störst i Västerbotten (611/100 000 invånare), medan de flesta andra landsting/regioner inte alls eller bara i liten utsträckning använde denna metod (Tabell 2). De svenska metoderna för johexolclearance utvecklades i södra Sverige och ledde här till en relativt hög användning av denna metod och samtidigt ingen användning av endogent kreatinin clearance. Ett omvänt förhållande kan noteras i de norra delarna av Sverige. Fördelning och användning av dessa tre markörer i olika landsting/regioner år 2009 illustreras i Figur 3.

## Diskussion

Användning av njurfunktionsmarkörer för att skatta GFR är omfattande och motsvarade år 2011 i genomsnitt 0,8 laboratorieprover per år och individ i Sverige. Mätning av plasmakreatinin är den helt dominerande analysmetoden, och antalet kreatininanalyser fortsätter att öka med cirka 5 procent årligen. Detta kan möjligen bero på ett ökat fokus på kronisk njursjukdom, nedsatt njurfunktion, läkemedelsbiverkningar och kontroll av njurfunktion inför radiologiska kontrastmedelsundersökningar.

Skillnaden i antalet kreatininanalyser mellan olika landsting/regioner är intressant (Figur 2). Det är naturligtvis svårt att säga vilket antal som är optimalt och mest kostnadseffektivt. De påtagliga skillnaderna talar för att det finns anledning att göra en kostnadsnyttoanalys avseende användningen av dessa analyser.

Relativt få laboratorier rapporterade kreatininanalyserna som eGFR år 2009, och frekvensen hade inte ökat år 2011. Det kan bero på att formlernana för beräkning av eGFR i regel är baserade på studier med i första hand amerikanska individer [5], och att det finns få svenska studier som har undersökt om dessa formler skattar njurfunktionen också hos svenska patienter med en tillräcklig noggrannhet. En GFR-formel baserad på en svensk population finns nu tillgänglig, den så kallade Lund-Malmö-formeln, som är IDMS-spårbar [1]. En reviderad Lund-Malmö-formel har också nyligen publicerats [6]. Några laboratorier använder den äldre MDRD-ekvationen (2000), som

inte är baserad på IDMS-spårbara kreatininmetoder. Denna metod ger högre värden, vilket medför att om man använder den ekvationen med dagens enzymatiska kreatininmetoder erhålls en systematisk överskattning av njurfunktionen, framför allt vid låga eller normala kreatininvärden. Det är således viktigt att välja formler som är baserade på kreatininmetoder som är IDMS-spårbara, t.ex. Lund-Malmö-, MDRD-IDMS- eller CKD-EPI-formeln. Ett landsting använder också MDRD-formeln för barn. Oavsett om det är den ursprungliga eller IDMS-spårbara MDRD-formeln riskerar man mycket kraftiga överskattningar (>100 %) av GFR hos barn.

En nyligen publicerad systematisk översikt visar att konsekvenserna av ökad rapportering av eGFR resulterar i ett större antal njurmedicinska konsultationer [7]. Den kliniska betydelsen av detta är inte känd. Om ett ökat antal konsultationer leder till att patienterna i större utsträckning behåller sin njurfunktion är det positivt. Om det däremot i huvudsak leder till ett ökat antal konsultationer utan någon förbättring av patienternas njurfunktion, innebär det ökade kostnader men inga hälsovinster. Det är viktigt att njurmedicin och i första hand primärvården tillsammans klargör vilka patienter man bör remittera till njurmedicin innan man inför automatiskt rapporterat eGFR baserat på kreatinin. Södra sjukvårdsregionen har nyligen gjort riktlinjer för vilka patienter som bör remitteras till njurmedicinsk klinik [8].

De regionala skillnaderna för cystatin C-analyser är större än de för kreatininanalyserna (se tabell 2). Det kan till dels förklaras av att analys av cystatin C är en förhållandevis ny metod [9]. Vid införandet av en ny analysmetod finns flera faktorer som påverkar användningen, t.ex. om analysen tillför ny och mer tillförlitlig information, priset, tillgängligheten, hur svaret utformas och beställarens uppfattning om metodens användbarhet. I Uppsala, som har högst antal cystatin C-analyser, är priset för analys av cystatin C detsamma som för kreatinin. Analysen blev här tidigt tillgänglig med samma svarstider som för kreatinin, och svaret rapporteras både som mg/L och som relativt eGFR ( $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ).

En viss minskning av  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-clearance-mätningar kan troligen förklaras av en allmän strävan att minska användningen av radioaktiva substanser i sjukvården. Denna strävan leder sannolikt till att en del mätningar med  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-clearance ersätts med Johexolclearance, som är ett icke-radioaktivt

HUMAN HEALTH

ENVIRONMENTAL HEALTH

# RAPID AND IMPROVED DETECTION OF FETAL CHROMOSOMAL ABNORMALITIES



## Prenatal BoBs, a more informative option than FISH and QF-PCR for IVD labs.

Prenatal BoBs™ is a CE-marked IVD product based on BACs-on-Beads technology. In addition to detecting copy number changes of chromosomes 13, 18, 21, X and Y, the product enables detection of 9 additional chromosomal microdeletion regions in which a clear correlation between a loss and an adverse outcome has been demonstrated.

For more information about the assay performance, please contact

Denmark: [Annegrete.Pedersen@perkinelmer.com](mailto:Annegrete.Pedersen@perkinelmer.com)  
Finland: [Tiina.Vierjoki@perkinelmer.com](mailto:Tiina.Vierjoki@perkinelmer.com)  
Norway: [Annegrete.Pedersen@perkinelmer.com](mailto:Annegrete.Pedersen@perkinelmer.com)  
Sweden: [Lena.Gottnersson@perkinelmer.com](mailto:Lena.Gottnersson@perkinelmer.com)

[www.perkinelmer.com/Prenatal\\_BoBs](http://www.perkinelmer.com/Prenatal_BoBs)

Prenatal BoBs reagents are not available in the USA and Canada. In other countries please check availability with your PerkinElmer sales representative.



HUMAN HEALTH

ENVIRONMENTAL HEALTH

# SEARCHING FOR COMPACT SOLUTION



For more information about the instrument performance, please contact

Denmark: [Annegrete.Pedersen@perkinelmer.com](mailto:Annegrete.Pedersen@perkinelmer.com)

Finland: [Tiina.Vierjoki@perkinelmer.com](mailto:Tiina.Vierjoki@perkinelmer.com)

Norway: [Annegrete.Pedersen@perkinelmer.com](mailto:Annegrete.Pedersen@perkinelmer.com)

Sweden: [Lena.Gottnersson@perkinelmer.com](mailto:Lena.Gottnersson@perkinelmer.com)

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

For laboratory use only. Not intended for use in diagnostic procedures.

## chemagic Prepito, a compact automated solution for DNA/RNA isolation.

The chemagic Prepito is based on the chemagen's proven technology for magnetic particle separation and represents the top quality sample preparation system in a compact benchtop instrument. In combination with the chemagic Kits, it delivers high yield and purity of DNA/RNA, and ensures the success of your downstream application.

- 1-12 samples per run
- Small benchtop solution
- Integrated buffer dispensing
- Revolutionary resuspension technology



röntgenkontrastmedel. Ur kvalitetssynpunkt är  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA och johexolclearance jämförbara i klinisk praxis, under förutsättning att man är noggrann vid mätningen. Nackdelen med johexol är att det kan orsaka allergiska reaktioner. I Fass anges att försiktighet bör iakttas hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. De doser som ges i samband med mätning av johexolclearance är dock betydligt lägre än de som används vid röntgenundersökningar, och risken för njurskada bedöms som liten [10]. Dosen vid t.ex. datortomografi och hjärtangiografi är endast 1/20 -1/30 av den dos som potentiellt kan ge njurskador hos njursjuka individer. Skillnaden mellan olika landsting/regioner avseende användningen av exogena substanser för mätning av GFR är dock intressant och kan inte förklaras på något enkelt sätt. Kanske kan den bero på lokala traditioner på de njurmässiga klinikerna.

Resultaten visar också en tydlig minskning av användningen av endogen kreatininclearance. Denna metod ger en signifikant och varierande övervädering av GFR p.g.a. tubulär sekretion av kreatinin. Metoden kräver dessutom en mycket noggrann urinsamling, vilket är besvärligt framförallt inom öppenvården. Detta gör att metoden blir förhållandevis dyr i förhållande till analyskvaliteten. Därför är det både rimligt och önskvärt att användningen minskar. Metoden används dock i en del forskningssammanhang och i läkemedelsstudier, varför det är svårt att avskaffa den helt.

Sammanfattningsvis visar vår praxisundersökning att det finns betydande regionala skillnader avseende både frekvens och metod för att skatta GFR i Sverige. I de flesta fall rapporteras svaren endast som en kreatininkoncentration. Några landsting/regioner rapporterar också eGFR baserat på kreatinin. I de fall cystatin C analyseras, rapporteras såväl koncentration som eGFR. Vilken metod som bäst skattar GFR vet vi ännu inte och därmed inte heller den optimala användningen. En bättre samsyn och enhetlighet avseende metoder och formler för att skatta respektive mäta njurfunktion förefaller dock angelägen.

## Referenser

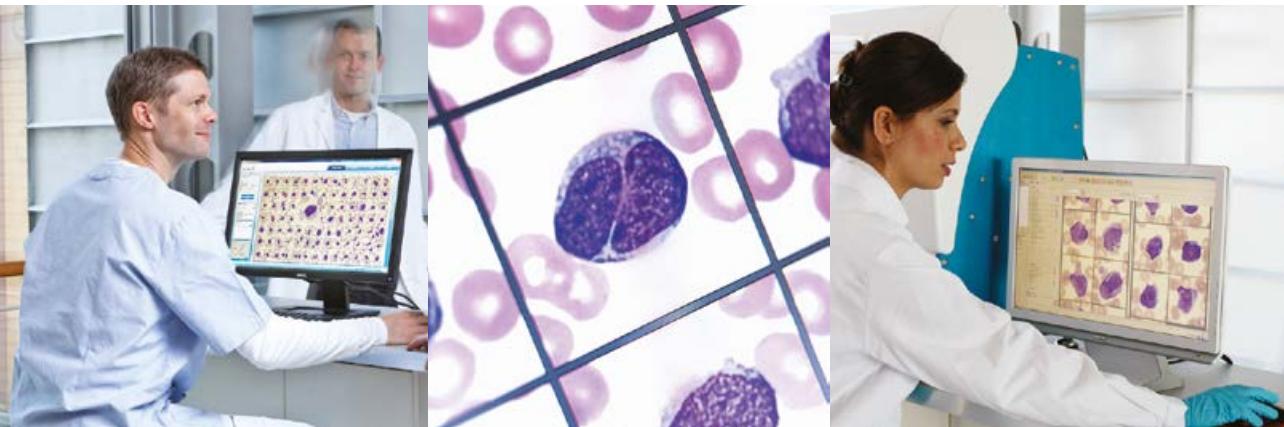
- Björk J, Bäck SE, Sterner G, Carlson J, Lindström V, Bakoush O, et al. Prediction of relative

glomerular filtration rate in adults: new improved equations based on Swedish Caucasians and standardized plasma-creatinine assays. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:678-95.

- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
- Levey AS, Greene T, J.W K. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine *J Am Soc Nephrol* 2000;11:
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AE, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- Björk J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmö Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:232-39.
- Kagoma YK, Weir MA, Iansavichus AV, Hemmelgarn BR, Akbari A, Patel UD, et al. Impact of estimated GFR reporting on patients, clinicians, and health-care systems: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2011;57:592-601.
- [http://www.skane.se/Upload/Webbplatser/vardwebb/Dokument/Vardgivarwebben/Vard-och-Riktlinjer/Urologi-njurar-urinvagar/CKDriktlinjer\\_111001.pdf](http://www.skane.se/Upload/Webbplatser/vardwebb/Dokument/Vardgivarwebben/Vard-och-Riktlinjer/Urologi-njurar-urinvagar/CKDriktlinjer_111001.pdf). In: editor.^editors. ed. p.
- Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:65-70.
- Frennby B, Sterner G, Almén T, Hagstam KE, Hultberg B, Jacobsson L. The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure-a comparison between different clearance techniques. *Clin Nephrol* 1995;43:35-46.

(Fortsätter side 24)

# Small labs can now become best practice in cell morphology



If you are a small lab performing cell differentials—and not within easy reach of morphology expertise—you can streamline patient care by using the Cellavision® Image Capture System.

Using your existing microscope, our Image Capture System helps you to find, focus and capture cell images and transmit them over your network to a Cellavision® DM96 or DM1200 analyzer in a main lab where the review is then performed.

This gives you the benefits of:

- Ensured quality throughout your health network
- Reduced need for morphology expertise at all locations
- Minimal turnaround time and patient wait

*Interested to know more? Please visit  
[www.cellavision.com/newproduct](http://www.cellavision.com/newproduct)*

**NOW AVAILABLE!**  
To get a demo please contact  
[tom.liber@cellavision.com](mailto:tom.liber@cellavision.com)

**Tabell 3** Enkätfrågor och svar fördelade på landsting/region år 2009 (uppgifter från Gotland saknas). De första frågorna redovisas i text och tabeller.

Landsting/ region/fråga	3a.	3a.	3b.	4.	5a.	5b	5c.	5d.	6a.	6b.
Blekinge	Våtkemimetoder		Ja	Nej						
Dalarna	Våtkemimetoder		Nej	Nej						
Gävleborg	Våtkemimetoder		Ja	Nej						
Halland	Våtkemimetoder		Ja	Ja	MDRD IDMS	Nej, rapporterar inte eGFR för barn		mL/min/- 1.73 m <sup>2</sup>	> 60	
Jämtland	Våtkemimetoder		Ja	Nej						
Jönköping	Våtkemimetoder		Ja	Nej						
Kalmar	Torrkemimetoder		Ja	Nej						
Kronoberg	Våtkemimetoder		Nej	Nej						
Norrbotten	Torrkemimetoder		Ja	Nej						
Skåne	Våtkemimetoder	Ja	Ja	Ja/Nej	LM original	Nej, samma formel för barn och vuxna		mL/min/- 1.73 m <sup>2</sup>	> 90	
Stockholm	Våtkemimetoder	Ja	Nej	Nej						
Södermanland	Våtkemimetoder		Ja	Ja	MDRD original	Nej, samma formel för barn och vuxna		mL/min/- 1.73 m <sup>2</sup>	> 70	
Uppsala	Våtkemimetoder		Ja	Ja	MDRD IDMS	Nej, rapporterar inte eGFR för barn		mL/min/- 1.73 m <sup>2</sup>	> 60	<5
Värmland	Våtkemimetoder		Ja	Nej						
Västerbotten	Torrkemimetoder		Ja	Nej						
Västernorrland	Våtkemimetoder		Ja	Ja	MDRD IDMS	Nej, rapporterar inte eGFR för barn		mL/min/- 1.73 m <sup>2</sup>	> 60	
Västmanland		Ja	Ja	Nej						
Västra Götaland	Våtkemimetoder	Ja	Ja/Nej	Nej						
Örebro	Torrkemimetoder		Ja	Nej						
Östergötland	Våtkemimetoder	Ja	Ja	Ja	MDRD original alt. CG	Nej, vi rapporterar inte eGFR för barn		mL/min/- 1.73 m <sup>2</sup>	> 60	

**Fråga 3a.** Vilken kreatinin-analys metod används?

**3a.** Jaffemetoder?

**Fråga 3b.** Är den Equalis-standardiserad?

**Fråga 4.** Rapporteras eGFR automatiskt vid Kreatininanalyser? Om nej gå till Fr. 7

**Fråga 5a.** Vilken kreatininformel för eGFR används?

**Fråga 5b.** Används annan formel för eGFR bland barn?

**Fråga 5c.** Om ja, vilken formel används?

**Fråga 5d.** Enhet för eGFR?

**Fråga 6a.** Vilka eGFR bland vuxna skrivs som >?

**Fråga 6b.** Vilka eGFR bland vuxna skrivs som <?

	7.	8.	9a. Formel:	9b.	10a.	10b.
Blekinge	Gentian	Ja	Rekommenderad av leverantören	Nej, samma formel för barn och vuxna		
Dalarna	Gentian	Ja	Från Uppsala	Nej, samma formel för barn och vuxna	> 100	< 5
Gävleborg	Gentian	Ja	Rekommenderad av leverantören	Nej, samma formel för barn och vuxna	> 120	< 4
Halland	Gentian	Ja	Från Uppsala	Nej, samma formel för barn och vuxna		< 90
Jämtland	Roche	Ja	Från Lund	Ja: vuxna x 0,94	> 100	< 20
Jönköping	Siemens	Ja	Från Lund	Ja: enligt Lund, för barn <14 x 1,384	> 90	< 10
Kalmar	Gentian	Ja	Rekommenderad av leverantören	Nej, samma formel för barn och vuxna	> 90	< 10
Kronoberg	Gentian	Ja	Rekommenderad av leverantören	Nej, samma formel för barn och vuxna		
Norrbotten	Gentian	Ja	Rekommenderad av leverantören	Ja: eGFR = 79,901 x Cystatin C(upphöjt)-1,4389 x 1,376 (<14 år)	> 90	< 10
Skåne	Roche	Ja	Från Lund	Ja: Värdet multipliceras med 1,376	> 90	
Stockholm	Gentian/Abott	Ja	Rekommenderad av leverantören +egen	Ja: Vuxenformel x 1,33 samt egen formel	> 90	< 4
Södermanland	Dade-Behring	Nej	Egen jmf tillgänglig i tabellform	Nej, samma formel för barn och vuxna	> 93	< 14
Uppsala	Gentian	Ja	Från Uppsala	Nej, samma formel för barn och vuxna	> 120	< 4
Värmland	Gentian	Ja	Från Uppsala	Nej, samma formel för barn och vuxna	> 120	< 4
Västerbotten	Gentian	Ja	Från Uppsala	Nej, samma formel för barn och vuxna	> 90	< 20
Västernorrland	Roche	Ja	Från Lund	Ja: Lund för barn resp. vuxna (< 14 år)	> 90	
Västmanland	Dako	Ja	Från Lund	Ja: Pojkar<14år:1,376x(87,62xCystatinC upphöjt till -1,693).*	> 120	< 20
Västra Götaland	Gentian/Dako	Ja	Från Lund samt egen validerad	Nej: Vi rapporterar ej och Ja: Formel som ovan x 1,384	> 100	< 15
Örebro	Gentian	Ja	Egen	Vi rapporterar inte eGFR för barn	> 150	< 15
Östergötland	Dako	Ja	Från Lund	Ja: korrektion av Lundformeln enl. Grubb	> 90	

\*Flickor<14år:1,376x(0,94x(87,62xCystatin C upphöjt till -1,693))

**Fråga 7.** Vilken reagens används vid Cystatin C analys?

**Fråga 8.** Rapporteras eGFR automatiskt vid Cystatin C analys? Om nej färdig.

**Fråga 9a.** Vilken cystatin C-formel för eGFR används?

**Fråga 9b.** Används annan formel för eGFR bland barn?

**Fråga 9c.** Enhet för eGFR? Samtliga har svarat: mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

**Fråga 10a.** Vilka eGFR bland vuxna skrivs som > ?

**Fråga 10b.** Vilka eGFR bland vuxna skrivs som < ?

# Analyse for M-komponent: Sådan gør vi i Danmark

Holger Jon Møller, Lise Pedersen, Malene Bjerregaard Pass, Mikala Klok Jørgensen, Henrik Gregersen  
På vegne af en gruppe nedsat af Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) og Dansk Myelomatose  
Studie Gruppe (DMSG) (\*)

holgmoel@rm.dk



*Analysering for "paraproteinæmi" - M-komponent analyse - har altid været en klinisk biokemisk kerneydelse og et af de faglige områder, der både skaber glæde og frustration. M-komponent analyse er i høj grad stadig "rigtigt" laboratoriearbejde, der endnu ikke er fuldt automatiseret (selv om vi er godt på vej), og hvor tolkning og svar kræver både teknisk og klinisk ekspertviden. Nu har vi i Danmark lavet en retningslinje, der detaljeret beskriver anvendelse af M-komponent analyser og hvordan laboratoriernes rekvisition, analysegang, tolkning og svarafgivelse bør foregå.*

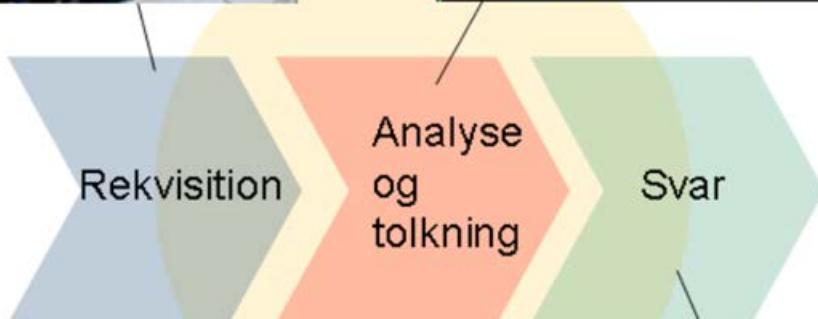
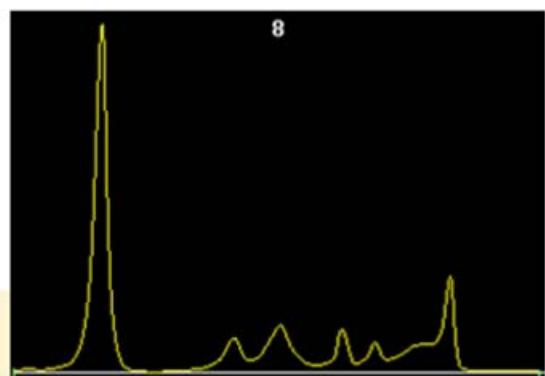
## Baggrund

M-komponent analysering har traditionelt været spredt ud på mange laboratorier i Danmark, og i

Sundhedsstyrelsens specialevejledning fra 2011 blev 12 laboratorier i landet godkendt til at analysere for M-komponenter. Men M-komponent-analyse er ikke så let. Et indbygget problem er, at alle M-komponenter har lidt forskellige kemiske egenskaber – hver patient har sin egen M-komponent. En anden udfordring er, at diagnostik ofte kræver en kombination af flere teknikker (gel elektroforese/kapillærelektroforese, immunfiksation/immunsubtraktion, densitometri, immunturbidimetri) og ofte analysering af både urin og serum.

I de senere år er man i Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) blevet tiltagende opmærksomme på nødvendigheden af at harmonisere og standardisere analyserne i Danmark. Standardisering er bl.a. betydningsfuld for patienter, der følges på forskellige laboratorier, og for udarbejdelse af ensartede kliniske protokoller. Yderligere er det vigtigt, at der rapporteres

(\*) Henrik Gregersen, Niels Frost Andersen, Torben Plesner, Charlotte T. Hansen, Dan Kristensen, Peter Gimsgaard og Niels-Aage Tøffner Clausen repræsenterende de hæmatologiske afdelinger i Ålborg, Århus, Vejle, Odense, Næstved, Rigshospitalet og Herlev. Torleif Trydal, Holger J. Møller, Ole Aagaard, Erik Dalsgaard Lund, Lars Nielsen, Lise Pedersen, Malene Bjerregaard Pass, Mikala Klok Jørgensen, Jens Bundgaard, Niels Fogh-Andersen og Bent Lind repræsenterende de klinisk biokemiske afdelinger i Aalborg, Århus, Holstebro, Vejle, Esbjerg, Odense, Roskilde, Næstved, Rigshospitalet, Herlev og KPLL.



Svar eksempel	Dato	06-06-2011	10-10-2011	05-11-2011	18-12-2011	17-01-2012
NPU17675 P—M-komponent, arb.k.	PÅVIST					OLIGO*
NPU19846 P—M-komponent, massek.(liste)						
NPU28638 P—Immunglobulin G(kappa; monoklonalt)	12 g/l	16 g/l	4 g/l	<1 g/l		
NPU28634 P—Immunglobulin A(kappa; monoklonalt)				<1 g/l		
NPU28875 P—M-komponent, arb.k.(immunifikation)					UDFØRT	
NPU17676 U—M-komponent, arb.k.	IKKE PÅVIST					UDFØRT
Svarkommentar						
*Oligoklonalt mønster, ingen sikker M-komponent						

Figur 1

ensartet til kliniske databaser på landsplan, således at det ikke er ”sværere at få diagnosen det ene sted frem for det andet sted”, eller ”lettere at gå i komplet remission det ene sted frem for det andet sted” på grund af rent tekniske årsager.

I 2010 nedsatte DSKB og DMSG derfor en arbejdsgruppe, som skulle komme med forslag til harmonisering af M-komponent analyserne i Danmark og forsøge at udarbejde en dansk retningslinje for analyserne. Arbejdet tog udgangspunkt i internationale guidelines (2-5) og deltagernes erfaringer. Der afholdtes tre møder med deltagelse fra alle 12 udførende laboratorier og 6 hæmatologiske specialafdelinger i landet i perioden september 2010 – oktober 2011, og den endelige retningslinje blev færdiggjort i 2012 af

en nedsat skrivegruppe. Retningslinjen blev herefter godkendt af arbejdsgruppen og af de to selskaber og kan nu findes på selskabernes hjemmesider (1).

### Fra rekvisition til svar

I Danmark anvendes næsten udelukkende elektronisk rekvisition og svarafgivelse i formater, der passer til andre blodprøvesvar, og af praktiske og kvalitetsmæssige årsager ønsker vi ikke ”papirsvar”. Det er derfor vigtigt, at de afgivne svar er kortfattede, forståelige, entydige og med god historik. Dettelettes af at vi i Danmark ikke har tradition for at give en generel beskrivelse af ”proteinmønstret” i gelen, som man gør det nogle steder i Sverige, men udelukkende fokuserer på M-komponent-problematikken.

I gruppen var vi enige om, at vi ville kigge på hele processen fra rekvisition til svar (figur 1), hvilket indebar lav-praktiske beslutninger om IUPAC-koder og navne på analyserne (rekvisition), udarbejdelse af ensartede retningslinjer for håndtering, detektion, kvantivering, typebestemmelse og tolkning (analyse), og herudover harmonisering af svartekster og kommentarer (svar).

### Hvor galt stod det til i Danmark??

Forud for udarbejdelse af den danske retningslinje foranstaltede vi en rundsending af serum- og urin prøver indsamlet i Vejle (Erik Lund) og Odense (Lise Petersen), med det formål at undersøge variationer mellem de danske laboratorier med hensyn til detektion, typebestemmelse og kvantivering af både serum og urin M-komponenter. Sammen med prøverne udsendte vi et spørgeskema, der havde til formål at kortlægge forskelle i laboratoriernes håndtering af prøvematerialet, tolkningsregler og svarformater.

Undersøgelsen viste – til nogen overraskelse – at de danske laboratorier generelt giver meget ensartede resultater mht. detektion, typebestemmelse og kvantivering af serum M-komponenter. Ensartetheden lettes ganske givet af, at alle laboratorier enten anvender Sebia® agarose-elektroforese udstyr eller kapillær-

elektroforeseudstyr - altså udstyr/metoder fra samme leverandør. Billedet var det samme for detektion og typebestemmelse af urin M-komponenter, hvorimod rundsendingen viste, at kvantiteringen af urin M-komponent er underlagt meget store forskelle p.g.a. forskellige metoder og forskellige svarformater. Ved sammenligning af de forskellige laboratoriers svar på de rundsendte spørgeskemaer blev det tillige tydeligt, at der er store lokale forskelle i, 1) hvilket prøvemateriale der accepteres til urin M-komponent undersøgelse (spot, døgn- og/eller morgenurin), 2) hvilken metode der anvendes til kvantivering af M-komponenter, der ligger i beta-fraktionen, 3) hvordan man håndterer bliklonalitet, 4) hvilken detektionsgrænse der anvendes, 5) hvilke kliniske/tekniske kommentarer der kan følge med svaret og 6) hvordan svaret udformes, især urinsvar.

Konklusionen på rundsendingen blev, at det var nødvendigt at harmonisere regler for håndtering, tolkning og svarafgivelse af M-komponenter, herunder navnlig urin M-komponent analyserne.

### Retningslinjen

I 2012 udkom rapporten, som i detaljer beskriver, hvordan serum- og urin-prøver skal rekvireres og undersøges, og hvordan svar skal afgives (1). Ved



Foto: Henrik Alfthan.

screening for myelomatose anvendes stadig analyse for M-komponent i både serum og urin. Laboratoriet skal have et system, der muliggør historisk tilbageblick på tidlige prøver fra samme patient. På alle prøver laves samlet vurdering i forhold til tidlige prøver på samme patient. I serum undersøges M-komponenten ved gel-elektroforese eller kapillær-elektroforese. Ved påvisning eller mistanke om tilstede værelse af M-komponent udføres en immunologisk typning (immunifikation eller immunsubtraktion) omfattende IgG, IgM, IgA, Kappa og Lambda. Det er klinisk vigtigt at kunne påvise komplet respons (CR), hvilket definitivt er fravær af M-komponent ved immunifikation. Immunifikation af serum og urin skal kunne rekvires særskilt af hæmatologiske afdelinger, og det skal af analysesvaret fremgå, at der er foretaget immunifikation. Ved fund af isoleret Kappa eller Lambda monoklonalt bånd suppleres med immunifikation for IgD, IgE og/eller måling af serum FLC. Hvis der påvises en serum M-komponent, kvantiteres den altid. M-komponenter, der er mindre end kvantifikationsgrænsen, kan ofte påvises ved immun-subtraktion/fiksation og rapporteres altid.

Retningslinjen indeholder detaljerede råd om kvantivering - særligt i forhold til M-komponenter, der fx er beliggende i beta-fraktionen. Det er vigtigt at anvende samme kvantiteringsmetode hver gang på samme patient. Retningslinjen indeholder også en vejledning til, hvordan der skelnes mellem biklonalitet og polymorisering af samme M-komponent ved tilstede værelse af flere bånd/toppe af samme type.

I urin undersøges M-komponenten ved gel-elektroforese eller kapillær-elektroforese. Der anvendes morgenurin til diagnostik, da proteinkoncentrationen sædvanligvis er højest, og ved påvisning eller mistanke om tilstede værelse af M-komponent udføres immunologisk typning (immunifikation/immunsubtraktion). Der undersøges som udgangspunkt for bånd/toppe af typerne IgG, IgM, IgA, Kappa, Lambda. Kvantisering af M-komponenten i urin (scanning af gel) foretages kun, såfremt der er indsendt døgnurin. Ved monitoring af patienter med letkæde sygdom anvendes derfor døgnurin (til M-komponent analyse) eller alternativt serum til analysering for frie lette kæder.

Generel anvendelse af frie lette kæder i serum som første-gangs prøve anbefales ikke – bl.a. fordi antallet af falsk positive prøver ikke er kendt. Analyse for frie lette kæder i serum kan øvrigt anvendes til monitoring af patienter med kendt let-kæde sygdom, til

diagnostik af lavsekretorisk myelomatose, diagnostik af AL-amyloidose og til afgørelse af stringent komplet respons (sCR).

Et vigtigt element i gruppens arbejde har været at udarbejde ensartede svarformater, der kan indgå i de elektroniske patientjournalers laboratorie svar-modul. Et eksempel fremgår af figur 1.

## Konklusion/afslutning

Der er nu i Danmark indført ensartede retningslinjer for M-komponent bestemmelse, der omfatter rekvisition, analysering, tolkning og svarafgivelse. Det lettede arbejdet, at der på forhånd var et relativt ensartet teknisk og fagligt udgangspunkt, når det gjaldt serum analyser. De største udfordringer for mange af laboratorierne bliver derfor at indføre de nye ensartede standarder for urin-analysering og svarafgivelse.

## Referencer

1. www.dskb.dk og www.myeloma.dk
2. Bird J, Behrens J, Westin J, Turesson I, Drayson M, Beetham R, D'Sa S, et al. Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum and Nordic Myeloma Study Group. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Br J Haematol 2009;147:22-42.
3. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood 2011;117:4691-5.
4. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006;20:1467-73.
5. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009;23:215-24.



# **Elecsys® S100**

*To rule out complications following m*





*minor traumatic brain injury*

**cobas**<sup>®</sup>  
*Life needs answers*

# Commutability assessment by use of external quality assessment surveys – A means to reduce the uncertainty in the commutability decision

Sofie K. Van Houcke<sup>1</sup>, Pål Rustad<sup>2</sup>, Hedwig C.M. Stepman<sup>1</sup>, Thomas H. Røraas<sup>3</sup>, Sverre Sandberg<sup>3</sup>, Linda M. Thienpont<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory for Analytical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium, <sup>2</sup>Norsk Klinisk-kjemisk Kvalitetssikring (“NKK”), Bergen, Norway, <sup>3</sup>Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (“NOKLUS”), Bergen, Norway  
linda.thienpont@ugent.be

## Abstract

**Background:** Current experimental and statistical protocols for commutability assessment do often not allow meaningful decisions in relation to quality specifications. We investigated the potential to solve that problem by use of a special External Quality Assessment (EQA) survey with native sera conducted by the Norsk Klinisk-kjemisk Kvalitetssikring (NKK).

**Materials and Methods:** Twenty native sera and two

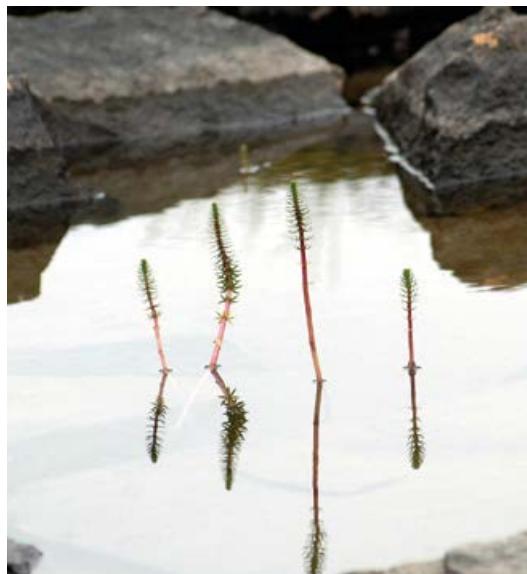


Foto: Henrik Alfthan.

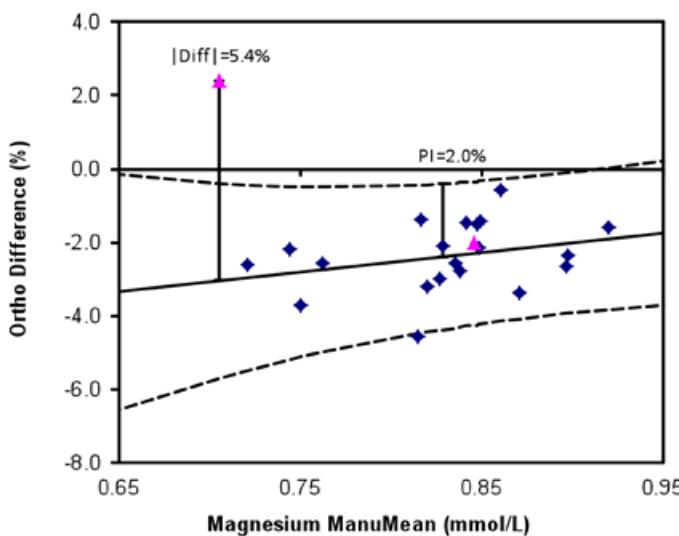
EQA materials were measured in duplicate for S-Ca, S-Mg, S-Alb and S-Prot. Five peer groups were identified: Abbott Architect-, Ortho Vitros-, Roche Modular-, Roche Cobas- and Siemens Advia. Commutability was assessed according to the EP14-A2 statistics.

**Results:** The 95% prediction intervals (i.e. defined as an estimate of an interval in which the next future observation will fall) at the mean of the concentration range were for S-Ca and S-Prot maximum 0.7% (for all but one peer group). For S-Mg and S-Alb, they were wider (up to 1.3%) and for some peer groups even broad (2.0% - 3.5%). The study also reveals differences between the peer groups. The EQA materials were judged commutable for S-Ca and S-Prot for the majority of peer groups, but not for S-Mg and S-Alb.

**Conclusion:** The study demonstrates the utility of an EQA survey for commutability assessment, because the high number of measurements achieved has the effect of reducing the prediction intervals to an extent necessary for meaningful decisions about commutability. Nevertheless, the prediction intervals that remain broad for some analytes and peer groups show that sample-related effects may still be the limiting factor and allow detection only of pronounced matrix-effects. Finally, the partial commutability of the EQA materials shows questionable utility for bias assessment between methods.

## Introduction

It is generally accepted that external quality assessment (EQA) schemes that use processed materials



**Figure 1:** Graphical presentation of the commutability data for the Ortho Vitros S-Mg assay. The long broken lines represent the prediction interval, the pink triangles EQA sample #1 (concentration: 0.9 mmol/L) and #2 (0.7 mmol/L). The two bars refer to the prediction interval at the mean of the concentration range covered by the native samples ( $PI = 2\%$ ) and the deviation of EQA sample #2 from the regression line (5.4%). The prediction intervals at the concentrations of the EQA samples were 2.0% (0.9 mmol/L) and 2.6% (0.7 mmol/L), respectively.

cannot compare biases among routine methods without prior commutability assessment of the samples. The observed biases indeed may not be genuine but an artifact in the comparison caused by matrix effects of the materials (1-3). Assessment of commutability can be done by a variety of experimental protocols and statistical approaches for interpreting the results (4). However, in all of them, the decision strongly depends on the variance observed for the native samples. The latter comprises two components, i.e., the measurement variance and the variance due to random sample-related effects (5, 6). Unfortunately, in most of the reported commutability studies, little attention is paid to the magnitude of the sample variance, despite the fact that it may be rather large. For example, the cholesterol data, described in the EP14-A2 document, result in a prediction interval of  $\pm 4\%$  (7). All samples within this interval are considered commutable, even though they exceed the recommended 3% bias limit for cholesterol procedures (8). In commutability studies for creatinine, prediction intervals  $\geq 15\%$  were reported (9). Again, these are far too wide to make decisions about acceptability of the traceability of routine measurement procedures to mass spectrometry-defined target values (note: the bias limit set in the creatinine standardization study is 8%). Both examples clearly indicate that sample variances need to be reduced in many cases to allow meaningful decisions about commutability. It has been shown that reduction of sample variance can be

achieved by virtual pooling of samples and increasing the number of measurement replicates (5, 6).

Here, we investigated the utility of a special Norsk Klinisk-kjemisk Kvalitetssikring (NKK) EQA survey with 20 native sera for commutability assessment of 2 control materials intended for the assessment of measurement procedures for serum-calcium (S-Ca), -magnesium (S-Mg), -albumin (S-Alb), and -protein (S-Prot). We studied the effect of the high number of measurements achieved through the EQA survey on the magnitude of the prediction intervals used in the statistics for commutability assessment. We also evaluated the impact of sample-related effects.

## Materials and methods

### Samples

A panel of 20 single-donation sera from Solomon Park Research Laboratories (Kirkland, WA, USA) was used. Blood collection and preparation of serum (approximately 160 mL per unit) was done using the CLSI C37-A protocol, however, without filtration and with addition of human thrombin (from Sigma-Aldrich, 2 U/mL plasma), to ensure clotting within 3 hours at room temperature (CLSI C37-A) (10). The serum of each donation was assessed and found negative in the usual serological testing (HIV, HBsAG, HCV and Rapid Plasma Reagins). Samples were aliquoted (1 mL), frozen and stored at -70°C.

They were shipped on dry ice to the logistic office of NKK, where they were stored again until shipment in the frozen form to the study participants. Each of them received 2 aliquots per sample. The two EQA materials were normal and spiked human serum pools, filtered ( $0.22\text{ }\mu\text{m}$ ) and frozen (Labquality, Helsinki, Finland).

## Laboratories

All Norwegian laboratories participating in the Labquality's clinical chemistry EQA schemes were invited to take part in the study and the 56 laboratories accepted.

## Measurement design

The participating laboratories measured S-Ca, S-Mg, S-Alb and S-Prot in the survey samples. They were required to perform duplicate measurements per sample, but each replicate in a different run. In the first run, the samples were measured upwards (#1 to #20) with the 2 EQA samples positioned after sample #7 and #14, in the second run, in reverse order.

## Assays

Peer groups ( $n \geq 6$ , except Abbott Mg:  $n = 4$ ) were

identified for laboratories that used the same test system combination in terms of instrument, reagent and calibrator (further referred to as homogeneous systems), i.e., the Abbott Architect, Ortho Vitros, Roche Modular, Roche Cobas, and Siemens Advia peer group. The measurement principles used in the different systems were: S-Ca arsenazo III (Architect, Vitros) and o-cresofalteine complexone (Modular, Cobas, Advia); S-Mg arsenazo (Architect), formazan (Vitros), xylyl blue (Modular, Advia), and chlorophosphonazo III (Cobas); S-Alb bromocresol purple (Architect) and bromocresol green (Vitros, Modular, Cobas, Advia); S-Prot biuret (all systems).

## Statistical approach

*Target values.* Peer group targets were calculated for each sample (native and EQA-) as mean of the mean of duplicates. Before inclusion, the input data were investigated for outliers by means of the Grubbs test. Overall target values ("ManuMean") were calculated as average of the peer group means in order to give the same weight to each manufacturer.

*Commutability assessment.* To assess commutability of the EQA samples, first ordinary linear regression analysis of the peer group data versus the ManuMean (for



Thingvellir, Island. Foto: Henrik Alfthan.

Table 1 Prediction intervals (%) and commutability data (\$) for the EQA sera #1 & #2																
	Calcium				Magnesium				Albumin				t-Protein			
	PI#1	#1	PI#2	#2	PI#1	#1	PI#2	#2	PI#1	#1	PI#2	#2	PI#1	#1	PI#2	#2
Abbott Architect	0.4	0.6	1.1	1.4	3.4	ok	4.6	5.0	3.1	ok	4.5	5.1	0.6	0.7	1.0	ok
Ortho Vitros	0.5	ok	1.3	ok	2.0	ok	2.6	5.4	2.0	ok	2.9	7.2	1.7	ok	2.6	ok
Roche Modular	0.5	0.5	1.1	ok	0.6	0.6	0.8	ok	0.8	ok	1.2	ok	0.5	ok	0.8	ok
Roche Cobas	0.3	0.3	0.7	ok	1.1	ok	1.5	ok	0.9	ok	1.3	ok	0.6	ok	1.0	ok
Siemens Advia	0.4	0.4	0.9	ok	1.3	ok	1.8	2.5	2.9	ok	4.3	ok	0.5	0.6	0.8	0.8

\$For each EQA sample the deviation (%) from the regression line for the native samples was calculated.

PI#1, PI#2: prediction interval (%) at the concentration of EQA sample #1 and #2.

ok: EQA material is commutable, because its deviation is smaller than the prediction interval.

the native samples only) was performed with Microsoft Excel® 2002 (Redmund, WA, USA). Afterwards, it was investigated whether the peer group results for the EQA samples were within the 95% prediction interval of the regression line at the concentrations of the EQA samples (= the EP14-A2 approach). Instead of plotting the data for the commutability assessment in a scatter diagram, we presented them in a % difference plot. For the EQA samples, we calculated the deviation (%), at their respective concentrations, from the regression line for the native samples. For S-Ca and the typical imprecision of measurement (median CV), we calculated the number of replicates needed to obtain the magnitude of the prediction interval (%) observed in this study. We also compared the observed prediction interval with the one that would be obtained according to the typical EP14-A2 protocol recommending 3 measurements, only. For S-Mg, more in particular the Abbott Architect case with 4 laboratories performing duplicate measurements with a peer group specific median CV, we calculated the expected magnitude of the prediction interval (%), if only the measurement variance would be the input parameter. From comparison of this calculated prediction interval (%) with the one observed in the study, we derived the impact of sample-related effects. In all calculations, we considered the prediction interval to be approximately double the Sy/x (i.e. standard deviation of the regression residuals) (%) of the regression analysis, which is representative for the expected variation in a method comparison due to the measurement imprecision.

## Results

The prediction intervals (%) at the mean of the concentration range for native samples were ≤0.5% for

S-Ca and ≤0.7% for S-Prot (except that for the Ortho Vitros system = 1.8%). For S-Mg and S-Alb they were wider (0.6 – 1.3%) and even broad for the Abbott Architect - (S-Mg: 3.5%, S-Alb: 3.2%), Siemens Advia - (S-Alb: 3.1%), and Ortho Vitros assay (S-Mg: 2.0%, S-Alb: 2.1%). Table 1 presents for each of the analytes and peer groups the prediction intervals (%) at the concentrations of EQA sample #1 and #2, as well as the deviation (%) of the latter from the regression line. The median CVs calculated form all measurements were 1.0% (S-Ca), 2.0% (S-Mg), 1.2% (S-Alb) and 1.0 % (S-Prot). The EQA materials #1 and #2 were considered commutable when their deviation from the regression line was within the prediction intervals at their respective concentrations (= “ok” in Table 1) (see also Fig. 1, for an example of a graphical presentation of the commutability assessment). EQA material #1 was generally commutable, or has a deviation bigger than the prediction interval at its concentration that is not considered significant (0.5% to 0.8%). EQA material #2 showed non-commutability for the Abbott Architect S-Ca assay (deviation of 1.4% is bigger than the prediction interval of 1.1%), the Abbott Architect-, Ortho Vitros- and Siemens Advia S-Mg assays (deviations of 5.0%, 5.4% and 2.5% versus prediction intervals of 4.6%, 2.6% and 1.8%, respectively), and the Abbott Architect and Ortho Vitros S-Alb assays (deviations of 5.1% and 7.2% versus 4.5% and 2.9%, respectively).

## Discussion

In general, this study demonstrates the utility of an EQA survey with native sera for commutability assessment. For obvious reasons, it provides a considerably higher number of measurements than in the

case of, for example, the triplicates recommended in the EP14-A2 protocol. As a result, this study shows the effect of a high number of measurements on reducing the magnitude of the prediction intervals used in the statistical approach. This is nicely exemplified by the small prediction intervals at the mean of the concentrations covered by the native sera for S-Ca ( $\leq 0.5\%$ ) and S-Prot ( $\leq 0.7\%$ ). Note that the prediction intervals in Table 1 at the concentration of EQA sample #1 are very similar to those at the mean, but not necessarily for sample #2. This is because of the typical profile of the 95% prediction interval. Therefore, we use here the prediction intervals at the mean to discuss the effect of the number of measurements. A calculation example may help to clarify the statement about reducing the prediction interval with increasing number of measurements. In this study, the Sy/x of the regression analysis was for calcium typically in the 0.21% range (Sy/x in % calculated from the absolute value in mmol/L relative to the mean concentration). Note also that in the absence of sample-related effects, it reflects the expected variation in the method comparison due to measurement imprecision. Using the median CV of 1% observed

in this study, we expected for a single measurement an Sy/x of approximately 1% (assuming no error in x). This means that to reduce the Sy/x to 0.21%, 23 measurements are needed. In this study we achieved this number, for example, in the S-Ca Siemens Advia peer group comprising 11 laboratories measuring each sample in duplicate ( $n = 22$ ). According to the typical EP14-A2 protocol with 3 measurements, the Sy/x would have been nearly 3 times bigger. The benefit of working with narrow prediction intervals is an increased potential to uncover subtle matrix-effects (= non-commutability) of EQA materials. As mentioned before, this may be necessary for certain applications, such as trueness assessment against quality specifications. Indeed, if an EQA material is applied to assess the bias of, for example, a S-Ca assay, its non-commutability should consume only 1/3 of the bias specification derived from biological variation, i.e., 0.8%. In consequence, prediction intervals in the order of 0.3% are needed for commutability assessment. From this point of view, commutability assessment from special EQA surveys with native samples are utmost valuable.

Nevertheless, commutability studies may still be



Vandringstur på Island. Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir

limited by the variance caused by sample-related effects. In this study, this is shown, for example, by the markedly higher prediction intervals obtained for some S-Mg and S-Alb assays, which only allows detection of pronounced matrix effects (>3%, in the examples). In the case of the Abbott Architect S-Mg assay, for example, we expected a prediction interval of approximately 1.5% (calculated from duplicates of 4 laboratories and a median CV of 2%). The observed prediction interval of 3.5% is thus an indication for the presence of sample-related effects in the method comparison. Again, in view of the biological bias specification for S-Mg of 1.8%, it should be stressed that a prediction interval in the order of 3.5% is useless for commutability assessment of an EQA material intended for trueness assessment, but should be restricted to 0.6%. Contrarily, in the S-Ca example, the prediction interval of the Siemens Advia peer group is indicative for the absence of sample-related effects. Note also the difference between the assays, e.g., for four of the S-Prot assays the prediction intervals were maximum 0.7%, which contrasts with the 1.8% of the fifth assay; the same is observed for the prediction intervals of maximum 1.0% for two assays for S-Alb, versus those of the three other assays ranging from 2.1% - 3.2%.

Finally, for what concerns the quality of the investigated EQA samples they clearly are different in terms of commutability. While material #1 was generally judged commutable, this was not the case for material #2 that showed in particular non-commutability with certain S-Mg and S-Alb assays. This generally questions their utility in EQA surveys for bias assessment between methods because, typically, such sera are intended to cover multiple analytes.

## Acknowledgements

The authors are indebted to Dietmar Stöckl (STT-Consulting) for valuable discussions.

## References

- Thienpont LM, Stöckl D, Friedecký B, Kratochvíla J, Budina M. Trueness verification in European external quality assessment schemes: time to care about the quality of the samples. *Scand J Clin Lab Invest* 2003;63:195-201.
- Miller WG. Specimen materials, target values and commutability for external quality assessment (proficiency testing) schemes. *Clin Chim Acta* 2003;327:25-37.
- Miller WG, Jones GR, Horowitz GL, Weykamp C. Proficiency testing/external quality assessment: current challenges and future directions. *Clin Chem* 2011;57:1670-80.
- Vesper HW, Miller WG, Myers GL. Reference materials and commutability (Review). *Clin Biochem Rev* 2007;28:139-47.
- Long T. Statistical power in the detection of matrix effects. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:387-92.
- Stöckl D, Stepman HCM, Van Houcke SK, Thienpont LM. Importance of sample-related effects for commutability testing according to the EP14 protocol. *Clin Chim Acta* 2010;411:1378-9.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI/NCCLS approved guideline EP14-A2. Evaluation of matrix effects. Wayne (PA): CLSI, Wayne, Pennsylvania: 2005.
- National Cholesterol Education Program. Recommendations for improving cholesterol measurements. US Department of Health and Human Services publication NIH 90-2964 1990 National Institutes of Health Washington, DC.
- Eckfeldt J, Miller WG, Myers GL, Welch M, Caudill S (project team). NKDEP, NIST, CAP reference material commutability study: A preliminary look at the data. Presented at the NKDEP Manufacturers Forum July 27, 2006. [http://www.nkdep.nih.gov/about/working-groups/Eckfeldt\\_mfg\\_forum\\_0706\\_508.pdf](http://www.nkdep.nih.gov/about/working-groups/Eckfeldt_mfg_forum_0706_508.pdf)
- Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI/NCCLS approved guideline C37-A. Preparation and validation of commutable frozen human serum pools as secondary reference materials for cholesterol measurement procedures. CLSI, Wayne, Pennsylvania: 1999. Key words: EP 14-A2, matrix effects, sample-related effects, sample variance, serum-albumin (S-Alb), serum-calcium (S-Ca), serum-magnesium (S-Mg), serum-protein (S-Prot).

# Stabilitet af biokemiske komponenter i blodprøver der transportereres i et nyt dedikeret rørsystem, Tempus 600

Jens Hastrup<sup>1</sup>, Henry Christensen<sup>1</sup>, Jonna Skov Madsen<sup>1, 2</sup>, Christian Backer Mogensen<sup>3</sup>, Ivan Brandslund<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Klinisk Biokemisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle,

<sup>2</sup> Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet,

<sup>3</sup> Den Fælles Akutmodtagelse, Sygehus Lillebælt, Kolding,

[Jens.Hastrup@slb.regionpsyddanmark.dk](mailto:Jens.Hastrup@slb.regionpsyddanmark.dk)

Sammen med firmaet TIMEDICO A/S har vi udviklet et nyt rørtransportsystem til blodprøver Tempus 600, der kan transportere alle typer af blodprøverør op til 600 m. fra en afdeling til laboratoriet inden for 40 sek. Vi har undersøgt stabiliteten i koncentrationen af cellulære og biokemiske komponenter i blodet. 100 konsekutive patienter der blev indlagt på hospitalets akutte modtageafdeling i dagtiden blev inkluderet uden hensyn til årsag eller diagnose. Tre komplette blodprøvesæt blev taget fra hver patient og de enkelte rør blev tilfældigt udvalgt til 1) centrifugering og separation straks på stedet (disse prøver var referenceprøvesættet), 2) til transport via Tempus 600 rørsystemet og 3) rutinetransport sammen med andre prøver taget af bioanalytikeren.

Stabiliteten af de biokemiske komponenter blev undersøgt ved at sammenligne resultaterne. Transport af blodprøver i rørtransportsystemet gav ikke større afvigelser i forhold til referenceprøvesættet end transport med en bioanalytiker gjorde.

Vi tror, at dette system kan være af interesse for andre hospitaler, som har brug for hurtig transport af primærør direkte fra akutte modtageområder til et centrallaboratorium. Transportsystemet nedsætter turn-around-tiden (TAT) og sparar udgifter til point-of-care testing.

## Introduktion

I Danmark sker der for øjeblikket en reorganisering af hospitalers struktur. Mindre hospitaler lukkes og nye akuthospitaler bygges, der dækker et optageområde på mellem 250.000 - 400.000 indbyggere. Målet er at opnå en større sikkerhed og en bedre kvalitet i behandlingen af traumer og akutte patienter. Disse hospitaler vil modtage mellem 30.000 - 60.000 akutte patienter pr. år. Formålet er også at reducere omkostninger ved at reducere indlæggelsestiden til et gennemsnit på mindre end 24 timer. Det forventes, at antallet af laboratorieanalyser vil stige som følge

heraf, fordi et panel af analyser skal udføres straks ved ankomsten samt efter 12 timer og før udskrivelse. For at nedsætte tiden til diagnosticering og beslutning om behandling af disse patienter er det et mål for laboratorierne at kunne levere et bredt spektrum af laboratorieanalysesvar inden for 30-40 minutter døgnet rundt. Det har været overvejet, om dette mål kunne nås med brug af point-of-care test instrumenter. Vi vurderer, at repertoaret på sådanne maskiner endnu er utilstrækkeligt til at opfylde det behov, der er. Det betyder, at selvom point-of-care analyser anvendes, skal blodprøver alligevel transportereres til et centralt laboratorium



Racks sættes på til afsendelse af prøver.



Tempus 600 systemet sat op på væg.

for at få svar på en række mere specielle analyser. Vi undersøgte muligheden for at transportere blodprøver hurtigere end med kurértransport. Traditionelle vakuumrørsystemer er dyre at installere i eksisterende hospitalsbygninger, såvel som i nybyggeri, på grund af den store diameter af rørene og behovet for returnering af transportcontaineren.

Med TIMEDICO A/S, Danmark, udviklede vi en løsning med en robot, der sender blodprøverne af sted i et fleksibelt 4-5 cm diameter rørsystem ved hjælp af komprimeret luft. Systemet Tempus 600 er blevet installeret i den akutte modtagaafdeling på Sygehus Lillebælt, Kolding og er blevet testet der.

Vi har målt, at systemet kan transportere blodprøverne sikkert de 400 meter til laboratoriet inden for 30-40 sekunder med en kapacitet på 600 blodprøver pr. time. Selve det fleksible slangesystem kan placeres under lofterne som en elektrisk ledning uden konstruktionsændringer i bygningen.

Det er kritisk, at komponenterne i blodet eller blodets celler ikke påvirkes af g-krafterne i acceleration og deceleration og de rystelser, som prøverøret får undervejs.

For at vurdere effekten og stabiliteten af de biokemiske komponenter i blodet transporterede og analyserede vi 100 akut indlagte patienters blodprøver for at sammenligne optimal præ-analytisk varetagelse af prøverne med rutinetransport med kurér og med Tempus 600.

## Metoder og materialer

### Patienter

100 konsekutivt indlagte patienter uden hensyn til diagnose blev inkluderet. Patienterne blev informeret om undersøgelsens formål og havde indvilliget i at deltage. Analyserepertoiret, som blev undersøgt, er vist i tabel 1 og 2. Blodprøverne blev udtaget ved venepunktur.

### Prøver

Blodprøverne blev taget i standard blodprøverør (Vacutainer fra Becton Dickinson A/S, Brøndby, Danmark). For de to Komponenter P-Kalium, P-Laktatdehydrogenase og for parameteren Hæmolytisk Indeks blev tre rør taget parallelt. Rør nr. 1 sæt var referenceroget. Røret for plasmakomponenterne blev centrifugeret inden for fem minutter efter blodprøvetagning på en Hettich-centrifuge ved 2000 g i 10 minutter og plasmaet overført til et transportrør til kurértransport straks. P-Kalium, P-Laktatdehydrogenase og Hæmolytisk Indeks blev analyseret inden for en time. Blodprøverørsæt nr. 2 blev transporteret af bioanalytikeren i en vogn efter yderligere prøvetagning på to eller tre patienter. Prøverne ankom til laboratoriet inden for en time og blev analyseret i centrallaboratoriet sammen med alle andre rutineprøver. Blodprøvesæt nr. 3 blev sendt gennem Tempus 600 transportsystemet og

**Table 1.** Routine and Tempus relative to a reference value, for Potassium(K), Lactate dehydrogenase(LD) and Haemolytic Index(HI)

	Reference							
	mean	sd	mean	sd	bias	p-value	n	CV%
K Routine	4.11	0.59	4.14	0.59	-0.035	0.016	71	1
K Tempus	4.10	0.60	4.14	0.59	-0.040	0.0005	71	1
LD Routine	172.30	53.41	161.78	54.63	10.522	9 10-9	67	3
LD Tempus	171.80	54.77	160.74	53.75	11.0571	8 10-11	70	3
HI Routine	4.21	11.08	1.69	1.80	2.5161	0.010	62	-
HI Tempus	2.93	3.97	1.62	1.80	1.3167	0.0026	60	-

CV, analytical coefficient of variation (LD Tempus/ref one outlier omitted)

Haematology and cell indices:

Difference plots between routine and tube transport are shown in table 2 and figure 1. The number of Thrombocytes and Leucocytes shows no significant differences in the comparisons, as indicated by the lines of combined analytical imprecision.

centrifugeret og analyseret straks efter ankomsten i centrallaboratoriet.

De tre blodprøvesæt blev taget samtidig og tilfældigt fordelt til enten centrifugering på stedet, og kurértransport transport med bioanalytikeren eller rørtransport.

Alle andre analyser blev udført både på blodprøverørsæt transporteret på sædvanlig vis med bioanalytikeren og med rørtransportsystemet. Alle komponenter blev bestilt via laboratorie- edb-systemet elektronisk og alle blodprøverør mærket med barkoder indeholdende den nødvendige information.

### Analysemetoder

Laboratoriet er udstyret med en Sysmex XE-5000 hæmatologi system (Sysmex Danmark, Almind, Danmark) og et Roche Modularsystem (Roche A / S, Hvidovre, Danmark) og et Stago STAR system til koagulationsanalyser.

Tabel 1 og 2 viser de biokemiske komponenter, der blev målt for sammenligning og viser også den analytiske varianskoeficient for den enkelte analysemetode.

Da blodprøverørene fra patienterne blev taget på samme tid influeres måleresultaterne ikke af biologisk variation. Forskelle mellem rutinetransport, rørtransport og relation til værdier fra reference blodprøvesættet skyldes kun bias og imprecision forårsaget af transportmåden.

### Etik

I henhold til dansk lov er denne undersøgelse en teknisk kvalitetsundersøgelse som er fritaget for godkendelse under Det Videnskabsetiske komité-system.

Det ekstra blodvolumen fra hver patient blev vurderet til maksimum 15 ml blod, og hver patient blev spurgt om de ville donere dette blod til en teknisk sammenligning. Undersøgelsen er således i overensstemmelse med Helsinki-deklarationen.

Analyserne blev udført i rutinelaboratoriet og resultater og data varetaget af laboratorie-informationssystemet LABKA godkendt af Dansk Data Tilsyn.

Resultaterne blev statistisk vurderet anonymt.

### Statistik

Vi brugte softwareprogrammet R-software version 2.11.1 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Østrig) til alle statistiske analyser. Sammenligninger blev udført ved differensplots som beskrevet af Altman og Bland (1). Den kombinerede 95 % usikkerhed baseret på den analytiske varianskoeficient vises på differensplottene. Hvis mere end 5 % af resultaterne overstiger disse grænser, indikerer dette ændringer som skyldes enten rørtransportsystemet eller rutinetransporten med kurér. Systematiske forskelle i koncentrationer viser bias som systemforskelle mellem transportmåderne. Wilcoxon rank sum test blev brugt til at vurdere de parrede differencer mellem reference-, rutine- og Tempus 600-transporterede prøver.

(Fortsætter side 42)

# En stærk kombination til måling af akutparametre

## ABL90 FLEX

- 17 målte parametre, inklusive laktat og bilirubin
- Op til 30 prøver i timen
- Måler på kun 65 µl blod
- Prøveresultat på bare 35 sekunder
- 2 forbrugsvarer, minium vedligeholdelse
- Maksimal oppetid - altid klar
- Fuld dataudveksling
- Fuld remote support



## AQT90 FLEX

- Analyse af hjerte-, koagulations-, infektions- og graviditetsmarkører fra en enkelt prøve
- Op til 30 prøver i timen
- Overlegen analytisk præcision
- Automatiseret opblanding og måling
- Ingen kontakt med blod eller affald
- Fuld dataudveksling
- Fuld remote support

### Denmark

Radiometer Danmark  
Åkandevej 21  
DK-2700 Brønshøj  
Tel: +45 38 27 28 29  
Fax: +45 38 27 27 12  
[www.radiometer.dk](http://www.radiometer.dk)

### Norway

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

### Sweden

TRIOLAB  
Åbäcksgatan 6, Box 2109  
SE-431 02 Mölndal  
Tel: +46 31 81 72 00  
Fax: +46 31 81 72 28  
[www.triolab.se](http://www.triolab.se)

### Finland

TRIOLAB  
Lemminkäisenkatu 20  
FI-20520 TURKU  
Puh.: +358 201 226 600  
Fax: +358 201 226 601  
[www.triolab.fi](http://www.triolab.fi)

**Table 2.** Routine relative to Tempus transport

Name	Routine		Tempus		bias	p-value	n	CV%
	mean	sd	mean	sd				
Activated Partial Thromboplastin Time	39.66	11.66	39.72	11.54	-0.0607	0.828	61	7
Alanine aminotransferase	34.02	33.28	34.38	33.47	-0.3523	0.027	88	5
Albumin	40.66	4.90	40.63	4.92	0.0360	0.549	89	4
Alkaline phosphate	99.98	158.38	96.92	139.88	30.568	0.013	88	3
Amylase, pancreastype	30.24	19.53	30.22	19.70	0.0112	0.913	89	3
Bilirubin	13.93	34.06	13.62	33.18	0.3136	0.00010	88	8
Calcium	2.28	0.19	2.29	0.19	-0.0049	0.011	89	3
Carbamid	8.22	6.61	8.14	6.55	0.0843	0.082	89	4
Cholesterol	4.26	1.23	4.30	1.23	-0.0399	0.024	90	2
Cobalamin	395.84	273.43	392.00	277.50	38.386	0.00048	88	3
C-reactive protein	46.66	67.57	46.77	67.27	-0.1068	0.875	88	3
Creatine kinase	101.41	120.10	101.63	119.81	-0.2159	0.434	88	5
Creatinine	106.07	108.81	106.38	107.62	-0.3146	0.291	89	4
Fibrin D-Dimer	1.85	2.76	1.85	2.81	0.0026	0.608	54	7
Gamma-Glutamyltransferase	99.80	247.72	99.05	242.60	0.7517	0.938	89	4
Lactate dehydrogenase	208.06	215.09	207.64	211.77	0.4235	0.754	85	3
Leucocyte	9.88	4.14	9.93	4.31	-0.0451	0.787	65	3
Partial Thromboplastin Time	0.84	0.25	0.85	0.26	-0.0117	0.00014	60	9
Potassium	4.13	0.66	4.13	0.68	-0.0035	0.555	88	1
Sodium	140.17	4.84	140.41	4.67	-0.2438	0.109	89	1
Thrombocyte	293.20	103.38	290.05	101.96	31.563	0.190	64	4
Thyroxine	16.60	3.45	16.30	3.46	0.2966	0.0028	89	10
Uric Acid	0.34	0.16	0.34	0.16	0.0003	0.563	89	3

CV, analytical coefficient of variation

Biochemical components:

Difference plots for the components Thyroxine, Creatinine, Alanine aminotransferase and C-Reactive Protein are shown in the figure 2. No significant differences are observed outside the expected combined imprecision limits.

## Resultater

Kun resultater fra patienter, hvor alle prøvesæt var tilgængelige i laboratoriet blev inkluderet (tabel 1 og 2). Tabel 1 viser gennemsnit og standardafvigelse opnået fra P-Kalium, P-Laktatdehydrogenase og Hæmolytisk Indeks med referencemetodologien, rutinetransport og Tempus 600 rørtransporten. Statistisk signifikante forskelle findes, men ingen klinisk betydende forskel ses i gennemsnitsværdier eller observerede standardafvigelser. Figur 1 viser differensplottet for de enkelte

værdier. Viste grænser er +/- 2 standardafvigelser for forskelle for de enkelte resultater ( $\sqrt{2} * 1,96 * CV_{anal}$ ). Alle forskelle er klinisk acceptabel som tidligere defineret og publiceret (2,3).

## Koagulationstest

De vigtige koagulationstest aktiveret partiell Tromboplastintid, D-dimer og prothrombin%er vist i tabel 2 og figur 3. Der ses ingen signifikante forskelle udenfor forventede unøjagtighedsværdier grænser.

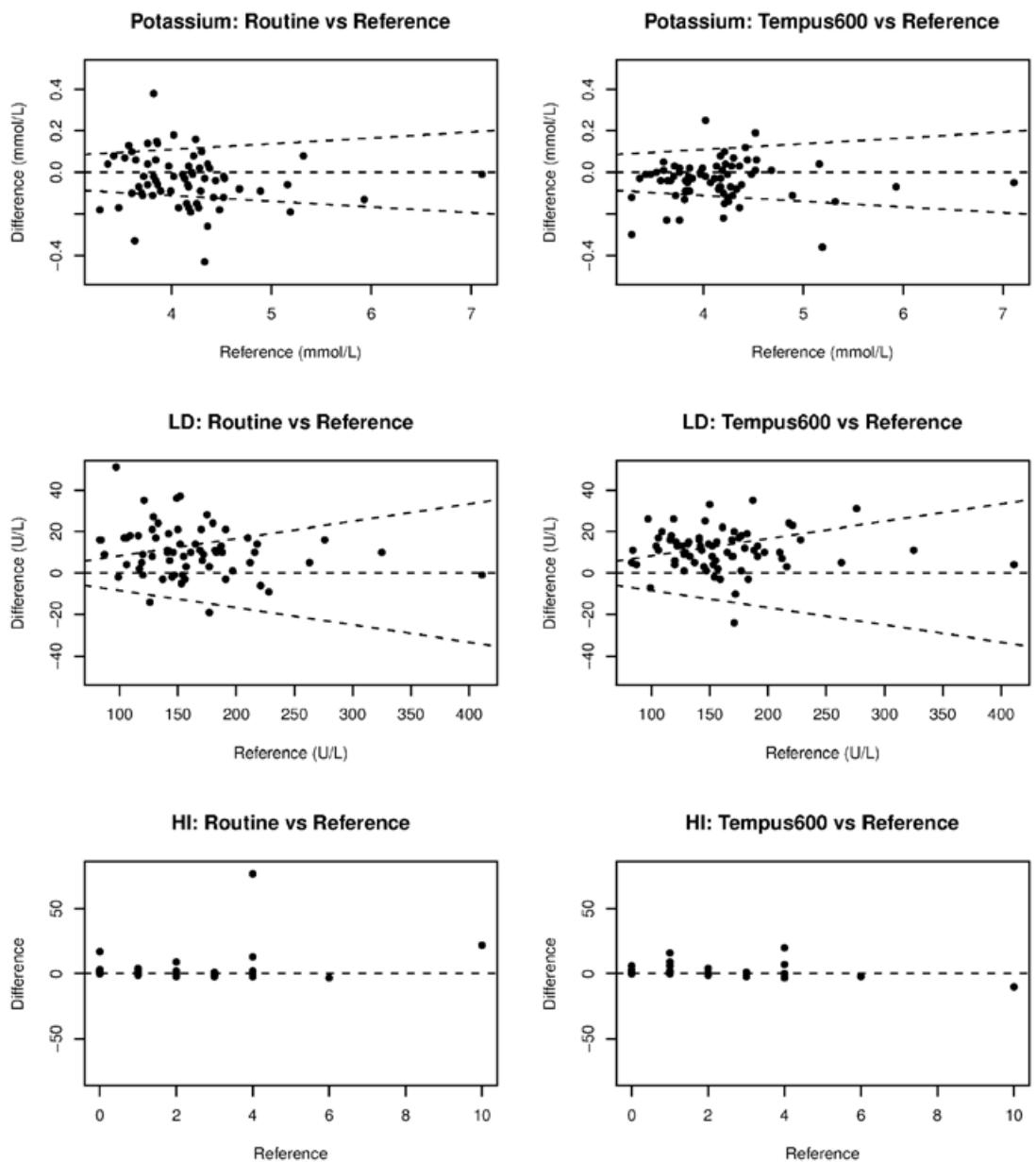


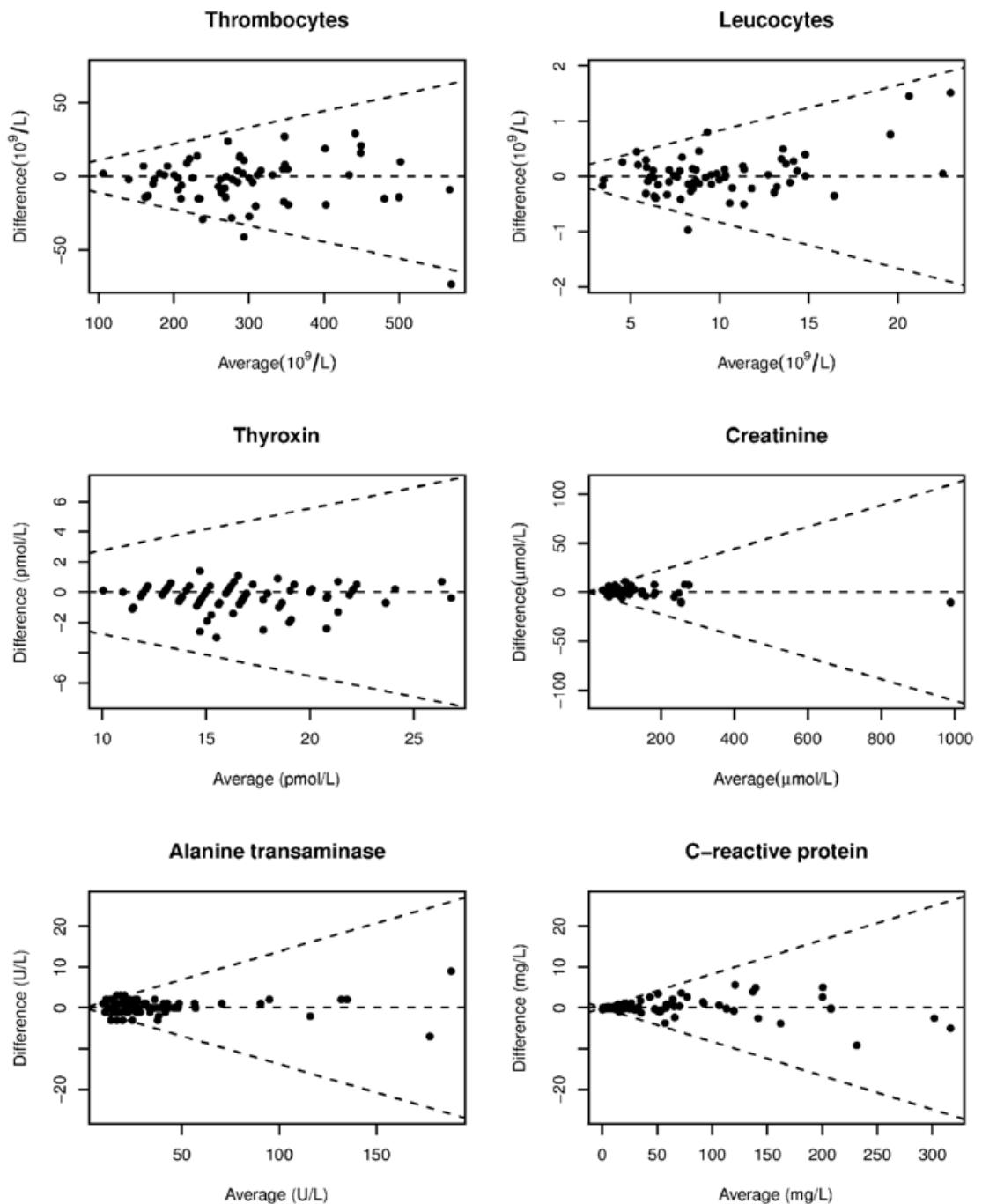
Figure 1. Difference plots of routine or Tempus relative to a reference value. (LD Tempus/ref one outlier omitted)

### Andre tests

De resterende prøver der er vist i tabel 2 er også blevet sammenlignet men er ikke vist i en figur. De viste ingen forskelle mellem rør transport og kurértransport

### Diskussion

Vi har udviklet og installeret et rørsystem til transport af blodprøver drevet af komprimeret luft, som kan transportere op til 600 blodprøver i timen over en



**Figure 2.** Difference plots for Tempus relative to Routine of Thrombocytes, Leucocytes, Thyroxin, Creatinine, Alanine aminotransferase and C-reactive protein.

afstand på op til 600 meter.

Denne undersøgelse viser, at transportsystemet er acceptabelt hvad angår dets indvirkning på resultater fra måling af de biokemiske komponenter, idet der ikke ses nogen betydende ændring i værdier i sammenligning med rutinetransport.

Ingen systematisk fejl blev induceret i nogen af de undersøgte komponenter og vi har ikke observeret en større imprecision i resultaterne induceret præ-analytisk.

Vi har brugt en optimal referenceblodprøveværdi for at undersøge de sensitive parametre P-Kalium, P-Lactatdehydrogenase og Hæmolytisk Indeks og har fundet en variation i disse parametre, der kan forklares udelukkende af den analytiske imprecision. Bias er acceptabel og ikke større for Tempus 600 end for rutinetransporten.

Vi har endnu ikke undersøgt, om systemet også kan bruges til transport af arterielle blodgas-prøver, idet det kræver ændringer i systemet som er ved at blive udarbejdet.

Andre forfattere har undersøgt effekten af konventionelle vakuumrør transportsystemer. Disse vakuumrør-systemer inducerer generelt heller ikke præ-analytiske fejl (4,5) selvom nogle har rapporteret hæmolyse (6) og foreslået, at hvert laboratorium undersøger på egne prøver hvad effekten er af deres eget system (7).

Muligheden for at installere Tempus 600 i stedet for vakuumrørsystemer vil have praktiske og økonomiske fordele, som endnu ikke er dokumenteret. Vi har instal-

leret to systemer i vort hospital og har observeret, at svartiden kan mindskes til omkring 30 minutter for alle hyppigt udførte hæmatologiske og biokemiske analyser. En beregning har vist langt mindre omkostninger ved køb og installation af et sådan system end af et traditionelt vakuum system.

Prisen for et standard Tempus 600 system inklusive installation er under 600.000 kr.

Systemet er indtil nu blevet solgt til 15 hospitaler i Skandinavien med i alt 34 installationer.

Vi mener, at dette system kan være af interesse for andre hospitaler, som har et behov for hurtig transport af primære prøverør direkte fra det akutte modtaggeområde til et centralt laboratorium for at mindske svartiden for laboratorieresultater. Det muliggør hurtigere varetagelse, diagnostik og behandling af patienter og muliggør samtidig, at prøver kan analyseres med hele menuen til rådighed i et større centrallaboratorium 24 timer i døgnet, 7 dage om ugen. Denne transport er derfor et reelt alternativ til brugen af point-of-care-teknologi (8,9).

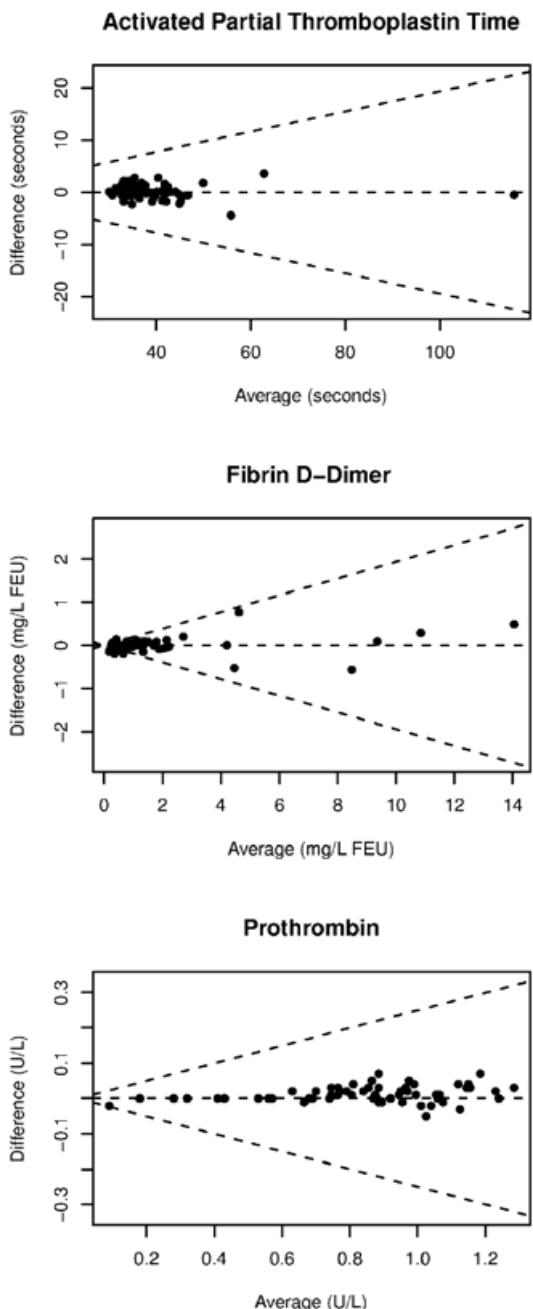
Vi konkluderer, at Tempus 600 er et system der kan transportere blodprøverør inden for et hospital med minimal indvirkning på de biokemiske og cellulære komponenter i blodet. Systemet er derfor sikkert til anvendelse i varetagelsen af patienter.

### Selvdeklaration

Ideen til dette system kommer fra ansatte på Klinisk Biokemisk Afdeling, Sygehus Lillebælt og er udviklet i



Hveragerði. Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir.



**Figure 3.** Difference plots for Tempus relative to Routine of Activated Partial Thromboplastin Time, Fibrin D-Dimer and Prothrombin.

samarbejde med TIMEDICO A/S i Bording, Danmark. TIMEDICO A/S markedsfører og sælger systemet. Ingen ansatte på sygehuset modtager honorar eller royalty i forbindelse med markedsføring eller salg af systemet, men Sygehus Lillebælt modtager en tidsbegrænset royalty for solgte systemer til finansiering af omkostningen ved involveringen.

Sygehus Lillebælt, Klinisk Biokemisk Afdeling finansierede selv undersøgelsen.

### Referencer

- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–10.
- Jensen EA, Stahl M, Brandslund I, Grinsted P. Stability of heparin blood samples during transport based on defined pre-analytical quality goals. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:225–34.
- Stahl M, Brandslund I. Controlled storage conditions prolong stability of biochemical components in whole blood. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:210–5.
- Steige H, Jones JD. Evaluation of pneumatic-tube system for delivery of blood specimens. *Clin Chem* 1971;17:1160–4.
- Wallin O, Söderberg J, Grankvist K, Jonsson PA, Hultdin J. Preanalytical effects of pneumatic tube transport on routine haematology, coagulation parameters, platelet function and global coagulation. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1443–9.
- Stair TO, Howell JM, Fitzgerald DJ, Bailey SC, Bastasch MD. Hemolysis of blood specimens transported from ED to laboratory by pneumatic tube. *Am J Emerg Med* 1995;13:484.
- Sodi R, Darn SM, Stott A. Pneumatic tube system induced haemolysis: assessing sample type susceptibility to haemolysis. *Ann Clin Biochem*. 2004;41:237–40.
- Winkelmann JW, Wybenga DR. Quantification of medical and operational factors determining central versus satellite laboratory testing of blood gases. *Am J Clin Pathol* 1994;102:7–10.
- Fernandes CMB, Worster A, Eva K, Hill S, McCallum C. Pneumatic tube delivery system for blood samples reduces turnaround times without affecting sample quality. *J Emerg Nurs* 2006;32:139–43.



Name: Aziza F.

Job: Medical Technical Assistant

Mission: Tracker

Name: XN-9000

Job: Efficient Analysis

Mission: Pathfinder



## XN ÄR SYSTEMET FÖR DIG ...

när pålitliga hematologiresultat räknas. När ett effektivt arbetssätt är viktigt.  
Då förmågan att vara förberedd på framtidens behov gör ditt laboratorium  
framgångsrikt ... VARJE DAG

GIVING EVERYTHING. EVERY DAY.

# 100 år med blodgass- og syre/baseundersøkelser i klinisk medisin

Johan Kofstad

Kalderaveien 9. N-1359 Eiksmarka

jokofst@online.no



Nordmennene C.M. Guldberg og P. Waage formulerte i 1870 loven som gjelder for kjemiske likevekter, massevirkningsloven, som amerikaneren L.J. Henderson i 1907 brukte på likevekten karbonsyre/bikarbonat. Han uttrykte matematiskt likevekten til:  $cH^+ = K(cH_2CO_3/cNaHCO_3)$ . K er her likevektskonstanten. Siden konsentrasjonen av frie  $H^+$ -ioner er så lav i blodet som  $40 \times 10^{-9}$  mol/L føreslo dansken S.P. Sørensen å logaritmere slike lave tall og til og med bruke den negative verdien for at tallet skulle bli positivt. Denne verdi ble kalt pH. For "normalt" blod blir verdien 7,40 for konsentrasjonen  $40 \times 10^{-9}$  mol/L eller 40 nanomol/L.

Hvorfor ikke logaritmere også de lave verdiene for likevektskonstanter, foreslo dansken K.A. Hasselbalch i 1917. Dette ble gjort, og Hendersons ligning ble da slik:  $pH = pK + \log(cHCO_3^-/S \times pCO_2)$  pK er den negative logaritme til likevektskonstanten beskrevet ovenfor. S er en overgangsfaktor for  $H_2CO_3$  fra mol/L til partielltrykk av  $pCO_2$ . Dansken E.Warburg var den første som brukte betegnelsen Henderson-Hasselbalchs ligning. Inntil ca. 1923 hadde det ikke vært noen enhetlig definisjon på hva en syre eller base var. Dansken J.N. Brønsted formulerte dette året sin nye syre-baseteori som siden har vært dominerende inne syre-basefeltet. Syre er et stoff som spalter av  $H^+$ -ion(er) eller sagt på en annen måte: en syre er en protonavgiver. En base er en proton-opptager. Syre = Base +  $H^+$ .

Benevnelsen acidose ble først omtalt i den medisinske litteratur i 1898 i forbindelse med beskrivelse av diabetisk ketoacidose. Alkalose ble i human medisin først brukt i 1922 av den engelske fysiologen J.S. Haldane, i veterinærmedisin noe tidligere. Det er fem navn som må nevnes når det gjelder den grunnleggende forståelse og bruk av blodgass- og syre/baseundersøkelser i klinikken: Amerikaneren Lawrence Joseph

Henderson brukte i 1907 massevirkningsloven (som var utledet i 1870 av Guldberg og Waage) som utgangspunkt og utledet likevektsligningen for karbonsyre/bikarbonat til:  $cH^+ = K(cH_2CO_3/cNaHCO_3)$ .

De fire neste navnene jeg vil trekke frem, er alle danske: Søren Peter Sørensen foreslo i 1909 å logaritmere den molare konsentrasjon av  $H^+$  ( $cH^+$ ), men brukte den negative verdi (den negative Briggske logaritme). (For  $40 \times 10^{-9}$  mol/L av  $cH^+$  i blod gir dette en negativ logaritme på 7,40.) Karl Albert Hasselbalch foreslo i 1917 logaritmering av Hendersons ligning til:  $pH = pK + \log(cHCO_3^-/S \times pCO_2)$ . S er konstant og pK er den negative logaritme til dissosiasjonskonstanten for  $H_2CO_3$ .

Johannes Nicolaus Brønsted lanserte i 1923 sin nye syre-baseteori som siden har vært den dominerende teori innen syre/basefeltet. Syre = Base +  $H^+$ . Syre er altså definert som protonavgiver og base som protonopptager.

Erik Warburg var den første som brukte betegnelsen Henderson-Hasselbalchs ligning. I dag brukes den vanligvis i formen:  $pH = 6,10 + \log(cHCO_3^-/0,225 \times pCO_2)$ . Erik Warburg disputerte og ble dr.med. i 1922 på arbeidet: "Carbonic Acid Compounds and Hydrogen Ion Activities in Blood and Salt Solutions."

## Van Slyke-teknikken

Donald D. Van Slyke (fra Rockefeller Inst. For Medical Research) introduserte i 1917 gasometrisk teknikk til bestemmelse total-CO<sub>2</sub> og total-O<sub>2</sub> i blodet. Han utarbeidet først metoden med volumetrisk teknikk, og syy år senere ble metoden forbedret, og han brukte da manometrisk måle-prinsipp. Oksygenet blir ved denne metoden frigjort med ferricyanid, og karbondioksyd blir frigjort ved syretilsetning. Volum og trykk blir deretter målt i den frigjorte gass, og ved hjelp av den generelle gassligning blir volumprosent oksygen og karbondioksyd kalkulert. Siden den helt dominerende



Donald Van Slyke 1883 - 1971.

del av total-CO<sub>2</sub> utgjøres av bikarbonat og disse ioner ”buffer” H<sup>+</sup>-ioner, ble total-CO<sub>2</sub> senere kalt alkalireserve. Volumetrisk og manometrisk gasometri i blod var rutine på mange sykehus fra 1930-årene til langt opp i 1960-årene.

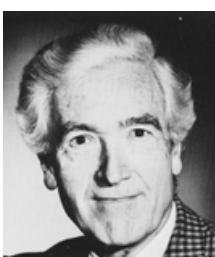
Van Slyke utviklet også gasometriske teknikker til måling av total-nitrogen, karbamid, glukose, melkesyre m.fl. Van Slyke ga ut i 1932 sammen med indremedisineren John P. Peters fra Yale University to-binds utgaven av *Quantitative Clinical Chemistry*, det første bindet om tolknninger av laboratoriesvar, det annet bind om metodologi. Dette to-bindsverk er fortsatt ett av de mest kjente referanseverker innen klinisk kjemi.

### Astrups ekvibreringsteknikk

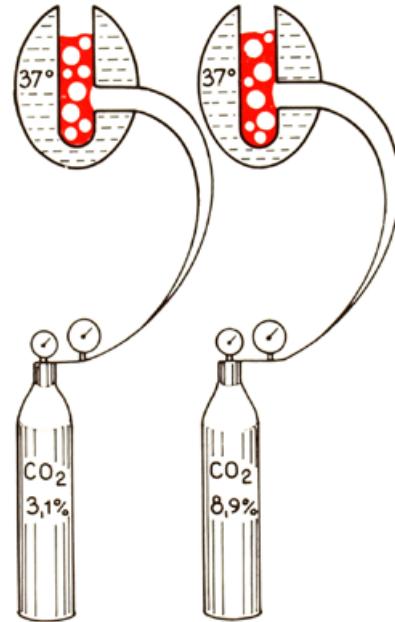
Van Slyke-apparatet ble gradvis erstattet med Astrups ekvibreringsteknikk når det gjaldt syre-baseundersøkelser. Poliomyelitepidemien som herjet i Nord-Europa i begynnelsen av 1950-årene, gav støtet til at danske leger utarbeidet den geniale teknikk som ekvibreringsmetoden ble. I København var det i 1952 påfallende mange poliopasienter som fikk lammelser i respirasjons-muskulaturen, og disse pasienter måtte kunstig ventileres. Total-CO<sub>2</sub> ble bestemt og funnet forhøyet hos de fleste. Dette ble tolket som om pasientene hadde alkaloese. Når man etter hvert supplerte med bestemmelse av pH, fant man at pasientene hadde nedsatt pH (acidose). Forklaringen var at respiratorisk acidose med opphopning av CO<sub>2</sub> ga nedsatt pH. I denne perioden kan man si at syre-base-måling gikk over fra å være en fysiologisk laboratorieøvelse til å bli en klinisk nødvendighet. Men det å måle total-CO<sub>2</sub> med Van Slyke-apparat og pH på et annet apparat, ble etter hvert betraktet som tungvint.

Professor Poul Astrup har selv fortalt at han meldte

seg frivillig til å ventilere poliopasienter på Blegdams hospital i København. Respiratorene var hånddrevne, og mens han satt der og sveivet, tenkte han: Sveiver jeg for



Poul Astrup 1915 - 2000.



Ekvibreringsmetodens (Astrupmetodens) prinsipp.

Ekvibrering av blodprøver fra pasient med 2 gassblandinger med kjent vol% av O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>. Med avlest barometertykk kan pCO<sub>2</sub> regnes ut i de to gassblandinger. Med måling av pH i disse 2 ekvibrerte blodprøver + måling av pH i en ubehandlet prøve kan pCO<sub>2</sub> leses av på et nomogram.

fort, for langsomt eller passe? Hvordan kan jeg på en enkel måte få et svar på dette? Jeg må vite pasientens situasjon nå, ikke for noen timer siden.

Astrup studerte Van Slykes arbeider og brukte kunnskapen om at titrulingslinjen for CO<sub>2</sub> mot pH var tilnærmet en rett linje i det fysiologiske måleområdet (pCO<sub>2</sub> fra 1,5 til 15 kPa) under forutsetning at pCO<sub>2</sub> var avsatt logaritmisk. Ved å ta kapillærbloed i tre kapillærer (ca. 50 mikroliter i hvert) og ekvibrere to av de tre blodprøvene med kjent pCO<sub>2</sub>, det ene med relativt lav pCO<sub>2</sub> (som om pasienter hyperventilerer), det andre med relativt høy pCO<sub>2</sub> (som om pasienten hypoventilerer) og deretter måle pH i de to prøvene.



Ole Siggaard-Andersen 1932-

prof. Ole Siggaard-Andersen kunne man lese av base excess (BE), buffer base (BB) og standard bikarbonat, parametre som uttrykker den metabolske (non-respiratoriske) del av en syre-baseforstyrrelse.

### Tolkning av Henderson-Hasselbalchs laring

Lorentz Eldjarn fra Norge laget i 1964 en kasse med et tredimensjonalt koordinatsystem Langs x-aksen var pH avsatt. Langs y-aksen log  $pCO_2$ , og aktuell bikarbonat var avsatt på z-aksen. Den grafiske fremstilling var et dobbelt krummet plan hvor titrulingslinjen for blod og spinalveske var tegnet inn. Dette kompliserte plan kunne projiseres ned eller inn i ett av de tre hovedsymmetriplan. Projeksjon ned i planet med x og y som koordinater var Siggaard-Andersens kurvenogram hvor isobikarbonatlinjer var rettlinjete, projeksjon inn i planet med x og z som koordinater ble Davenports nomogram med inntegnede isobarer for  $pCO_2$ . Den siste projeksjon med y og z som koordinater ble kalt Cohen og Kassirers nomogram med inntegnede iso-pH-linjer. Et fjerde nomogram med log  $pCO_2$  på x-aksen og BE på y-aksen ble kalt Grogono nomogram og var også ment å forenkle tolkningen av syre/base-forstyrrelser. Hvor mye disse nomogrammene har bidratt til forståelsen, har jeg de senere år tenkt mye over, men at de hjalp en del er hevet over tvil.

John Severinghaus 1922-



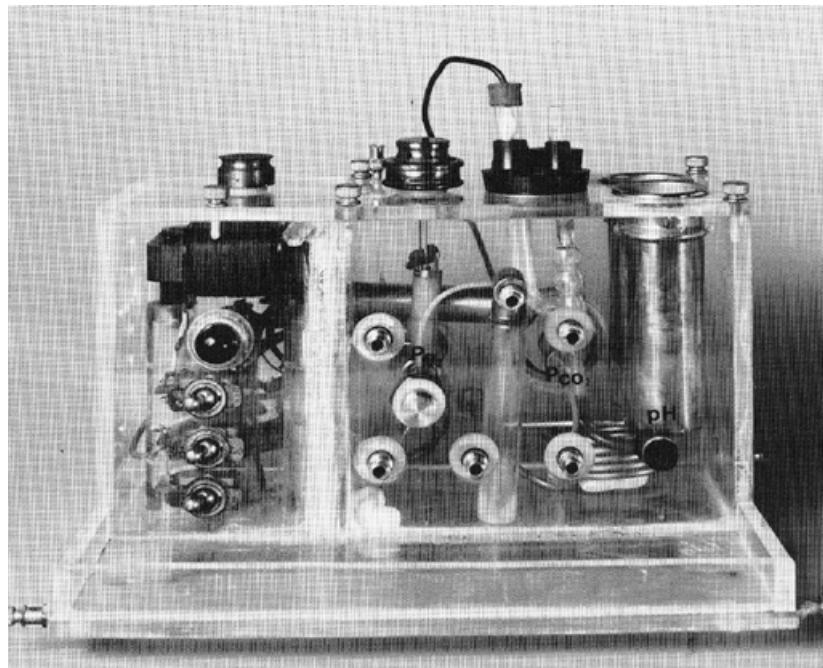
### Direkte-målende elektroder

Opp gjennom 1950-60-årene var det stor aktivitet internasjonalt for å lage elektroder

som kunne måle  $pO_2$  og  $pCO_2$  direkte i blodprøver. Dette lyktes etter hvert og til de mest praktisk anvendbare elektrodene ble i ettertid navnet Clarke knyttet til  $pO_2$ -elektroden og Stow/Severinghaus til  $pCO_2$ -elektroden. De tre elektrodene pH,  $pCO_2$  og  $pO_2$  ble nå satt sammen i ett apparat, og man hadde de direktemålende blodgassanaalyseapparater. Radiometer kalte sitt første apparat av denne typen Acid Base Laboratory 1. (ABL 1.) Dette var det første fullt mikroprosessorstyrte helautomatiske blodgass instrument kommersielt tilgjengelig.

### Den store transatlantiske syre/base debatt

I begynnelsen av 1960-årene kan man si at ved Astrups og Siggaard-Andersens store innsats innen syre/base var København på verdenskartet, og man opererte etter hvert med begrepet "The Copenhagen School".



Det første 3-elektrode blodgasanalysator med pH-,  $pCO_2$ - og  $pO_2$ -elektrode

Når syre/base-status ble rekvirert hos en pasient, ba man bare om "en Astrup". Denne rekvireringen av syre/base-status har jeg opplevet så sent som i 2011 på sykehus i Norge! Ved introduksjonen av de metabolske parametre som base excess (BE) og standard bikarbonat fra "The Copenhagen School", kom det snart artikler i ledende tidsskrifter som t.eks. The Lancet og New England Medical Journal som kritiserte disse nye parametre! Spesielt indremedisinere i Boston, William Schwartz og Arnold Relman gikk kraftig ut med kritikk av de to nevnte parametre og hevdet at spesielt BE ikke var uavhengige av  $pCO_2$ , særlig ved akutt hyperkapni.

De fremholdt at aktuell bikarbonat godt kunne brukes som den metabolske parameter. Vi kaller aktuell bikarbonat en blandet indikator som slår ut både ved metabolske og respiratoriske syre/base-forstyrrelser. Dog er utslaget mest uttalt ved metabolske syre/base-forstyrrelser. Noen år senere modifiserte man BE og kalte den "base excess extracellular fluid" (BEECF). Bakgrunnen for dette var at in vivo ekvilibrerer  $O_2$  og  $CO_2$  ikke bare med blodet, men med hele det ekstracellulære væskerom. Bufferkapasiteten er mye høyere i blodet med hemoglobin til stede i forhold til det interstitielle rom som ikke har hemoglobin og derved mye lavere bufferkapasitet. Man tenkte seg da at man fortynnet blodet med ekstracellulær - væsken, (væsken i det interstitielle rom). Hemoglobinkonsentrasjonen ville da i denne fortnynte væsken bli ca. 1/3 av blodets. Siggaard-Andersen hadde nå utarbeidet et såkalt alignment nomogram hvor man lettintt kunne lese av BE, det betyddet som eksempel at for en hemoglobin konsentrasjon på 15 g/dL eller 9 mmol/L, ville man i utregningen av BE bruke 5 g/dL eller 3 mmol/L i hemoglobinkonsentrasjon og fikk derved verdien av BEECF.

Et annet moment som gjorde at særlig Bostonskolen ikke anerkjente BE, var at BE var en mystisk, kunstig parameter og ble kalkulert ut fra kompliserte algoritmer. De ulike produsenter av blodgassanalyseinstrumenter utarbeidet sine egne algoritmer for å regne ut BE. Disse algoritmer inneholdt pH,  $pCO_2$  og hemoglobin. Noen tok også med  $pO_2$ .

Utregningen av BE kunne jeg vise i 1980, varierte en del når man sammenlignet apparattyper fra ulike produsenter, og i noen tilfelle kunne det ha kliniske konsekvenser, særlig ved metabolske alkalosører. Opp gjennom 1980-90 årene ble det gjennomført standarisering av utregningen slik at i dag brukes stort sett Van Slykes algoritme eller modifikasjoner av denne. I denne utregning er ikke  $pO_2$  med.

I ettertid har nok Københavnskolen innrømmet at det hadde vært heldigere å kalle parameteren BE for titrerbar syre, men med motsatt fortegn. Dette begrep var jo velkjent fra titrering av urin for å måle utskillelse av syre eller base.

### **Stewarts tilnærming til tolkning av syre/base-forstyrrelser**

Canadieren Peter Stewart introduserte i 1981 en ny kalkuleringsmetode som han mente skulle forbedre vår forståelse av syre-bareforstyrrelser, særlig metabolske forstyrrelser. Den tradisjonelle definisjonen av syrer og baser ble forlatt, og to nye parametre ble introdusert: 1/Sterk ion differanse (SID=strong ion difference) som forenklet er  $Na^+ + K^+ - Cl^-$  og 2/  $A_{tot}$  som er totalmengden av svake syrer tilstede. Ved å bruke disse 2 parametre og  $pCO_2$  satte han opp 6 ligninger og laget en "summationsligning" som ga detaljerte opplysninger om syre-basestatus. Forøvrig kan nevnes at SID var identisk med Buffer Base som ble introdusert av Singer og Hastings allerede i 1948.

Et moment til som må nevnes i Stewarts tilnærming, var at det ble satt mer fokus på albuminets og klorids rolle i forståelsen av syre-base forstyrrelser. Jeg tar med et eksempel som har skapt diskusjon i internasjonale medier : Etter Stewart teori vil en akutt isolert hypoalbuminemi oppfattes som en lett metabolsk alkalose. De negative ladningene på albuminat vil på grunn av reduksjonen av albuminkonsentrasjonen føre til at disse må erstattes for å opprettholde elektrisk nøytralitet. Dette oppnås primært ved å øke bikarbonat-konsentrasjonen som så tolkes som metabolsk alkalose. Dette er ikke en syre-baseforstyrrelse og skal ikke behandles med surgjørende terapi!

Stewarts metode ble populær hos forskere, men lite brukervennlig i den travle kliniske hverdag på grunn av kompliserte ligninger og behov for programmerbar kalkulator.

### **Nye elektroder for elektrolyttmålinger introduseres i blodgassanalyseapparatene**

Fra slutten av 1960-årene ble det også utviklet ioneselekitive elektroder for makroelektrolyttene i blodplasma. Det var særlig elektroder for natrium, kalium, klorid og calcium som ble tatt i bruk og som viste seg pålitelige. Disse elektroder ble bygget inn i blodgassanalyseinstrumentet. Epokegjørende var Simons oppdagelse i 1969 av at valinomycin var en meget egnet "carrier"-substans i en kaliumelektrode. For calciums vedkommende måtte

det rapporteres to svar fordi ionisert calcium varierte med pH. Når pH var mellom 7,60 og 7,20, regnet man ut den såkalte justerte calciumverdi til pH=7,40. På denne måten kunne man t.eks. skille mellom en hypercalcemi som bare var sekundær til en acidose og en reell hypercalcemi! Etter hvert ble flere typer direktemålende elektroder bygget inn i blodgassanalyseinstrumentene som t.eks. glukose- og laktatelektroder.

### **Spektrotometri og oksimetri**

Spektrotometrisk bestemmelse av oksygenmetning ble introdusert i begynnelsen av 1930-årene. Under annen verdenskrig økte behovet for måling av oksygenmetning på grunn av det militære behov ved flyginger i store høyder uten stabilisering for de hypobare forhold.

I løpet av 1970-80 årene utviklet multibølgelengdeoksimetri seg voldsomt. Det ble registrert absorpsjonspektra for hemoglobinderivater særlig innen bølgelengdeområdet 500-700 nm. Det ble foretatt målinger ved over 100 ulike bølgelengder for å beregne de fire vanlige hemoglobinderivatene: Oksyhemoglobin, deoksyhemoglobin, CO-hemoglobin og methemoglobin. Det var også mulig å måle sulfhemoglobin hvis dette var tilstede ved sulfabehandling. Samtidig måling av oksygenmetning og partialettrykket av oksygen ble snart en klinisk nødvendighet for å plassere beliggenheten av oksyhemoglobins dissosiasjonskurve (ODC) og dermed også  $pO_2$  50% som kunne fortelle om hemoglobins affinitet for oksygen. Ved introduksjonen av oksimetri på blodgassanalyseapparatene måtte blodprøven splittes, en del gikk til elektrometrimålingen og en del til oksimetrimålingen, slik at det moderne blodgassanalyseinstrument nå kom til å gi ut minst 11 direktemålte parametre, 4 fra oksimetri og 7 fra elektrometri. I tillegg kom glukose- og laktatmåling slik at på utskriften kom det 13 direktemålte verdier + en rekke utregnede parametre.

### **Kvalitetskontroll**

Det er utarbeidet mange ulike testløsninger for å kontrollere kvaliteten av målingene på blodgassanalyseapparatene. Felles for de alle er at gassene er vanskeligst å kontrollere, spesielt lav  $pO_2$ . (Hypoksemi). Grunnen er at oksygen er dårlig løselig i vann, og når man åpner testampullen vil luftens oksygen raskt diffundere inn i løsningen. Ved bruk av hemoglobinholdige løsninger er det vanskelig å fremstille disse med deoksyhemoglobin fordi dette straks blir omgjort til oksyhemoglobin når det kommer i kontakt med luft. Ved store internasjo-

nale kvalitetskontrollundersøkelser hvor mange typer av instrumenter testes, kan den totale variasjonskoefisient komme opp i 15% på lave  $pO_2$ -verdier på 7 - 8 kPa. Range i disse resultater kan være 6.0 - 9.5 kPa! Den store variasjon skyldes både preanalytiske og analytiske faktorer! Tonometri har også vist seg som en bra metode til å kvalitetsteste  $pCO_2$  og  $pO_2$ .

### **Avslutning**

Når man leser tobindsverket til Peters og Van Slyke fra 1934 blir man overrasket hvor mye av biokjemisk og fysiologisk viten var kjent allerede da! Det har dog særlig etter 2.verdenskrig vært en utrolig teknologisk utvikling slik at dagens blodgassanalysator har fått en særdeles viktig funksjon innen særlig intensivmedisin.

Ellers ville det kanskje i fremtiden være pedagogisk riktig å omdøpe BE til hydrogenione excess med motsatt fortegn!

*Denna artikel har tidigare publicerats elektroniskt på engelska på Radiometers hemsida [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org), November, 2012 och publiceras här med utgivarnas godkännande.*

### **Referanser**

1. Peters JP, Van Slyke DD. Quantitative Clinical Chemistry, Volume I: Interpretations, Volume II: Methods. Bailliere, Tindall & Cox. 1931/1932.
2. Davenport HW. The ABC of Acid-Base Chemistry. The University Chicago Press, 1947.
3. Gamble JL. Chemical Anatomy. Physiology av Pathology. Harvard University Press, 1947.
4. Siggaard-Andersen O. The Acid-Base Status of the Blood. Munksgaard 1974.
5. Stewart PA. How to understand acid-base. A quantitative Acid-Base primer for biology and medicine. Edward Arnold Limited 1981.
6. Astrup P, Severinghaus JW. Blodgassenes, syrenes og basernes historie. Munksgaard 1985.
7. Kofstad J. Blodgasser, elektrolytter og hemoglobin. Tano A/S 1995.
8. Zijlstra WG, Buursma A, van Assendelft OW. Visible and near infrared absorption spectra of human and animal haemoglobin. VSP BV 2000.
9. Halperin ML, Kamel SK, Goldstein MB. Fluid, electrolyte and acid-base physiology. Saunders Elsevier 2009.

# Increase efficiency

Inflammatory bowel disease (IBD) or irritable bowel syndrome (IBS)? Differentiate between IBD/IBS quickly and clearly with EliA Calprotectin – the first fully automated calprotectin stool test. High sensitivity, high specificity, and excellent predictive values deliver reliable results and provide early diagnostic guidance. Increase efficiency in autoimmune diagnostics:

## EliA<sup>TM</sup> Calprotectin



COMPLETELY AUTOMATED

**EliA**<sup>TM</sup>  
*Excellence in Autoimmunity*

[www.thermoscientific.com/phadia](http://www.thermoscientific.com/phadia)

**Denmark**

Tel: +45 70 23 33 06  
info-dk.idd@thermofisher.com

**Finland**

Tel: +358 9 3291 0110  
Info-fi.idd@thermofisher.com

**Norway**

Tel: +47 216 732 80  
no.idd@thermofisher.com

**Sweden**

Tel: +46 18 16 60 60  
info-se.idd@thermofisher.com

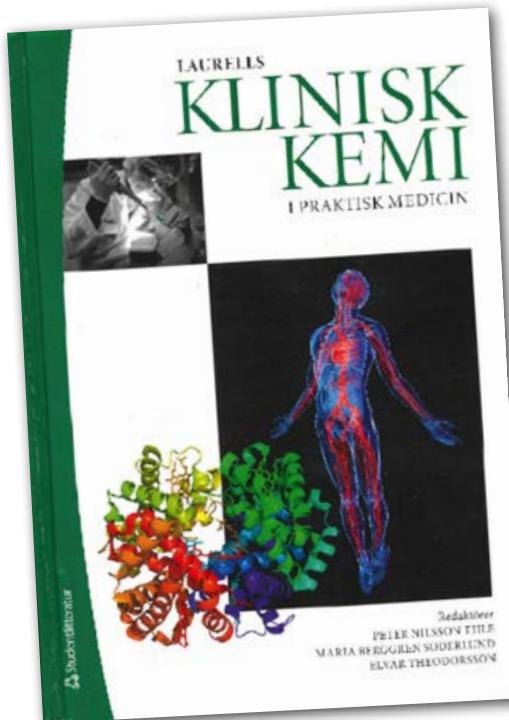
## Recension:

# Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin

Redaktörer: Peter Nilsson-Ehle, Maria Berggren Söderlund och Elvar Theodorsson.

Studentlitteratur, Lund. 2012.

Ingunn Þorsteinsdóttir



På mitt nattygsbord har sista tiden funnits en hög med böcker om Islands natur samt fantasiböckerna "Games of Thrones". Jag åtog mig uppgiften att recensera den svenska läroboken Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin, därfor finns Laurell nu i denna boksamling på nattygsbordet.

Den svenska läroboken Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin publiceras nu i sin 9:e upplaga. Författarna har ambitionen att boken skall vara till nyttå för såväl studenter som för sjukvårdspersonal, som vill förstå sjukdomsmekanismer och diagnostik av sjukdomar och behöver ett uppslagsverk vid beställning

och tolkning av kliniskt kemiska undersökningar. En särskild strävan i denna upplaga har varit att bidra till förståelsen av grundläggande sjukdomsmekanismer och hur de kan utnyttjas för diagnostiska ändamål, skriver redaktörerna Peter Nilsson-Ehle, Maria Berggren Söderlund och Elvar Theodorsson.

Första utgåvan av denna bok publicerades 1970. Den 8:e upplagan publicerades 2003 och det var dags för en ny uppdaterat utgåva. Mycket har hänt inom klinisk kemi på dessa nio år sedan senaste upplagan. Nya analyser med nya användningsområden har tillkommit. Alla kapitel i boken har reviderats, vissa kapitel mycket genomgripande. Kapitel 2 om tolkning av analysresultat är nyskriven. 39 svenska specialister inom klinisk kemi, farmakologi, medicin, klinisk immunologi och klinisk farmakologi har bidragit till boken.

Boken delas in i 21 kapitel, kapitel 1 och 2 handlar allmänt om laboratoriernas verksamhet, om bl a provtagning och provhantering, mätmetoders tilförlitlighet, kvalitetssäkring och laboratorieorganisation. Kapitel 2 är nyskrivet och handlar om tolkning av analysresultat. Kapitlet är mycket bra skrivit, det beskriver bl a provtagning, provförvaring och transport av prover. Skillnad mellan serum och plasma beskrivs samt olika provtillsatser i provtagningsrör. En utmärkt del handlar om preanalytiska faktorer som biologisk variation, fysisk aktivitet, födointag, läkemedel, miljöfaktorer, rökning och alkohol. En mycket informativ tabell med biologisk och analytisk variation för enskilda komponenter finns också i detta kapitel.

Kapitel 3-20 handlar om organspecifika sjukdomar, patofysiologi och specifika biokemiska undersökningar för varje organ. I sista kapiteln i boken behandlas läkemedel, förgiftningar och missbruk.

I boken finns många förklarande bilder och illustrationer, och i många kapitel finnes faktarutor med den centrala informationen i varje del.

Ett kännetecken för Laurells Klinisk kemi har varit

den gröna färgen på omslaget. Boken är fortfarande grön, med en ny framsidesbild. Kapitlen har samma struktur som i tidigare utgåvor. I varje kapitel finns först en översikt om ämnet och sedan beskivs de olika analyserna, allmänt om analysen, metoder, provtagning, referensintervall, bedömning och indikationer för att använda analysen. T ex i kapitelet om tyroidea är först översikt om tyroideafunktionen och sedan beskrivning om de olika tyroideaproverna samt autoantikroppar mot tyroidea. Detta gör att det är lätt att hitta den information man behöver. Ett utmärkt tillägg i den nya versionen är en sammanfattning först i varje kapitel.

Texten i boken präglas självtalat inom vissa områden av den svenska traditionen inom klinisk kemi. Jag gjorde en ytlig jämförelse av kapitelet om proteinelforeser mellan tre skandinaviska böcker inom klinisk kemi, dvs förutom Laurells klinisk kemi, den norska läroboken Klinisk Biokemi och fysiologi, 4. utgave från 2011 samt den danska Lyngbyes laboratoriemedicin. Olika traditioner och klinisk användning av proteinelforeses i de tre länderna återspeglas i böckerna. I Laurells beskrivs den svenska traditionen att analysera kvantitativt ett flertal proteiner tillsammans med gel/kapillärelektrofores och bedöma förutom monoklonal ökning av immunoglobuliner den inflammatoriska processen. I den norska läroboken uppges monoklonal ökning av immunoglobuliner som huvudindikation för elektrofores. I de norska och danska böckerna rekommenderas att använda serum för proteinelektrofores. I Laurells finnes dock inte entydig information vilket provmaterial är att föredra för proteinelektrofores. I andra kapitlet om tolkning av analysresultat säges att serum har fördelar som provmaterial jämfört med plasma, t ex bättre material för proteinelektrofores. Fibrinogen vandrar med gammaglobulinerna och kan störa bedömmningen av t ex M-komponenter. I kapitel 5 om proteinanalyser säges, plasma är att föredra för proteinelektrofores framför serum eftersom ett serumprov saknar fibrinogenband. Avsnaknaden av fibrinogenband är en nackdel då fibrinogenet är ett akutfasprotein vars koncentration grovt kan uppskattas direkt från elektroforesremsan. När olika författare, som inte har samma uppfattning, skriver var sitt kapitel, kan olika information finnas i samma boken.

Under tiden för min specialistutbildning i Sverige använde jag Laurells klinisk kemi ofta när jag snabbt behövde kunskap om något ämne. Efter tiden i Sverige har denna bok alltid funnits i bokhyllan på

arbetet och jag har ofta plockat fram Laurells för att uppdatera mina kunskaper. Jag har främst i vardagen använt de delar av boken som handlar om de specifika analyserna. Den nya utgåvan av Laurells klinisk kemi kommer att finnas i bokhyllan på jobbet (dock inte på nattygsbordet) och jag kommer att försätta att plocka den ner från hyllan med regelbundna mellanrum och uppdatera mina kunskaper inom klinisk kemi.

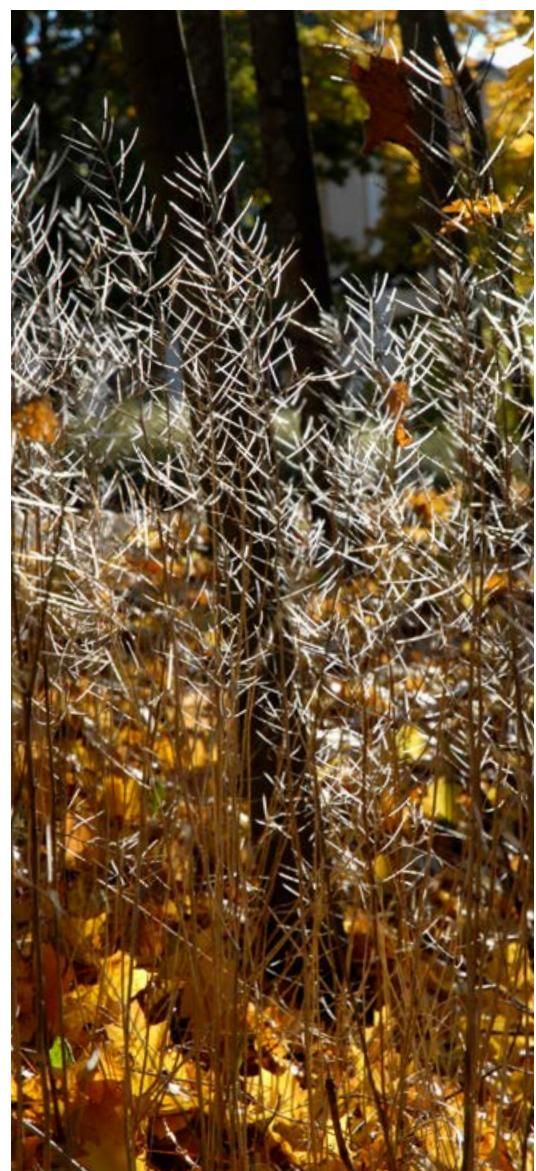


Foto: Henrik Alftan.

# *Den vandrande vetenskapsmannen:* Det nordiska språkets underbara charm

Tomas Kramar

Siemens Healthcare Diagnostics, Stockholm

tomas.kramar@siemens.com



En av de stora fördelarna med att innehå en ledarposition inom diagnostikaindustrin är förmånen att resa och därigenom bekanta sig med olika männskor och dess kulturer. Under mina åtskilliga möten med personer från olika länder har jag också stött på underbara språkförbistringar och missförstånd.

Trots många intressanta resor till Japan, USA och Asien så bankar mitt hjärta mest för Danmark, Norge, Finland och Sverige där jag har träffat åtskilliga intressanta och därtill trevliga kliniska kemister. Jag har varit så inspirerad och road av alla dessa träffar, att jag håller på att skriva en bok om de möten som jag har haft under mina 32 år i branschen. Nedan har ni ett litet kort axplock.

Under några år arbetade jag i Danmark och blev mäkta imponerad av den rådande professionalismen när det kom till att göra affärer. Alltid skärpt, skarp och "to the point". Jag minns särskilt även de många utvecklande diskussionerna jag haft med Bengt Johansson och Nils Harboe på Dako. Efter en tid tyckte jag själv att jag blev så pass bra på att förstå danska så för att visa full respekt för mina danska kolleger kände jag mig även mogen att börja prata danska eller rättare vad jag trodde var danska. Tacksamhet hör kanske inte till det danska effektivitetskynnets främsta företräden för jag blev omedelbart tillsagd: "*Snak svenska så vi fatter hvad du siger!*"

Norge med bland annat sin fantastiska natur är ett underbart land. De flesta norrmän som jag har träffat under alla dessa år är av någon anledning alltid glada, speciellt kliniska kemister. I början inbillade jag mig att de blev glada att träffa mig, men jag har förstått så småningom att det är norrmännens naturliga sätt att

vara. Norrmännen är även glada i att skoja friskt. Därför är jag fortfarande inte säker på om de två trevliga norrmän som jag träffade på NFKK i Oslo skojade med mig eller inte? Efter att ha diskuterat om det ena och det andra frågade en av dem vad jag gjorde. Jag svarade att jag arbetar på Siemens. Följfrågan kom direkt: Och vad gör du där? Jag arbetar som VD, svarade jag. Dom tittade undrande på mig och konstaterade: *Så du arbeider med Venereal Diseases*".

Finland är likaså ett underbart naturskönt land med sina många sjöar. Folk är alltid trevliga och man säger inte mer än man behöver. Jag trivs väldigt bra med att vara med finländare såväl som att vara i Finland. Det är inte mycket som är svårt för en finländare, men att uttala SCH-ljud är dock övermäktigt. På en middag med en finländare och en klinisk kemist från Island blev det just på grund av detta SCH-ljud lite pinsamt. Under en trevlig diskussion där vi botaniserade bland många olika samtalsämnen började vi prata om den isländska askan som just då var högst aktuell. Min finländska kollega ställde då frågan till min isländska bordsgranne: *Do you have problem with your volcanic ass?*

Som tur var den slagfårdiga isländska utrustad med humor och tog det på rätt sätt.

Så kan det gå. I Sveriges avlånga land har jag också stött på många skojigheter från den medicinska laboratoriemiljön. Dem får ni dock vänta på tills ovan nämnda bok är publicerad.

## IDS iSYS Menu

### Calciotropic Hormones

25-Hydroxy Vitamin D  
1,25-Dihydroxy Vitamin D  
Intact PTH  
Bioactive PTH (1-34)  
Bioactive Intact PTH (1-84)

### Bone Turnover

Intact PINP  
N-MID® Osteocalcin  
Ostase®+ BAP  
CTX-I (CrossLaps®)  
TRAcP 5b\*(BoneTRAP®)

### Growth Disorders

hGH  
IGF-I  
IGFBP-3

### Hypertension

Aldosterone  
Renin



## Til manuskriptfattere

Litteraturhenvisninger nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptteksten og skrives i Vancouver-stil. Dersom artikkelen har mer en syv forfattere listes de seks første etterfulgt av "et al". Forfatternes etternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skiller ved komma og punktum settes etter siste forfatters initialer evt. etter "et al". Punktum brukes også etter tittel på artikkelen. Journalnavn forkortes som angitt i Pubmed, liste over forkortelser finnes i LinkOut Journals. Etter journalforkortelsen følger et mellomrom, årstall for publikasjonen, et semikolon, volum nummer, et kolon og sidetall. Overflødige sidetall fjernes, som vist i eksempelet 1989;49:483-88. Personlige meddelelser (inkludert fullt navn og årstall) og produktinformasjon skal ikke stå i referanselisten men refereres i manuskriptteksten.

### Eksempler

#### *Journal artikkel med inntil syv forfattere:*

- Vermeersch P, Mariën G, Bossuyt X. A case of pseudoparaproteinemia on capillary zone electrophoresis caused by geloplasma. *Clin Chem* 2006;52:2309-11.

#### *Journal artikkel med mer enn syv forfattere:*

- Fiechtner M, Ramp J, England B, Knudson MA, Little RR, England JD, et al. Affinity binding assay of glycohemoglobin by two-dimensional centrifugation referenced to hemoglobin Alc. *Clin Chem* 1992;38:2372-9.

#### *Abstrakt:*

- Hortin GL, King C, Kopp J. Quantification of rhesus monkey albumin with assays for human microalbumin [Abstract]. *Clin Chem* 2000;46:A140-1.

#### *Bok kapittel:*

- Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4th Ed. St. Louis: Elsevier Saunders 2006:903-81.

#### *PhD teser:*

- Haughton MA. Immunonephelometric measurement of vitamin D binding protein [MAppSci thesis]. Sydney, Australia: University of Technology, 1989:87pp.

#### *On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:*

- Milbury CA, Li J, Makrigiorgos GM. PCR-based methods for the enrichment of minority alleles and mutations. [Epub ahead of print] *Clin Chem* February 6, 2009 as doi:10.1373/clinchem.2008.113035.

#### *Supplement:*

- Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996;124 Suppl:S1-9.

#### *Internett kilde:*

- American Association for Clinical Chemistry. AACC continuing education. <http://www.aacc.org/development/ce/pages/default.aspx#> (Tilgjengelig Mars 2012).

Se også NFKK's og KBN's hjemmeside: [www.nfkk.org](http://www.nfkk.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 arbeidsggrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskabelige 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 Nete Hornung (Randers), Henrik Jørgensen (Bispebjerg), Tuula Metso (Helsingfors), Harri Laitinen (Helsingfors), Jón Johannes Jónasson (Reykjavík), Ingunn Þorsteinsdóttir (Reykjavík), Tor-Arne Hagve (Oslo), Helge Rootwelt (Oslo), Lena Norlund (Karlstad) ) och Per Bjellerup (Västerås).

Ordførande: Ingunn Þorsteinsdóttir. Sekreterare: Tuula Metso.

## Redaktionskomitéen for Klinisk Biokemi i Norden:

Hovedredaktør: Per Simonsson · Tryk: Clausen Grafisk

### Danmark

Overlege Linda Hilsted  
Klinisk biokemisk afd. KB  
Rigshospitalet  
Blegdamsvej 9  
DK-2100 København Ø  
Telefon: +45 35 45 20 16  
Telefax: +45 35 45 28 80  
E-mail: linda.hilsted@rh.regionh.dk

### Norge

Overlege Kristin Moberg Aakre  
Laboratorium for klinisk biokjemi  
Haukeland Universitetssykehus  
N-5020 Bergen  
Telefon: +47 5597 3188  
Telefax: +47 5597 5976  
E-mail: kristin.moberg.aakre@helse-bergen.no

### Sverige

Docent Per Simonsson  
Klinisk kemi  
Labmedicin Skåne  
SE-205 02 Malmö  
Telefon: +46 768 890504  
E-mail: per.simonsson@med.lu.se

### Island

Överläkare Ingunn Þorsteinsdóttir  
Department of Clinical Biochemistry  
Landspítali - University  
Hospital Hringbraut  
IS-101 Reykjavík  
Telefon: +354 543 5033  
Telefax: +354 543 5539  
E-mail: ingunnth@landspitali.is

### Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan  
Helsingfors Universitetscentralsjukhus  
HUSLAB  
Kvinnokliniken  
Haartmansgatan 2  
FIN-00290 Helsingfors  
Telefon: +358 50 4271 457  
Telefax: +358 9 471 74806  
E-mail: henrik.alfthan@hus.fi

### Sverige

Professor Anders Larsson  
Avdelningen för klinisk kemi  
Akademiska sjukhuset  
S-751 85 Uppsala  
Telefon: +46 18 6114271  
Telefax: +46 18 552562  
E-mail: anders.larsson@akademiska.se

### NFKK

Överläkare Ingunn Þorsteinsdóttir  
Department of Clinical Biochemistry  
Landspítali - University  
Hospital Hringbraut  
IS-101 Reykjavík  
Telefon: +354 543 5033  
Telefax: +354 543 5539  
E-mail: ingunnth@landspitali.is

## Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden 2013

Linda Hilsted, Kristin Aakre, Per Simonsson, Ingunn Þorsteinsdóttir, Anders Larsson och Henrik Alfthan.



**SIEMENS**

A91DX-9247-A1-7600 © 2012 Siemens Healthcare Diagnostics Inc. All rights reserved.



# Test smarter.

Siemens answers unite clinical and workflow excellence to help you thrive.

[siemens.com/test-smarter](http://siemens.com/test-smarter)

Clinical diagnostic testing is part science and part business. Which means its overall performance depends on how well these two integral parts work together. Siemens Healthcare Diagnostics can make that happen. We offer answers that combine the extensive menu of tests you want with the leading-edge technology you need to run them efficiently. Not only do we deliver assays to support your clinical excellence, we commit all our technical know-how to developing innovative

diagnostic solutions that increase productivity. What's more, we provide the education, services, and support that keep you running at your absolute best. So you can unite and transform both clinical and workflow performance to deliver the highest-quality patient care.

Find out how Siemens helps you work better by working with you. Visit [siemens.com/test-smarter](http://siemens.com/test-smarter).

**Answers for life.**