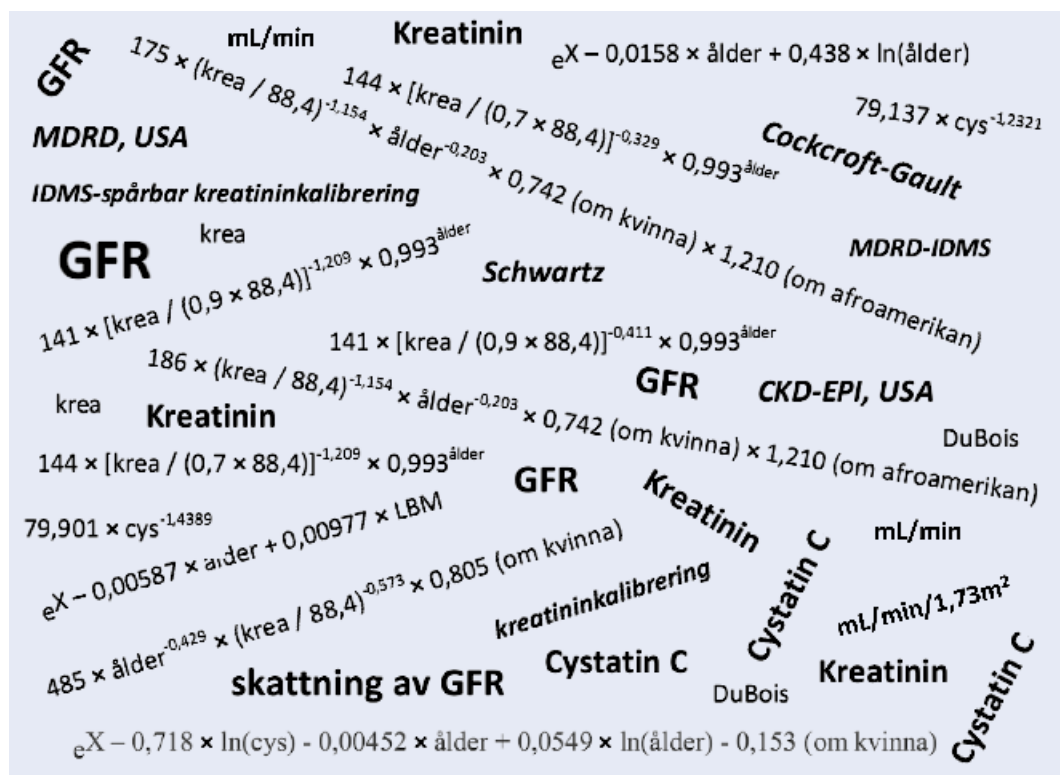
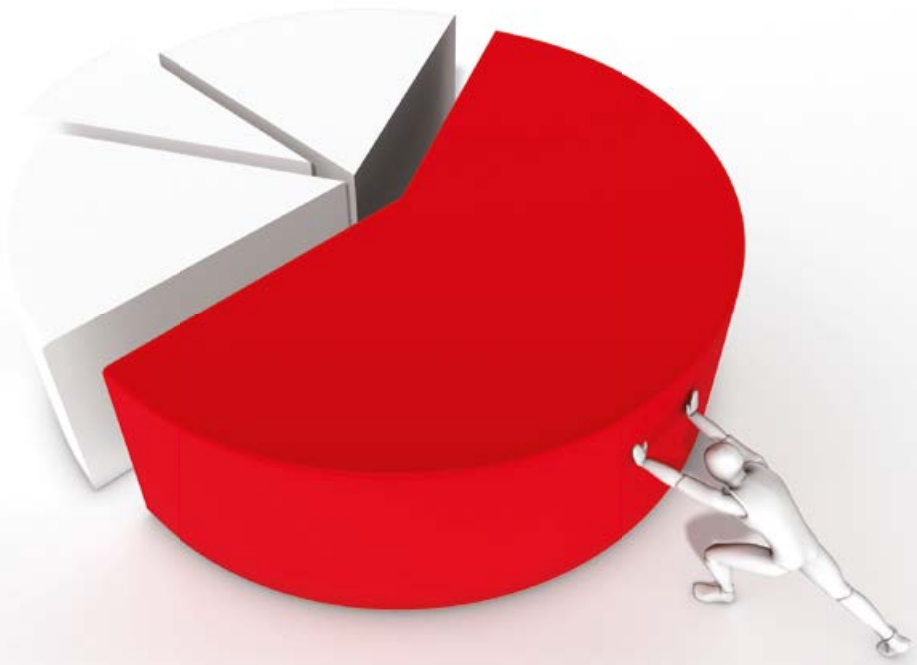


Klinisk Biokemi i Norden



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



INDHOLD

Antibiotikaresistens – Något för oss inom klinisk kemi att bry oss om?	4
<i>Anders Larsson</i>	
Ordförandespalt	6
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
The first Nordic course in specialist training	8
<i>Nete Hornung</i>	
Statinbehandling og risiko for udvikling af diabetes mellitus	10
<i>Marianne Benn</i>	
Ökade plasmaglukoshalter efter ändring av rekommenderat provrör från NaF till citrat.	16
<i>Peter Ridefelt</i>	
Med dagens kreatininmetoder ger den reviderade Lund-Malmöformeln säkrare GFR-skattningar än MDRD och CKD-EPI.	20
<i>Ulf Nyman, Anders Grubb, Anders Larsson, Lars-Olof Hansson, Mats Flodin, Gunnar Nordin, Gunnar Sterner, Veronica Lindström, Jonas Björk</i>	
EFLM	31
Socialstyrelsens rapport: Laboratoriemedicinsk terminologi. Underlag för nationell samordning och finansiering i Sverige	36
<i>Anders Larsson</i>	
Doktorgradsavhandling: Analytical quality control of INR measurements in primary care.	40
<i>Anne Vegard Stavelin</i>	
Att fira och vidareföra en tradition - en ny bok om norsk medicinsk biokjemis senare tids historia	42
<i>Elvar Theodorsson</i>	
Vandrande vetenskapmannen: Lean och kreativ kaos.	44
<i>Per Simonsson</i>	
Litteraturhänvisningar	46
Info om NFKK och redaktionen.	47

Omslagsbild: Hvem vinder formelkapløbet om GFR? Se artiklen s. 20.

Antibiotikaresistens – Något för oss inom klinisk kemi att bry oss om?

Anders Larsson



Det börjar nu närma sig 100-års jubileet sedan Fleming upptäckte penicillinet vilket skedde 1921. Det behövdes dock ytterligare 20 år och ett världskrig innan det började användas på männi-skor. I och med att antibiotika-eran inled- des kunde vi behandla ett stort

antal bakterieinfektioner som tidigare haft dödlig utgång. Upptäckten av antibiotika anses vara en av sjukvårdens största upptäckter. Problemet är att med tiden har många bakterier utvecklat resistens, mot- ståndskraft mot antibiotika.

I dag pratar man om antibiotikaresistens som ett av de största hoten mot vår hälsa. Hittills har det enligt min uppfattning varit ”mera prat och mindre verkstad”. Häromdagen hörde jag en av partiledarna säga att hon ville ha en internationell kriskommission som ska ta fram kostnaden för antibiotikaresistensen. Ett par dagar innan ville man förhindra att privat- personer köper antibiotika från utlandet via Internet. Inget av detta kommer väl ha någon dramatisk effekt på antibiotikaanvändningen.

Förr eller senare kommer man att gå från att till- sätta kommissioner till att verkligen försöka minska antibiotikaanvändningen. När det inträffar kommer det sannolikt ha en stor påverkan inte bara på human- sjukvården utan även på djur och växtområdena. Alla tre dessa områden konsumerar antibiotika, fungici- der och antivirala medel i stor omfattning.

Vi kan nog räkna med att man kommer att sträva mot rationell antibiotikaanvändning, vilket inne- bär att de bara ges när det verkligen behövs och att man använder lämplig typ av antibiotika i korrekt dosering.

När vi kommit så här långt i utvecklingen så kan det mycket väl få återverkningar på vår laboratorie- verksamhet. Vi i Norden har en tradition att använda CRP för att skilja mellan infektioner orsakade av bakterier eller virus. För ett tiotal år sedan var jag i England och besökte några husläkare. De kände knappt till begreppet CRP och det var definitivt inget

som de själva beställde. När vi diskuterade CRP så konstaterade de att en antibiotikakur kostade mycket mindre än ett CRP test, så varför då använda CRP som bara höjde kostnaderna. Det gick också fortare att lämna ut ett förtryckt antibiotikarecept än att beställa en analys av CRP och patienten var nöjd då den fick sitt recept. England har också betydligt mer antibiotikaresistens än vi har i Norden.

Med ökande antibiotikaresistens så kommer det sannolikt politiska krav på en minskning av över- behandling med antibiotika vilket i sin tur kommer leda till en ökad användning av laboratorietester för att skilja mellan virus och bakterier. Jag tror därför att den engelske husläkaren kommer att vänja sig vid att använda CRP på samma sätt som husläkaren i Norden redan gjort. Det är inte orimligt att vi också får en ytterligare ökning av antalet CRP-analyser även om ökningen inte kommer bli lika dramatisk som i Eng- land. Med ökade krav på att säkert skilja mellan virus och bakterier kan jag också tänka mig att man börjar diskutera om CRP är rätt markör för infektionsdiag- nostik. Teoretiskt borde markörer för aktivering av neutrofila blodkroppar vara bättre på att skilja mellan virus och bakterier. Kanske vi om 10 år kommer att ha ersatt en betydande del av CRP-analyserna med markörer som t.ex. calprotectin, HNL/NGAL eller någon annan markör för aktivering av neutrofiler. För närvarande saknar vi kunskap om vilka markörer som är mest lämpade för att motverka utvecklingen av anti- biotikaresistens, men de nya kraven kommer säkert driva på en ökad användning av infektionsmarkörer.

Kravet på korrekt dosering kommer sannolikt också att leda till att antalet koncentrationsbestäm- ningar av antibiotika kommer att öka. Vi kommer sannolikt också att analysera fler olika antibiotika än de som vi idag bestämmer.

Sammantaget så är min bedömning att antibiotika- resistensen kommer att leda till en ökad analysverk- samhet på våra laboratorier och min blir:

Antibiotikaresistens – något för oss inom klinisk kemi!

Vitamin D deficiency affects over
1 billion people worldwide

On a brighter note, Acusera quality control sera helps
ensure reliable test results and accurate diagnosis!

As Vitamin D testing continues to rise, the requirement for high quality IQC sera has never been more apparent. At Randox we have a wide range of QC solutions to meet the needs of every laboratory.

Our **Immunoassay Premium Plus Control** combines over 54 analytes including **Vitamin D, Tumour Markers, Therapeutic Drugs and Hormones**, offering extensive consolidation while ensuring accurate test results and ultimately cost savings.



- 100% human serum
- Instrument specific target values
- Clinically relevant concentrations
- Extended shelf life and working stability
- Manage and interpret QC data online with Acusera 24•7



Randox Laboratories Ltd.

marketing@randox.com

www.randoxqc.com



RANDOX
QUALITY CONTROL

Complete QC Solutions for Results you can Trust

Ordförandespalt

Ingunn Þorsteinsdóttir



I Norden har Nordmännen varit överlägset duktigast på att registrera klinisk biokemisk historia för eftervärlden. Förutom den norska historien har även den gemensamma nordiska också kommit fint med. I detta nummer av KBN skriver Elvar Theodorsson en

recension av en ny bok där det handlar om norsk medicinsk biokjemis senare tids historia "Fra klinisk kjemi til medicinsk biokjemi. NSMBs historie fra 1984 til 2014". Det har alltid varit viktigt att värna om historien, men sannolikt ännu viktigare nu när alla våra bilder och information förvaras elektronisk och flyktigt i datorer och telefoner. Återstår att se i vilken grad dessa lagringsformer står sig jämfört med t.ex. kalvskinn och arkivbeständigt papper vi tidigare använt. Jag gratulerar Norsk Forening for Medisinsk Biokjemi för denna bok.

I detta nummer av KBN presenterar Nete Hornung en gemensam nordisk kurs för yngre läkare under utbildning i klinisk kemi. Nordisk förening för klinisk kemi stödjer och organiserar kursen. Kursen blir i Köpenhamn 1 - 3 september 2015. Preliminär titel är:

"The professional role of a clinical biochemist/laboratory doctor - Good examples of roles in clinical biochemistry"

Huvudämnesområden på kursen blir: kommunikation, molekylär biologi, hematologi och kvalitetssäkring. Målsättningen är att engagera de bästa lärarna/föreläsarna i Norden inom dessa områden att förmedla sina kunskaper. Närmare information om kursen kommer i början av 2015. Yngre kollegor, notera gärna dessa datum i er almanacka/tidsplanering.

Ny ordförande för NFKK från september 2014 blir Yngve Thomas Blikrud. Yngve Thomas Blikrud jobbar som överlege på Avdeling for medisinsk biokjemi, Rikshospitalet, Oslo Universitetsykehus. Han är speciellt intresserad av og involverad i utredning og oppfølging av metaboliska sjukdomar. Han försvarade i 2012 en avhandling om genetisk instabilitet vid medfödd tyrosinemi, och har verkat som ordförande i Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi sedan 2013. Jag önskar honom lycka och framgång som NFKK:s ordförande.



Urskog. Foto: Henrik Alfthan.



Name: Aziza F.

Job: Medical Technical Assistant

Mission: Tracker

Name: Sarah J.

Job: Lab Physician

Mission: Detective

Name: XN-3000 DI

Job: Efficient Analysis

Mission: Pathfinder



XN
XN

XN-SERIEN 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

>> Vi är på CPH LabMed i Köpenhamn 7–9 oktober och på Lab14 i Lilleström 28–30 oktober.
Besök oss i monter nummer 31A på CPH LabMed och i monter nummer Bo4-16 på Lab14.

GIVING EVERYTHING. EVERY DAY.

www.sysmex.se/xn

The first Nordic course in specialist training

Nete Hornung



A common Nordic course in specialist training in clinical biochemistry will take place in Copenhagen 2015 from September 1st to September 3rd!

The board of NFKK decided in 2011 to support and chair the establishment of a common Nordic course as a strategic field of action. Representatives from the four countries Finland, Norway, Sweden and Denmark were appointed to participate in organizing the course and to ensure that it will fulfill national requirements for specialist training courses. The four representatives are Kristina Hotakainen (F), Kristin Lilleholt (N), Mattias Aldrimer (S), Holger Jon Møller (D), and Nete Hornung representing NFKK in the process. The group has met twice and discussed the contents of the course and the frame and structure have now been settled. The preliminary title of the course is:

The professional role of a clinical biochemist/laboratory doctor - Good examples of roles in clinical biochemistry

The four participants each have their responsibility for organizing part of the professional contents of the course. The major headlines are:

- Communication (dialogue, presentational skills, leadership, management and...)
- Molecular biology (the methodology - today and in the future, deep sequencing and...)
- Hematology (leukemia research, flowcytometry and...)
- Quality assurance (statistics, goldmining, epidemiology and...)

The intention is to engage the best lecturers from each country in each field. The lecturers will all be asked first to introduce themselves and to explain how and why they ended up in clinical biochemistry and in their specific professional field.

Hopefully, the course will provide the participants with an understanding of how a professional role may be achieved and the significance of role models in clinical biochemistry/laboratory medicine. A more detailed programme will be presented in the beginning of 2015 but save the dates if you are in specialist training in clinical biochemistry!



Röda vinbär (*Ribes rubrum*). Foto: Henrik Alfthan.

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™ Calprotectin

COMPLETELY AUTOMATED

EliA™
Excellence in Autoimmunity

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

Statinbehandling og risiko for udvikling af diabetes mellitus

Marianne Benn

Klinisk Biokemisk Afdeling, Gentofte Hospital, Danmark.

marianne.benn@regionh.dk

Lavdensitets (LDL)-kolesterol er en direkte årsag til åreforkalkning og kardiovaskulær sygdom. Der er solid evidens for, at kolesterolsænkende statiner effektivt reducerer både plasma LDL-kolesterol og risikoen for kardiovaskulær sygdom. Hvad der er knap så sikkert er, om behandling med statiner også medfører en øget risiko for nyudvikling af diabetes mellitus.

Statiner hæmmer selektivt det hastighedsbegrænsende enzym hydroxymethylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA)-reduktase i kolesterolsyntesen, hvorved mængden af nydannet kolesterol falder. Samtidig øges antallet af LDL-receptorer i leveren, hastigheden hvormed kolesterol fjernes fra blodet stiger og kolesterol koncentrationen i blodet sænkes.

Som de fleste medikamenter har statiner både positive og negative virkninger, og da behandlingen er livslang, er det vigtigt, at der for den enkelte patient er et acceptabelt "trade-off" mellem forventet reduktion i risiko for kardiovaskulær sygdom/død og risiko for negative virkninger.

Efter gældende retningslinjer fra European Society of Cardiology¹ bør patientgrupperne angivet i Table 1 screenes med lipidprofil, og der er indikation for behandling med statin 1) hos patienter med klinisk kardiovaskulær sygdom, 2) personer med type 2 diabetes mellitus eller type 1 diabetes mellitus med mikroalbuminuri, 3) personer med flere individuelle risikofaktorer og en samlet meget høj risiko for kardiovaskulær sygdom og 4) patienter med kronisk nyresygdom. Det er rekommanderet at vurdere patientens 10-års risiko for kardiovaskulær sygdom for eksempel ved brug af det europæiske SCORE system (<http://www.escardio.org/communities/EACPR/Documents/score-charts.pdf>). En lipidprofils udseende kan variere, men bør som et minimum indeholde lipiderne angivet i Tabel 2. American College of Cardiology og American Heart Association² har i efteråret 2013 udgivet en anbefaling for udvælgelse af personer til statinbehandling, hvor sandsynligheden for en reduktion i kardiovaskulær

Table 1. Sygdomme og tilstande hvor udredning med lipidprofil er indiceret¹⁸.

Sygdom / tilstand
Type 2 diabetes mellitus
Kendt kardiovaskulær sygdom
Hypertension
Rygere
Body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ eller taljeomfang $> 94 \text{ cm}$ for mænd og $> 80 \text{ cm}$ for kvinder
Familiehistorie med tidlig kardiovaskulær sygdom
Kronisk inflammatorisk sygdom
Kronisk nyresygdom
Familiehistorie med familiær dyslipidæmi

Tabel 2. Analyser der er rekommanderet ved screening for kardiovaskulær risiko¹⁸.

Analyse	Formål
Plasma total-kolesterol	Anvendes til at vurdere den totale kardiovaskulære risiko ved hjælp af SCORE systemet
Plasma LDL-kolesterol	Anvendes som den primære lipidanalyse til screening, risiko estimering og behandlingsmonitorering
Plasma triglycerider	Bidraget med information om kardiovaskulær risiko og risikoestimering
Plasma HDL-kolesterol	Er en risikofaktor der anvendes til risikoestimering

LDL=low density lipoprotein; HDL=high density lipoprotein.

Tabel 3. Behandlingsmål¹⁸.

Risiko for kardiovaskulær sygdom	Behandlingsmål
Meget høj risiko	LDL-kolesterol<1,8 mmol/L eller en mere end 50% reduktion i LDL-kolesterol i forhold til baseline LDL-kolesterol
Høj risiko	LDL-kolesterol<2,5 mmol/L
Moderat risiko	LDL-kolesterol<3 mmol/L

risiko overstiger risikoen for negative virkninger. Denne anbefaling er (endnu) ikke implementeret i Europa. Anbefalingen identificerer fire grupper hvor der anbefales behandling: 1) personer med klinisk kardiovaskulær sygdom, 2) personer med plasma LDL-kolesterol $\geq 4,9$ mmol/L, 3) personer mellem 40-75 år uden klinisk kardiovaskulær sygdom, men med diabetes mellitus og med et LDL-kolesterol mellem 1,8 og 4,9 mmol/L, 4) personer uden klinisk kardiovaskulær sygdom eller diabetes mellitus med et LDL-kolesterol mellem 1,8 og 4,9 mmol/L og en estimeret 10-års risiko for kardiovaskulær sygdom $\geq 7,5$ %. Anvendelsen af statinbehandling til primær forebyggelse hos personer, der ikke har diabetes mellitus eller kronisk nyresygdom, og som har en estimeret 10-års risiko for kardiovaskulær sygdom under 20 %, svarende til personer i gruppe 4), er på grund af nyere data om statiners mulige negative virkninger omdiskuteret³⁻⁵.

Da statinbehandling er livslang, er det vigtigt at indikationen for behandling er korrekt, og at behandlingsmål holdes (se Tabel 3). Måling af plasma LDL-kolesterol koncentrationen er central for indikationen for statinbehandling og til monitorering af opnåelse af behandlingsmål. Dette stiller krav til laboratorierne, hvor det er ønskeligt at analysere

for total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider udføres både korrekt og præcist. Samtidig er den biologiske variation på blodlipiderne relativ høj, og indikationen for statinbehandling bør først stilles efter to målinger.

Der er i randomiserede kliniske interventionsstudier solid evidens for, at statiner reducerer risikoen for kardiovaskulær sygdom. Hovedparten af disse studier har undersøgt effekten af statiner hos personer med klinisk kardiovaskulær sygdom, altså svarende til hverdagens sekundære forebyggelse, og hos personer med 10-års kardiovaskulær risiko over 20-25 %. En meta-analyse af 26 randomiserede kliniske interventionsstudier med 170.000 deltagere fandt hos statinbehandlede en 10 % (95 % konfidensinterval: 7-16 %) reduktion i mortalitet af alle årsager, 20 % (13-26 %) reduktion i død af kardiovaskulær sygdom og 26 % (15-35 %) reduktion i risiko for akut koronart syndrom ved en 1 mmol/L reduktion i LDL-kolesterol⁶. En meta-analyse af 14 randomiserede kliniske interventionsstudier med 18.686 personer med diabetes mellitus fandt lignende risikoreduktioner⁷. Generelt er den observerede risikoreduktion proportional med reduktionen i plasma LDL-kolesterol⁸, og i ovennævnte meta-analyse blev der ikke fundet noget nedre LDL-kolesterolgrænse for behandlingseffekt⁶.

En standarddagsdosis statin reducerer i gennemsnit LDL-kolesterol med ca. 40 % eller ca. 1,5 mmol/L⁸. Statinbehandling reducerer risikoen for kardiovaskulær sygdom allerede inden for det første behandlingsår, og effekten øges over tid.

Statinbehandling af personer med lav risiko for kardiovaskulær sygdom er omdiskuteret. En meta-analyse af 27 randomiserede kliniske interventionsstudier med 174.149 personer med lav kardiovaskulær risiko fandt en risikoreduktion på 15 % (5-23 %) hos

personer med en 5-års risiko for kardiovaskulær sygdom på mindre end 10 %⁹. Meta-analysen inkluderede studier af patienter med relativ lav risiko for kardiovaskulær sygdom, men en *á priori* sandsynlighed for kardiovaskulær sygdom der er højere end hos personer i den almindelige befolkning. Det har derfor vakt opsigt, at data er inkluderet i en foreløbig britisk national guideline om statin til primær prævention i den almindelige befolkning, hvor *á priori* risikoen for kardiovaskulær sygdom formentlig er lavere end i studiepopulationen¹⁰.

De hyppigst rapporterede negative virkning ved statinbehandling er myopati, hyppigst med muskelsmerter og sjældent som rhabdomyolyse, og forhøjede leverenzymer. Tidlige data om negative virkninger stammer fra randomiserede kliniske interventionsstudier, hvor patienterne har været selekterede og ofte gennemgået en "run-in" fase med undersøgelse af deres tolerance for statin. Studierne har derfor nok underestimeret omfanget af negative virkninger. Nyere studier af statinbehandlede personer fra den almindelige befolkning har givet mistanke om, at statiner også kan forårsage nedsat kognitiv funktion og diabetes mellitus^{3, 11-13}. Data for forekomsten af nedsat kognitiv funktion er dårlige, og de symptomer der beskrives er ukarakteristiske (glemsomhed, "fuzzy" tænkning og konfusion)¹². Data for risikoen for nyudviklet diabetes mellitus er mere valide.

To meta-analyser med *post-hoc* analyse af 13 randomiserede kliniske interventionsstudier med 91.140 deltagere har vist en 9 % (2-17 %) øget risiko for nyudvikling af diabetes mellitus blandt statinbehandlede versus placebobehandlede¹⁴ og 5 studier med 32.752 deltagere en 12 % (4-22 %) højere risiko blandt personer i intensiv versus moderat statinbehandling¹⁵. Disse data stammer fra meta-analyser, hvor det ikke var det primære formål at undersøge risiko for diabetes mellitus, og hvor diagnosen nyudviklet diabetes mellitus er stillet retrospektivt i forbindelse med meta-analysen. Omsættes ovenstående risikoeestimater til absolutte tal, finder man, at statinbehandling af 255 patienter i fire år forebygger 5,4 tilfælde af akut koronart syndrom og kardiovaskulær død, men resulterer i et tilfælde af nyudviklet diabetes mellitus¹⁵. Desværre skeler meta-analyserne ikke til om statinbehandlingen anvendes til primær eller sekundær forebyggelse, og gevinsten ved statinbehandling underestimeres derfor.



Vinterskivling (*Flammulina velutipes*). Foto: Henrik Alfthan.

Mekanismerne bag den øgede risiko for udvikling af diabetes mellitus under statinbehandling er ikke klarlagt, men flere mekanismer er foreslået^{12, 16}. Samtidig har øget risiko for diabetes mellitus også været associeret med brug af andre medikamenter, der anvendes hos patienter med kardiovaskulær sygdom (thiazid diuretika, β -blokkere, glukokortikoider, niacin, og protease inhibitorer) og den samlede risiko for medikament-betinget diabetes mellitus kan være høj hos disse patienter. Uanset mekanismerne dækker dysglykæmi et kontinuum af glukosekoncentrationer, hvor risikoen for at få diabetes mellitus under statinbehandling er størst, hvis glukosekoncentrationen i forvejen ligger i den høje ende af normalområdet nær den diagnostiske tærskel for diabetes mellitus. I en retrospektiv analyse af data fra et randomiseret klinisk interventionsstudie JUPITER studiet med 17.603 deltagere med lav *à priori* risiko for kardiovaskulær sygdom, fandt man en 28 % (7-54 %) øget risiko for diabetes mellitus hos personer med en eller flere af følgende fire diabetes risikofaktorer 1) metabolisk syndrom, 2) nedsat glukose tolerance, 3) body mass index ≥ 30 kg/m², eller 4) et hæmoglobin A_{1C} >6 %, men ingen øget risiko for diabetes mellitus hos statinbehandlede personer uden diabetes risikofaktorer¹⁷. I absolutte tal svarede dette til 134 forebyggede tilfælde af kardiovaskulær sygdom eller død på bekostning af 54 nye tilfælde af diabetes hos personer med en eller flere diabetes mellitus risikofaktorer, mod 86 forebyggede tilfælde af kardiovaskulær sygdom eller død og ingen tilfælde af diabetes mellitus hos personer uden diabetes risikofaktorer.

Med vores omfattende evidens for en effektiv reduktion af risiko for kardiovaskulær sygdom og en begrænset evidens for øget risiko for nyudvikling af diabetes mellitus som følge af statinbehandling, bør vi fastholde de eksisterende retningslinjer. Vi bør være omhyggelige med at identificere personer, hvor indikationen og evidensen for statinbehandling er sikker. Den største gevinst ved behandling ses blandt personer med høj kardiovaskulær risiko. Vi bør screene for diabetes mellitus før behandling og for eksempel årligt hos patienter med risikofaktorer for diabetes mellitus. Den øgede risiko for diabetes er observeret hos personer, der i forvejen har risikofaktorer for diabetes mellitus, og vi bør derfor opfordre patienterne til aktivt selv at reducere deres risiko for diabetes mellitus gennem eventuelt vægttab, valg af »grøn« kost og højt fysisk aktivitetsniveau.

Referencer

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
3. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:526-34.
4. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ* 2013;347:f6123.
5. Sarah Boseley. Professor who sparked statins row says government should intervene. Prof Sir Rory Collins says he has little confidence in British Medical Journal's inquiry into papers on side-effects of drugs. *The Guardian*. 13-6-2014.
6. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
7. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
8. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.

9. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE guideline draft for consultation. National Institute for Health and Care Excellence . 12-4-2014.
11. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013;166:597-603.
12. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol* 2013;29:1553-68.
13. Zhang H, Plutzky J, Turchin A. (Mis)interpreting studies on the adverse effects of statins. *BMJ* 2014;348:g3652.
14. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
15. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
16. Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol* 2011;26:342-7.
17. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565-71.
18. Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2011;64:1168.



Morgondis. Foto: Henrik Alfthan.

Specialty Automated Menu

Autoimmune

ANA Screen
ENA Screen
dsDNA IgG
SS-A/Ro
SS-B/La
Sm
U1-snRNP
Scl-70
Jo-1
Cenromere B
CCP
Deamidated Gliadin IgA
Deamidated Gliadin IgG
t-TG IgA
t-TG IgG
Cardiolipin IgG
Cardiolipin IgM
 β 2-Glycoprotein I IgG
 β 2-Glycoprotein I IgM
MPO
PR3
GBM

Hypertension

Aldosterone

Renin

Immunodiagnostic Systems Nordi a/s (IDS Nordic)
International House, Center Boulevard 5, 2300 København S, DK
Tel: + 45 44 84 0091 E-mail: info.nordic@idsplc.com
Homepage: www.idsplc.com

* Under Development.

+ Ostase is a registered trademark
of Hybritech Incorporated,
a subsidiary of Beckman Coulter, Inc.

Calciotropic Hormones

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

Bone Turnover

Intact PINP
N-MID[®] Osteocalcin
Ostase[®] BAP
CTX-I (CrossLaps[®])
TRAcP 5b[®] (BoneTRAP[®])

Growth Disorders

hGH
IGF-I
IGFBP-3



Ökade plasmaglukoshalter efter ändring av rekommenderat provrör från NaF till citrat

Peter Ridefelt

Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

E-postadress: peter.ridefelt@akademiska.se



Inledning

Mätningar av glukos är en av de största utmaningarna inom klinisk kemi. Efter venprovtagning sjunker glukoshalten i helblod på grund av ex vivo glykolys. Provrör med natriumfluorid (NaF) motverkar denna nedbrytning, men effekten är otillräcklig eftersom NaF inte börjar hämma glykolysen förrän 60-120 minuter efter provtagningen (1-4).

Provrör med kombinationen av citrat, NaF och EDTA var ursprungligen en japansk idé, och bygger på att citrat med lågt pH förorsakar en mycket snabb hämning av cellernas glykolys (1). Rören har främst utvärderats i studier på ett antingen ett litet antal patienter eller friska frivilliga (1,2,5). Sådana stabilitetsstudier har som regel visat att plasmaglukoskoncentrationen blir 0,20-0,50 mmol/L högre under de första 60 till 120 minuterna, om citratbuffert sätts till rören (1-3,5). Enskilda patienter kan visa ännu större skillnader på grund av omgivningens temperatur, hög halt blodceller eller tidpunkten för fördröjd centrifugering (6).

I gemensamma riktlinjer för diagnos och behandling av diabetes från American Diabetes Association (ADA) och American Association for Clinical Chemistry (AACC) rekommenderas användning av provrör som innehåller en snabb och effektiv glykolyshämmare, exempelvis citratbuffert, om plasma inte kan skiljas från cellerna inom 30 minuter (7). Riktlinjerna föreslår också att man undviker rör som enbart har NaF som glykolysinhibitor. Dessa rör kom tidigt i bruk i delar av de nordiska länderna, framförallt Finland (8), men globalt har spridningen varit långsam, och rören har främst använts i Skandinavien och några andra europeiska länder (5). Sista åren har dock debattartiklar publicerats i tidskrifter

inom både diabetes och klinisk kemi där citratrörens fördelar framförs (6,9,10-11).

I Sverige har rörförändringar gått bit för bit. Några län var tidigt ute med ett byte. Uppsala län och några av grannlänerna i Mellansverige bytte 2010 efter en gemensam rörupphandling. För att utvärdera om rörbytet fick någon effekt på uppmätta glukoshalter har vi i Uppsala samt kollegor i Falun gjorde retrospektiva utökningar och plockat fram rådata från våra laboratedatasystem (12,13).

Metoder

Rekommenderat vakuumrör för glukosmätningar ändrades 23 nov, 2010 från NaF rör (Hettich Vacuette) till Terumo Venosafe Glycemi[®] med NaF, citratbuffert och EDTA som tillsatser. Samtliga plasmaglukosbestämningar som utfördes vid Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Sverige under en period på cirka tre år före och efter ändringen (1 jan, 2008 - 16 nov, 2013; n = 460 751) extraherades ur Flexlab. Efter ändringen av rekommendationen accepteras fortfarande de gamla NaF-rör. Således kan man gissa att den faktiska förändringen långsamt slog igenom under det närmaste året efter att laboriet ändrat sina rekommendationer, varför första året efter ändringen är exkluderat i statistiken i tabell 1. Glukos analyserades under hela perioden på Abbott Architect med Abbotts hexokinas-reagens.

Glukoshalterna klassificerades som låga, normala (4,1-6,1 mmol/L), nedsatt fasteglukos enligt WHO:s definition (6,1-6,9 mmol/L), eller höga med hjälp av medicinska beslutsgränsen för diabetes för fastande plasmaglukos $\geq 7,0$ mmol/L (14,15).

Resultat

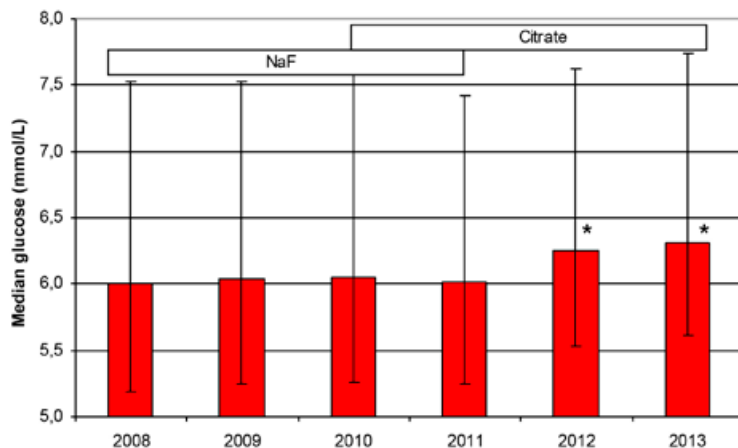
Medianvärden för plasmaglukosmätningarna ökade från 6,03 före till 6,28 mmol/L efter rörförändringen. Medianvärden som beräknas för varje kalenderår

Tabell 1. Klassifiering av glukosresultat före och efter provrörsbyte.

	Före (n = 194 675)	Efter (n = 184 295)	
Lågt <4,1 mmol/L	3 921 2.01%	1 835 1.00%	p<0.01
Normalt 4,1-6,0 mmol/L	97 123 49.9%	80 431 43.6%	p<0.01
Nedsatt fastglukos 6,1-6,9 mmol/L	30 782 15.8%	37 781 20.5%	p<0.01
Diabetes ≥7,0 mmol/L	62 849 32.3%	64 248 34.9%	p<0.01

Andelar före och efter rörbyte jämfördes med z test

Figur 1. Effekt av provrörsändring på P-glukos. Medianvärden samt 25:e och 75:e percentiler för respektive år, staplar indikerar vilken typ av rör som användes.



ANOVA, * $p < 0,001$ för kalenderår i jämförelse med 2008.

visar en signifikant ökning efter bytet (figur 1). Ser man på en selekterad patientkategori där HbA1c beställts samtidigt med P-glukos var ökningen 0,65 mmol/L för glukos, medan HbA1c-värdena var likvärdiga.

Andelen glukosbestämningar över den medicinska beslutsgränsen för diabetes ökade från 32,3 till 34,9% efter förändringen (tabell 1). Även andelen värden i området för WHO: s definition av nedsatt fastglukos (6,1-6,9 mmol/L) ökade från 15,8 till 20,5%. Lägger man ihop dessa två grupper som kliniskt bör kräva någon form av uppföljning om glukos begärdes för diagnostiska ändamål, så ökar andelen betydelsefulla värden ur ett diabetesperspektiv från 48,1 till 55,4%.

Analogt sjönk andelen mätningar i det hypoglykemiska område, <4,1 mmol/L, från 2,0 till 1,0 % efter rörförändringen.

Diskussion

Förändringen från NaF till citratrör ledde till högre glukosvärden, och därmed fler glukosbestämningar över beslutsgränserna för nedsatt glukostolerans respektive diabetes. Medianglukosvärden ökade med 0,25 mmol/L och 55 i stället för 48% av mätningarna gav ett glukosvärde i intervallet för nedsatt fastglukos eller över diabetesgränsen. Ett likartat resultat erhöles av kollegerna i Falun där en ökning av medianvärdet för plasmaglukos på 0,71 mmol/L noterades

(13). En skillnad i upplägget på de två studierna vara att Faluns data kom från fastande patienter.

Databasutsökningen visar förstås inte vilken indikation som funnits i det enskilda fallet för att mäta glukos. Likväl indikerar våra data en förskjutning i glukosnivåerna som kan medföra en tidigare diagnos hos patienter med diabetes typ 2, och en potentiell påverkan på det långsiktiga utfallet av behandlingen av patientens diabetes. Förekomsten av diabetesspecifika komplikationer har använts för att ge grund för diagnostiska cut-points för diabetes, särskilt med hjälp av data från epidemiologiska studier som har undersökt både prevalens och incidens av retinopati vid en rad plasmaglukosnivåer (WHO). Som regel har därför dessa studier ingen information om preanalytiska uppgifter, till exempel typ av provsrör, eller hur lång tid som förflöt mellan provtagning och separation av plasma från celler. Undantaget är HAPO-studien på graviditetsdiabetes där rören omedelbart placerades på is efter provtagningen (16). Citratrör är ett attraktivt alternativ till förvaring på is när

mätningar med hög precision krävs. De utmanande preanalytiska kraven för glukos är även ett problem i epidemiologiska studier eller undersökningar under fältförhållanden (17), där citratrör kan erbjuda ett attraktivt alternativ.

Borde de nuvarande gränserna för ses nedsatt fasteglukos respektive diabetes justeras när användningen av citratrör ökar? Kanske innebär ändringen att vissa individer, särskilt patienter med typ 2-diabetes, får chansen att identifieras i ett tidigare skede – och därmed får större chans att med livsstilsändringar och vikttnedgång bromsa eller undvika en annalkande diabetes. På så sätt kan röryttet ge upphov till samma kliniska effekt som man får om man arbetar enligt ADAs lägre gränsvärde för nedsatt fasteglukos redan vid 5,6 mmol/L (18). De inlägg som varit senaste året i vetenskapliga tidskrifter har betonat behovet av att diskutera en förändring av rekommendationer för insamlingsrören, och att ompröva de nuvarande medicinska beslutsgränser för diabetes som är baserade på studier med suboptimala provtagningsförhållanden (6,9,10). I



Hundfloka (*Anthriscus sylvestris*). Foto: Henrik Alfthan.

alla händelser behövs mer forskning på området, och som ofta behövs att klinisk kemi är involverat i kommande studier för att de preanalytiska aspekterna ska tas om hand på ett adekvat sätt.

Slutsatser

Denna databassökning av plasmaglukosbestämningar på oselektade patienter i rutinsjukvård visar att byte från NaF till citrat-vakuumsrör för glukosmätningar ger högre glukosvärden samt betydligt fler glukossvar i området för nedsatt fasteglukos respektive över beslutsgränsen för diabetes.

Referenser

1. Uchida K, Matusz R, Toyoda E, Okuda S, Tomita S. A new method of inhibiting glycolysis in blood samples. *Clin Chim Acta* 1988;172:101-8.
2. Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. *Clin Chem* 1989;35:315-7.
3. Mikesch LM, Bruns DE. Stabilization of glucose in blood specimens: mechanism of delay in fluoride inhibition of glycolysis. *Clin Chem* 2008;54:930-2.
4. Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, Theriault JL, Andrin RD, Sanfilippo ML, et al. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. *Clin Chem* 2009;55:1019-21.
5. del Pino IG, Constanso I, Mourin LV, Safont CB, Vazquez PR. Citric/citrate buffer: an effective antiglycolytic agent. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1943-9.
6. Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples: why it matters. *Clin Chem* 2009;55:850-2.
7. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al; National Academy of Clinical Biochemistry; Evidence-Based Laboratory Medicine Committee of the American Association for Clinical Chemistry. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:e61-99.
8. Mäkinen K. Experiences of new glycolysis inhibitors in blood plasma determination. *Klin Lab* 1992;4:85-8.
9. Peake MJ, Bruns DE, Sacks DB, Horvath AR. It's time for a better blood collection tube to improve the reliability of glucose results. *Diabetes Care* 2013;36:e2.
10. Gambino R, Bruns DE. Stabilization of glucose in blood samples: out with the old, in with the new. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1883-5.
11. Sacks DB. Diagnosis of gestational diabetes mellitus: it is time for international consensus. *Clin Chem* 2014;60:141-143.
12. Ridefelt P, Åkerfeldt T, Helmersson-Karlqvist J. Increased plasma glucose levels after change of recommendation from NaF to citrate blood collection tubes. *Clin Biochem* 2014;47:625-8.
13. Norman M, Jones I. The shift from fluoride/oxalate to acid citrate/fluoride blood collection tubes for glucose testing - the impact upon patient results. *Clin Biochem* 2014;47:683-5.
14. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO; 2006.
15. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011;57:e1-e47.
16. Metzger BE, Persson B, Lowe LP, Dyer AR, Cruickshank JK, Deerochanawong C, et al; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. *Pediatrics*. 2010;126:e1545-52.
17. Fernandez L, Jee P, Klein MJ, Fischer P, Perkins SL, Brooks SP. A comparison of glucose concentration in paired specimens collected in serum separator and fluoride/potassium oxalate blood collection tubes under survey 'field' conditions. *Clin Biochem* 2013;46:285-8.
18. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:S62-9.

Med dagens kreatininmetoder ger den reviderade Lund-Malmöformeln säkrare GFR-skattningar än MDRD och CKD-EPI

Ulf Nyman¹, Anders Grubb², Anders Larsson³, Lars-Olof Hansson³, Mats Flodin³, Gunnar Nordin⁴, Gunnar Sterner⁵, Veronica Lindström², Jonas Björk^{6,7}

¹Institutionen för kliniska vetenskaper i Malmö, Medicinska fakulteten, Lunds Universitet, Lund, Sverige. ²Avdelningen för Klinisk kemi, Skånes Universitetssjukhus, Lund, Sverige.

³Institutionen för Medicinska Vetenskaper, Avdelningen för Klinisk kemi och Farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala Universitet, Uppsala, Sverige. ⁴Equalis, Box 977, Uppsala, Sverige. ⁵Njurkliniken, Skånes Universitetssjukhus, Malmö, Sverige. ⁶FoU Centrum Skåne, Skånes Universitetssjukhus, Lund, Sverige. ⁷Avdelningen för Arbets- och Miljömedicin, Lunds Universitet, Lund, Sverige.

ulf.nyman@bredband.net



Ulf Nyman

Jonas Björk

Sammanfattning

Den reviderade Lund-Malmöformeln (LM-Reviderad) baserad på IDMS-spårbara kreatininanalyser för skattning av GFR jämfördes med de nordamerikanska formlerna MDRD och CKD-EPI i en stor svensk vuxenpopulation omfattande 3495 GFR-mätningar med iohexol (mGFR) som referensmetod under 2008-2010.

Den övergripande noggrannheten (accuracy) var högst för LM-Reviderad med P_{30} på 84 %, åtta procentenheter högre än för MDRD och CKD-EPI. Prestanda för LM-reviderad var också stabilare vad gäller bias och noggrannhet i olika mGFR-, ålders- och BMI-intervall. MDRD och CKD-EPI hade sämre noggrannhet jämfört med LM-Reviderad i samtliga mGFR-intervall med undantag för CKD-EPI vid $mGFR \geq 90$ mL/min/1,73 m². Noggrannheten för både MDRD och CKD-EPI var otillräcklig ($P_{30} < 75$ %) för $mGFR < 30$

mL/min/1,73 m² liksom för CKD-EPI hos unga individer, för MDRD hos äldre och för både MDRD och CKD-EPI hos män med BMI ≥ 35 kg/m². Hos individer med BMI < 20 kg/m² gav ingen av de utvärderade formlerna acceptabel noggrannhet utan bias. I denna patientgrupp förbättrade en Lund-Malmöformel som innehåller fettfri vikt (lean body mass) noggrannheten.

Med god spårbarhet till referensmetodvärde för kreatinin och med tanke på de likartade populationerna i de nordiska länderna är vår rekommendation att LM-Reviderad används istället för MDRD och CKD-EPI för skattning av GFR. För individer med BMI < 20 kg/m² rekommenderas i första hand LM-formeln med fettfri vikt.

Inledning

Sedan standardisering av kreatininmätningar i plasma/serum mot "isotope dilution mass spectrometry" (IDMS) började införas 2003 (1) har nya formler för skattning (estimering) av GFR (eGFR) utvecklats, som är baserade på IDMS-spårbara kreatininmetoder.

De nordamerikanska GFR-formlerna för vuxna individer, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (2) och CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology) (3), har fått stor internationell spridning. Formlernas prestanda kan dock skilja sig åt beroende av nationalitet/etnicitet (4-7). I Sverige har

de s.k. Lund-Malmöformlerna (LM) utvecklats baserade på IDMS-spårbara kreatininmetoder (8-10). I en första extern validering på ett svenskt material ifrån Örebro (11) av den mest spridda av LM-formlerna, LM-Reviderad, uppvisade denna formel bättre generell prestanda och stabilare resultat än MDRD och CKD-EPI i de flesta undergrupper baserade på GFR, ålder och BMI (body mass index).

Ett nytt svenskt material omfattande 3495 GFR-mätningar i Lund har tagits fram under 2008-2010, primärt för utveckling och validering av formler för skattning av GFR baserade på cystatin C-metoder kalibrerade mot den internationella kalibratoren ERM-DA471/IFCC (12). Detta stora material har också utnyttjats för fortsatt validering av de kreatininbaserade formlerna LM-Reviderad, MDRD och CKD-EPI (13).

När man väljer GFR-formel är det viktigt att den är anpassad till den kreatininmetod som laboratoriet använder sig av. Det går t.ex. inte att använda Cockcroft-Gaults formel från 1976 tillsammans med dagens kreatininmetoder, eftersom man i så fall kommer att överskatta GFR med omkring 20 % i genomsnitt, se

bilaga 5 i referens (14). Kreatininkalibreringen har successivt förbättrats i Sverige under senare år. Equalis (External Quality Assessment for Clinical Laboratory Investigations, www.equalis.se) har upprepade gånger sänt ut provmaterial med IDMS-bestämt kreatininvärde och efter år 2010 har medelvärdena för inrapporterade resultat börjar stämma väl överens med IDMS-värdena, se figur 1.5 i referens (14).

Det är i princip samma instrument och reagens som används i Norden, övriga Europa och USA även om marknadsandelen för respektive firma varierar mellan olika länder. Om Sverige tidigare har haft falskt för höga kreatininvärden så förefaller det mycket sannolikt att så också varit fallet i övriga länder. Övergången till IDMS-kalibrerade metoder innebar en kraftig förändring av kreatininvärdena vilket gör att man givetvis ej skall använda sig av GFR-formler som utvecklats baserade på icke IDMS-spårbara kreatininmetoder. LM-Reviderad utvecklades baserat på IDMS-spårbara kreatininanalyser från 2003 – 2004 (9). Den IDMS-kalibrerade MDRD-formeln publicerades 2006 och CKD-EPI publicerades 2009. Samtliga tre formler är



Trattkantareller (*Craterellus tubaeformis*). Foto: Henrik Alfthan.

alltså utvecklade innan Equalis började rapportera god överensstämmelse mellan kreatininvärdena i sina svenska utvärderingar. Man bör därför vara medveten om att formlerna kanske inte är helt anpassade till dagens kreatininmetoder.

Målet med denna studie var därför att utvärdera LM-Reviderad, MDRD och CKD-EPI baserat på kreatininanalyser som utförts efter 2010.

Material och metoder

Materialet omfattar 3495 undersökningar på vuxna patienter (≥ 18 år) som remitterats för plasmaclearance av iohexol som mått på GFR (mGFR) vid Skånes universitetssjukhus, Lund, mellan 2008 och 2010 (Lund Cystatin C standardiseringskohort) (12). Undersökningar utfördes på 2847 patienter, av vilka 500 patienter undersöktes mer än en gång. Vanliga orsaker för remittering till iohexolclearance var patienter med manifest eller misstänkt diabetesnephropati, interstitiell nefrit, glomerulonefrit, nefrotisk syndrom, hematuri, proteinuri, refluxnephropati, maligna plasmacellssjukdomer (t.ex. multipelt myelom och morbus Waldenström) vaskulit, inför ställningstagande till hemodialys, potentiell njurdonation, kontroll efter njurtransplantation, och bestämning av GFR inför behandling med läkemedel som utsöndras via njurarna. Patientkaraktäristika är sammanfattade i Tabell 1.

Studien har genomförts i överensstämmelse med de etiska principer för medicinsk forskning på människor som etablerats i Helsingforsdeklarationen 1975 och reviderats år 2000. Forskningsdatabasen som använts i studien har varit helt anonymiserad.

Plasmaclearance av iohexol som mått på GFR utfördes som enpunktsprov. För detaljerad beskrivning av metoden se referens (13). Vid samtliga undersökningar analyserades prover för plasmakreatinin samtidigt som ålder, kön, vikt och längd registrerades.

Kreatininanalyser

Frusna plasmaprover från Lund (från samma tillfälle som när iohexolclearance utfördes) har under perioden maj 2011 till mars 2012 analyserats för kreatinin vid Avdelningen för Klinisk kemi och Farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, med en enzymatisk kolorimetrisk metod (reagent 8L24-41, Architect Ci8200 analysator, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). Metoden är kalibrerad mot ett certifierat referensmaterial som är IDMS-spårbart (National Institute of Standards and Technology, SRM 967). Variationskoefficienten (CV) för kreatininmetoden var 1,2 % vid 92 $\mu\text{mol/L}$ och 0,9 % vid 346 $\mu\text{mol/L}$.

För 3259 prover fanns också kreatininanalyser i Lund att jämföra med, utförda i samband med mätning av iohexolclearance. Kreatininmetoden vid

Tabell 1. Patientkaraktäristika presenterade som medianvärden (2,5 och 97,5 percentiler) om inget annat anges.

Variabler	Alla (n=3495)	Kvinnor (n=1647)	Män (n=1848)
Ålder (år)	63 (21-86)	63 (24-86)	63 (19-86)
Kroppsvikt (kg)	77 (48-115)	68 (45-107)	83 (57-119)
Längd (cm)	170 (152-190)	164 (150-176)	176 (162-193)
Kroppsyta (m^2)	1,88 (1,47-2,34)	1,75 (1,41-2,15)	1,99 (1,64-2,39)
Body mass index (kg/m^2)	26 (18-39)	25 (18-40)	26 (19-37)
Plasmakreatinin (mmol/L)	102 (46-465)	80 (42-365)	123 (55-505)
Uppmätt GFR ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	52 (10-115)	59 (11-116)	46 (9-114)
Uppmätt GFR, antal (%)			
< 30 $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$	920 (26)	355 (22)	565 (31)
30-59 $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$	1077 (31)	480 (29)	597 (32)
60-89 $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$	987 (28)	533 (32)	454 (25)
$\geq 90 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$	511 (15)	279 (17)	232 (13)
Skattat GFR ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)			
LM-Reviderad	57 (11-110)	63 (12-111)	51 (10-110)
MDRD	57 (10-138)	64 (11-137)	53 (10-138)
CKD-EPI	60 (10-126)	68 (11-122)	54 (9-127)

Avdelningen för Klinisk kemi, Skånes Universitetssjukhus, Lund, är en enzymatisk kolorimetrisk metod (Hitachi Modular P analysator, Roches Cobas-system, CREP2 Cobas 501 2010-05 och V8/CREP2 Cobas 701 2011-01, V3, Roche Diagnostics, Mannheim, Tyskland). Även denna metod är kalibrerad mot det certifierade referensmaterialet SRM 967. Variationskoefficienten var 1,4-1,7 % vid kreatininhalter mellan 70 och 600 mmol/L.

Statistik

Alla statistiska beräkningar utfördes med SPSS 20.0.0 (IBM Corp., New York, U.S.) och Microsoft Excel. Kreatininanalyserna i Uppsala och Lund jämfördes med linjär regressionsanalys. De utvärderade GFR-formlerna, LM-Reviderad, MDRD och CKD-EPI, presenteras i Appendix och jämfördes avseende bias, precision och noggrannhet (accuracy) (15).

Bias definierades som medianen av de individuella

skillnaderna mellan eGFR och mGFR uttryckt i procent av mGFR [$100 \times (eGFR - mGFR) / mGFR$]. Bias $\geq 10 \%$ i absoluta tal klassades som markant bias då en procentuell medianskillnad på $< 10 \%$ har ansetts som kliniskt acceptabel (16).

Precision definierades som interkvartilavståndet (IKA) av skillnaderna eGFR - mGFR uttryckt i mL/min/1,73 m² för den undersökta populationen. Att på detta sätt definiera precisionen mellan individer på populationsnivå har blivit praxis för den här typen av utvärderingar(15), men avviker ifrån den definition som oftast används inom laborativvärlden, där precision är ett mått på hur bra ett mätresultat låter sig upprepas i samma prov eller inom samma individ.

Noggrannheten hos GFR-skattningen bestäms av både bias och precision och uttrycktes i den här studien som den procentuella andelen av skattade GFR som avvek högst 30 % ifrån uppmätt GFR (P₃₀). P₃₀ på minst 75 % har ansetts som tillräckligt för "gott

Total solution for Calprotectin in faeces

 **CALPROSAMPLER**



 **CALPRO**
EASY EXTRACT™



 **CALPROLAB**



 **CALPROSCAN**





New guidelines recommend the biomarker S100B for patients with mild and moderate head injury

S100B testing allows for a safe reduction in unnecessary hospitalization and/or CT scans in patients suspected of minimal, mild or moderate head injury

- > **The laboratory will now play a crucial role in preventing unnecessary hospitalization and/or CT scans in patients suspected of minimal, mild or moderate head injury**

References

- Scand Guidelines, Unden et al, 2013
- D Zongo, Ann Emerg Med, 2011



ker S100B for evaluation of minimal,

CT scans

> The Elecsys S100 Test enables fast and easy implementation of S100B testing into the laboratory's daily routine

- Unden & Romner, *Scan J Clin Lab Inv*, 2009
- Biberthaler, *Shock*, 2006

kliniskt beslutsfattande”, medan $P_{30} = 90\%$ angivits som en målsättning på längre sikt (17). Den statistiska osäkerheten hos uppskattad bias, precision och noggrannhet uttrycktes som 95 % konfidensintervall (KI) (13). McNemars exakta test användes för parvisa jämförelser av P_{30} mellan de olika GFR-formlerna.

Bias och noggrannhet (P_{30}) utvärderades i undergrupper baserat på mGFR (< 30, 30-59, 60-89 och ≥ 90 mL/min/1,73 m²), ålder (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 och ≥ 80 years), BMI (< 20, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39 och ≥ 40 kg/m²) och kön.

Utvärderingen av GFR-formlernas prestanda var primärt baserade på kreatininanalyserna utförda i Uppsala 2011 och 2012. Dessutom jämfördes procentuell bias och P_{30} för GFR-formlerna baserat på samma plasmaprover men som analyserades i Lund mellan 2008 och 2010 i samband med mätning av iohexolclearance.

Resultat

Variation mellan kreatininmetoder Uppsala-Lund

Jämförelse mellan kreatininanalyserna utförda i Uppsala och Lund resulterade i följande regressionsliknande: y (krea Lund) = $1,01 \times$ (krea Uppsala) + 0,56 ($R^2 = 0,9927$), vilket inte tyder på någon systematiskt skillnad mellan de två analysmetoderna. Reproducerbarheten i form av CV för kreatinin mellan laboratorierna var 4,9 %, eller uttryckt som eGFR: 5,2 % för LM-Reviderad, 5,4 % för CKD-EPI men väsentligt högre för MDRD, 12,3 %.

Tabell 2. Bias, precision och noggrannhet för skattat GFR med LM-Reviderad, MDRD och CKD-EPI baserade på kreatininanalyser i Uppsala ($n = 3495$ undersökningar). Resultat baserade på kreatininanalyserna i Lund i samband med mätningarna av iohexolclearance ($n = 3259$ tillgängliga för jämförelse) redovisas också.

Variabler	LM-Reviderad	MDRD	CKD-EPI
Bias, medianskillnad, procent (95 % KI)			
Uppsala kreatininanalyser	1,6 (0,8 - 2,6)	7,9 (6,8 - 8,9)	10,8 (9,9 - 11,6)
Lund kreatininanalyser	0,4 (-0,2 - 1,2)	6,3 (5,2 - 7,2)	9,1 (8,4 - 10,1)
Precision, IKA, mL/min/1,73 m ² (95 % KI) ^a			
Uppsala kreatininanalyser	12,1 (11,6 - 12,7)	14,1 (13,3 - 14,7)	14,4 (13,9 - 15,1)
Lunds kreatininanalyser	11,7 (11,3 - 12,3)	13,6 (11,1 - 14,2)	13,9 (1,3 - 14,5)
Noggrannhet, P_{30} , procent (95 % KI)			
Uppsala kreatininanalyser	83,7 (82,4 - 84,8)	75,3 (73,9 - 76,7)	75,6 (74,2 - 77,0)
Lund kreatininanalyser	84,5 (83,3 - 85,8)	77,9 (76,5 - 79,3)	77,5 (76,1 - 79,0)

IKA = interkvartilavstånd av skillnaden mellan skattat och uppmätt GFR, KI = konfidensintervall.

P_{30} = procentuella andelen av skattade GFR inom 30 % av uppmätt GFR.

Övergripande resultat (Tabell 2)

LM-Reviderad hade lägst bias och högst precision resulterande i högst P_{30} jämfört med MDRD och CKD-EPI, 83,7 %, dvs. 8.4 procentenheter högre än MDRD (95 % KI 7,1 % - 9,6 %; $p < 0,001$) och 8,0 procentenheter högre än CKD-EPI (95 % KI 6,9 % - 9,2 %; $p < 0,001$). CKD-EPI var den enda formeln som uppvisade en markant bias med 11 % medianöverskattning. Resultaten var snarlika oavsett om kreatininanalyserna i Uppsala eller Lund användes i utvärderingen.

När resultaten begränsades till den första undersökningen på varje patient ($n = 2847$ undersökningar) påverkades noggrannheten endast marginellt med grovt sett en procentenhets ökning för P_{30} ; LM-Reviderad 85,0 % (95 % KI 83,7% - 86,3%), MDRD 76,2% (95 % KI 74,6 % - 77,7%) och CKD-EPI 77,0 % (95 % KI 75,4 % - 78,5 %); för detaljerade data se Supplementtabell 1 publicerad i anslutning till originalartikeln (13).

Stratifiering för mGFR-intervall (Tabell 3)

LM-Reviderad uppvisade ingen markant bias ($\geq 10\%$) i något mGFR-intervall, medan MDRD överskattade njurfunktionen markant för mGFR < 30 och CKD-EPI för mGFR < 90 mL/min/1,73 m².

För mGFR < 30 mL/min/1,73 m² resulterade MDRD och CKD-EPI i omkring tio procentenheter lägre P_{30} (95 % KI 8 - 13 lägre procentenheter; $p < 0,001$) jämfört med LM-Reviderad. P_{30} för LM-Reviderad var också likartad eller bättre än

Tabell 3. Jämförelse mellan LM-Reviderad, MDRD och CKD-EPI för skattning av GFR i olika uppmätta GFR-intervall baserat på kreatininanalyser i Uppsala (n = 3495 undersökningar).

Uppmätta GFR-intervall (mL/min/1,73 m ² ; antal/procent av patienter i varje intervall)	Uppmätt GFR, medianvärden (mL/min/1.73 m ²)	Bias; medianskillnad, procent			P ₃₀ ; procent ^a		
		LM-Reviderad	MDRD	CKD-EPI	LM-Reviderad	MDRD	CKD-EPI
Alla	52	2	8	11	84	75	76
< 30 (920/26 %)	18	7	15	13	73	63	64
30 - 59 (1077/31 %)	44	6	9	14	77	77	71
80 --89 (987/28%)	74	2	7	13	94	81	82
≥ 90 (511/15 %)	101	-8	2	2	97	83	95

^aP₃₀ = procentuella andelen av skattade GFR inom 30 % av uppmätt GFR.

Tabell 4. Jämförelse mellan LM-Reviderad, MDRD och CKD-EPI för skattning av GFR i olika åldersintervall baserat på kreatininanalyser i Uppsala (n = 3495 undersökningar).

Ålderintervall (år; antal/procent av patienter i varje intervall)	Uppmätt GFR, medianvärden (mL/min/1.73 m ²)	Bias; medianskillnad, procent			P ₃₀ ; procent ^a		
		LM-Reviderad	MDRD	CKD-EPI	LM-Reviderad	MDRD	CKD-EPI
18 – 29 (194/6 %)	85	4	12	22	87	72	65
30 – 39 (266/8 %)	76	3	3	14	83	80	73
40 – 49 (414/12%)	68	1	-1	7	88	84	81
50 - 59 (594/17 %)	61	2	3	10	85	80	78
60 - 69 (929/27 %)	53	3	9	11	82	74	76
70 - 79 (756/22 %)	37	1	13	10	83	72	75
≥ 80 (342/10 %)	26	-3	16	9	80	66	75

^aP₃₀ = procentuella andelen av skattade GFR inom 30 % av uppmätt GFR.

MDRD och CKD-EPI i alla mGFR-intervall ≥ 30 mL/min/1,73 m². Data för precision (IKA) finns i Supplementtabell 2 publicerad i anslutning till originalartikeln (13).

Stratifiering för åldersintervall (Tabell 4)

LM-reviderad uppvisade ingen markant bias i något åldersintervall och P₃₀-noggrannheten varierade mellan 80 % och 87 %. MDRD och CKD-EPI överskattade mGFR både i de yngre och äldre åldersgrupperna och hade dessutom lägre precision (se Supplementtabell 3

publicerad i anslutning till originalartikeln (13)) än LM-Reviderad, vilket resulterade i lägre P₃₀ i samtliga åldersintervall.

Stratifiering för kön och BMI-intervall (Tabell 5)

Kvinnor och män uppvisade samma mönster vad gäller bias och noggrannhet för LM-Reviderad, MDRD och CKD-EPI både i övergripande resultat och i resultat stratifierade för mGFR och ålder (ej i tabeller).

För individer med BMI < 20 kg/m² var samtliga tre GFR-former oprecisa och överskattade mGFR med

Tabell 5. Jämförelse mellan LM-Reviderad, MDRD och CKD-EPI för skattning av GFR i olika BMI-intervall baserat på kreatininanalyser i Uppsala (n = 3495 undersökningar) hos kvinnor (n = 1647 undersökningar) och män (n = 1848 undersökningar).

BMI-intervall (kg/m ² ; antal kvinnor/män i varje intervall)		Uppmätt GFR, medianvärden (mL/min/1.73 m ²)	Bias; medianskillnad, procent			P ₃₀ ; procent ^a		
			LM-Reviderad	MDRD	CKD-EPI	LM-Reviderad	MDRD	CKD-EPI
		Kv/män	Kv/män	Kv/män	Kv/män	Kv/män	Kv/män	Kv/män
< 20	(134/71)	55/58	10/22	19/33	20/39	72/59	66/39	65/37
20-24	(581/520)	66/52	1/4	6/12	11/15	87/82	76/71	78/73
25-29	(527/828)	60/46	-1/-1	5/6	7/8	88/84	81/78	81/77
30-34	(249/311)	52/44	0/2	3/7	8/8	84/83	78/76	76/77
35-39	(107/97)	51/35	6/9	7/13	11/16	81/80	75/69	74/69
≥ 40	(49/21)	33/31	0/1	2/3	6/8	78/76	78/71	78/71

^aP₃₀ = procentuella andelen av skattade GFR inom 30 % av uppmätt GFR.

otillräcklig noggrannhet (P₃₀ < 75 %) som följd, ett mönster som var mest uttalat för män och för MDRD och CKD-EPI. Däremot uppvisade en tidigare publicerad LM-formel (8) som innehåller fettfri vikt (lean body mass; se Appendix) ingen uttalad bias (kvinnor: -2 %, män: +1 % i median) och adekvat noggrannhet (kvinnor: P₃₀ = 82 %, män: P₃₀ = 83 %) bland patienter med BMI < 20 kg/m² (ej i tabell). LM-formeln med fettfri vikt var överordnat lika noggrann som LM-Reviderad (P₃₀ = 85 %).

För BMI-intervall ≥ 20 kg/m² uppvisade LM-Reviderad ingen markant bias och med likvärdig eller bättre P₃₀ än MDRD och CKD-EPI hos både kvinnor och män. Både MDRD och CKD-EPI resulterade i otillräcklig noggrannhet för män med BMI ≥ 35 kg/m². LM-formeln med fettfri vikt resulterade i en markant negativ bias och därmed otillräcklig noggrannhet bland patienter med BMI ≥ 40 kg/m² (kvinnor: P₃₀ = 59 %, n = 33; män: P₃₀ = 76 %, n = 31; ej i tabell). Data för precision finns i Supplementtabell 4 publicerad i anslutning till originalartikeln (13).

Diskussion

Principiella resultat

Den övergripande noggrannheten var högst för LM-Reviderad med P₃₀ på 84 %, åtta procentenheter högre än för MDRD och CKD-EPI. Prestanda för LM-Reviderad var också stabilare vad gäller bias och

noggrannhet i olika mGFR-, ålders- och BMI-intervall. CKD-EPI, som rekommenderats av KDIGO (18), hade sämre noggrannhet jämfört med LM-Reviderad i samtliga mGFR-intervall med undantag för mGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m². Noggrannheten för både MDRD och CKD-EPI var otillräcklig (P₃₀ < 75 %) hos unga individer, för MDRD hos äldre och för både MDRD och CKD-EPI hos män med BMI ≥ 35 kg/m². Hos individer med BMI < 20 kg/m² bör LM-formeln som innehåller fettfri vikt (lean body mass) användas för att uppnå acceptabel noggrannhet utan bias.

Styrkor och begränsningar med studien

En styrka med den aktuella studien är dess storlek med betydande spridning av mGFR, ålder och BMI. Ytterligare en styrka är att analyserna av plasmakreatinin i Uppsala vid ett senare tillfälle stämde så väl överens med de initiala analyserna vid provtagnings-tillfället i Lund. Detta verifierar att kalibreringen av kreatininmetoderna stämmer väl överens mellan de två universitetssjukhusen belägna i olika regioner i Sverige och över en fyraårsperiod. Både Lund och Uppsala hade kreatininvärden som stämde väl överens med IDMS-bestämda värden i Equalis-utskicken. Detta talar för att resultaten är generaliserbara till olika laboratorier i Sverige.

En begränsning med studien är att data var begränsade till patienter som remitterades för iohexolbelastning varför resultaten inte utan vidare kan generalise-

ras till att gälla andra grupper där GFR sällan utförs som t.ex. primärvårdspatienter, geriatriska och inneliggande patienter, inte minst intensivvårdspatienter. Detta problem delas i stor utsträckning av andra liknande storskaliga utvärderingar av GFR-formler som genomförts internationellt.

Resultat i relation till tidigare studier

Utöver den aktuella studien, den redan nämnda valideringen utförd i Örebro (11) och en analys av patienter med avancerad njurfunktionsnedsättning baserad på det nationella njurregistret i Sverige (19) känner vi inte till andra studier i nordiska länder där LM-Reviderad, MDRD och CKD-EPI validerats samtidigt och i enlighet med de urvalskriterier som användes i den systematiska litteraturöversikten i SBU-rapport 214 (14). Däremot finns omfattande direkta jämförelser av MDRD och CKD-EPIs utförda, både i Norden

och i övriga världen. Prospektiva jämförelser av formelerna saknas i stor utsträckning. En stor kohortstudie i Australien visade emellertid nyligen att skattat GFR i sex kategorier utifrån LM-Reviderad och CKD-EPI är lika bra, och bättre än MDRD, på att förutsäga ett kombinerat utfall av stroke, hjärtinfarkt och död inom tre år bland patienter med perifer vaskulär sjukdom (20).

De tre formelerna gav i vår aktuella studie i genomsnitt 8-10 procentenheter högre skattat GFR i förhållande till uppmätt GFR jämfört med den tidigare valideringen i Örebro (data insamlade 2005-2009), som också använde sig av iohexolbelastning med enpunktsprov (11). Skillnaden i skattat GFR mellan dessa båda studier kan förklaras av att differensen mellan medianvärdet för kreatininanalyser i Sverige i relation till referensmetodvärdet i Equalis utskick gradvis har minskat under perioden 2003 till 2011,



Aspar (Populus tremula) ur ett markperspektiv. Foto: Sebastian Alfthan.

se figur 1.5 i referens (14). Kreatininanalyserna i den aktuella studien utfördes senare (Lund 2008-2010, Uppsala 2011-2012) och låg då nära referensmetodvärdena i Equalis utvärdering, se bilaga 5, figur 2, i referens (14). Vår bedömning är därför att de aktuella resultaten, som inte visar någon nämnvärd bias för LM-Reviderad i något mGFR-intervall, är mer representativa för dagens kreatininkalibreringar i Sverige, och sannolikt också i övriga Norden, än tidigare valideringar.

Övergripande P_{30} -resultat som knappt överstiger 75 % varken för MDRD eller CKD-EPI står i kontrast till den ursprungliga valideringen av CKD-EPI där P_{30} var 84 % jämfört med 81 % för MDRD (3). Skillnader i kreatininkalibrering mellan USA och Sverige kan vara en förklaring. MDRD- och CKD-EPI-formlerna utvecklades baserade på kreatinin analyserat framför allt med Jaffe-metoder och spårbarheten till IDMS har ifrågasatts då de skett indirekt eller a posteriori (21). En annan förklaring kan vara skillnader i referensmetod för mGFR. De nordamerikanska formelerna har utvecklats med renalt clearance av iotalamat som referensmetod.

LM-Reviderad uppvisade P_{30} nära 75 % vid mGFR < 30 mL/min/1,73 m², medan MDRD och CKD-EPI båda uppvisade markant bias och sämre noggrannhet. Liknande resultat i tidigare svenska studier (11, 19, 22), varav en innehöll mer än 3000 patienter med mGFR < 30 mL/min/1,73 m² (19). En förklaring till skillnaderna mellan formlernas prestanda bland patienter med avancerad njurfunktionsnedsättning kan vara att LM-formlerna konstruerades med det primära målet att förbättra skattningarna vid låga GFR ((10), medan det primära målet vid utvecklingen av CKD-EPI var att förbättra skattningarna vid mGFR > 60 mL/min/1,73 m² (3). Noterbart är att MDRD utvecklades i en population med kroniskt njursjuka (23) men fungerar trots det inte bättre än CKD-EPI i denna studie.

Den förenklade hanteringen av ålder i MDRD och CKD-EPI kan förklara varför de två formlerna tenderar att överskatta mGFR i båda ändarna av åldersfördelningen, inte bara i denna studie utan även i tidigare svenska studier (11, 22). Vi uppfattar överskattning hos äldre som särskilt problematiskt. Många av de patienter som söker sjukvård är äldre som ofta har flera olika mediciner. I regel bedöms njurfunktionen utifrån kreatinin och med en överskattning av GFR riskerar patienterna att få för höga läkemedelsdoser

och därmed drabbas av biverkningar. LM-Reviderad har i sin konstruktion en mer utvecklad hantering av ålder med två koefficienter med olika tecken som kan förklara dess stabila prestanda i olika åldersgrupper, se Figur 4 i referens (22). Dessutom utvecklades LM-formlerna i en kohort med betydligt fler patienter ≥ 80 år (8 %) än i MDRD-kohorten, där inga patienter var över 75 år, och i CKD-EPI-kohorten, där mindre än 1 % av patienterna var över 80 år.

LM-Reviderad, MDRD och CKD-EPI resulterade i avsevärd överskattning av mGFR hos patienter med BMI < 20 kg/m², framför allt hos män. Liknande resultat sågs för MDRD och CKD-EPI i två tidigare svenska studier (11, 22), medan LM-Reviderad endast validerades externt i en av dessa studier (11) utan påvisbar bias. I en stor spansk studie av inläggande patienter överskattade CKD-EPI njurfunktionen bland malnutrierade med P_{30} på 70 % jämfört med 82 % för alla inläggande (24). LM-formeln som innehåller fettfri vikt verkar dock kunna hantera skattning av GFR på ett acceptabelt sätt hos patienter med lågt BMI. Denna formel skattar primärt absolut GFR i mL/min och används i datorprogrammet Omnivis (distribueras av GE Healthcare, Stockholm, Sverige), som i stor utsträckning används vid nordiska röntgenavdelningar för bedömning av njurfunktion inför undersökningar med intravaskulära kontrastmedel.

Både MDRD och CKD-EPI hade otillräcklig noggrannhet för män med BMI ≥ 35 kg/m² medan LM-Reviderad var den enda formeln som fungerade tillfredsställande på både män och kvinnor med BMI ≥ 40 kg/m², men resultaten i dessa undergrupper skall tolkas med stor försiktighet då det endast grundas på ett begränsat antal patienter. Bouquegneau och medarbetare rapporterade ökande bias i en europeisk population med BMI > 30 kg/m² för både MDRD och CKD-EPI (25).

Framtida möjligheter

Noggrannheten för LM-Reviderad i form av P_{30} i denna studie var 84 % Detta är något lägre än noggrannheten för clearancemätningar av ett antal exogena markörer (P_{30} 86 % - 97 % jämfört med renalt clearance av inulin som "gold standard") som i en systematisk litteraturoversikt nyligen ansågs ha tillräcklig noggrannhet för att mäta GFR: renalt och plasmaclearance av ⁵¹Cr-EDTA och iohexol samt renalt clearance av DTPA och iotalamat (26). Den nyligen

**EFLM connects National Societies of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and creates a platform for all European
“Specialists in Laboratory Medicine”**

EFLM represents IFCC in Europe



Clinical Chemistry and Laboratory Medicine is at the heart of modern healthcare.

The MISSION of EFLM is to enhance patient care and improve outcomes by promoting and improving the scientific, professional and clinical aspects of clinical chemistry and laboratory medicine

The main ACTIVITIES of EFLM relate to education, research, development of the profession, requirements for competence, quality and accreditation of laboratories, organisation of congresses, and publications (Guidelines, Recommendations and Position Papers)

THE EFLM STRUCTURE

GENERAL ASSEMBLY (GA)				
EXECUTIVE BOARD (EB)				
Communication Committee (C-C)	Education & Training Committee (C-ET)	Profession Committee (C-P)	Quality & Regulation Committee (C-QM)	Science Committee (C-S)
Promotion (WG-P)	Congresses and Postgraduate Education (WG-CPE)	Common Training Frameworks / Syllabus (WG-CTF)	Accreditation and ISO/CEN Standards (WG-A/ISO)	Cardiac Markers (WG-CM)
EFLM History (TFG-H)	Distance and e-Learning Education (WG-DE)	Recognition of Professional Qualifications (WG-RPQ)	IVD Directive (WG-IVD)	Biological Variation (WG-BV)

Keep updated with EFLM activities

Join the EFLM circulation list!

(free subscriptions from the EFLM homepage)

THE EC4 REGISTER OF EUROPEAN SPECIALISTS IN LABORATORY MEDICINE



The EC4 Register is a database of senior professionals in the EU who meet the agreed education and training requirements to be independent practitioners (consultant/director grade). Over 3000 registrants from 22 countries joined the Register since 1999.

Do join the EC4 Register to strengthen the influence of the Profession!

Further information at: www.ec4register.eu

Guidelines (WG-G)
Laboratory Testing for Dyslipidemia (TFG-LTD)
Patient Focused Laboratory Medicine (WG-PFLM)
Personalized Laboratory Medicine (WG-PLM)
Postanalytical Phase (WG-POST) Critical Results (TFG-CR)
Preanalytical Phase (WG-PRE)
Test Evaluation (WG-TE)
Total Testing Harmonization (WG-TH)

Collaborations



framtagna CAPA-formeln, baserad på den internationella cystatin C-kalibratör (12), gör det nu möjligt att kombinera denna med LM-Reviderad (genom att bilda medelvärdet enligt preliminära resultat) för att nå liknande noggrannhet som mätning med exogena markörer och KDOQI:s målsättning från 2002 med P₃₀ på över 90 % (17). Användning av cystatin C kan också förbättra noggrannheten i patientgrupper och kliniska situationer där kreatininbaserat eGFR fungerar otillfredsställande.

Konklusion

Med god spårbarhet till referensmetodvärde för kreatinin och med tanke på de likartade populationerna i de nordiska länderna är vår rekommendation att LM-Reviderad används istället för MDRD och CKD-EPI för skattning av GFR. Rekommendationen baseras på formelns dokumenterat högre noggrannhet och stabila prestanda i olika mGFR-, ålders- och BMI-intervall när den används med dagens kreatininmetoder. För individer med BMI < 20 kg/m² rekommenderas i första hand LM-formeln med fettfri vikt.



Urskog. Foto: Henrik Alfthan.

Referenser

1. Stokes P, O'Connor G. Development of a liquid chromatography-mass spectrometry method for the high-accuracy determination of creatinine in serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003;794:125-36.
2. 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.
3. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
4. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2937-44.
5. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-92.
6. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int* 2011;79:555-62.
7. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis* 2010;56:32-8.
8. Nyman U, Björk J, Sterner G, Bäck SE, Carlson J, Lindström V, et al. Standardization of P-creatinine assays and use of lean body mass allow improved prediction of calculated glomerular filtration rate in adults: a new equation. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66:451-68.
9. 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.
10. 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;71:232-9.
11. Björk J, Jones I, Nyman U, Sjöström P. Validation of the Lund-Malmö, Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations to estimate glomerular filtration rate in a large Swedish clinical population. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:212-22.
12. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem* 2014;60:974-86.
13. Nyman U, Grubb A, Larsson A, Hansson LO, Flodin M, Nordin G, et al. The revised Lund-Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:815-24.
14. Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering. Skattning av njurfunktion. SBU Rapport 214, 2012. Tillgänglig via <http://www.sbu.se/214>.
15. Stevens LA, Zhang Y, Schmid CH. Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate. *J Nephrol* 2008;21:797-807.
16. Spinler SA, Nawarskas JJ, Boyce EG, Connors JE, Charland SL, Goldfarb S. Predictive performance of ten equations for estimating creatinine clearance in cardiac patients. Iohexol Cooperative Study Group. *Ann Pharmacother* 1998;32:1275-83.
17. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. Guideline 4. Estimation of GFR. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S76-S92.

18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
19. Evans M, van Stralen KJ, Schon S, Prutz KG, Stendahl M, Rippe B, et al. Glomerular filtration rate-estimating equations for patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2518-26.
20. Golledge J, Ewels C, Muller R, Walker PJ. Association of chronic kidney disease categories defined with different formulae with major adverse events in patients with peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 2014;232:289-97.
21. Delanaye P, Cavalier E. Staging chronic kidney disease and estimating glomerular filtration rate: an opinion paper about the new international recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2013;1-7.
22. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Björk J. The CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR. Validation in the Swedish Lund-Malmö Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:129-38.
23. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
24. Segarra A, de la Torre J, Ramos N, Quiroz A, Garjau M, Torres I, et al. Assessing glomerular filtration rate in hospitalized patients: a comparison between CKD-EPI and four cystatin C-based equations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2411-20.
25. Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Vrtovnik F, Cavalier E, Rorive M, Krzesinski JM, et al. Modification of Diet in Renal Disease versus Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in obese patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;Suppl 4:iv122-30.
26. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014;64:411-24.
27. Hallynck TH, Soep HH, Thomis JA, Boelaert J, Daneels R, Dettli L. Should clearance be normalised to body surface or to lean body mass? *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:523-6.



Skogsväg. Foto: Henrik Alfthan.

Appendix

GFR-formler som utvärderats

För alla former är plasmakreatinin (krea) är uttryckt i mmol/L, ålder i år, längd i cm, vikt i kg och skattat GFR i mL/min/1.73 m² kroppsytan (enligt Dubois formel: $0,007184 \times (\text{vikt kg})^{0,425} \times (\text{längd})^{0,725}$) (13). $\ln$ = naturliga logaritmen.

LM-Reviderad (9):

$$e^X - 0,0158 \times \text{ålder} + 0,438 \times \ln(\text{ålder})$$

Kvinnor:	$X = 2,50 + 0,0121 \times (150 - \text{krea})$	(om krea <150 mmol/L)
	$X = 2,50 - 0,926 \times \ln(\text{krea} / 150)$	(om krea ≥150 mmol/L)

Män:	$X = 2,56 + 0,00968 \times (180 - \text{krea})$	(om krea <180 mmol/L)
	$X = 2,56 - 0,926 \times \ln(\text{krea} / 180)$	(om krea ≥180 mmol/L)

LM-eLBM (8):

$$[e^X - 0,0128 \times \text{ålder} + 0,387 \times \ln(\text{ålder}) + 1,10 \times \ln(\text{LBM})] \times 1,73 / \text{kroppsytan}$$

$$X = -0,0111 \times \text{krea} \quad (\text{om krea} < 150 \text{ mmol/L})$$

$$X = 3,55 + 0,0004 \times \text{krea} - 1,07 \times \ln(\text{krea}) \quad (\text{om krea} \geq 150 \text{ mmol/L})$$

Formel för skattad "lean body mass" (eLBM) (27):

$$\text{LBM kvinnor:} \quad 1,07 \times \text{vikt} - 148 (\text{vikt} / \text{längd})^2$$

$$\text{LBM män:} \quad 1,10 \times \text{vikt} - 128 \times (\text{vikt} / \text{längd})^2$$

Observera att faktorn 120, som är angiven i den referens till James LBM-formeln i arbetet av Nyman och medarbetare (8) skall vara 128 enligt originalstudien.

MDRD (2):

$$175 \times (\text{krea} / 88,4)^{-1,154} \times \text{ålder}^{-0,203} \times 0,742 (\text{om kvinna}) \times 1,210 (\text{om afroamerikan})$$

CKD-EPI (3):

$$\text{Kvinnor och krea} \leq 62: \quad 144 \times [\text{krea} / (0,7 \times 88,4)]^{-0,329} \times 0,993^{\text{ålder}}$$

$$\text{Kvinnor och krea} > 62: \quad 144 \times [\text{krea} / (0,7 \times 88,4)]^{-1,209} \times 0,993^{\text{ålder}}$$

$$\text{Män och krea} \leq 80: \quad 141 \times [\text{krea} / (0,9 \times 88,4)]^{-0,411} \times 0,993^{\text{ålder}}$$

$$\text{Män och krea} > 80: \quad 141 \times [\text{krea} / (0,9 \times 88,4)]^{-1,209} \times 0,993^{\text{ålder}}$$

Faktorerna 141 och 144 ersätts med 163 respektive 166 för afroamerikaner.

CKD-EPI uttryckt som en enda formel (3):

$$141 \times \min[(\text{krea} / 88,4) / \kappa, 1]^{\alpha} \times \max[(\text{krea} / 88,4) / \kappa, 1]^{-1,209} \times 0,993^{\text{ålder}} \times 1,1018 (\text{om kvinna}) \times 1,159 (\text{om afroamerikan})$$

$$\kappa = 0,7 \text{ för kvinnor och } 0,9 \text{ för män}$$

$$\alpha = -0,329 \text{ för kvinnor och } -0,411 \text{ för män}$$

Uttrycket $\min[(\text{krea} / 88,4) / \kappa, 1]$ betyder att om $[(\text{krea} / 88,4) / \kappa]$ blir >1 så används värdet 1

Uttrycket $\max[(\text{krea} / 88,4) / \kappa, 1]$ betyder att om $[(\text{krea} / 88,4) / \kappa]$ blir <1 så används värdet 1

Socialstyrelsens rapport: Laboratoriemedicinsk terminologi Underlag för nationell samordning och finansiering i Sverige

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi

I Sverige har vi under ett flertal år använt oss av NPU (*Nomenclature of properties and units*) för att definiera laboratorieanalyser i likhet med flera övriga länder. Uppdateringen av NPU koderna har skett på ideell basis utan finansiering. Under de senaste åren har detta skötts av Equalis (www.equalis.se). Långsiktigt är givetvis inte detta hållbart. Det är därför glädjande att Socialstyrelsen fått i uppdrag av Sveriges riksdag att utreda samordning och finansiering av den laboratoriemedicinska terminologin i Sverige.

Socialstyrelsens bedömning kom i juni 2014 och slutsatsen var att Socialstyrelsen bör ta ett ansvar för förvaltningen av NPU koder i Sverige och att vi genom detta uppnår en mer långsiktig lösning av den laboratoriemedicinska terminologin.

Hela rapporten finns på Socialstyrelsens hemsida:
<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19474/2014-6-23.pdf>

Delar ur rapporten

Socialstyrelsens uppdrag om en gemensam informationsstruktur för vård och omsorg inom strategin Nationell e-hälsa innebär att myndigheten ska utveckla, tillhandahålla och samordna nationellt fackspråk och informationsstruktur inom området vård och omsorg.

Laboratoriemedicin ingår i hälso- och sjukvårdens verksamhetsområde och dess terminologi tillhör det medicinska fackområdet. Vidareutveckling av det nationella fackspråket ingår i myndighetens uppdrag om gemensam informationsstruktur för vård och omsorg. Socialstyrelsen föreslår att staten utökar sitt ansvar för laboratoriemedicinsk terminologi genom att inkludera NPU (*Nomenclature of properties and*

units) i befintligt uppdrag. Socialstyrelsen tar därigenom ansvar för att befintlig kunskap och erfarenhet inom fackområdet tas tillvara så att kvalitetssäkrade produkter kan bevaras, vidareutvecklas och användas av verksamheterna, såsom Snomed CT (Systematized Nomenclature of Medicine, Clinical Terms) och NPU. Vårdgivare och verksamheter inom laboratoriemedicin ansvarar även fortsättningsvis för att införa och använda produkter som tas fram, och att bidra med sakkunskap i vidareutveckling.

Socialstyrelsen bedömning är att samverkan mellan myndigheter och intressenter inom e-hälsa är central för en framgångsrik fortsatt utveckling och även nationellt, nordiskt och internationellt samarbete bör utnyttjas. Användning av en standardiserad terminologi och kodverk kan uppnås om införande och förvaltning sker med ändamålsenlighet och kvalitetssäkring i fokus.

Socialstyrelsens förslag om ett utökat åtagande som inkluderar förvaltning av NPU innebär att:

- Socialstyrelsen avsätter medel för förvaltning av NPU och samordning med Snomed CT-förvaltningen under 2014 utifrån en årlig kostnad på 4-5 miljoner, under förutsättning att regeringen därefter årligen tillför medel i motsvarande omfattning.

NPU – ett kodsysteem för enhetliga resultat

För att underlätta överföringen av information mellan olika system finns NPU-systemet. Det är ett generellt redskap för att systematiskt beskriva en egenskap som mäts eller observeras vid en laboratorieundersökning. Med en NPU-term kan man entydigt definiera den mätning eller observation som ett laboratorieresultat avser och som representerar en egenskap hos patienten.

ten. Den till termen tillhörande NPU-koden kan därmed användas som identifierare vid överföring av information om laboratorieresultat mellan informationssystem.

NPU-termerna avser analysresultat, vilket inte är detsamma som "beställningen" (t.ex. "urinodling"). De anger i regel inte vilken metod som använts av laboratoriet för att göra undersökningen, var undersökningen är utförd (t.ex. vid sängkanten på en vårdavdelning eller vid ett ackrediterat laboratorium), och anger inte egenskaper utanför patienten (t.ex. fraktion syre i respiratorluft).

NPU-terminologin omfattar i dag områdena klinisk kemi, klinisk farmakologi, klinisk immunologi och transfusionsmedicin, klinisk mikrobiologi, molekylärbiologi och genetik, reproduktion och fertilitet, allergologi, samt toxikologi.

Användning av NPU i Sverige

I Sverige är NPU den enskilt vanligaste terminologin inom laboriemedicin, utöver lokala system. Den används av cirka 100 laboratorier inom klinisk kemi och ett 30-tal mikrobiologilaboratorier i landet. I övrigt används andra lokala system för olika delområden. Beslutet av förvaltningen av den nationella patientöversikten (NPÖ), att använda NPU-koder som referenskälla för provresultat inom klinisk kemi, har lett till att NPU-systemet har fått en bredare förankring. Den främsta funktionen för NPU-termer är vid sammankoppling av informationssystem för att överföra eller dela laboratorieresultat. Privata laboratorieleverantörer använder också NPU för att enklare kunna tillhandahålla funktionella analyser från olika laboratorier till flera olika vårdgivare i olika landsting.

Det finns önskemål om att öka den automatiserade återanvändningen av information inom laboriemedicin, i första hand till NPÖ men också till kvalitetsregister. För att detta ska kunna ske behövs en enhetlig terminologi som tillgodoser de behov som både vårdverksamheten och forskningen har. Den nationella patientöversikten, NPÖ, gör det möjligt för vårdpersonal att få en samlad bild av en patient, bland annat genom att man där kan följa information om patientens olika laboratoriesvar. En av vinsterna som de intervjuade sett är ett minskat behov av att upprepa vissa dyra eller för patienten besvärliga provtagningar. Kommunerna har sett stor nytta av att använda NPÖ för presentation av laboratoriesvar.

För att kunna visa provsvar i NPÖ förutsätts att de som använder andra kodsystém än NPU, till exempel lokala kodsystém, kopplar dessa till ett urval ur NPU. Detta urval kan då visas strukturerat i NPÖ. NPU-koderna kan alternativt hämtas från det laboriemedicinska informationssystemet, från journalsystemet eller ett insamlade datalager. De analyser som inte finns med i NPU-urvalet visas i löpande text. Även om NPÖ kommer att förändras så kommer behovet av att visa nationellt sammanhållna undersökningsresultat att kvarstå.

I dag är möjligheterna till att uppnå en enhetlig terminologi olika inom olika laboriemedicinska specialiteter. Inom exempelvis klinisk kemi är det oftast tydligt vad man frågar efter (t.ex. ett hemoglobinvärde). Detta kan jämföras med mikrobiologi och patologi där det ofta handlar om en öppen fråga och många potentiella kombinationer av svar. Exempelvis mikrobiologin anses mer komplex eftersom man där behöver känna till hur undersökningen utförts. Inom just mikrobiologin finns ett aktuellt behov av att kunna hantera svar på liknande sätt som inom klinisk kemi. Därför har arbeten initierats för att strukturerat kunna beskriva mikrobiologi genom exempelvis NPÖ.

Internationell utblick

Socialstyrelsens bedömning är att laboriemedicin är ett bland flera områden där det finns många intressenter och därmed en otydlighet kring vilka organisationer som kan eller bör ansvara för utveckling och kvalitetssäkring av dess terminologi och kodverk. Generellt sett är mångfalden av terminologiska och informatiska standarder inom området en utmaning då det försvårar harmonisering. Otydligheten kring ansvaret för terminologiska standarder och lokala kodverk inom laboriemedicin, och hur dessa förhåller sig till varandra, finns både nationellt och internationellt.

IFCC och IUPAC

Utvecklingen av NPU-systemet inleddes tidigt på 1960-talet i samarbete mellan International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) och International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Dessa organisationer är formellt ägare till NPU-systemet och bedriver kvalitetssäkring genom en vetenskaplig kommitté, C-NPU1. IFCC och IUPAC har själva inte byggt upp någon förvaltning

för att tillgängliggöra systemet för praktisk användning, utan det har skett på initiativ från medlemmar i den vetenskapliga kommittén och användare i Danmark och Sverige. Sedan 1996 har huvuddelen av vidareutvecklingen av NPU samt uppbyggnad och drift av den internationella förvaltningen bekostats huvudsakligen av den danska staten (Sundhedsstyrelsen).

I januari 2014 tecknades efter flera års överläggningar en formell överenskommelse mellan IFCC, IUPAC och den danska e-hälsomyndigheten om förvaltning och distribution av NPU-systemet. Den danska e-hälsomyndigheten, National Sundheds-it (NSI), vid Statens Serum Institut (SSI) är från 2014 formellt internationellt releasecentrum för NPU. Centret tillhandahåller NPU-registret på engelska fritt till användare och till andra releasecenter, och tillhandahåller terminologisk rådgivning (mot en serviceavgift sedan 2013).

Danmark

Danmark har aktivt bidragit till utvecklingen av principerna för NPU sedan starten, och har varit drivande i att bygga upp både den internationella och danska förvaltningen. Statens Serum Institut har dessutom ett utbyggt nationellt system för distribution och kvalitetssäkring som omfattar all laboratorieverksamhet. Sedan 2001 är NPU den rekommenderade terminologin för identifiering av och utbyte av information om analysresultat inom relevant klinisk verksamhet i Danmark. Andra kodsystém förekommer också, men NPU används i stort sett för alla analysresultat som kommuniceras med primärvården.

Norge

I Norge har man utvecklat ett system som baseras på NPU: Norsk laboratoriekodverk (NLK). NLK kompletteras av separata kodverk för anatomisk lokalisation respektive provmaterial. Från den 1 oktober 2014 blir systemet obligatoriskt för användning inom områdena immunologi och transfusionsmedicin, klinisk farmakologi, medicinsk biokemi, medicinsk genetik, medicinsk mikrobiologi och patologi. Syftet med NLK är att bidra till entydig identifiering av analyser och undersökningar som utförs vid laboratorier, vilket stödjer ökad patientsäkerhet och ger underlag för översikter och uppföljning av analysresultat. Helsedirektoratet ansvarar för förvaltningsorganisationen.

IHTSDO och Snomed CT

IHTSDO (International Health Terminology Standards Development Organisation) äger och förvaltar begreppssystemet Snomed CT och verkar för harmonisering av terminologier inom vård och omsorg. IHTSDO finansieras huvudsakligen av medlemsländerna genom dess ansvariga myndigheter och organisationer. Socialstyrelsen har uppdraget att för svensk räkning driva det operativa samarbetet, att översätta och förvalta Snomed CT, samt att vidareutveckla ett nationellt fackspråk för vård och omsorg med bl. a. Snomed CT som grund.

Snomed CT omfattar huvuddelen av den terminologi som används internationellt inom hälso- och sjukvårdens kärnverksamhet, även sådan terminologi som rör det laboratoriemedicinska området. Det laboratoriemedicinska innehållet i Snomed CT är däremot begränsat och svarar inte fullt ut mot behoven i hälso- och sjukvården. Då flertalet av Snomed CT:s användare i IHTSDO:s medlemsländer har använt annan terminologi för laboratoriemedicin (t.ex. NPU, LOINC2 eller lokala kodverk) har det inte funnit starka krav på utveckling från medlemmarna. På senare år har dock många medlemsländer velat ha en vidareutveckling av den laboratoriemedicinska terminologin så att den blir mer integrerad med den övriga hälso- och sjukvårdens terminologi.

Snomed CT-hierarkin observerbar företeelse (observable entities) innehåller begrepp som kan beskriva företeelser som kan observeras hos en individ, utan att ge specifik information om själva observationens resultat. Resultatet av observationen (t.ex. en mätning) dokumenteras tillsammans med den observerbara företeelsen, ofta i form av ett värde. Värdet kan vara numeriskt (t.ex. blodtryck), eller till exempel en plats för en biopsi. Observerbara företeelser från Snomed CT kan kompletteras med värden.

För att Snomed CT ska kunna ge en mer komplett och detaljerad beskrivning av observationen (med hjälp av olika attribut) och dess resultat behöver Snomed CT kompletteras med termer som entydigt beskriver värden, t.ex. genom NPU-termer.

IHTSDO inledde 2009 samarbetsdiskussioner med organisationer som äger och utvecklar laboratoriemedicinska kodverk, LOINC och IFCC-IUPAC (NPU). Syftet var att få till stånd en harmoniserad vidareutveckling av det laboratoriemedicinska innehållet i Snomed CT, och samordna internationella intressenter som bidrar till kvalitetssäkringen. En pilotstudie

genomfördes för att säkerställa att LOINC och NPU kan användas tillsammans med Snomed CT. År 2013 tecknade IHTSDO ett samarbetsavtal som bl. a. innebär att LOINC, som har en omfattande egen förvaltningsorganisation, bidrar med kompetens och arbete för att komplettera Snomed CT, främst inom hierarkin observerbar företeelse. IHTSDO har aviserat avsikten om ett samarbetsavtal även med IFCC-IUPAC.

Möjligheter för införande av enhetlig laboratoriemedicinsk terminologi

För att satsningen inom e-hälsa ska bli framgångsrik krävs att verksamheterna generellt prövar och använder de standarder eller rekommendationer som finns, inklusive NPU, både brett i samtliga landsting och på djupet inom respektive verksamhet. De laboratoriemedicinska verksamheterna har lång erfarenhet av ledningssystem och ackreditering och därmed av kontroller. De är vana vid att beskriva sin verksamhet, vilket är en fördel vid standardiseringsarbete och införande av en enhetlig terminologi. Därför finns

det goda förutsättningar för en gemensam informationsstruktur inom laboratoriemedicin.

Utgångspunkten för Socialstyrelsens bedömning är att skapa möjligheter genom att bygga vidare på kunskap som byggts upp genom arbetet med NPU. Förvaltningen av NPU behöver troligtvis beskriva hur en stegvis övergång till en enhetlig terminologi skulle kunna se ut. Eftersom NPU redan är införd i många verksamheter finns det möjligheter till lärande mellan verksamheterna. Det finns redan idag vissa verksamheter som gjort översättningar till NPU genom mappning. Om mappningar görs är det viktigt att det finns standardiserad metod för detta och att resultaten kvalitetssäkras av professionen.

Det är viktigt att utreda hur verksamheterna kan använda NPU-systemet utan att förlora annan viktig information och vilken annan information som behöver standardiseras. Eftersom det finns så många lokala kodverk som ofta är sammansatta av olika typer av information (t.ex. tillverkare av analysinstrument, provmaterial och resultat) finns det många aspekter att ta hänsyn till vid införandet av NPU i laboratorieverksamhet.



Fjällig tofsskivling (Pholiota squarrosa). Foto: Henrik Alfthan.

Doktorgradsavhandling: Analytical quality control of INR measurements in primary care

Anne Vegard Stavelin

Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (Noklus), Bergen

anne.stavelin@noklus.no



Anne Vegard Stavelin disputerte 29. november 2013 for ph.d.-graden ved Universitetet i Bergen. Avhandlingen i sin helhet er tilgjengelig elektronisk fra Bergen Open Research Archive <http://hdl.handle.net/1956/7607>.

In Norway, most patients on oral anticoagulation with warfarin are treated in primary care. The treatment is monitored with the laboratory method prothrombin time, expressed as International normalized Ratio (INR). It is important that the INR methods have good analytical quality because the treatment (medical dose) depends on the INR result. Overdosing can cause severe bleedings and under dosing can lead to thrombosis. The laboratories in primary care control the analytical quality of their INR methods by performing internal quality control (IQC) and external quality assessment (EQA). There are, however, some challenges regarding these quality control systems. The aim of this thesis was to evaluate and suggest improvements of the analytical quality control of INR methods used in primary care. Some of the findings will also apply for POC methods in general.

The primary care laboratories perform IQC mainly by two different approaches; 1) a commercial lyophilized control material is analyzed on the INR method and the result is compared with some control limits, 2) a fresh patient sample is analyzed both on the INR method and on a hospital method, and the difference between the methods is compared with some control limits. The latter approach is called split sample procedure. The primary care INR method is considered "in control" if the result is within the limits and "out

of control" if the result is outside the limits (error alarm). The aim of paper I (1) was to evaluate and compare these two IQC approaches in their ability to detect systematic errors. Power functions were created by computer simulations based on empirical data from 18 primary care laboratories using the INR methods Thrombotrack, CoaguChek S, or Hemochron Jr. Signature. The control rules 1_{2S} , 1_{3S} , exponential weighted moving average, and the deviation limits of $\pm 10\%$ and $\pm 20\%$ were evaluated by their probability of error detection and false alarms. The results showed that the probability of detecting systematic errors was higher when lyophilized control materials were used compared to patient split samples. The probability of false alarms was, however, the same. The conclusion in paper I was that IQC of INR methods in primary care should be performed by using control materials rather than the split sample procedure. The split sample procedure with native patient samples should be restricted to method bias estimation.

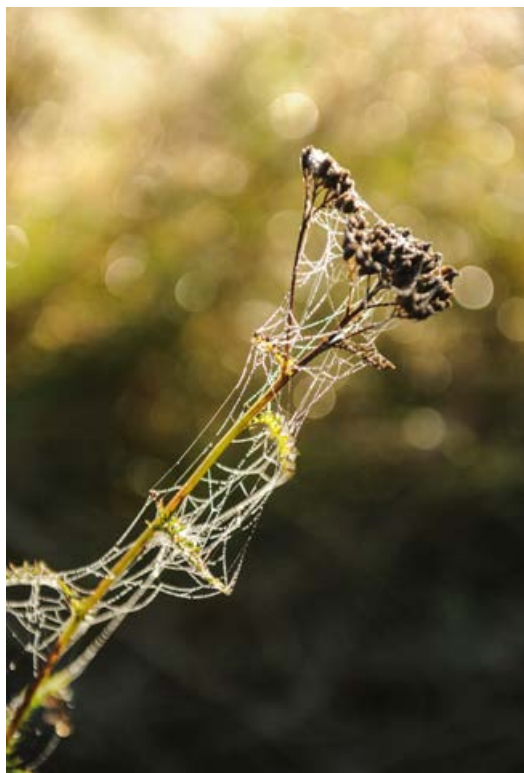
International guidelines recommend that primary care laboratories should participate in an EQA scheme whenever available. The aim of paper II (2) was to investigate if and how the European countries provide this service for point-of-care (POC) INR methods. Thirty European countries were asked, and nineteen countries reported that they do not provide EQA schemes for POC INR methods, while 12 organizations from nine countries (Austria, Czech Republic, Denmark, Finland, Hungary, Netherlands, Norway, Switzerland and United Kingdom) reported that they offer this service. All 12 organizations answered a questionnaire regarding their schemes, and the results showed that there is a wide variation in how the schemes are organized. However, the most

common is to use lyophilized control materials, establish peer group target values, use an acceptability limit of 15% and distribute four samples per year. Most of the countries organize educational activities with focus on quality improvement. The study in paper II demonstrates that most European countries do not provide EQA schemes for POC INR methods, and that the disadvantages in most of the provided schemes were the use of non-commutable control materials making comparison between different POC methods impossible.

An important objective in EQA is to evaluate systematic deviations (bias) between methods. This is, however, not possible when non-commutable control materials with peer group target values are used. The aim of paper III (3) was to develop a new EQA model in which an evaluation of method bias was incorporated in EQA schemes that use non-commutable materials. The model was developed based on the concept that a selected group of primary care laboratories should establish an estimate of the systematic deviation of the POC method from a designated comparison method by using fresh patient samples, and this information should then be incorporated in the feedback to the participants in the EQA scheme using non-commutable control materials. As a consequence, the participants will get more information about the analytical quality of their method. The model was applied twice in POC INR surveys among 1341 and 1578 participants, respectively. To estimate bias for each POC INR method, about 100 native patient samples were analyzed both by a selected group of expert primary care laboratories (72 and 69 in the first and second survey, respectively) and on a designated comparison method. Both method bias and the deviation of a single-participant result in the EQA schemes were evaluated against separate analytical quality specifications. Two POC INR methods (CoaguChek XS Plus and Simple Simon) fulfilled the quality specification for bias, whereas one did not (Thrombotrack). More than 90% of the participants received results within the quality specification for a deviating EQA result. In conclusion, a new EQA model for POC methods was proposed in paper III. This model can be used in situations where commutable control materials are not available. An editorial in *Clinical Chemistry* has recommended that EQA organizers should implement this proposed EQA model (4).

References

1. Stavelin A, Petersen PH, Solvik U, Sandberg S. Internal quality control of prothrombin time in primary care: comparing the use of patient split samples with lyophilized control materials. *Thromb Haemost* 2009; 102:593-600.
2. Stavelin A, Meijer P, Kitchen D, Sandberg S. External quality assessment of point-of-care international normalized ratio (INR) testing in Europe. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50:81-8.
3. Stavelin A, Petersen PH, Solvik UO, Sandberg S. External quality assessment of point-of-care methods: Model for combined assessment of method bias and single participant performance by the use of native patient samples and non-commutable control materials. *Clin Chem* 2013; 59:363-71.
4. Horowitz GL. Proficiency testing matters. *Clin Chem* 2013; 59:335-37.



Rölleka (*Achillea millefolium*). Foto: Henrik Alfthan.

Att fira och vidareföra en tradition - en ny bok om norsk medicinsk biokjemis senare tids historia

Elvar Theodorsson

Det som inte är nedtecknat falnar och glöms. Vi vet genom minnesstenar i Mälardalen tyvärr enbart enstaka namn på våra många östnordiska förfäder som färdades längs Östeuropas floder, etablerade Gardarrike och fick del av dåtidens högkultur i Miklagard (Istanbul). Däremot vet vi mycket mer om våra västnordiska förfäder som kom att skriva utförligt i skinnböcker om sig själva, sin historia och kultur.

Det sägs att historien upprepar sig på olika sätt. Har för egen del nu tre böcker listade nedan om Norsk Klinisk kemi/Medicinsk biokemi historia, men bara enstaka tidskriftsartiklar och häften som handlar om motsvarande svensk.

- Herbert Palmer (1993). Utviklingen av den kliniske kjemi i Norge. Utviklingen av den kliniske kjemi i Norge. Oslo: Norsk selskap for klinisk kjemi og klinisk fysiologi. 459 sidor.
- Oddvar Stokke (red.) (2003). Fra håndverk til høyteknologi. Klinisk kjemi på Rikshospitalet fra 1953 til 2003. Unipub forlag. 447 sidor.
- Helle Borgström Hager, Ludwig N. W. Daae och Tor-Arne Hagve (Red.) (2014). Fra klinisk kjemi til medicinsk biokjemi. NSMBs historie fra 1984 til 2014. NSMB Norsk selskap for medicinsk biokjemi. 186 sidor.

Den senaste har nyss publicerats och beskrivs av redaktörerna med följande ord: " Boken beskriver historien til Norsk selskap for medicinsk biokjemi de siste 30 år. Den fokuserer på organisering, beskrivelse av laboratorier i medicinsk biokjemi, etterutdanningskurs, nordiske kongresser avholt i Norge og nordisk samarbeid, samt en rekke andre aktiviteter innen medisinsk biokjemi."

Boken är ett fyrverkeri av korta texter av många författare rikligt illustrerad med bilder under följande huvudrubriker:

- Organisering
- Laboratorier i medicinsk biokjemi ved universitetssykehusene
- Laboratorier for medicinsk biokjemi utenom universitetssykehusene
- Etterutdanningskurserne
- Nordiske kongresser i Norge
- Aktiviteter innen medicinsk biokjemi
- Nordisk samarbeid

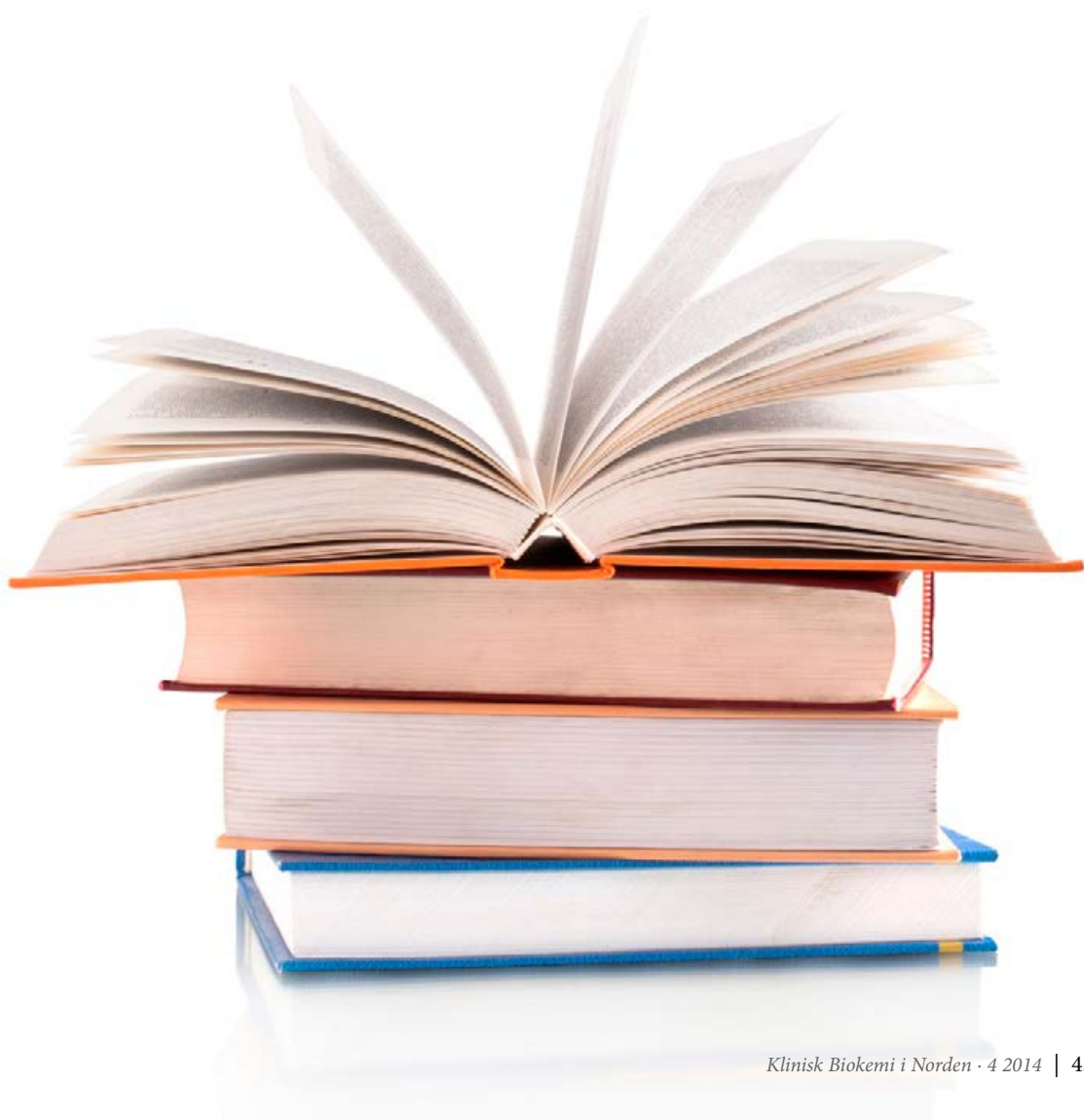
Det som karakteriserar texterna är spontaniteten och individualiteten - att ingen är den andra lik i form eller struktur. Författarna beskriver sina verksamheter på det sätt som de för tillfället finner mest lämpligt. Det blir många "tidskapslar" för kommande generationer att upptäcka och botanisera i. Det stora antalet fotografier är särskilt värdefullt. Det är så lätt att våra numera digitala bilder blir liggande oorganiserade och svårtilgängliga på dammande hårddiskar, men nu finns de här i dessa tidsdokument samlade i en tryckt bok.

Svensk förening för klinisk kemi har under de senaste decennierna flera gånger initierat arbete för att dokumentera specialitetens historia. Arkiv har organiserats och granskas, information har samlats inför författande, men vi har tyvärr inte ännu vår historia dokumenterad på ett tillnärmelsevis lika samlat och bra sätt som våra norska syskon. Anar att en av orsaksfaktorerna kan vara den att ambitionen för innehåll, struktur, form och litterära kvaliteter har varit för hög. Det bästa blir lätt det godas fiende. Det leder gärna till att de mest lysande stjärnorna beskrivs, medan de aktiviteter som den stora massan vanliga arbetare i vingården ägnar oss åt faller i glömskan. Tror för egen del att när framtidens historiker gör "data mining" på alla dagens Facebook, Twitter, e-post, SMS etc. meddelanden vi meddelar oss med i dag kommer de att få en mer nyanserad bild av utvecklingen än den som tidigare historiker fick primärt granskande de viktigaste i samhället.

Att skriva är en ansträngning, och att skriva en hel bok ett självplågeri. Ordspråket säger att om man måste äta en elefant, bör det ske i små bitar. Måltider avnjuts också bäst i sällskap. Därför går det lättare att skriva en bok tillsammans med andra än ensam. Att skriva med andra bjuder dock på särskilda utmaningar. Man kan behöva enas om och hålla deadlines, och inte sällan vill man enas om att i huvudsak strukturera innehållet enligt en viss överenskommen mall. Risker är dock att om alla förväntas ha med samma information i sina kapitel går betydande energi åt för att få ihop all information som behövs vilket riskerar att minska arbetsglädjen. Jag tror att bland hemlig-

heterna varför våra norska syskon redan har lyckats dokumentera sin verksamhet i tre volymer är att de månar om och med rätt är stolta över sin historia och uppmuntrar folk att spontant komma till tals med sina egna ord och bilder.

Den västnordiska skrivarglädjen lever således vidare till glädje för oss alla. Böcker i skinn har ersatts med dagens teknik, även i formen av tryckta böcker. Boken "Fra klinisk kjemi til medicinsk biokjemi. NSMBs historie fra 1984 til 2014" är en synnerligen välkommen och självklar bok till våra laboratoriebibliotek och varför inte som soffbordslitteratur till våra kafferum.



Den vandrande vetenskapsmannen

Lean och kreativ kaos

Per Simonsson

Siemens Healthcare Diagnostics

per.simonsson@siemens.com



När vetenskapsmannen vandrar omkring mellan laboratorierna dyker ofta ordet lean upp. Begreppet - strömlinjeformat likt en väl brukad olivtvål - omsluter mycket gott. Den strama, avskalade klostercellen framstår som något av dess idéhistoriska källa. I cellen

skall intet störa, skall frestelsernas garn aldrig beredas möjlighet att fånga in Guds bedjande medarbetare. Inga interferenser. Kampen mot kaos. Ståndaktigheten mot det blasfemiskt kreativa. Fokus på "ora et labora" - bed och arbeta - för att citera en av många kloka ord som medeltidens klosterskapare myntade.

Allt klokt glöms, men har lyckligtvis en förmåga att kommer upp på nytt.

Tanken slår mig när jag flanerar genom Hugh Lane Gallery i Dublin. Längst in, förbi de underbara marinmålningarna - storm över grått hav, revade segel - har ett modernt relikskrin skapats. Likt de medeltida förlagorna avskilt med en glasvägg så att den dödliga kan betrakta, men aldrig med sin hand vidröra. Där har Kapellet över Kreativ Kaos rests, Francis Bacons kaos, hans ateljé, återuppstånden från London till att nu begrundas i Dublin.

Ja, det är faktiskt sant; allt klokt glöms, men har lyckligtvis en förmåga att kommer upp på nytt.

När Francis Bacon 1992 dog stod vännen John Edwards där med hela kvarlåtenskapen. En förmögenhet i tavlor och tillgångar. Men också Bacons bostad. Bohemisk. Spartansk. I befintligt skick. Ej flyttstädad.

Bostaden låg i en gamla industilänga, med förråd på bottenvåningen, och en våning upp ett rum och kök, med tillhörande badkar. Engelsk sanitetsstandard. Därintill fanns Francis Bacons ateljé. Takfönster, snedtak, oeldad, 32 kvadratmeter.

Och i total kaos.

Under trettio år hade Bacon jobbat där. Målat sina

makabra tavlor, sina sönderslitna portätt, föreställande vänner och älskare. Målat och målat, men utan att ge efter för några impulser åt städhället. Francis Bacon hade lämnat sin ateljé som om han bara tagit en tur till barerna i Soho där han brukat hålla hov. Lämnat skaparprocessen mitt i ett penseldrag.

Rent medicinskt är det inte överraskande att Bacon dog av astma.

John Edwards stod där grubblande i dörröppningen, under den nakna glödlampan, intill stolen där morgonrocken låg slängd, framför ett golv täckt med tidningsurklipp, fotografier, böcker, skivor, utställningskataloger, vinlådor, kläder, stafflier och färgburkar. Samt en armé av konservburkar i vilka penslar stod i givakt.

Men John Edwards insåg att denna obeskrivliga röra, denna lösningsmedelsstinkande skrubb, dammig och råkall, var en skatt, en utgrävningsplats, en relik.

Detta måste bevaras, tänkte Edwards, eller i vart fall grävas ut med arkeologers hjälp. Ner till sista färgtub, till sista fimp och sista färgklick på de nerkladdade väggarna.

Dublin, Bacons födelsestad, åtog sig att härbärgera röran. Smutstvätt och allt. Arkeologer engagerades att bit för bit, fragment för fragment, gräva sig ner i konstnärskapets sedimentlager. Konstvetarna lovade ägna några år åt att finna ordning i kaos. Eller i vart fall katalogisera den.

Kaos visade sig bestå av över 7000 objekt. Eller med vetenskaplig exakthet: 570 böcker, 1500 fotografier, 100 sönderskurna målningar, 1300 utrivna boksidor, 70 teckningar, 2000 målarredskap. Plus skivor, tidningar, pappplappar, lådor, kläder.

På Hugh Lane Gallery byggdes kaos upp igen.

Lab och lean då?

Själv vill jag nog ha mina egna blodprov analyserade i lysrörs sken, i kallvitt ljus, i lokaler som hämtade ur IKEA:s kökssortiment.



Francis Bacons ateljé, Dublin City Gallery The Hugh Lane (Foto: Perry Ogden)
Copyright: Estate of Francis Bacon.

Til manuskriptforfattere

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". Forfatterens etternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skilles 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 produkt informasjon skal ikke stå i referanselisten men refereres i manuskriptteksten.

Eksempler

Journal artikkel med inntil syv forfattere:

1. 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:

2. 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:

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

Bok kapitler:

4. 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:

5. 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:

6. 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:

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

Internett kilde:

8. 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

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

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

Det nåværende styre består av: Henrik Jørgensen (København), Line Rode (København), Tuula Metso (Helsingfors), Tommi Vaskivuo (Uleåborg), Jón Jóhannes Jónsson (Reykjavík), Ingunn Þorsteinsdóttir (Reykjavík), Tor-Arne Hagve (Oslo), Yngve Thomas Blikrud (Oslo), Per Bjellerup (Västerås) og Mattias Aldrimer (Falun).

Ordförande: Yngve Thomas Blikrud (Oslo). **Sekreterare:** Tuula Metso.

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Ingunn Þorsteinsdóttir · Tryk: Clausen Grafisk

Danmark

Overlæge Linda Hilsted
Klinisk biokemisk afd. KB
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
DK-2100 København Ø
Telefon: +45 35 45 20 16
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
E-mail: kristin.moberg.aakre@helse-bergen.no

Island och NFKK

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

Sverige

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

Finland

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



Från vänster kring bordet Henrik, Kristin, Anders, Linda, Yngve och Ingunn.



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

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.

Answers for life.