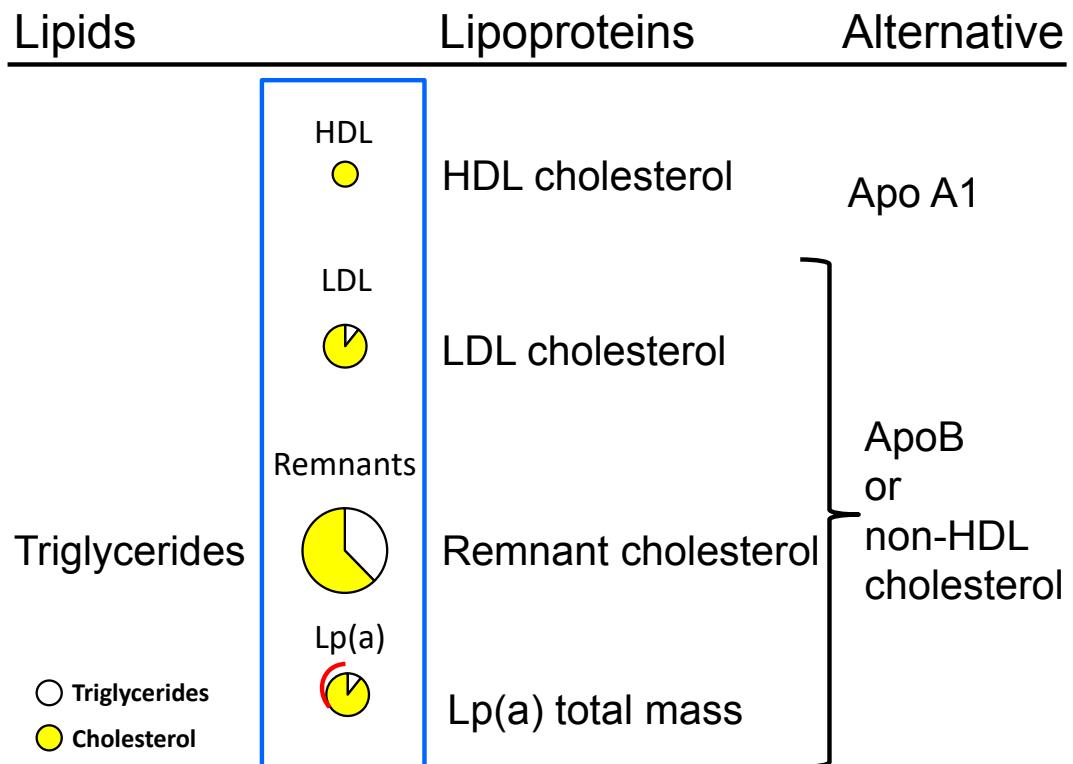


Klinisk Biokemi i Norden





SIMPLIFY BLOOD ANALYSIS FOR BETTER PATIENT CARE, WHEREVER THE PATIENT IS.

Meeting the requirements of your clinics in a fraction of the space is as easy as 1, 2, 3.

- One sample - minimises unnecessary or multiple venous draws with just 12ul of sample required for a full five part WBC differential.
- Two analytical reagents* - simplifies inventory with fewer reagents than any other FBC system delivering a full WBC differential.
- Three touches or less to perform any command - simplifies training requirements with software specifically designed to provide an intuitive interface.



For more information or a demo contact infouk@beckman.com or scan QR code below

*- In addition there is one further on-line consumable for cleaning the system.



INDHOLD

Ledare	4
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Ordförandespalt	6
<i>Yngve Thomas Bliksrud</i>	
Hellsing priset	8
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Nonfasting lipid profile as the standard: a joint consensus statement from the EAS and EFLM	10
<i>Børge G. Nordestgaard, Anne Langsted</i>	
Fix-ing the prothrombin time to improve warfarin anticoagulation	22
<i>Pall T. Onundarson, Brynja R. Guðmundsdóttir</i>	
Fästingsjukdomarna borrelios och TBE i Finland	32
<i>Antti Vaheri</i>	
Planering av sjukhuslaboratorier på 1950-talet	38
<i>Anders Larsson</i>	
Handbog i Laboratorieanalyser. Praktisk prøvetagning og tolkning af svar	42
<i>Elvar Theodorsson</i>	
Doktorsavhandling: Adherence to venous blood specimen collection practice guidelines among nursing students and healthcare staff	44
<i>Karin Nilsson</i>	
Info om NFKK och redaktion	49

*Omslagsbild: Lipids, lipoproteins and apolipoproteins as part of standard and expanded lipid profiles.
Figure designed by Prof B. G. Nordestgaard*

Correction of error on page 12, volume 1, 2017 Klinisk Biokemi i Norden.

This means that if you are measuring samples for a study which extends in time over the change of methods, you will recalculate the new results in the following manner: since $y=0,9683x+0,2688$ then $x=(y-0,2688)/0,9683$ where x expresses the measurement level that existed during the time period of the old method.

Ledare

*Ingunn Þorsteinsdóttir
ingunnth@landspitali.is*

Detta nummer av KBN innehåller en beskrivning av ett svenskt laboratorium för klinisk kemi på 50-talet, inklusive ritningar. De dramatiska förändringar som har skett på klinisk kemiska laboratorier de sista 50-60 åren är släende!

I slutet av augusti 2016 deltog jag i en liten kongress i Washington, som handlade om planering av medicinska laboratorier. Ett flertal företag i USA specialiseras sig på planering av laboratorier. På mötet fick vi frågan, hur många lab ser ut i dag, som de gjorde för tio år sedan? Svaret är sannolikt att det finns nästan inga kliniska kemiska laboratorier som inte har ändras påtagligt de sista tio till femton åren.

På många ställen i Norden byggs det nya sjukhus och nya laboratorier. På Island har vi planerat för ett nytt sjukhus inklusive ett nytt labb-hus i åratals. Den kliniska verksamheten på universitetssjukhuset i Reykjavik är utspridd i staden, vilket gör att vi i dag har dygnet runt labb på två olika ställen. Innan den ekonomiska krisen på Island 2008 var vi i full fart att planera det nya sjukhuset. Krisen satte helt stopp för detta stora framsteg i isländsk sjukvård. Island har vid det här laget hämtat sig efter den ekonomiska krisen, med byggkranar spridda över huvudstaden och sex gånger fler turister året 2016 jämfört med 2010. Planering av ett nytt labb hus som skall hylla alla laboratoriespecialiteter har återupptagits. Grupper från laboratorierna har varit på studiebesök på flera nya laboratorier i Norden och i Skottland, bl.a. i Trondheim, Helsingfors och Glasgow.

Utvecklingen inom laboratoriemedicin har varit snabb de sista årtiondena med internationell standardisering av många mätmetoder, bättre analytisk kvalitet av äldre mätmetoder, flera nya biomärkörer, t.ex. troponin och cystatin C - ny teknik har blivit del av vardagsarbete på laboratorierna, t.ex. immunoassayer, kapillärelektrofores och masspektrometri, samt automation med pre- och postanalytiska automater kopplade till mätsystemen (1). Vi har också sett ökat samarbete mellan laboratoriespecialiteter och mer högaktiva och större mätsystem med ännu bredare sortiment. I planering av nya laboratorieutrymmen är det avgörande att försöka se hur framtiden blir

inom laboratorievärlden. Vad kommer att hända på kliniska laboratorier det närmaste tio till femton åren? Vilka områden inom laboratoriemedicin kommer att växa snabbast och mest? Ett område som helt säkert blir bara större och större på de kliniska laboratorierna är molekylär medicin. De flesta medicinska laboratorierna utnyttjar molekylär medicin i allt större utstreckning, förutom klinisk genetik, bl.a. klinisk kemi, hematologi, bakteriologi och patologi. När gemensam teknologi blir viktig på flera laboratorier, är trenden att försöka konstruera gemensamma utrymmen, t.ex. för molekylär medicin där kan samnyttjas av flera specialiteter och forskargrupper.

För 25- 30 år sedan diskuterade man inte mycket om logistik, provflöden och "lean". Nu tänker man mycket i dessa banor och planerar nya laboratorier med hänsyn till flöden av prover och förbruksvrar, samt försöker minnska de sträckor som personalen behöver gå på arbetet. Spaghetti - grafer av olika typer av processer ritas för planering av arbetet och utrymmen på de nya labben. Svarstider står – om möjligt – ännu mer i fokus som kvalitetsmått för laboratorierna. Våra provsvar är en viktig del av beslut om diagnos och behandling av patienter och av största vikt att vi får ut svaren snabbt. Svarstiderna är också ett utmärkt mått på hur väl de olika processerna på laboratorierna fungerar.

Hur lätt hade det varit för personalen på kliniskt-kemiska laboratorier i 50-talets Sverige att föreställa sig hur klinisk kemiska laboratorier ser ut i dag, 60 år senare? Vi kan i dag med den erfarenheten i åtanke förutsätta att förändringstakten kommer att accelerera även i åren som kommer. Laboratoriemedicin är avgörande för en välfungerande hälsos- och sjukvård och måste vara bland de ledande i de förändringar som behövs för att möta en ännu bättre framtid.

Referenser:

1. Delanghe JR. The achievements of clinical chemistry testing: 1967-2017. Clin Biochem 2017; 50: 165-7.



Abbott

**Personalised
Solutions**

A HEALTHIER HOSPITAL BEGINS WITH A HEALTHIER LAB



How can you help your healthcare system grow? Abbott is dedicated to partnering with you to elevate the health of your healthcare institution. With our personalised solutions consisting of resourceful advocates, harmonised systems, and intelligent insights, we are focused on helping you achieve measurably better healthcare performance.

For more information, please visit AbbottDiagnostics.com, ask your local Abbott Ambassador, or send an email: wired@abbott.com

CHOOSE TRANSFORMATION

Ordförandespalt

Yngve Thomas Bliksrud



NFKK hadde styremøte 20 januar i Oslo. Jeg hadde gledet meg til å vise frem min hjemby til resten av styret, for Oslo kan være en praktfull vinterby i januar. Det var den så visst ikke for NFKK-styret. Aldri noen sinne har meteorologene registrert mindre snø i Oslo i januar. Det var rett og slett ingen ting å oppleve som minnet om vinter. Med mulig unntak av mørket. Derimot opplevde vi iskaldt og insisterende regn som plasket ned og gjorde byen grå og lite entusiasmedrivende. Heldigvis var det tett tåke store deler av tiden, så vi slapp å se noe særlig av elendigheten. Under sånne forhold var det godt å registrere at mine nordiske kolleger strålte like mye som vanlig. Styremøtet ble effektivt og muntert, og vi fikk gjort alt vi skulle. Det var nok en riktig avgjørelse å arrangere møtet innendørs.

Vi slo fast at det går bra med de fleste av NFKK's planer. NFKK bestemte primo 2016 å bidra med et eget symposium under IFCC's Worldlab 2017 i



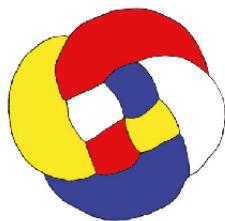
Foto: Henrik Alfthan.

Durban. Det nordiske symposiet er nå å finne i den foreløpige timeplanen for kongressen, og tidspunktet er 23.oktober fra klokken 15.15 til 16.15 Mads Nybo har påtatt seg ansvaret for det Nordiske symposiet. Han har satt sammen et utmerket program med tittelen: "Pre and Post-Analytical Quality Work in Medical Labs". Programmet er som følger: "A structured walk-through of the different phases of a quality assessed blood sampling process", Eva RB Petersen. "Preanalytical caveats and pitfalls in an automated lab", Mads Nybo. "Test management- are we there yet?" Rie McGrail. Delegatene i Durban har noe å glede seg til!

Vi støttet Tor Arne Hagves søknad om nytt vitenskapelig skrivekurs på Finse i 2018. NFKK-styret har jo tidligere definert nordisk kursvirksomhet som et kjerneområde generelt og dette kurset i regi av Hagve og SJCLI-redaksjonen spesielt. Det samme gjelder spesialiseringskurset som er planlagt som fast kurs for unge nordiske leger i spesialisering. Det andre spesialiseringskurset var planlagt til 2017, men kursleder Nete Hornung har ønsket å utsette kurset ett år til 2018 for å sikre høyt nok deltagerantall. Styret godkjente ønsket. Det betyr at 2018 blir et nordisk jubelår med vitenskapelig skrivekurs i starten av året, Nordisk kongress i juni og Nordisk spesialiseringskurs i høstsemesteret.

De finske styrerepresentantene oppdaterte oss om den neste Nordiske kongressen som finner sted 12-15 juni 2018 i Helsinki. Solveig Linko leder organisasjonskomiteen, og kongressen har fått den fengende og gode tittel: "Information beyond numbers". Det er valgt ut mange interessante temaer for kongressen. Det er allerede mye informasjon å finne på kongressens nettsider www.nfkk2018.fi

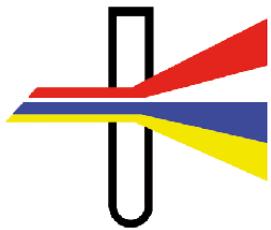
Styremøtet ble avsluttet med en meget interessant film fra gamledager om det travle og krevende livet ved selveste Poul Astrups sykehushuslaboratorium, Centrallaboratoriet ved Rigshospitalet i København. Filmen er høyst severdig og anbefales for alle som er glad i laboratoriearbeid. Den finnes i både en kort og en lang versjon på den danske foreningens hjemmeside: www.dsksb.dk God fornøyelse!



XXXVI Nordic Congress in Clinical Chemistry

12-15 June 2018

Helsinki, Finland



Inbjudan att delta

Vi har glädjen att bjuda in Dig till den 36. Nordiska kongressen i klinisk kemi, som kommer att äga rum den 12 - 15 juni 2018 i Helsingfors.

Vi hoppas att samla alla yrken inom klinisk kemi i de nordiska länderna att träffas, diskutera och dela kunskap i syfte att främja forskning, utbildning och praktik.

Detaljer om det vetenskapliga programmet kommer att publiceras och uppdateras på konferensens websida www.nfkk2018.fi.

Vår ambition är att ge Dig information utöver tal, såsom uppdaterade ämnen och exempel på användning av biomarkörer i riskbedömning och diagnosering samt dagliga utmaningar och bästa praxis i kliniska laboratorier.

Vi hoppas att Du under detta möte och det planerade sociala programmet kommer att möta och träffa nya vänner och knyta viktiga framtidiga kontakter med kollegor inom klinisk kemi.

Vi ser fram emot att träffa Dig i Helsingfors 2018!

På uppdrag av organisationskommittén
Solveig Linko



Kristoffer Hellsing priset 2016 tilldelas Ebba Nexø och Johan Frederik Håkonsen Arendt för artikeln: **Seks spørgsmål om vitamin B12**

Ingunn Þorsteinsdóttir

ingunnth@landspitali.is

Varje år väljer KBNs redaktion den bästa artikeln publicerad föregående år. Såväl innehåll som litterära kvaliteter granskas. Det skall vara en bra läsning inom vår specialitet, faktaspäckad och nyansrik.

Priset är instiftat för att hylla minnet av KBNs grundare Kristoffer Hellsing, en sann och entusiasisk nordist som kunde den ädla konsten att med ord fånga essensen i klinisk kemi.

Hellsing priset för bästa artikel i KBN året 2016 tilldelas Ebba Nexø och Johan Frederik Håkonsen Arendt, Blodpröver og Biokemi, og Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital og Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, för artikeln: Seks spørgsmål om vitamin B12. Artikeln publicerades i KBN nr. 4, 2016.

Som titeln säger svarar författarna på sex frågor om vitamin B12. Artikeln ger en mycket fin översikt över olika aspekter av vitamin B12, bl a om den kliniska bilden vid B12 brist, de olika analyser som användes för att diagnostisera vitamin B12 metabolism-

men i kroppen, och hur orsakerna till B12 brist bör utredas. Författarna fortsätter genom besvara frågan om förhöjd B12 har något klinisk värde, eller inte? I bland har patienter med B12 brist inte de typiska resulterna med låga värden för total B12 och holo transcobalamin, samt höga värden för methylmalonsyre och homocystein. Då finns hjälp från specialister på några klinisk kemiska avdelningar i Norden, bl a hos författarna på universitet sjukhuset i Århus, där man även utför olika specialanalyser. Artikeln avslutas med sista frågan om det största problemet för diagnostik av vitamin B12 brist, nämligen det att det inte finns konsensus om det kliniska tillstånd, som diagnosticeras med biomarkörer för vitamin B12 brist.

Denna artikel är en alldeles utmärkt översiktartikel om laboratoriediagnostik av vitamin B12 metabolism och av B12 brist.

Redaktionen gratulerar Ebba Nexø och Johan Frederik Håkonsen Arendt och tackar för ett utmärkt bidrag till Klinisk Biokemi i Norden.



Foto: Henrik Alfthan.

Are you using a quality PCT assay?



They may look the same! Are they the same? **Look closer!**



Better trust the original!
Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S PCT™
assays ensure safe clinical decisions.

"When saving lives,
quality is a necessity
not to be compromised."

For more information visit us at thermoscientific.com/procalcitonin

Thermo Fisher Scientific products are distributed worldwide; not all intended uses and applications are registered in every country.

© 2017 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. B·R·A·H·M·S PCT is the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.

The manufacture and/or use of this product is covered by one or more of the following patents: EP2028493, DE19903336, EP1026506, US7723492, JP5215250, JP5219939, EP2174143, JP5059943, JP5185460, EP2293076, EP2084545, CN101553733, HK1137807, JP5663531, JP5058263, US8465941, EP2548031, CN102939542, HK1180392, JP5681219, US8748195, EP2320237, CN102081101, HK1156690, JP5722587, US8383332, EP2545379, CN102822675, JP5798133, RU2580278.



Nonfasting lipid profile as the standard: a joint consensus statement from the EAS and EFLM

Running title: Clinical implications of nonfasting lipid profiles

Børge G. Nordestgaard¹ and Anne Langsted¹ on behalf of the European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative.

¹Herlev and Gentofte Hospital, Copenhagen University Hospital, Denmark.

boerge.nordestgaard@regionh.dk

This article is a shortened version of a joint consensus paper published in both Clinical Chemistry¹ and in European Heart Journal² in 2016:

Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et. al., for the European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: Clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points. A joint consensus statement from the EAS and EFLM. *Clin Chem* 2016; 62: 930-946 & *Eur Heart J* 2016; 37:1944-58.



Abstract

The aim was to critically evaluate the clinical implications of the use of nonfasting rather than fasting lipid profiles, and to provide guidance for laboratory reporting of abnormal nonfasting or fasting lipid profiles. Extensive observational data, in which random nonfasting lipid profiles have been compared with those determined under fasting conditions, indicates that the maximal mean changes at 1-6 hours after habitual meals are not clinically significant

(+0.3mmol/L(26mg/dL) for triglycerides; -0.2mmol/L(8mg/dL) for total cholesterol; -0.2mmol/L(8mg/dL) for LDL cholesterol; +0.2mmol/L(8mg/dL) for calculated remnant cholesterol; -0.2mmol/L(8mg/dL) for calculated nonHDL cholesterol); concentrations of HDL cholesterol, apolipoproteinA1, apolipoproteinB, and lipoprotein(a) are not affected by fasting/nonfasting status. In addition, nonfasting and fasting concentrations vary similarly over time. To improve patient compliance with lipid testing, we therefore recommend routine use of nonfasting lipid profiles, while fasting sampling may be considered when nonfasting triglycerides >5mmol/L(440mg/dL). For nonfasting samples, laboratory reports should flag abnormal concentrations as triglycerides ≥2mmol/L(175mg/dL), total cholesterol ≥5mmol/L(190mg/dL), LDL cholesterol ≥3mmol/L(115mg/dL), calculated remnant cholesterol ≥0.9mmol/L(35mg/dL), calculated nonHDL cholesterol ≥3.9mmol/L(150mg/dL), HDL cholesterol ≤1mmol/L(40mg/dL), apolipoproteinA1 ≤1.25g/L(125mg/dL), apolipoproteinB ≥1.0g/L(100mg/dL), and lipoprotein(a) ≥50mg/dL(80th percentile); for fasting samples, abnormal concentrations correspond to triglycerides ≥1.7mmol/L(150mg/dL). In conclusion, we recommend that nonfasting blood samples be routinely used for assessment of plasma lipid profiles. Laboratory reports should flag abnormal values based on desirable concentration cut-points.

Introduction

Most individuals consume several meals during the day and some consume snacks between meals; the postprandial state therefore predominates over a 24 hr period. Nonetheless, in clinical practice the lipid

profile is conventionally measured in blood plasma or serum obtained after fasting for at least 8 hours, and therefore may not reflect the daily average plasma lipid and lipoprotein concentrations and associated risk of cardiovascular disease^{3,4}.

Interestingly, evidence is lacking that fasting is superior to nonfasting when evaluating the lipid profile for cardiovascular risk assessment. However, there are advantages to using nonfasting samples rather than fasting samples for measuring the lipid profile⁵⁻⁹. Since 2009, nonfasting lipid testing has become the clinical standard in Denmark, based on recommendations from the Danish Society for Clinical Biochemistry that all laboratories in Denmark use random nonfasting lipid profiles as the standard, while offering clinicians the option of re-measuring triglyceride concentrations in the fasting state if nonfasting values are >4 mmol/L(350mg/dL)^{10,11}. Furthermore, the UK NICE guidelines have endorsed nonfasting lipid testing in the primary prevention setting since 2014¹². Since publication of our consensus paper, nonfasting lipid profiles has also been introduced as the standard in Canada and Brazil.

The most obvious advantage of nonfasting rather than fasting lipid measurements is that it simplifies blood sampling for patients, laboratories, general practitioners, and hospital clinicians and is also likely to improve patient compliance with lipid testing⁵⁻⁹. Indeed, patients are often inconvenienced by having to return on a separate visit for a fasting lipid profile and may default on essential testing. Also, laboratories are burdened by a large volume of patients attending for

tests in the morning. Finally, clinicians are burdened by having to review and make decisions on the findings in the lipid profile at a later date. This situation may also require an additional phone call, e-mail, or even a follow-up clinic visit, placing extra workloads on busy clinical staff.

Perceived limitations to adopting nonfasting lipid measurements include: 1) Fasting before a lipid profile measurement is believed to provide more standardized measurements; 2) Nonfasting lipid profiles are perceived as providing less accurate measurements and may make calculation of LDL cholesterol via the Friedewald equation invalid; 3) As fasting has been the clinical standard, it is unclear what values should be flagged as abnormal when using nonfasting rather than fasting plasma lipid profiles. These perceived limitations will be addressed in this paper.

The aims of the present joint consensus statement are to critically evaluate the use of nonfasting rather than fasting lipid profiles, and the clinical implications of this question with a view to providing appropriate guidance for laboratory and clinicians. Based on evidence from large-scale population studies and registries and on consensus of expert opinions, the EAS/EFLM joint consensus statement proposes recommendations on (i) situations when fasting is not required for a lipid profile, and (ii) on how laboratory reports should flag abnormal lipid profiles to improve compliance of patients and clinicians with concentration goals used in guidelines and consensus statements on cardiovascular disease prevention¹³⁻¹⁷. Key recommendations are given in Table 1.

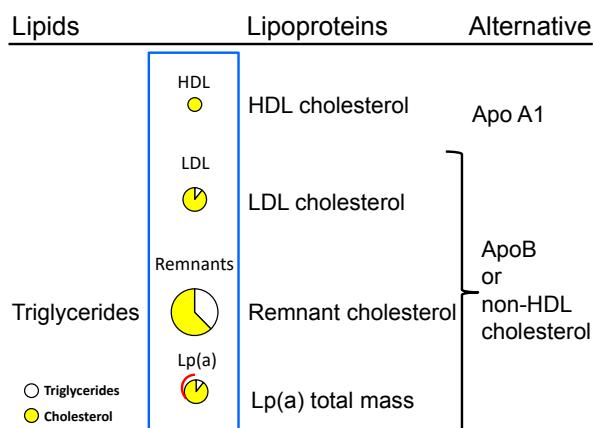


Figure 1. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins as part of standard and expanded lipid profiles. Standard lipid profiles consist of triglycerides and total, LDL, and HDL cholesterol; however, a standard lipid profile could also report calculated remnant cholesterol and calculated nonHDL cholesterol as these come at no additional cost. Calculated remnant cholesterol is nonfasting total cholesterol minus LDL cholesterol minus HDL cholesterol. Calculated nonHDL cholesterol is total cholesterol minus HDL cholesterol. Lipoprotein(a) should be measured at least once in every individual screened for cardiovascular risk in order to detect potentially high concentrations of this genetic risk factor. Finally, apolipoprotein B and apolipoprotein A1 can be used as alternatives to nonHDL and HDL cholesterol, but these measurements come at an extra cost. Figure designed by Prof B. G. Nordestgaard.

Constituents of the plasma lipid profile (Figure 1)

A standard lipid profile includes measurements of plasma or serum concentrations of:

- Total cholesterol
- Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol
- High-density lipoprotein (HDL) cholesterol
- Triglycerides

Total cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides are measured directly, while LDL cholesterol can either be measured directly or calculated by the Friedewald equation if triglycerides are <4.5mmol/L(<400mg/dL): total cholesterol minus HDL cholesterol minus triglycerides/2.2 (all in mmol/L; or minus triglycerides/5 with values in mg/dL)¹⁸, with direct measure-

ment of LDL cholesterol at triglyceride concentrations ≥4.5mmol/L(400mg/dL). Traditionally, the Friedewald equation has been applied to a fasting lipid profile; however, calculated LDL cholesterol determined with this equation at triglyceride concentrations <4.5mmol/L(400mg/dL) is similar to LDL cholesterol measured directly on both fasting and nonfasting lipid profiles (Figure 2)^{19,20}. These four measurements can, without additional cost, be supplemented with:

- Remnant cholesterol
- NonHDL cholesterol

Remnant cholesterol (=triglyceride-rich lipoprotein cholesterol) is calculated as total cholesterol minus LDL cholesterol minus HDL cholesterol, using non-

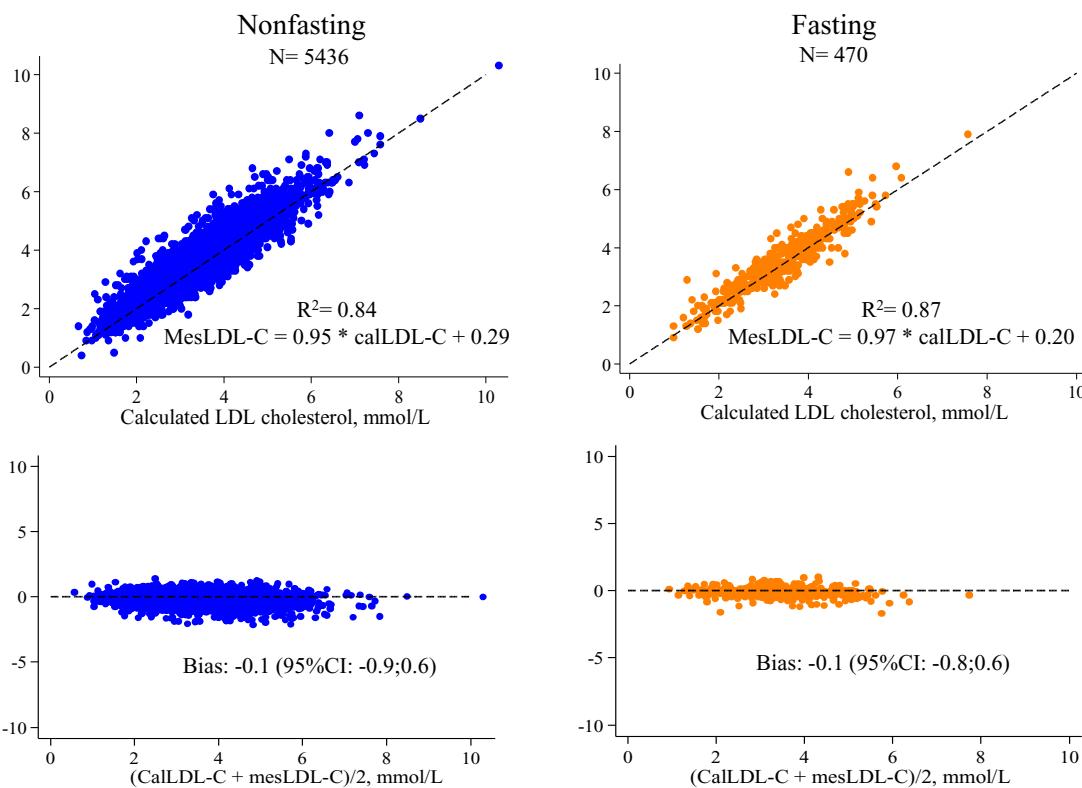


Figure 2. Comparison of calculated LDL cholesterol using the Friedewald equation with LDL cholesterol measured directly using random nonfasting and fasting lipid profiles. Only lipid profiles with triglycerides <4.5 mmol/L (400 mg/dL) were included, as LDL is typically measured using a direct LDL cholesterol assay when triglycerides are ≥4.5 mmol/L. Mes=measured. Cal=calculated using the Friedewald equation ($\text{LDL cholesterol} = \text{total cholesterol} - \text{HDL cholesterol} - \text{triglycerides}/2.2$; all values in mmol/L; if values are in mg/dL then use triglycerides/5). Figure designed by Prof B. G. Nordestgaard and Dr. A. Langsted based on unpublished data from individuals participating in the Copenhagen City Heart Study 2001-2003 examination.

fasting or fasting lipid profiles; if LDL cholesterol is also calculated, then remnant cholesterol is equivalent to triglycerides/2.2 in mmol/L and to triglycerides/5 in mg/dL. Calculated remnant cholesterol is a strong causal risk factor for cardiovascular disease²¹⁻²³. NonHDL cholesterol is calculated as total cholesterol minus HDL cholesterol and is equivalent to LDL and remnant cholesterol combined (Figure 1). The use of nonHDL cholesterol for cardiovascular disease risk prediction has been emphasized in several guidelines and consensus papers¹⁴⁻¹⁷.

The most important additional measurement for inclusion for cardiovascular disease risk prediction is:

- Lipoprotein(a) [Lp(a)]

This genetic, causal cardiovascular risk factor^{13,24} should be measured at least once in all patients screened for cardiovascular risk¹³; it is noteworthy that

Lp(a) concentrations vary little over time (<10%) in any individual. Lp(a) determination should not however be included in repeated lipid profile measurements in the same patient, unless therapeutic intervention is aimed at reducing Lp(a) concentrations or in selected circumstances. Importantly, the cholesterol content of Lp(a), corresponding to 30% of Lp(a) total mass²⁵, is included in total, nonHDL and LDL cholesterol values and its apolipoprotein B content in the apolipoprotein B value.

Finally, measurements of apolipoprotein B and apolipoprotein A1 can be used as alternatives to nonHDL and HDL cholesterol measurements, respectively (Figure 1)^{15-17,26}, but these determinations come at extra cost.

Why has fasting been the standard?

One reason among others for preferring fasting lipid profiles is the increase in triglyceride concentration

Table 1. Key recommendations

Fasting is not required routinely for assessing the plasma lipid profile
When nonfasting plasma triglyceride concentration >5mmol/L(440mg/dL) consideration should be given to repeating the lipid profile in the fasting state
Laboratory reports should flag abnormal values based on desirable concentration cut-points

Table 2. When to use nonfasting and fasting blood sampling to assess the plasma lipid profile

Patients for lipid profile testing	
Nonfasting	In most patients, including: Initial lipid profile testing in any patient For cardiovascular risk assessment Patients admitted with acute coronary syndrome* In children If preferred by the patient In diabetic patients† (due to hypoglycemic risk) In the elderly Patients on stable drug therapy
Fasting	Can sometimes be required if: Nonfasting triglycerides >5 mmol/L (440 mg/dL) Known hypertriglyceridemia followed in lipid clinic Recovering from hypertriglyceridaemic pancreatitis Starting medications that cause severe hypertriglyceridaemia Additional laboratory tests are requested that require fasting‡ or morning samples (e.g. fasting glucose‡, therapeutic drug monitoring)

* Will need repeated lipid profile testing later because acute coronary syndrome lowers lipid concentrations

† Diabetic hypertriglyceridemia may be masked by fasting

‡ In many countries fasting blood sampling is restricted to very few analytes beside lipid profiles: one example is fasting glucose; however, in many countries even fasting glucose measurement is being replaced by measurement of hemoglobin A1c without the need to fast.

seen during a fat tolerance test^{27,28}; however, the increase in plasma triglycerides observed after habitual food intake in most individuals is much less than that observed during a fat tolerance test^{5,6,11,29-32}. Also, as LDL cholesterol is often calculated by the Friedewald equation, which includes the triglyceride concentration, calculated LDL cholesterol has been thought to be affected substantially by food intake; however, directly measured and calculated LDL cholesterol are similar using both fasting and nonfasting lipid profiles (Figure 2)^{19,20}. If this Friedewald equation is employed, there may be some underestimation of LDL cholesterol when chylomicrons are present, which may even be circumvented if a modification of this equation is used³³. Also, many randomized lipid-lowering trials have used fasting lipid measurements and, in order to follow evidence-based practice, fasting blood sampling has often been the standard in everyday risk

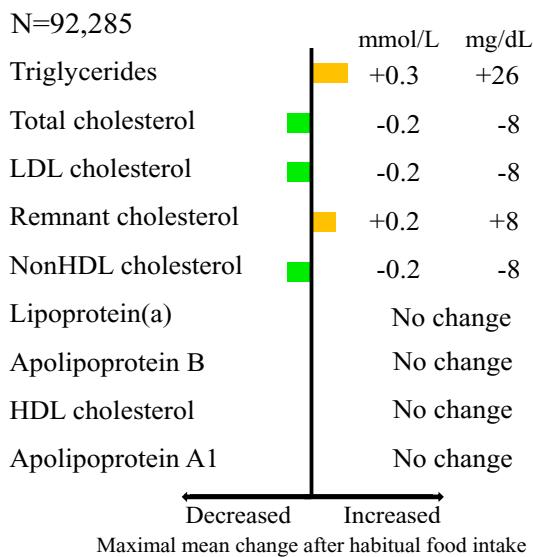


Figure 3. Maximal mean changes at 1-6 hours after habitual food intake of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as part of standard and expanded lipid profiles in individuals in the Danish general population. Calculated remnant cholesterol is nonfasting total cholesterol minus LDL cholesterol minus HDL cholesterol. Calculated nonHDL cholesterol is total cholesterol minus HDL cholesterol. Adapted and updated from Langsted et al^{5,35}, based on 92,285 individuals from the Copenhagen General Population Study recruited in 2003 through 2014. Of all participants, 12% were receiving statins. Values in mmol/L were converted to mg/dL by multiplication with 38.6 for cholesterol and by 88 for triglycerides.

assessment. However, numerous population-based studies and at least three major statin trials used random, nonfasting blood sampling, providing a robust evidence base for a change in the conventional practice of using fasting samples.

Influence of food intake on the plasma lipid profile

Several large-scale, population-based studies and registries including children, women, men, and patients with diabetes have now established that plasma lipids and lipoproteins only change modestly in response to habitual food intake^{5,6,11,30,31}; this applies to the majority of individuals, but rarely some exhibit exaggerated responses. These studies were the Women's Health Study from the US, the Copenhagen General Population Study from Denmark, the National Health and Nutrition Examination Survey from the US, and the Calgary Laboratory Services from Canada. Among all studies comparing nonfasting with fasting lipid profiles, minor increases in plasma triglycerides and minor decreases in total and LDL cholesterol concentrations were observed, with no change in HDL cholesterol concentrations. These minor and transient changes in lipid concentrations appear to be clinically insignificant; however, Langsted et al observed a transient drop in LDL cholesterol concentration of 0.6 mmol/L(23mg/dL) at 1-3 hours after a meal in diabetic patients, which could be of clinical significance³⁴, particularly if this is used as an argument to withhold statins in a given patient. Of note, the reduction in total and LDL cholesterol at 1-3 hours after the last meal observed in individuals with and without diabetes became statistically insignificant after adjusting for plasma albumin concentration as a marker of fluid intake^{5,11}; therefore, such a drop in total and LDL cholesterol is unrelated to food intake, noting that a similar drop may even be observed in a fasting lipid profile, since water intake is allowed ad libitum before a fasting blood test⁴.

For the purpose of the present joint consensus statement, we updated the analyses of Langsted et al^{5,35}(Figure 3), based on the Copenhagen General Population Study and including 92,285 men and women from the Danish general population. As in previous reports^{5,6,11,30,31,35}, the maximal mean changes at 1-6 hours after habitual meals were considered clinically insignificant at +0.3mmol/L(26mg/dL) for triglycerides, -0.2mmol/L(8mg/dL) for total

cholesterol, -0.2mmol/L(8mg/dL) for LDL cholesterol, +0.2mmol/L (8mg/dL) for calculated remnant cholesterol, and -0.2mmol/L(8mg/dL) for calculated nonHDL cholesterol, while concentrations for HDL cholesterol, apolipoproteinA1, apolipoprotein B, and lipoprotein(a) remained unchanged (Figure 3). Naturally, the corresponding changes in concentrations in individual patients will differ from the mean changes seen in Figure 3, exactly as concentrations will differ from one fasting measurement to another in the same individual.

Recommendations on the use of nonfasting lipid profiles

To improve patient compliance with lipid testing, we therefore recommend that nonfasting lipid profiles be used in the majority of patients (Table 2), while with nonfasting plasma triglyceride >5mmol/L(440mg/dL), fasting sampling may be considered. However, as lipid profile measurements often are taken repeatedly in the same patient, a single, spurious, nonfasting very high triglyceride concentration due to a very high fat intake preceding blood sampling will be followed by other measurements with lower concentrations.

Fasting can be a barrier to population screening, is unpopular with children, often unsuitable for patients with diabetes, counters the use of point-of-care testing and fasting requirements can add to the overall costs of lipid testing. Nonfasting tests are also used to assess other metabolic disorders, such as hemoglobin A1c in diabetes. The collective sources of evidence reviewed above have therefore led to the notion that fasting samples are not essential for evaluation of cardiovascular risk.

Novel findings from experience in Denmark

In 2009 the Danish Society for Clinical Biochemistry recommended that all laboratories in Denmark use random nonfasting lipid profile measurements rather than fasting profiles^{10,11}. It was believed that a single spurious, nonfasting very high triglyceride concentration due to high fat intake preceding blood sampling would be followed by other measurements with lower concentrations. However, it was also recommended that laboratories should offer the option of re-measurement of triglyceride concentrations in the fasting state, if nonfasting triglyceride values were at >4 mmol/L(>350mg/dL).

This change in blood sampling was easy to imple-

ment in Denmark: after adoption of the nonfasting strategy by major university hospitals in Copenhagen and subsequent corresponding reports in written and electronic media nationwide, patients and clinicians in the entire country pushed for similar changes at their local clinical biochemical laboratory. Only a few laboratories refused initially to follow this new practice, but by 2015 practically all laboratories in Denmark use nonfasting lipid profiles.

To illustrate the consequences of implementing this new blood sampling policy and for the purpose of the present joint consensus statement, we retrieved results for all triglyceride measurements at Herlev Hospital, Copenhagen University Hospital in the period April 2011 through April 2015: of approximately 60.000 triglyceride measurements, only 10% were measured in the fasting state. Further, among the 5538 patients with both a nonfasting and a fasting triglyceride measurement, concentrations were very similar fasting and nonfasting measures overall as well as when stratified by triglyceride concentrations and the presence or absence of diabetes (Figure 4, top). In groups stratified for triglyceride concentrations, the interquartile ranges



Foto: Henrik Alfthan.

were wider for fasting than for nonfasting triglycerides, which is explained by regression dilution bias as the initial groups were made based on nonfasting concentrations and then fasting concentrations were compared afterwards. Thus, if groups were made initially based on fasting concentrations, then the confidence intervals for nonfasting triglycerides were wider than for fasting triglycerides (data not shown). In other words, the variation in fasting and nonfasting triglyceride concentrations measured in the same individuals at two different occasions are similar, as is also clear for the value in all 5538 individuals com-

ned (Figure 4, top). Results were also similar for LDL cholesterol comparing nonfasting and fasting values (Figure 4, bottom).

Recommendations on laboratory reporting of abnormal nonfasting and fasting lipid profiles

We recommend laboratory reports should flag abnormal values based on desirable concentration cut-points, defined by guidelines and consensus statements^{13–17}, and for nonfasting samples flag abnormal concentrations as triglycerides $\geq 2\text{mmol/L}$ (175mg/dL)^{36,37}(corrected for endogenous glycerol), total

Table 3. Abnormal plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein concentration values that should be flagged in laboratory reports based on desirable concentration cut-points.

Abnormal concentrations	Nonfasting			Fasting		
	mmol/L	mg/dL\$	g/L	mmol/L	mg/dL\$	g/L
Triglycerides*	≥ 2	≥ 175	≥ 1.75	≥ 1.7	≥ 150	≥ 1.50
Total cholesterol	≥ 5	≥ 190	≥ 1.90	≥ 5	≥ 190	≥ 1.90
LDL cholesterol	≥ 3	≥ 115	≥ 1.15	≥ 3	≥ 115	≥ 1.15
Remnant cholesterol**	≥ 0.9	≥ 35	≥ 0.35	≥ 0.8	≥ 30	≥ 0.30
NonHDL cholesterol‡	≥ 3.9	≥ 150	≥ 1.50	≥ 3.8	≥ 145	≥ 1.45
Lipoprotein(a)	‡‡	$\geq 50†$	≥ 0.50	‡‡	$\geq 50†$	≥ 0.50
Apolipoprotein B		≥ 100	≥ 1.00		≥ 100	≥ 1.00
HDL cholesterol††	≤ 1	≤ 40	≤ 0.40	≤ 1	≤ 40	≤ 0.40
Apolipoprotein A1		≤ 125	≤ 1.25		≤ 125	≤ 1.25

These values for flagging in laboratory reports are in some instances higher than corresponding to recommended desirable values in high and very high risk patients. We recommend to use SI units (e.g. mmol/L for lipids and g/L for apolipoproteins); however, as these values are not used in all countries, we also provide cut-points for other commonly used units.

* Triglyceride cut-points based on assays with correction for endogenous glycerol. In most laboratories, however, triglycerides are measured without subtraction of the glycerol blank; thus, triglycerides may wrongly be flagged as abnormal in rare individuals with very high plasma glycerol. That said, not accounting for the glycerol blank in outpatients rarely affected the triglyceride concentration more than 0.1 mmol/L; in inpatients the effect was rarely over 0.28 mmol/L³⁹. High endogenous glycerol is seen e.g. during intravenous lipid or heparin infusion.

** Calculated as total cholesterol minus LDL cholesterol minus HDL cholesterol, that is, VLDL, IDL and chylomicron remnants in the nonfasting state and VLDL and IDL in the fasting state.

‡ Calculated as total cholesterol minus HDL cholesterol.

‡‡ There is no consensus on which cut-point value in nmol/L that should be used for lipoprotein(a).

† Value for lipoprotein(a) should represent $\geq 80^{\text{th}}$ percentile of the specific lipoprotein(a) assay.

†† Sex specific cut-points can be used for HDL cholesterol

\$Values in mmol/L were converted to mg/dL by multiplication with 38.6 for cholesterol and by 88 for triglycerides, followed by rounding to nearest 5 mg/dL; for total cholesterol we used 5 mmol/L and 190 mg/dL, as these are the two desirable concentration cut-point typically used in guidelines.

LDL=low-density lipoprotein. HDL=high-density lipoprotein. VLDL=very low-density lipoprotein. IDL=intermediate-density lipoprotein.

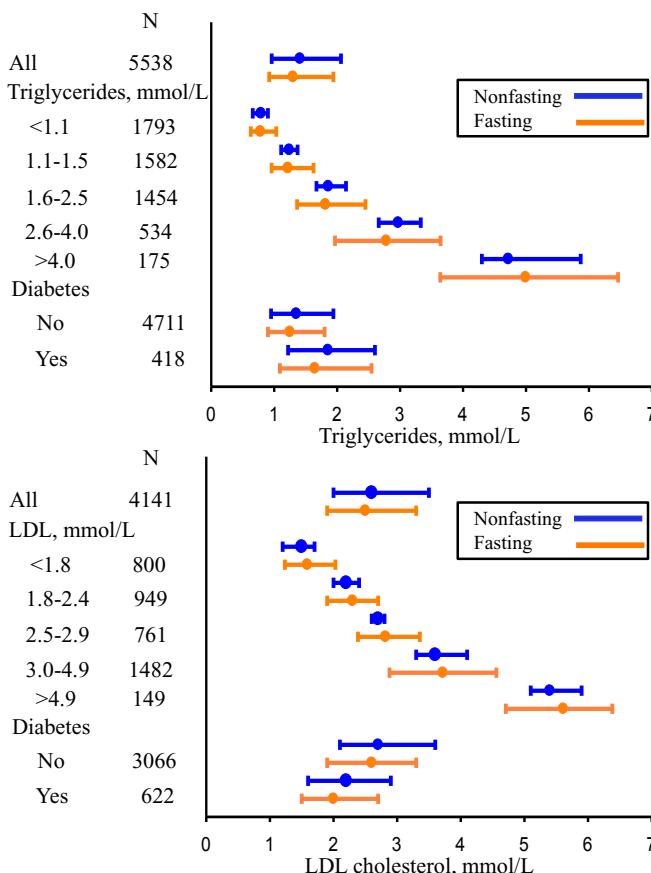


Figure 4. Comparison of concentrations of plasma triglycerides and LDL cholesterol measured in the nonfasting and fasting states in the same patients. Diabetes was determined as a hemoglobin A1c >7.1% (of all 5538 patients with both fasting and nonfasting triglyceride measurements, 371 did not have a hemoglobin A1c measurement). Values are medians and interquartile ranges; in strata of plasma triglycerides, the interquartile ranges are larger for fasting than for nonfasting values, which is explained by regression dilution bias as the groups were defined initially based on the nonfasting measurements. Figure designed by Prof B. G. Nordestgaard and Dr A. Langsted based on unpublished data on patients from Herlev and Gentofte Hospital, Copenhagen University Hospital in the period 2011 through 2015.

cholesterol $\geq 5\text{mmol/L}$ (190mg/dL), LDL cholesterol $\geq 3\text{mmol/L}$ (115mg/dL), calculated remnant cholesterol $\geq 0.9\text{mmol/L}$ (35mg/dL), calculated nonHDL cholesterol $\geq 3.9\text{mmol/L}$ (155mg/dL), HDL cholesterol $\leq 1\text{mmol/L}$ (40mg/dL)(sex specific cut-points can be used for HDL cholesterol), apolipoproteinA1 $\leq 1.25\text{g/L}$ (125mg/dL), apolipoproteinB $\geq 1.0\text{g/L}$ (100mg/dL), and lipoprotein(a) $\geq 50\text{mg/dL}$ (80th percentile) (Table 3); for fasting samples abnormal concentrations should be triglycerides $\geq 1.7\text{mmol/L}$ (150mg/dL), remnant cholesterol $\geq 0.8\text{mmol/L}$ (30mg/dL), and nonHDL cholesterol $\geq 3.8\text{mmol/L}$ (145mg/dL) while other measurements should use identical cut-points as for nonfasting values.

Usually, in laboratory medicine results of measured parameters are considered to be abnormal if they exceed the age- and sex-specific reference interval (=2.5th to 97.5th percentiles). All results below or above these recommended cut-points are flagged with a

character to show at a glance that this value deserves attention. Also automatic validation and flagging are used in many laboratories. Depending on the laboratory, this labelling can vary. Theoretically the reference intervals should be established by each laboratory, but in most cases they are taken over from the general information provided by the manufacturer in the package insert. Due to wide-spread unhealthy life style, in most populations the upper reference cut-point (i.e., 97.5th percentiles) of total cholesterol ($>7.8\text{ mmol/L}$ in Denmark) and LDL cholesterol ($>5.5\text{ mmol/L}$) as well as triglycerides ($>4.4\text{ mmol/L}$) are very high and place individuals at considerably increased cardiovascular risk. Therefore, flagging abnormal values based on desirable concentration cut-points rather than reference intervals are recommended to identify abnormal test results. Especially for LDL cholesterol the desirable values vary with the individual's global risk between $<1.8\text{ mmol/L}$ (70mg/dL)(very high risk), <2.5

mmol/L(100mg/dL)(high risk) or <3.0 mmol/L(115mg/dL)(moderate risk)^{17,38}. These different values are classified according to the presence or absence of comorbidities (atherosclerotic cardiovascular disease, diabetes, chronic kidney disease) and other risk factors (age, gender, hypertension, smoking). This personalized reporting of desirable values is difficult to implement in laboratory reports because usually the clinical conditions and risk factors of the individual patient are not known to the laboratory professional. We therefore propose a simplified system of flagging abnormal values based on desirable concentration cut-points for moderate risk only, which may be complemented by more detailed information on risk stratified cut-offs in footnotes on the laboratory report or by references to web-based information of the same laboratory. Using such flagging emphasize the importance of harmonization and standardization in laboratory medicine, and a responsibility of EAS and EFLM to communicate to laboratories when updates of cut-points are necessary as guidelines for cardiovascular disease prevention are revised.

According to the flagging of abnormal values based on desirable concentration cut-points proposed in Table 3, the following percentages of adults in the general population of a typical Western or Northern European country will have flagged test results in nonfasting lipid profiles: 27% will have triglycerides $\geq 2\text{mmol/L}$ (175mg/dL), 72% total cholesterol $\geq 5\text{mmol/L}$ (190mg/dL), 60% LDL cholesterol $\geq 3\text{mmol/L}$ (115mg/dL), 27% calculated remnant cholesterol $\geq 0.9\text{mmol/L}$ (35mg/dL), 50% calculated nonHDL cholesterol $\geq 3.9\text{mmol/L}$ (150mg/dL), 20% lipoprotein(a) $\geq 50\text{mg/dL}$ (80th percentile), 59% apolipoproteinB $\geq 1.0\text{g/L}$ (100mg/dL), 10% HDL cholesterol $\leq 1\text{mmol/L}$ (40mg/dL), and 9% will have apolipoproteinA1 $\leq 1.25\text{g/L}$ (125mg/dL).

Implementation of recommendations

Each country should adopt strategies for implementing routine use of nonfasting rather than fasting lipid profiles as well as flagging of abnormal values based on desirable concentration cut-points rather than using traditional reference intervals. Ideally, there should be one standard for reporting lipid profiles in each country as also accreditation bodies should be aware of the present consensus statement. The strategy might differ from country to country based on existing local practice.

References

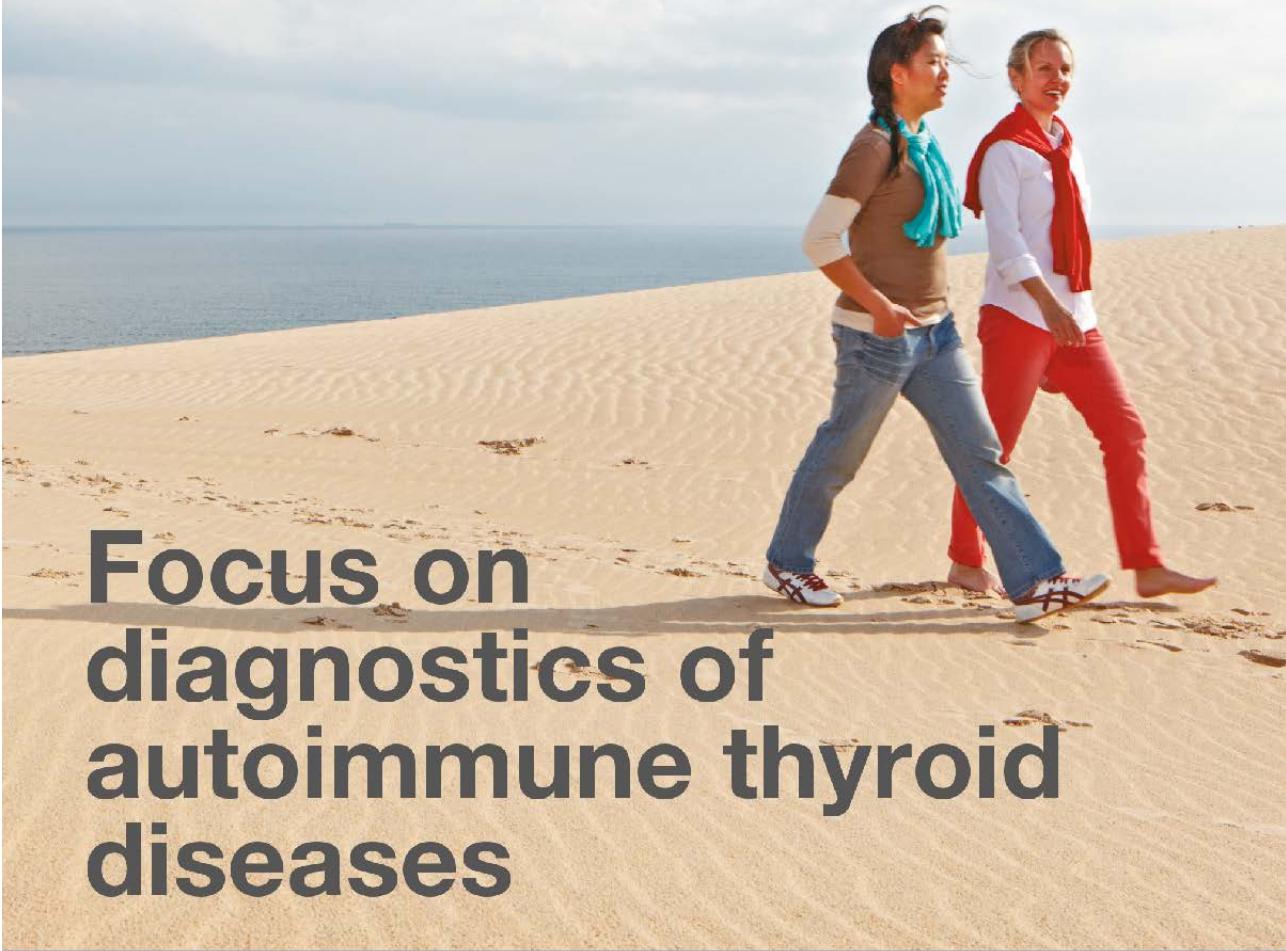
- Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et. al. Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints-A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2016;62:930-46.
- Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et. al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including lagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;37:1944-58.
- 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*. 4 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 903-82.
- Simundic AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybo M. Standardization of collection requirements for fasting samples: for the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chim Acta* 2014;432:33-7.
- Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008;118:2047-56.
- Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2008;118:993-1001.
- Watts GF, Cohn JS. Whither the lipid profile: feast, famine, or no free lunch? *Clin Chem* 2011;57:363-5.
- Gaziano JM. Should we fast before we measure our lipids? *Arch Intern Med* 2012;172:1705-6.
- Khera AV, Mora S. Fasting for lipid testing:

- Is it worth the trouble? Arch Intern Med 2012;172:1710-2.
10. Nordestgaard BG, Hilsted L, Stender S. Plasmalipider hos ikkefastende patienter og signalv.rdier p. laboratoriesvar. Ugeskr Laeger 2009;171:1093.
 11. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. Clin Chem 2011;57:482-9.
 12. NICE clinical guideline CG181. Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-243786637> 2015;Accessed 24-10-2015:1-302.
 13. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et. al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J 2010;31:2844-53.
 14. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et. al. Triglyceriderich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011;32:1345-61.
 15. Reiner Z, Catapano AL, De BG, 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;32:1769-1818.
 16. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et. al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011;123:2292-333.
 17. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et. al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012;33:1635-701.
 18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18:499-502.
 19. Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, et. al. Comparison of lowdensity lipoprotein cholesterol concentrations mea-



Foto: Henrik Alfthan.

- sured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. *Clin Chim Acta* 2010;411:1774-80.
- 20. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women. *Clin Chem* 2009;55:888-94.
 - 21. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikkie-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427-36.
 - 22. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation* 2013;128:1298-309.
 - 23. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626-35.
 - 24. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331-9.
 - 25. Kinpara K, Okada H, Yoneyama A, Okubo M, Murase T. Lipoprotein(a)-cholesterol: a significant component of serum cholesterol. *Clin Chim Acta* 2011;412:1783-7.
 - 26. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M. et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655-66.
 - 27. Cohn JS, McNamara JR, Schaefer EJ. Lipoprotein cholesterol concentrations in the plasma of human subjects as measured in the fed and fasted states. *Clin Chem* 1988;34:2456-9.
 - 28. Mihas C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG. et al. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:271-80.
 - 29. Klop B, Cohn JS, van Oostrom AJ, van Wijk JP, Birnie E, Castro CM. Daytime triglyceride variability in men and women with different levels of triglyceridemia. *Clin Chim Acta* 2011;412:2183-9.
 - 30. Sidhu D, Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. *Arch Intern Med* 2012;172:1707-10.
 - 31. Steiner MJ, Skinner AC, Perrin EM. Fasting might not be necessary before lipid screening: a nationally representative cross-sectional study. *Pediatrics* 2011;128:463-70.
 - 32. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg- Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299-308.
 - 33. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, Jones SR. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA* 2013;310:2061-8.
 - 34. Lund SS, Jensen T. Using nonfasting lipids-hemodilution or convenience? *Clin Chem* 2011;57:1336-8.
 - 35. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2014;234:95-101.
 - 36. White KT, Moorthy MV, Akinkuolie AO, Demler O, Ridker PM, Cook NR, Mora S. Identifying an Optimal Cutpoint for the Diagnosis of Hypertriglyceridemia in the Nonfasting State. *Clin Chem* 2015;61:1156-63.
 - 37. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Lipid Profiles: The Way of the Future. *Clin Chem* 2015;61:1123-5.
 - 38. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB. 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;63:2889-934.
 - 39. Jessen RH, Dass CJ, Eckfeldt JH. Do enzymatic analyses of serum triglycerides really need blanking for free glycerol? *Clin Chem* 1990;36:1372-5.



Focus on diagnostics of autoimmune thyroid diseases

Fully automated tests for thyroid autoantibodies
EliA™ anti-TSH-R, EliA anti-TPO, and EliA anti-TG

We have extended our EliA thyroid test panel with the release of EliA anti-TSH-R measuring thyroid stimulating hormone receptor (TSH-R) autoantibodies. The combination of all 3 tests provides reliable diagnostic guidance in autoimmune thyroid diseases.

The tests can be easily integrated into lab routine as they are performed on the fully automated Phadia™ Laboratory Systems.

Just add EliA anti-TSH-R, EliA anti-TPO and EliA anti-TG and start testing.

Find out more at thermofisher.com/EliA

© 2016 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries. Legal Manufacturer: Phadia AB, Uppsala, Sweden

ThermoFisher
SCIENTIFIC

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 21 67 32 80
no.idd@thermofisher.com

Sweden

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

Fiix-ing the prothrombin time to improve warfarin anticoagulation

Pall T. Onundarson, M.D.^{1,2} and Brynja R. Gudmundsdottir, M.S.¹

¹Landspitali National University Hospital of Iceland, Reykjavik, Iceland;

²University of Iceland, Faculty of Medicine, Reykjavik, Iceland.

pallt@landspitali.is



Abstract

The Fiix-prothrombin time (Fiix-PT, Fiix-test) is a new prothrombin time variant that is only affected by reduced coagulation factor II and X activity but not by the activity of factors VII, I or V.

Monitoring warfarin with the Fiix-PT stabilizes warfarin anticoagulation, reduces dose adjustment need and reduces thromboembolism compared to PT/INR monitoring without increasing bleeding.

The results suggest that replacing the PT with a test that is not sensitive to factor VII, such as the Fiix-test, can improve warfarin anticoagulation stability and outcome.

Background

The Quick prothrombin time (PT, Quick-PT) was described in year 1935. It has remained an important coagulation test ever since (1). The PT initially consisted of adding tissue thromboplastin (consisting of tissue factor and phospholipids derived from human or animal brain, lung or placenta) and calcium chloride to a citrated plasma sample from a patient to induce clotting and measuring the consequent clotting time. Today, the thromboplastin is most commonly made from rabbit brain or it is replaced by a

mix of recombinant human tissue factor and natural or synthetic phospholipids. Vitamin K antagonist (VKA) anticoagulation, e.g. warfarin, is managed by measuring the PT that is sensitive to reductions in coagulation factors (F) II, VII and X activities induced by the drug. The rationale is historical but not biological.

When the PT was invented, deficiency in FI (fibrinogen) or FII (prothrombin) were found to explain its prolongation as other coagulation factor deficiencies had not been discovered. Accordingly, when the first VKA, dicoumarol, was discovered in Wisconsin in the United States of America in the early 1940's, its potency causing severe bleeding in cattle and prolongation of the PT was found to be consequent to acquired severe deficiency of FII. Later in the 1940's other factors affecting the PT were described, i.e. the non-VKD factor V (2) and the vitamin K dependent (VKA) FVII (3), followed in the 1950's by the VKD FX (4). Gradually it was realized that the VKA inhibit liver gamma carboxylation of four vitamin K dependent coagulation factors, i.e. (F) II, VII, IX and X (5). Despite its importance for coagulation, FIX does not affect the undiluted PT.

By purposely overdosing VKA and inducing fatal hemorrhage, VKAs were initially used only as rodenticides. Soon, however, it became evident that the VKA effect could measured and managed using the Quick PT (1) or its later modification invented by Paul Owren in Norway, the prothrombin-proconvertin time (P&P test, Owren's PT, also known as prothrombin complex test) (6). Consequently these tests became the cornerstones of long-term anticoagulation with VKA and have remained so for over six decades. The PT and the P&P test are interchangeable for the purpose of managing VKA although the P&P test has advantages such as being less sensitive to lupus anticoagulant and not being sensitive to

the non-vitamin K dependent fibrinogen or FV concentrations. The results of both test variants can be reported as a standardized PT ratio, the international normalized ratio (INR) (7, 8). It is important to understand that both tests are equally affected by a decrease in any single of the three vitamin K dependent (VKD) coagulation factors (F), i.e. II, VII or X (Figure 1) (9).

During monitoring of VKA the influence of reduced FVII is confounding as it has a very short half-life (4-6 hours), much shorter than that of FII (72 hours) and FX (24-48 hours). Fast reductions that occur in FVII alone that are of little clinical significance may influence the PT significantly without much change having occurred in FII or FX (9). Such factor VII induced increases in the INR will, however, influence dose management.

The main problem with VKA treatment is instable anticoagulation

During VKA treatment, instability of the effect (instable INR) is commonly observed and it is the main problem associated with VKA management. An instable INR contributes to suboptimal outcome, i.e. the

occurrence of thrombotic and bleeding events (10). The instable effect is usually blamed on food and drug interactions as well as patient non-compliance. However, our results suggest that, paradoxically, the PT itself may in part be one of the causes of an instable VKA effect and frequent dose changes (11).

Antithrombotic effect of VKAs

The PT has generally been considered to accurately reflect the antithrombotic effect. The common wisdom has been that it is important to achieve a controlled equal reduction in all four VKD factors simultaneously but that it is adequate to monitor the activity of three out of the four. However, *in-vitro* experiments and animal experiments have suggested that the anticoagulant and antithrombotic effect of VKAs is mainly generated by reducing FII and/or FX but not by reducing FVII or FIX (9, 12, 13). Indeed, a reduction in either FII or FX may provide a biological effect of similar magnitude although some contend that reduced FII activity is more important (9, 13). Moreover, at the activity levels of FVII and FIX observed during controlled therapeutic VKA treatment, FVII and FIX have only minor influence

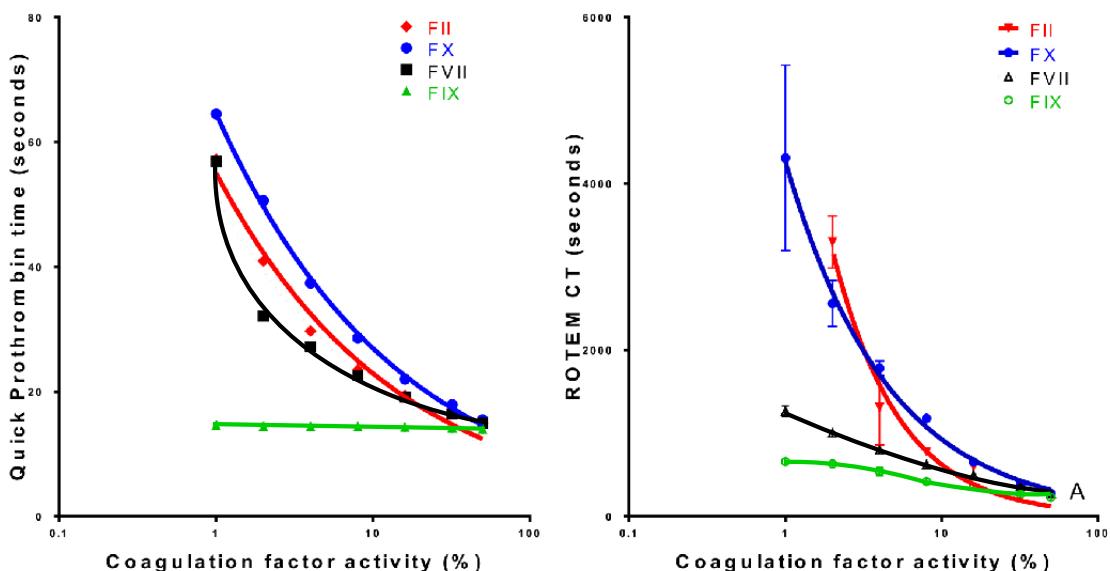


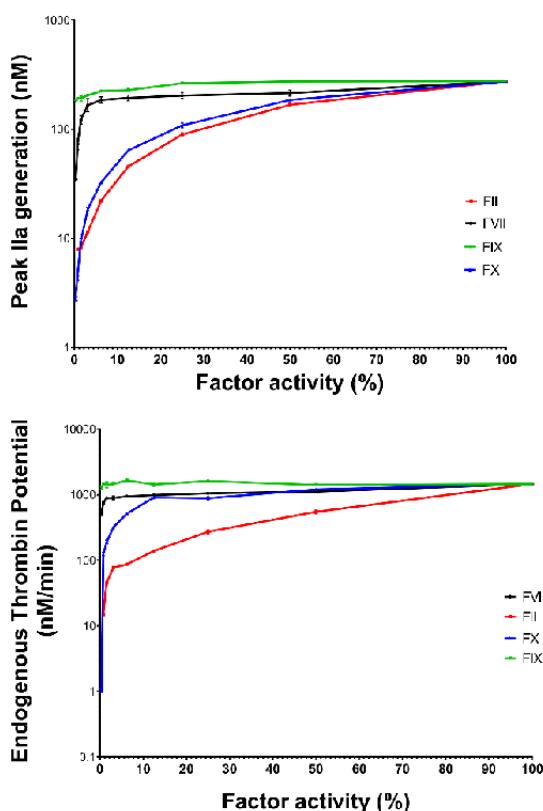
Figure 1. Thromboplastin concentration differences in sensitivity to reduction in vitamin K dependent coagulation factors. Sensitivity of the standard undiluted Quick prothrombin time is shown on the left and sensitivity to highly diluted thromboplastin time (dilute PT) on the right. The thromboplastin was diluted 1:17,000 in the experiments shown in the right panel. Modified from figures 1 and 3 in Gudmundsdottir BR et al. Thromb Res 2012;130(4):674-681(9).

on thrombin generation or fibrin formation *in vitro*. Only when FVII or FIX activity levels are reduced far below treatment levels will clot formation or thrombin generation be compromised (Figure 2) (9, 11-13).

By extrapolation, the same experimental results suggest a previously largely ignored source of INR variability that is inbuilt in the PT, namely a confounding side effect of the test being sensitive to reduced activity of factor VII at activity levels that are not low enough to decrease thrombin generation (9, 11). As FVII may vary widely during short periods, the PT-INR will fluctuate correspondingly without FII or FX having changed much. Such irrelevant INR prolongations may confound dose management and

they may lead to a vicious cycle of too frequent dose changes and testing. Therefore, alternative monitoring methods should be sought.

One alternative monitoring option was the native prothrombin antigen, measured by enzyme immunoassay (14, 15). Other investigators have suggested monitoring with global coagulation assays that indicate clot formability indirectly, e.g. automated thrombin generation (ATG) assays (16-18) but to the writer's knowledge the usefulness of ATG for the purpose of managing VKA has not been prospectively demonstrated yet. A new alternative is monitoring the combined action of FII and X only using the new Fiiix-PT (9, 19).



*Figure 2. Thrombin generation in relation to progressively decreasing activities of individual vitamin K factors *in vitro*. Serial dilutions were made by mixing single-factor deficient plasmas with normal plasma and quadruplicate experiments were done. Mean \pm 1 standard error peak thrombin generation or endogenous thrombin potential (ETP) in relation to reduced factor activity is shown. From Jonsson PI et al. J Thromb Haemost. 2017;15:131-139 (11).*

The Fiiix prothrombin time (Fiiix-PT, Fiiix-INR, Fiiix-NR)

The Fiiix-PT (factor ii and x test, pronounced "fix") differs from the traditional PT in it being affected only by reduced FII and FX activity in the test sample. This is achieved by correcting the test plasma for all deficiencies other than in FII or FX prior to activating coagulation and measuring the clotting time (9). We hypothesized that monitoring VKA with the new Fiiix-PT could lead to more stable anticoagulation than can be possibly attained using standard PT-INR monitoring. We also hypothesized that improved stability by monitoring with Fiiix-PT would reduce dose adjustment and testing need. Finally, we hypothesized that it would lead to clinical outcome at least non-inferior to standard management. To test the hypotheses, we conducted a double blind single-center non-inferiority clinical trial, the Fiiix-trial (19). The trial was conducted in years 2012-2014 and randomized 1148 patients on warfarin that were managed at the Landspítali National University Hospital in Reykjavík to monitoring with either the Fiiix-PT (Fiiix normalized ratio) or the standard PT (Quick PT, INR). All enrolled patients had a target INR of 2-3 with the main indications being atrial fibrillation (73%) and venous thromboembolism (23%). The standard INR monitoring arm was well managed (Time in therapeutic range; TTR: 77-81%).

In short, the Fiiix-trial confirmed the hypotheses (19). During a median follow-up of 1.7 years, anticoagulation stability was significantly improved when monitored with the Fiiix-PT compared to the PT (INR). This was manifested by more tests being within target range, fewer tests with low INR and

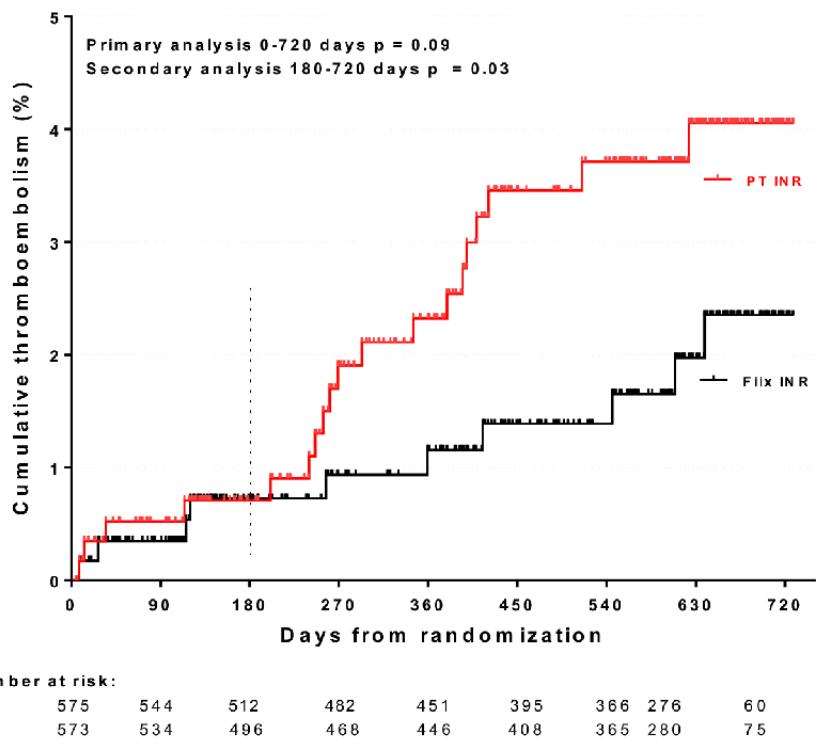


Figure 3. Cumulative thromboembolism during warfarin treatment monitored with traditional prothrombin time (PT-INR) versus Fiiix-prothrombin time (Fiiix-INR, Fiiix-NR). From Onundarson PT et al. *The Lancet Haematology*. 2015;2:e231-e240 (19).

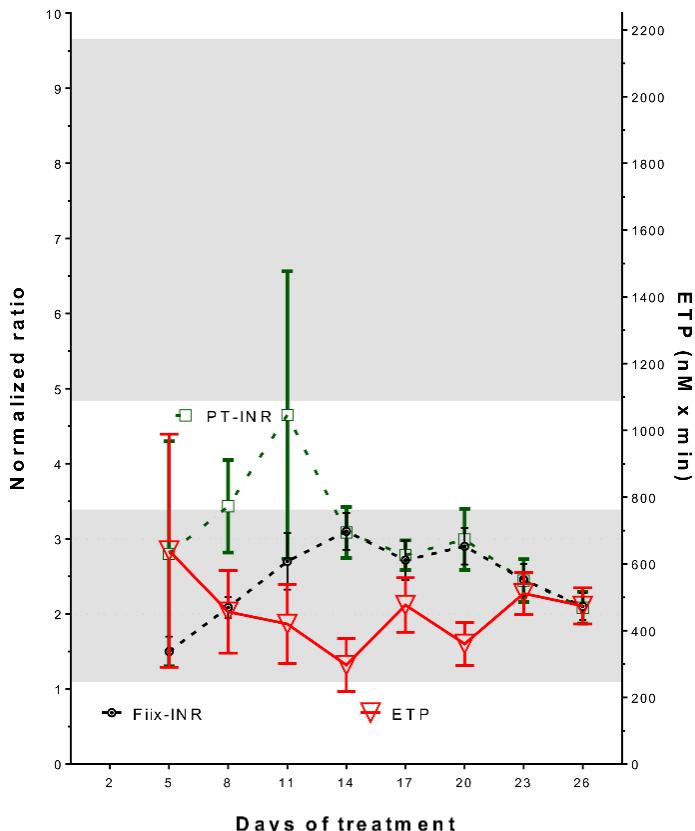
higher time spent within anticoagulation target range INR 2-3 (TTR 85%). Despite treatment protocol limitations on interval length between monitoring tests, Fiiix-PT monitoring led to a reduction in the number of tests, a longer test interval and fewer dose adjustments. Compared to the INR arm, in the Fiiix-PT monitoring arm TE events were numerically (from 2.3% to 1.2% per year) and proportionally (47%) reduced with a low annual major bleeding rate (2.5% in controls vs 2.2% in Fiiix arm; statistically non-inferior to PT monitoring, see Figure 3). After excluding the first six months when no clinical difference was evident, long-term monitoring with Fiiix-PT was shown to lead to a significant 50% reduction in total TE events ($P=0.03$ for superiority), again without increasing bleeding. It was concluded that by replacing the PT with Fiiix-PT, a confounding influence of the labile FVII in the test sample on the INR was eliminated which led to improved dose management and, consequently, improved anticoagulation stability. In a further secondary analysis, the improved anticoagulation stability with Fiiix-warfarin (i.e. warfarin monitored with Fiiix-PT) was shown to coincide with

the lower TE rate and that anticoagulation variability was markedly higher in PT-warfarin patients who had TE (20).

Thrombin generation is better reflected by Fiiix-PT than by the traditional PT

We also studied the development of warfarin anti-coagulation in a subgroup of warfarin naive patients starting warfarin and being monitored with either Fiiix-PT or PT from the Fiiix-trial (11). During Fiiix-warfarin induction full anticoagulation measured as either FII or FX activity was achieved at a similar speed as with PT-warfarin but subsequently stabilized better. Interestingly, Fiiix-INR but not PT-INR reflected treatment ranges of total thrombin generation (ETP) at all timepoints during initiation, (Figure 4). Also, during induction, FII ($R^2=0.66$) and FX ($R^2=0.52$) correlated better with thrombin generation and with a steeper slope than did FIX ($R^2=0.37$) and in particular FVII ($R^2=0.21$). *In vitro* experiments demonstrated that FII and FX at concentrations that are observed during VKA anticoagulation were the main determinants of thrombin generation whereas

Figure 4. Fiiix-INR and PT-INR in relation to thrombin generation (endo-geneous thrombin potential, ETP) during warfarin initiation. ETP, Fiiix-INR and PT-INR were measured in consecutive samples obtained from 15 individuals. Results of ETP and normalized ratios measured during eight 3-day consecutive intervals (4-6, 7-9 etc) were pooled and are shown as means \pm 1 SEM. The lower shaded area shows the expected stable treatment range and the upper shaded area represents the expected ETP in healthy non-anticoagulated subjects. From Jonsson PI et al. *J Thromb Haemost*. 2017;15:131-139 (11).



FVII and FIX within observed therapy activity ranges had little influence (Figure 2). These experimental results support the previous observation that monitoring FVII has a limited role during VKA management and actually confounds dose management which may lead to unstable anticoagulation effect and its consequences.

How viable are vitamin K antagonists in the new era of oral anticoagulation?

Over the past seven years new direct oral anticoagulants (DOACs), i.e. dabigatran, rivaroxaban, edoxaban and apixaban, have been marketed under the advertised premise that no monitoring of their anti-coagulation level is needed and, hence, convenience is improved markedly. Enormously sized multicentric clinical trials conducted by manufacturers of DOACs have concluded that the unmonitored DOAC's are clinically at least non-inferior or even superior to warfarin in both non-valvular atrial fibrillation (AF) (21-24) and in venous thromboembolism (VTE)

(25-27). In all these trials there appear to be fewer intracranial bleedings during DOAC use than with warfarin. The benefit, however, is partially debated as the control groups in all the trials may have received suboptimal warfarin management, at least by European standards, as an example evident by a much lower time in range (TTR) than is observed in the typical Nordic area warfarin practice. As an example in AF the benefit was observed mainly at study sites enroling poorly treated warfarin control subjects (22, 28, 29). In the opinion of the writer, the enrolment of poorly treated controls inevitably exaggerates the reported benefit of DOAC's in these trials. Indeed, in these trials the new unmonitored agents have not been shown to be better than VKA when compared to sites practicing good warfarin management (30). Moreover, it has been shown that TE and bleeding rates, including intracranial bleeding, with warfarin are low at high quality treatment sites such as in Sweden (31, 32).

The results of the Fiiix-trial are of interest as it sug-

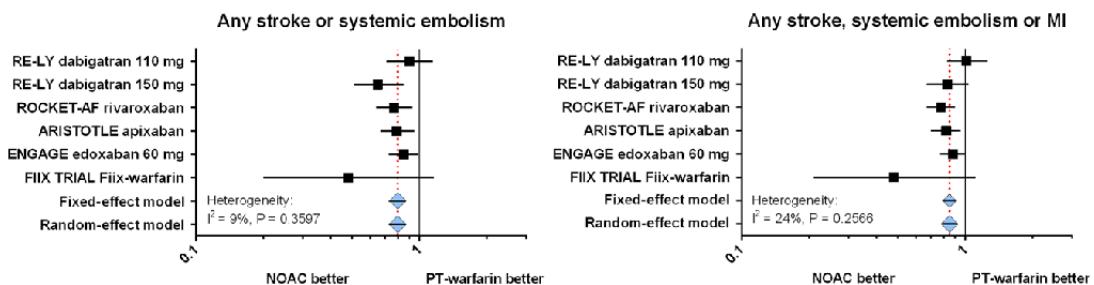


Figure 5. Meta-analysis showing the treatment effect size of reduction in stroke and thromboembolism with Fiiix-warfarin and new direct oral anticoagulants (NOACs) versus standard warfarin (PT-warfarin) treatment. Warfarin monitored with the Fiiix-INR has the highest effect size but due to the smaller trial size confidence intervals are large and preclude definitive conclusions on its superiority over standard warfarin treatment. The diamonds show the pooled relative risk estimates and 95% CI. The Cochrane statistic I^2 was calculated and suggests significant heterogeneity if $>50\%$ and if the P for heterogeneity is <0.10 . Adapted from Onundarson PT et al. *Int J Lab Hematol.* 2016;38 Suppl 1:78-90 (33).

gestes that a 50% reduction in long-term thromboembolism is achievable during Fiiix-PT monitoring compared to well-managed standard warfarin treatment in a mixed population of patients mainly with non-valvular AF (NVAF) or VTE. The numbers might even indicate that Fiiix-warfarin would lead to larger improvement than that observed with the unmonitored DOACs. Therefore, in an attempt to narrow the Fiiix-trial results to NVAF patients only, we performed a systematic review and meta-analysis comparing clinical outcome with Fiiix-warfarin NVAF patients in the Fiiix-trial to outcome with standard warfarin or DOACs in the DOAC vs warfarin in NVAF trials (21-24). In that meta-analysis, a statistically superior 49%

reduction in stroke, systemic embolism or myocardial infarction was observed with Fiiix-warfarin compared to outcome with standard (PT-INR) warfarin management in the DOAC trials (RR 0.51; 95% confidence interval 0.26–0.99) with a 37% non-significant reduction in bleeding (RR 0.63; 0.37-1.07). Furthermore, combined stroke, systemic embolism or myocardial infarction was also proportionally reduced (37%) compared to combined DOACs (RR 0.61; 0.31–1.18) but this was not statistically significant despite the high effect size. The wide confidence intervals are caused by the much smaller size of the Fiiix-trial compared to the DOAC trials (Figure 5) (33).

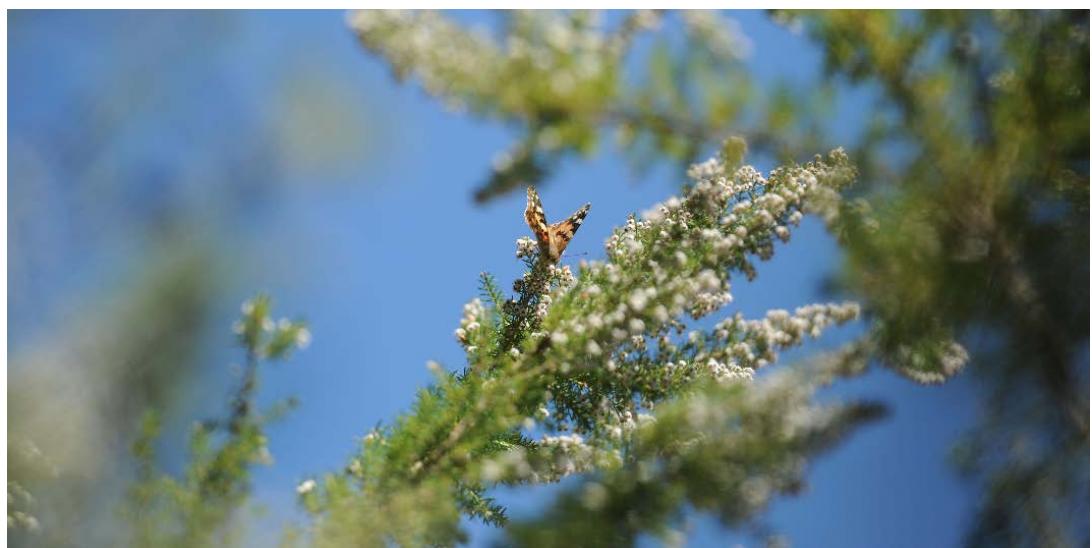


Foto: Henrik Alfthan.

Dilute Fiiix-PT to measure the effect of oral anti-coagulants, heparin and low molecular weight heparin

Although all the new DOAC's are marketed as needing no monitoring there is agreement that renal function needs to be monitored during treatment. Moreover, published data suggests that measuring dabigatran and edoxaban levels and adapting their dose could help reduce TE and bleeding (34, 35) but such data has not been revealed yet on rivaroxaban and apixaban. Most would agree, nevertheless, that during emergencies such as major bleeding, preparing for acute surgery, in trauma patients as well as in the elderly or those with known renal impairment, it would be useful to be able to assess the presence or absence of an anticoagulant in a patient and the level of anticoagulation. This is not possible at most places today as accurate assays such as the calibrated dTT (dilute thrombin time) for IIa inhibitors and calibrated anti-Xa assays are not widely available on a 24 hour basis. Many smaller laboratories also do not have the equipment needed for anti-Xa chromogenic assays. During our experiments to test the sensitivity of the new Fiiix-PT to the influence of DOACs, we observed that by progressively diluting the thromboplastin, the Fiiix-PT became increasingly sensitive to all oral anticoagulants tested as well as to heparin and low molecular weight heparin (enoxaparin) but not fondaparinux. Indeed, further experiments showed that the dilute Fiiix-PT (dFiiix-PT) can be used as a single reagent to assess warfarin and DOAC's, using standard coagulation equipment available at most laboratories while simultaneously reducing any confounding effect of coagulation factors other than FII and FX which improves the accuracy of the dilute assay. This test is easily automated and can be measured day and night. It can also be calibrated to supply the concentration if the type of drug ingested is known as opposed to reporting a clotting time (36).

Conclusions

For patients prescribed with VKA it remains important to improve efficacy and safety. Monitoring warfarin with the Fiiix-PT stabilizes anticoagulation, reduces dose change frequency, reduces testing need and appears to reduce TE by almost 50% in the long-term. The results suggest that the 80 year old prothrombin time should be replaced during warfarin monitoring as it contributes to an unstable anticoagulation effect.

References

1. Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci* 1935;190:501-11.
2. Owren PA. Parahaemophilia; haemorrhagic diathesis due to absence of a previously unknown clotting factor. *Lancet* 1947;1:446-8.
3. Owen CA, Bollman JL. Prothrombin conversion factor of dicumarol plasma. *Proc Soc Exp Biol* 1948;67:231-4.
4. Duckert F, Fluckiger P, Matter M, Koller F. Clotting factor X; physiologic and physicochemical properties. *Proc Soc Exp Biol* 1955;90:17-22.
5. Lippi G, Favoloro EJ. Laboratory monitoring of warfarin in the era of direct oral anticoagulants (editorial comment). *Lancet Hematol* 2015;2:e223-e224.
6. Owren PA, Aas K. The control of dicumarol therapy and the quantitative determination of prothrombin and proconvertin. *Scand J Clin Lab Invest* 1951;3:201-8.
7. Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost* 1983;49:238-44.
8. Haraldsson HM, Onundarson PT, Einarsdotir KA, Gudmundsdottir BR, Petursson MK, Palsson K, et. al. Performance of prothrombin-proconvertin time as a monitoring test of oral anticoagulation therapy. *Am J Clin Pathol* 1997;107:672-80.
9. Gudmundsdottir BR, Francis CW, Bjornsdottir AM, Nellbring M, Onundarson PT. Critical role of factors II and X during coumarin anticoagulation and their combined measurement with a new Fiiix-prothrombin time. *Thromb Res* 2012;130:674-81.
10. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, American College of Chest P. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e44S-88S.
11. Jonsson PI, Letertre L, Juliusson SJ, Gudmundsdottir BR, Francis CW, Onundarson

- PT. During warfarin induction, the Fiiix-prothrombin time reflects the anticoagulation level better than the standard prothrombin time. *J Thromb Haemost* 2017;15:131-9.
12. Xi M, Beguin S, Hemker HC. The relative importance of the factors II, VII, IX and X for the prothrombinase activity in plasma of orally anticoagulated patients. *Thromb Haemost* 1989;62:788-91.
 13. Zivelin A, Rao LV, Rapaport SI. Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin K-dependent clotting factors. *J Clin Invest* 1993;92:2131-40.
 14. Furie B, Diuguid CF, Jacobs M, Diuguid DL, Furie BC. Randomized prospective trial comparing the native prothrombin antigen with the prothrombin time for monitoring oral anticoagulant therapy. *Blood* 1990;75:344-9.
 15. Furie B, Liebman HA, Blanchard RA, Coleman MS, Kruger SF, Furie BC. Comparison of the native prothrombin antigen and the prothrombin time for monitoring oral anticoagulant therapy. *Blood* 1984;64:445-51.
 16. Gatt A, van Veen JJ, Bowyer A, Woolley AM, Cooper P, Kitchen S, Makris M. Wide variation in thrombin generation in patients with atrial fibrillation and therapeutic International Normalized Ratio is not due to inflammation. *Br J Haematol* 2008;142:946-52.
 17. Dale B, Eikelboom JW, Weitz JI, Young E, Paiquin JS, Coppens M, et. al. Dabigatran attenuates thrombin generation to a lesser extent than warfarin: could this explain their differential effects on intracranial hemorrhage and myocardial infarction? *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:295-301.
 18. Efthymiou M, Lawrie AS, Mackie I, Arachchilage D, Lane PJ, Machin S, et. al. Thrombin generation and factor X assays for the assessment of warfarin anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2015;135:1191-7.
 19. Onundarson PT, Francis CW, Indridason OS, Arnar DO, Bjornsson ES, Magnusson MK, et. al. Fiiix-prothrombin time versus standard prothrombin time for monitoring of warfa-
 - rin anticoagulation: a single centre, double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2015;2:e231-e240.
 20. Oskarsdottir AR, Gudmundsdottir BR, Indridason OS, Lund SH, Arnar DO, Bjornsson ES, et. al. Reduced anticoagulation variability in patients on warfarin monitored with Fiiix-prothrombin time associates with reduced thromboembolism: The Fiiix-trial. *J Thromb Thrombolysis* 2017.
 21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et. al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
 22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et. al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
 23. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et. al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
 24. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et. al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
 25. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et. al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
 26. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et. al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
 27. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et. al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
 28. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et. al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83.
 29. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey

- KW, Lokhnygina Y, Pan G, et. al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000067.
30. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: meta-analysis by geographic region with a focus on European patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:633-44.
31. Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2016;1:172-80.
32. Staerk L, Fosbol EL, Lip GY, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C, et. al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2016 doi:10.1093/eurheartj/ehw496
33. Onundarson PT, Arnar DO, Lund SH, Gudmundsdottir BR, Francis CW, Indridason OS. Fiiix-prothrombin time monitoring improves warfarin anticoagulation outcome in atrial fibrillation: a systematic review of randomized trials comparing Fiiix-warfarin or direct oral anticoagulants to standard PT-warfarin. *Int J Lab Hematol* 2016;38(Suppl 1):78-90.
34. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et. al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:321-8.
35. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, et. al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AFTIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288-95.
36. Letertre LR, Gudmundsdottir BR, Francis CW, Gosselin RC, Skeppholm M, Malmstrom RE, et. al. A single test to assay warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, unfractionated heparin, and enoxaparin in plasma. *J Thromb Haemost* 2016;14:1043-53.



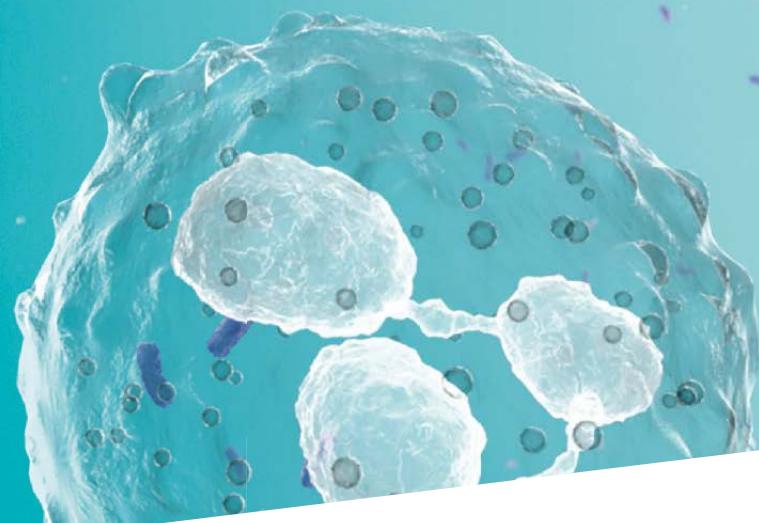
Foto: Henrik Alfthan.



Urinalysis from Sysmex

Get closer to a sharper and
faster diagnosis

Bacteria differentiation
and UTI information in
less than a minute



Fästingsjukdomarna borrelios och TBE i Finland

Antti Vaheri, med. och kir. dr, emeritus professor

Virologiavdelningen, Medicum, Medicinska fakulteten, Helsingfors universitet

antti.vaheri@helsinki.fi



Vid sidan av borrelios och TBE (fästingburen encefalit) sprider blodsugande fästingar även många andra infektioner i världen, som bl.a. Krim-Kongo blödarfeber, harpest, anaplasmos, återfallsfeber (relapsing fever) som orsakas av bakterierna *Borrelia recurrentis*

och *Borrelia miyamotoi*, afrikansk fästingfeber, Rocky Mountain-fläckfeber och Boutonneuse-feber som sprids av rickettsier samt ehrlichios och babesios, varav en del även smittar på andra sätt. Flera av dessa infektioner har även påträffats i Finland eller hos turister som kommit till Finland (1). Nedan kommer jag dock att fokusera på borrelios (Lyme-sjukdom) och TBE (tick-borne encephalitis, fästingburen encefalit), de två viktigaste fästingöverförda infektionerna i Finland och dess närområden, som båda tycks öka hos oss och på andra håll.

Fästingar i den finska naturen och hur man skyddar sig mot dem

I Finland sprids borrelios och TBE av två fästingarter: den utbredda *Ixodes ricinus* (vanlig fästing) och *Ixodes persulcatus* (taigafästing), som funnits på

västkusten och vid den östra gränsen i många år. År 2014–2015 utförde biologiska institutionen vid Åbo universitet en förtjänstfull insamlingsundersökning (www.puutiaiset.fi), där man oväntat hittade taigafästingar från relativt omfattande områden vid den österbottniska kusten men även i Birkaland och i öst, från Savolax till Kajanaland, i brevförsändelser från medborgarna.

Forskarna samlar fästingar från gräsbevuxna platser med ett vitt flanellakan ("flagging"), som de sedan kan plocka dem från. Fästingen går igenom tre olika stadier i sin utveckling: larven blir till nymf och därefter vuxen hona eller hane. I varje stadium behöver den suga blod för att utvecklas vidare (bild 1). Fästingen är 1–3 mm stor i sina olika utvecklingsstadier, men när den sugit blod kan den svälla till hela 10 mm. Efter att ha sugit blod och parat sig lösgör sig den vuxna fästinghonan från värddjuret och faller till marken. En hona kan sedan lägga 2 000–4 000 ägg. I det finska klimatet tar det omkring ett år för fästingen av utvecklas från ett stadium till nästa. När fästingen är aktiv sitter den i vegetationen, t.ex. på ett grässtrå 10–20 cm från marken, och väntar på att ett lämpligt djur ska passera. Typiska värdjur är möss och sorkar, men även stora däggdjur och ibland

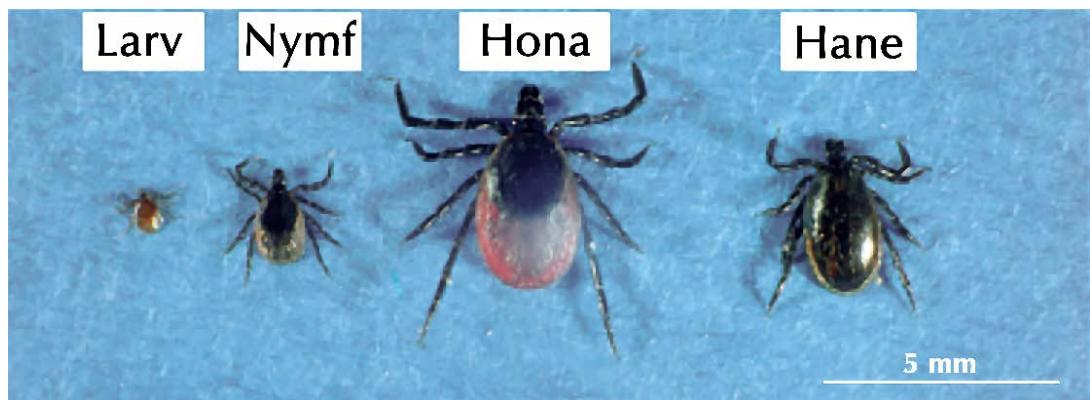


Bild 1. *Ixodes*-fästingens utvecklingsstadier.

också människor. Fästingen är blind och döv, men använder frambenen för att känna av omgivningen och upptäcka koldioxid, lukter samt vibrationer och rörelser. Ofta märker man inte ens fästingen eller att man blivit biten, vilket jag själv upptäckte när jag hittade ett fästingbett och hudutslaget erythema migrans på läret. Fästingens saliv innehåller nämligen ett lokalbedövningsmedel och antiinflammatoriska och antikoagulatoriska ämnen. Fästingen griper tag i det passerande offret med sina framben och färdas i pälsen på värddjuret i jakt på ett lämpligt bettställe, ett ställe där huden är tunnare och har många ytliga blodkärl. Det kan ta flera timmar innan den biter sig fast. Hur länge fästingen sitter fast har stor betydelse: oftast tar det 1–2 dygn för borreliabakterien att smitta (sällan under tio timmar). När fästingen suger blod överförs borreliabakterien nämligen från fästingens tunntarm till spottkörtlarna och från saliven till huden. TBE-viruset smittar däremot direkt.

Det är viktigt att skydda sig med kläder för att undvika fästingar – ska man t.ex. plocka svamp eller bär bör man ha långa ärmar och byxor. Andra riskgrupper är bl.a. värnpliktiga, campare och orienterare. Det finns kemiska fästingavvisare (fästinghalsband) för hundar, men fästingmedel kan inte rekommenderas för människor. Enligt en undersökning som gjorts på rekryter i Sverige kan man hålla borta insekter genom att äta vitlökspreparat (2). Man bör titta efter fästingar var tolte timme eftersom fästingen inte biter direkt, utan först letar efter den tunnaste huden (såsom hudveck där den når kapillärer). Borreliabakterien smittar inte heller direkt efter bettet. Fästingen kan också överföras till en sovande mänsklig från en hund eller katt som också ligger i sängen. Fästingens sugrör har hullingar, vilket gör det svårare att ta bort den. Därför är det viktigt att ta med sig en fästingpincett. Det finns ett varnande exempel från Villmanstrand där en grupp ungdomar fick flera fästingburna infektioner efter att ha druckit öl och slocknat i strandgräset. Det lönar sig att skydda sig – fästingen är trots allt Finlands farligaste djur.

Borrelios

Sjukdomen upptäcktes i nordöstra USA på 1970-talet och borreliaarrit i den lilla staden Lyme i delstaten Connecticut år 1975. Bakterien *Borrelia burgdorferi* upptäcktes hos fästingar av Willy Burgdorfer m.fl. år 1982 (3). Borrelios (Lyme-sjukdom) är den vanligaste fästingöverförläggda smittsjukdomen i de milda zonerna

i Europa, Nordamerika och Asien. Den orsakas av patogena arter av spiroketer som tillhör *Borrelia burgdorferi* sensu lato-komplexet och som sprids av *Ixodes*-fästingar med hårt skal. I Europa finns det stora mängder infekterade fästingar i Centraleuropa (framför allt i Österrike, Tjeckien, södra Tyskland, Schweiz, Slovakien och Slovenien) och längre norrut i Baltikum, Fennoskandia och Ryssland.

Symtom och behandling

Omkring 5 % av alla fästingbett leder till borreliainfektion, oftare om fästingen suger blod länge. Komplexiteten hos borrelios liknar den hos en annan spiroketorsakad multiorgansjukdom, som syfilis från förr i tiden. Det första symtomet är väldigt ofta erythema migrans, normalt sett ett rött cirkelformat hudutslag som blir större med tiden och som uppstår ca två veckor efter bettet. Det läker ofta spontant. Ofta märker man det inte om det sitter t.ex. i hårbotten. Om smittan inte behandlas kan den leda till vanliga sjukdomar: varierande artrit- (mono- eller oligoartrit), nerv- (bl.a. ansiktsförlamnings-, dvs. facialis-, eller annan hjärnnervspares, meningit efter 1–3 månader, gradvis encefalomyelit, symptom i centrala nervsystemet som t.ex. smärta, brännande känsla eller känslolöshet), ögon- (infektioner), hjärt- (hjärtblock, peri- eller myokardit) och hudsymtom (ibland lymfocytom; acrodermatitis chronic atrophica).

Borreliosfall i Finland under åren 1995–2015 registrerade av Institutet för Hälsa och Välfärd.

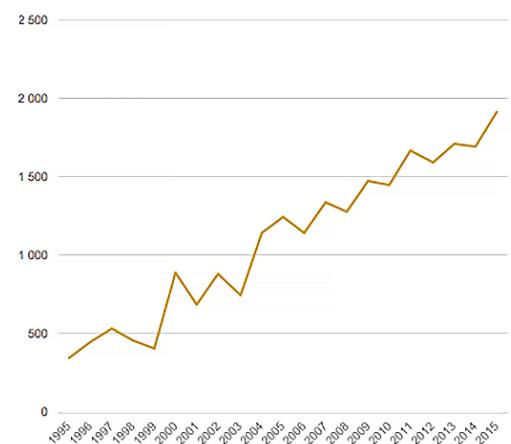


Bild 2. Borreliafall i Finland 1995–2015 som registrerats hos THL.

cans vid långvarig borrelios beskrevs redan 1883) (4,5,6). I erythema migrans-stadiet räcker det med en klinisk diagnos; behandlingen är då två veckor med antibiotika (amoxicillin eller doxycyklin), vilket bör ges i alla stadier av borrelios och gärna så tidigt som möjligt enligt prof. Jarmo Oksi, infektionsöverläkare vid Åbo universitetscentralsjukhus. Vid disseminerad infektion rekommenderas effektivare antibiotikabehandling (4,5,6). Psykiatern Ilkka Vartiovaara insjuknade och gick bort i svår borrelios (7). Han fick ett fastingbett och drabbades av en infektion i Kanada våren 1987. Ilkka kom ihåg att han sett en blodfyldt fasting på morgonen. På sommaren började han få neurologiska, psykiska och reumatologiska symtom. Ilkka pensionerades vid 45 års ålder 1991. Jarmo Oksi hittade en borreliabakterie i Ilkkas blod och likvor vid ett DNA-PCR-test. Ilkka fick massiva mängder antibiotika, men gick bort i borrelios 2010.

Prevalens och diagnos i Finland

En ökning av borrelios har rapporterats i flera länder, bl.a. i USA, England och Schweiz, men även i Finland. Huvudsaken tros vara klimatuppvärmningen. I Finland finns borrelia nästan överallt där det finns fastingar, och det finns i mängder. En undersökning visar t.ex. att 20–55 % av fastingarna i Helsingfors skärgård och parker bar denna bakterie (8). Institutet för hälsa och välfärd (THL) har de senaste åren rapporterat 1 500–2 000 infektioner per år (bild 2), men den verkliga siffran tros vara 3–5 gånger så stor. Endast fall som diagnosticerats i ett laboratorium hamnar i THL:s smittsjukdomsregister. Det är en minoritet av alla borreliainfektioner, eftersom diag-

nosen ofta är klinisk. De flesta fallen, över 500 per år, rapporteras från Åland och HNS-regionen.

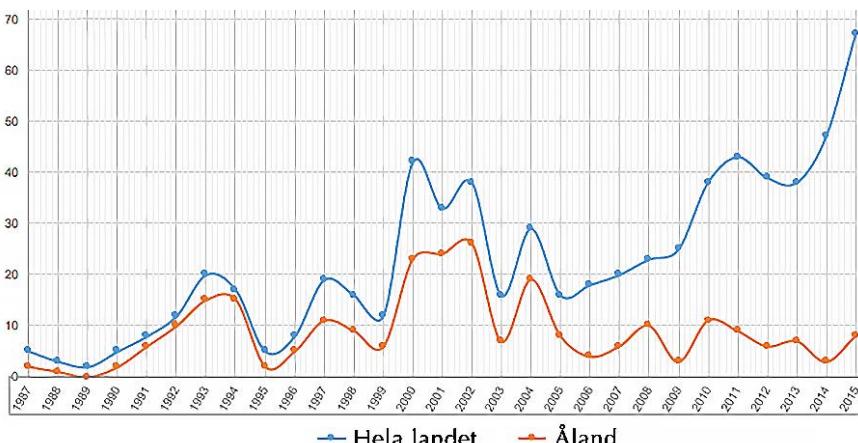
Enligt Timo Walle, specialist vid HNS-LAB, går det att odla borreliabakterier och påvisa DNA (PCR), men det är inte lätt (känslighet: hudbiopsi > likvor > blod) och det används globalt sett fortfarande bara i forskningssyfte. Man försöker i första hand diagnostisera borrelios serologiskt: IgG ELISA (hel borrelia afzelii- eller garinii-bakterie + ytlipoprotein VlsE) och IgM ELISA (hel borrelia afzelii- eller garinii-bakterie). Om resultatet är positivt gör man dessutom ett VLsE (IgG) och VLsE + Osp C outer surface protein (IgM). Immuno- eller Line-blot-test används också. Då försöker man hitta antikroppar mot flera olika borreliaproteiner och får olika slags IgG- och IgM-antikroppsresultat i olika stadier av infektionen.

Vid neuroborrelios fastställs antikropparna i likvor genom ovanstående tester, och om man får ett positivt resultat räknar man fram ett borreliaspécifikt IgG- och/eller IgM-index. Man mäter även CXCL13-kemokin i likvor. CXCL13-kemokin är en stark kemoattraktant för B-lymfocyter. Likvor har normalt sett pleocytos (<90 % lymfocyter).

Sammandrag

Borrelios kräver utan tvekan mycket mer forskning. Diagnosten är fortfarande som ett tråsk, eller i alla fall inte problemfri. Infektionsläkare berättar att patienternas expertis ("Dr Google knows" och "doktor Sociala medier vet") kan försvåra utgångsläget. Man vet inte hur skillnaderna mellan borreliabakteriens olika arter påverkar diagnostiken och sjukdomsbilden. Orsakas t.ex. lokal sklerodermi av

*Bild 3. TBE-fall i Finland 1987–2015.
År 1987–1994: Prof. Markus Brummer-Korvenkontio, personlig information.
År 1995–2015: THL, smittsjukdomsregistret*



Borrelia burgdorferi-bakterien? (9). Frågan om huruvida borreliabakterien kan orsaka en kronisk latent infektion har dryftats länge (10). Infektionsläkare behöver biomärkörer för att kunna följa behandlingsresponsen. Framför allt har man inte lyckats ta fram något vaccin, vilket man har gjort för TBE.

TBE

TBE (fästingencefalit, tick-borne encephalitis, Kullingesjukan) är en virussjukdom som det finns ett effektivt vaccin mot. En tredjedel av alla insjuknade får allvarliga neurologiska eller psykiska följsymtom. TBE-viruset finns bara på begränsade områden, fokalt. På dessa TBE-endemiska områden i Finland bär bara 1–2 % av alla fästingar viruset. I Baltikum är siffran 5 % på vissa ställen. TBE förekommer i stora delar av Centraleuropa (Tjeckien, södra Tyskland, Schweiz, Slovakien, Polen och Slovenien), Baltikum och i Norden, framför allt i Stockholms skärgård. I Finland är TBE ”hydrofilt”, dvs. man har hittat fall på Åland, i Åbo och Kotka skärgård, vid den österbottniska kusten och vid stränderna av stora vattendrag (Villmanstrandsregionen, Mjölo utanför Helsingfors och i enstaka fall i Varkaus- och Kuopioregionen). TBE har nått ända upp till Lapplands län (Simo). Under 2000–2002 (bild 3) fanns mer än hälften av de finska fallen på Åland, världens största TBE-prevalens (1/1 000 invånare): Därför är det gratis att vaccinera sig mot TBE sedan 2006. Effekten av vaccineringarna på Åland syns i statistiken (bild 2). Dessvärre togs kostnadsfria TBE-vaccinationer på andra håll (Pargas, Simo; pris 800 000 euro) bort ur den statliga budgeten år 2015. Den värsta följen av TBE (andningsförlamning) kostar samhället 100 000 euro per år. TBE har emellanåt orsakat dödsfall även i Finland. Dubbel smitta med TBE och borrelia är en mycket farlig kombination och har i Finland lett till ett dödsfall.

TBE-virus i Finland

TBE-viruset tillhör gruppen flavivirus, precis som bl.a. gula febern som sprids av myggor samt West Nile-, dengue- och Zika-viruset. Det finns tre undertyper av TBE-viruset: TBEV-Eur (europeiskt), som ofta bärts av *Ixodes ricinus*-fästingen, TBEV-Sib (sibiriskt), som ofta bärts av taigafästingen (*I. persulcatus*) och TBEV-FE (Far East, Fjärren Östern), som orsakar den allvarligaste sjukdomen. Mortaliteten är 2–8 % vid TBEV-Sib och ett tiotal procent vid TBEV-FE.

TBE-Eur har ofta två stadier (bild 3) och brukar inte bli kronisk som TBE-Sib. Man har använt djur i jakten på nya TBE-endemiska områden (fokus) där man inte identifierat eller diagnostiserat sjukdomen. På 1960-talet, då korna inte stängdes in i ladugården på somrarna, hittade Jaakko Tuomi och Markus Brummer-Korvenkontio antikroppar från kor som betade i skogen bl.a. i Tervola i Lapplands län. Senare har man använt andra djur (sentinel animals) i samma syfte: gnagare, rådjur (inte älgar, som inte är särskilt lokala), hundar, getter (i Centraleuropa), fåglar och stadskaniner (som man inte hittat antikroppar mot TBEV hos). Virologiavdelningen vid medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet har åkt på flera ”fästingsafarier” och undersökt omfattande *Ixodes*-paneler från olika håll i Finland och från bl.a. ryska Karelen och Burjatien söder om Bajkalsjön (11–14). Under dessa resor hittade man TBEV-Sib, som är farligare än TBE-Eur, i Karleby skärgård, TBE-FE från taigafästingen i Burjatien som förväntat, oväntat nog TBEV-Eur från taigafästingen i Simo och TBEV-Sib från *Ixodes ricinus* i Kotka skärgård. Därmed kan båda fästingarter i Finland (*I. ricinus* och *persulcatus*) bärta både virusarter (TBEV-Eur och TBEV-Sib). Man kan också hitta TBE-viruset direkt hos fästingen som biter människan (15).

TBE: smitta och symptom

Vuxna fästingar börjar röra på sig så snart temperaturen når $> 5^{\circ}\text{C}$, nymfer vid $> 7^{\circ}\text{C}$ och larver vid $> 10^{\circ}\text{C}$. Virus och även andra mikrober kan gå från ett fästingstadium till ett annat då fästingar i olika stadier, t.ex. nymf och larv suger blod från samma gnagare (co-feeding) (16). Förutom fästingbett kan man även få TBE från opastöriserad mjölk (från get, ibland ko

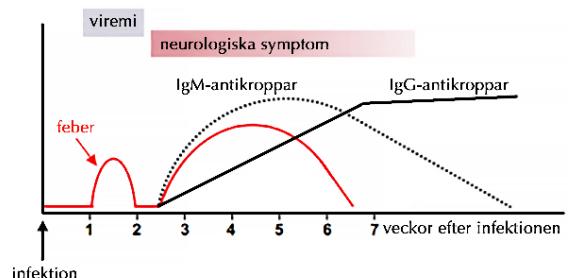


Bild 4. Sjukdomsbilden vid TBE och bildande av virusantikroppar, vilket laboratoriediagnostik ska påvisa.

Bild: Fil.dr Anu Jääskeläinen.

och till och med modersmjölk). År 2005 fick besökare i en affär i Tallinn provsmaka färsk getmjölk: 27 fick TBE, varav 24 hamnade på sjukhus (17). År 2008 fick sex personer som ätit färsk getost i en alby (höjd 1 564 m) i Österrike (Vorarlberg) TBE. Fyra grisar som ätit rester av ost gjord på mjölk från den berömda getrasen Bianca fick en TBEV-infektion (18). TBEV smittar alltså väldigt lätt även genom munnen. TBE sprider sig längs Centraleuropas dalsluttningar och norrut i Finland.

Omkring två tredjedelar av alla TBE-virusinfektioner ger inga symtom. Hos personer med symtom består framför allt sjukdomen som orsakats av TBEV-Eur av två stadier (bild 4): det första stadiet uppstår ca 1–3 veckor efter smittan och påminner om influensa. Den symtomfria perioden varar i ca en vecka. Andra stadiet: hjärnhinneinflammation, hjärn- och/eller ryggmärgsinflammation, varav ungefär en tredjedel får långvariga symtom eller permanenta handikapp. Risken för allvarlig TBE ökar med åldern och har lett till dödsfall i Finland. Mortaliteten i Europa är mindre än 2 %. Nyligen rapporterades fatal TBE hos en immunsupprimerad 12-åring (19). Ett liknande fall fanns även i norra Italien: en immunsupprimerad patient hade persistenterande TBEV-viremi och virus i urinen i över två månader (20). Immunosuppression, som är ett tillstånd som skapats inom medicinen och som blivit allt vanligare, bidrog troligen till TBE-patienternas sjukdom.

Diagnostik

Borrelios diagnostiseras i grunden alltid kliniskt, men laboratorieundersökningar behövs som stöd. Däremot baseras laboratoriediagnostiken för TBE i Finland huvudsakligen på att man påvisar IgM- och IgG-klassens virusantikroppar i serumet eller hjärnryggmärgsvätskan. TBEV-antikroppar korsreagerar med andra flavivirus, vilket kan orsaka virusserologi. I det viremiska första stadiet av sjukdomen skulle man också kunna leta efter virus-RNA i blodet. Hos hälften av patienterna konstateras TBEV-RNA i urinen mer än två veckor efter att symtomen uppstod (21).

TBE-vaccin

I Österrike började man vaccinera mot TBE redan i början på 1980-talet. Det har haft en dramatisk effekt. Österrike och Tjeckien har ungefär lika många invånare och hade 700-1 000 fall av TBE per år var på 1980-talet. Idag, när vaccinationstäckningen länge

varit över 90 % i Österrike och låg i Tjeckien, har man de senaste åren bara haft 50–100 fall i Österrike (22), men mer än fem gånger så många i Tjeckien, även om det ökade antalet vaccineringar har haft effekt sedan 2013 även där.

I Finland finns det två vaccin: TicoVac® och Tico-Vac Junior® (Pfizer, tidigare Baxter) och Encepur® och Encepur barn (Novartis, tidigare Chiron). De innehåller renade virus som inaktivterats med formalin. Anvisningen är tre doser, helst under ett år, och påfyllnad var 3–5:e år. En komprimerad kur med 0, 1, 3 veckas (och 12–18 mån) dosschema kan ges. Vaccinet ger nästan alltid ett bra skydd mot alla tre virustyper. Ibland kan man få TBE trots att man vaccinerats (vaccine failure). Då är IgG högt redan i det första provet, men IgM kan vara negativt; IgM stiger långsamt och ett senare prov behövs.

Sammandrag

Omkring 1–2 % av alla fästingar i riskområden bär ett TBE-virus. I Finland har vi fästingen *Ixodes ricinus* och taigafästingen *I. persulcatus*. Båda sprider den europeiska och sibiriska undertypen av TBEV, men på olika områden. Man har hittat nya TBE-fokus, även längre norrut. Någon skulle alltså kunna fråga om jultomten också behöver vaccineras. Risken att få TBE på Åland är ca 1/50 000 per vecka. Även om befolkningen har vaccinerats finns viruset i naturen. Det bör man tala om för turister, som t.ex. amerikanska turister som besöker naturen i Österrike och fastlandsfinländare som campar på Åland. Det finns alltså skäl att misstänka TBE-sjukdom även hos personer som vaccinerats och utanför kända TBE-endemiska områden. När det gäller vaccinering mot TBE har jag två råd: "En vaccination är en bra present!" och "Om du inte vill vaccineras, prova gärna på sjukdomen".

Bundenhet

Min bundenhet i detta projekt: Konferensresor och föreläsningsarvoden de senaste åren: Baxter Oy, Pfizer Oy. Mina stipendier till våra zoonosundersökningar de senaste åren: European Commission, Finska Vetenskaps-Societeten (Suomen Tiedeseura), Magnus Ehrnrooth Stiftelse, Sigrid Jusélius Stiftelse, Finska Akademien, Tekes.

Tack

Tack till fil.dr Anu Jääskeläinen och specialist Timo Walle för värdefulla kommentarer.

Litteratur

1. Hytönen J. Tiesitkö tämän puutiaisten levittämistä taudeista? *Duodecim* 2016; 132:1261-1269.
2. Stjernberg L, Berglund J. Garlic as an insect repellent. *JAMA* 2000; 284:831.
3. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease – A tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216:1317-1319.
4. Hytönen J, Hartiala P, Oksi J, Viljanen MK. Borreliosis: recent research, diagnosis, and management. *Scand J Rheumatol* 2008; 37:161-162.
5. Oksi J, Seppälä IT, Hytönen J. Lymen borrelioosin diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 2008; 124:1483-1491.
6. Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, Hu LT. Diagnosis, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis. A review. *JAMA* 2016; 315:1767-1777.
7. Vartiovaara I. Living with Lyme. *Lancet* 1995; 345:842-844.
8. Junntila J, Peltomaa M, Soini H, Marjamäki M, Viljanen MK. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus* ticks in urban recreational areas of Helsinki. *J Clin Microbiol* 1999; 37:1361-1365.
9. Zinchuk AN, Kalyuzhna LD, Pasichna IA. Is localized scleroderma caused by *Borrelia burgdorferi*? *Vector-Borne Zoon Dis* 2016; 16:577-580.
10. Wahlberg P, Nyman D. Voiko Lymen borrelioosi kroonistua? *Duodecim* 2009; 125:1269-1276.
11. Jääskeläinen AE, Tikkakoski T, Uzcátegui NY, Alekseev AN, Vaheri A, Vapalahti, O. Siberian subtype tick-borne encephalitis virus, Finland. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1568-1571.
12. Jääskeläinen A, Sironen T, Murueva GB, Subbotina N, Alekseev AN, Castrén J, et. al. Tick-borne encephalitis virus in ticks in Finland, Russian Karelia, and Buryatia. *J Gen Virol* 2010; 91:2706-2712.
13. Jääskeläinen AE, Tonteri E, Sironen T, Pakarinen L, Vaheri A, Vapalahti O. European subtype tick-borne encephalitis virus in *Ixodes persulcatus* ticks. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:323-325.
14. Jääskeläinen A, Tonteri E, Pieninkeroinen I, Sironen T, Voutilainen L, Kuusi M, et. al. Siberian subtype tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* in a newly emerged focus, Finland. *Ticks Tick-Borne Dis* 2016; 7:216-223.
15. Henningsson AJ, Lindqvist R, Norberg P, Lindblom P, Roth A, Forsberg P, et. al. Human tick-borne encephalitis and characterization of virus from biting tick. *Emerg Infect Dis* 2016; 22:1485-1487.
16. Randolph SE, Gern L, Nuttal PA. Co-feeding ticks: Epidemiological significance for tick-borne pathogen transmission. *Parasitol Today* 1996; 12:72-79.
17. Kerbo N, DonchenkoI, Kultsar K, Vasilenko V. Tickborne encephalitis outbreak in Estonia linked to raw goat milk, May-June 2005. *Euro Surveill* 2005; Jun 23;10(6): E050623.2.
18. Holzmann H, Aberle SW, Stiasny K, Werner P, Mischak A, Zeiner B, et. al. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region in Austria. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1671-1673.
19. Chmelik V, Chrdle A, Ruzeck D. Fatal tick-borne encephalitis in an immunosuppressed 12-year-old patient. *J Clin Virol* 2016; 74:73-74.
20. Carraciolo I, Bassetti M, Paladini G, Luzzati R, Santon D, Merelli M, et. al. Persistent viremia and urine shedding of tick-borne encephalitis virus in an infected immunosuppressed patient from a new epidemic cluster in North-Eastern Italy. *J Clin Virol* 2015; 69:48-51.
21. Veje M, Studal M, Norberg P, Roth A, Möbius U, Brink M, Bergström T. Detection of tick-borne encephalitis virus RNA in urine. *J Clin Microbiol* 2014; 52:4111-4112.
22. Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, Grgic-Vitek M, Kriz B, Essi A, Kundi M. Vaccination and tick-borne encephalitis, Central Europe. *Emerg Infect Dis* 2013; 19:69-76.

Planering av sjukhuslaboratorier på 1950-talet

Anders Larsson, Klinisk Kemi och Farmakologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
anders.larsson@akademiska.se



Under de senaste 50-åren har det skett en mycket snabb utveckling av vår laboratorieverksamhet vilket också innebär att laboratorierna har förändrats under samma tidsperiod. Här presenteras vad som ansågs vara det moderna laboratoriet i början av 50-talet.

Beskrivningen är tagen ur: Kliniska Laborationsmetoder, andra upplagan del V. Redaktör för boken var Greta Hammarsten och den här upplagan trycktes 1955 med stöd från AB Astra, Södertälje, Sverige.

Som synes så saknades stora delar av moderna laboratorieutrymmen. Vi har numera kemiinstrument med mera, men istället fanns det andra ytor som idag i stort sett är bortrationalisera eller överförda till klinisk fysiologi (EKG och BMB undersökningar)

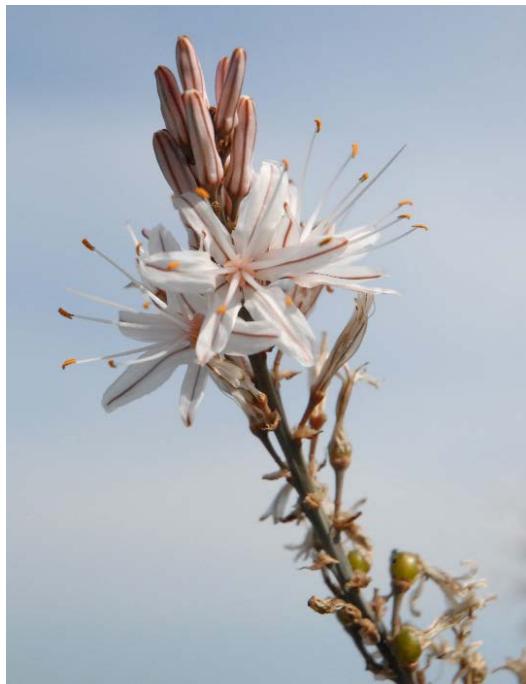


Foto: Henrik Alfthan.

Planering av sjukhuslaboratorier Medelstort laboratorium för sjukhus med 100-300 pat. (109 m²).

Rumsbeskrivningar:

1. Diskrum (9,9 m²)

1) Termostat för torrsterilisering (+ 160°C), 125 cm från golv. 2) Rullbord för rent glas. 3) Torkställ för handdukar. 4) Torkskåp för disk med perforerade plåthyllor. Uppvärmning med ångrör eller elbatterier. Temp. + 50-60°C. Dörr av järn eller annat material som står emot ångbildningen. 5) Städskåp för golvvästar, hinkar o. dyl. 6) Väggskåp, 125 cm från golv. Därunder fri plats för rullbord. 7) Diskbänk av rostfri syrafast plåt. Vanlig utslagstratt med två kalla tappkranar försedda med slangförskruvning (pipettrensgöring). Två diskhoar med utslagstratt emellan. Till den senare skall det finnas två insatser av rostfri plåt. Ovanför diskbänken placeras en pinnhylla med bred dropphylla. Under bänken en dubbelhurts med skåp och lådor längst till höger. För övrigt öppna hyllor av metall. 8) Golvbrunn.

2. Stinklaboratorium (4,1 m²)

1) Bänk av svartbetsat trä med hylla under av samma bredd. 2) Fönster in till diskrummet, ev. en lucka för disk. 3) Arbetsbänk av teak eller kakel. 4) Hylla av svarthetsad furu 160 cm från golvet. 5) Hurts med låda och öppna hyllor. Två lådor under bänken. 6) Utslagstratt med WC-avlopp. Monteras i bänkhöjd (+ 80 cm). Blandare med kallt och varmt vatten över. 7) Golvbrunn.

3. Urinlaboratorium (28,4 m²)

3) Arhetsbänk (+ 80 cm) med skiva av syrabetsad härdad masonit eller likvärdigt material. 2) Utslagsstratt av porstensplatta med syrabeständigt vattenlås. Varmt och kallt vatten. Insats till tratten av rostfri plåt. Två hurtsar med skåp och en låda fästas med vinkeljärn på lämpliga platser under bänken samt dessutom tre tunna lådor (8 cm djupa), som fästas med lister. 3) En serie av tre svarthetsade hyllor över varandra (10, 15

#RANDOXHDL3

INTRODUCING

HDL3-C

OUT
NOW!

TEST HDL3-C FOR A MORE COMPLETE
CARDIAC RISK PROFILE

WHAT IS HDL3-C?



HDL3-C (High Density Lipoprotein 3 Cholesterol) is a smaller, more dense subfraction of the HDL particle.

CLINICAL SIGNIFICANCE



Several lines of evidence suggest that measuring HDL3-C better reflects CHD risk than measurement of total HDL, making it an additional tool for better risk profiling.

CARDIAC RISK PROFILE



The need for a more extensive lipid profiling is on the increase, to truly identify the risk of disease and provide the necessary tools to prevent and reduce the risks.



RANDOX
REAGENTS

Randox HDL3 is for research use only and not for use in diagnostic procedures.

+44 (0) 28 9442 2413
www.randox.com/HDL3
reagents@randox.com



och 25 cm) varav den nedersta är smalast. Höjd över bordet 40, 60 och 90 cm. 4) En hylla för destillerat vatten 25 x 45 cm, placeras över utslagstratten 175 cm från golv. 5) Flyttbart arbetsbord (+ 80 cm) med lådor. Skivan svartbetsad. 6) Tvättställ med blandare, glashylla och spegel. 7) Handdusch för ev. eldsläckning. 8) Dragskåp för kemiskt bruk. Skiva av eldfast tegel eller likvärdigt, väggar av kakel. Lab.-tratt med kallt vatten över, gaskran och elkontakter. Belysning från framkanten (ramp). 9) Dragskåp för kokning i vattenbad. Utslagstratt av porslin, varmt och kallt vatten, gaskran och elkontakter. Öppna hyllor under dragskåpen. 10) Skänkskåp med svartbetsad skiva. Övre delen går till taket. Luckor av trä, läsbara. 11) Skåp för inlämning och utlämning. Nedre delen av samma typ som skåp nr 10. Däröver 2 hyllor av svartbetsad furu. På gaveln mot entrén anordnas fack för utlåtanden. Varje vårdavdelning har sitt eget fack. 12) Stort kylskåp. 13) Termostat för bakterieodling (+ 37 °C) placeras över kylskåpet. 14) Centrifug på golvestativ. 15) Arbetsbord, 90-95 cm högt, med skiva av syrabetsad härdad masonit eller likvärdigt material. Under skivan ett öppet fack och därunder lådor och

skåp. 16) Utslagstratt av porslin med 2 tappkranar för kallt vatten. Vattenlös av lergods. 17) Titreringsplats med vit bordsskiva och vit bakgrund samt påfallande ljus. 18) Neonrörslampa över arbetsbordet. 19) Skrivmaskinsstol vid mikroskopoperatingsplatsen. 20) Vanliga skruvpallar av trä.

4. Speciallaboratorium (12,8 m²)

Arbetsbänk med utslagstratt av porslin. Hyllor över och lådor under bänken lika med urinlaboratoriet. 2) Väghylla av sten på konsoler. 3) Reagensskåp med skjutdörrar av trä och flyttbara hyllor. Ej sneddat tak. 4) Flyttbart arbetsbord = urinlab). 5) Centrifug.

5. Mörkrum (4,4 m²)

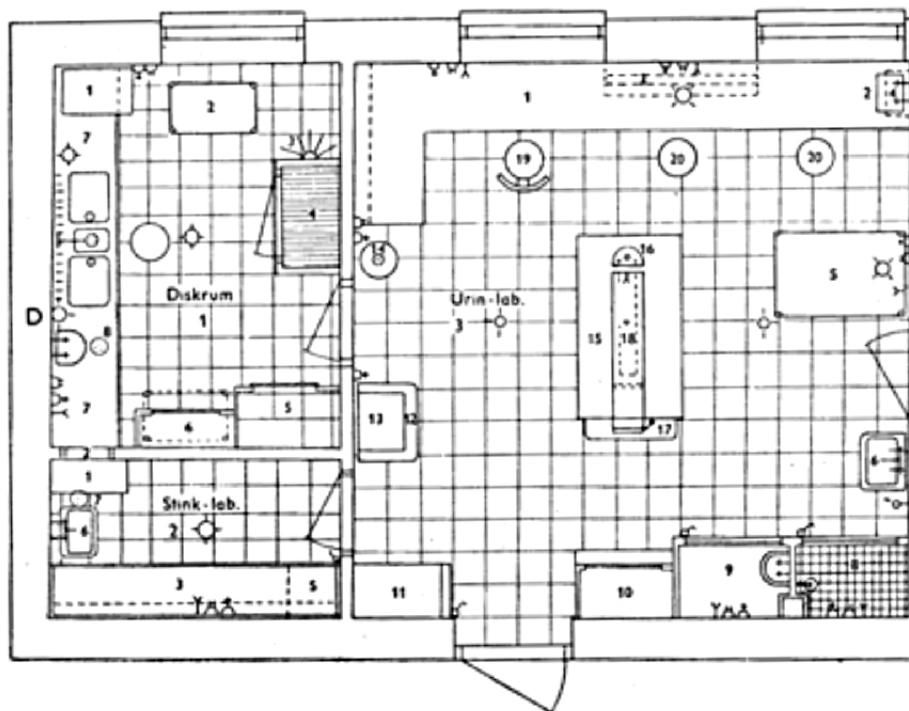
Väggar och tak målade i matt mörkgrön färg.

1) Arbetsbänk med hylla över. 2) Utslagstratt med kallt vatten. Däröver en hylla för destillerat vatten.

6. Förråd (3,0 m²)

1) Skänkskåp med läsbara luckor av trä. 2) Vanliga öppna förrådshyllor.

Ritningar över laboratorielokalerne



7. Blodmorfologiskt laboratorium och Expedition (22,5 m²)

- 1) Arbetsbänk av hårdad masonit eller dylikt 2)
- Utslagstratt av porslin med kallt och varmt vatten.
- Däröver hylla för destillerat vatten. Lådor under bänken = urin-lab.
- 3) Två svartbetsade hyllor.
- 4) Skrivbord med en hurts.
- 5) Vanlig stol.
- 6) Skänkskåp med glasbelagd skiva och låsbara dörrar av trä.
- 7) Instrumentbord för provtagning.
- 8) Karmstol.
- 9) Garderobshylla och stång för galgar.
- 10) Stora klädkrokar.
- 11) Tvättställ med glashylla och spegel.
- 12) S.R.-disk, höjd 100 cm, med skiva av mjölkglas och vit bakgrund. Hylla med ljusramp i framkanten placeras ca 70 cm ovanför bänken. Under skivan två lådor för pipetter m. m. och därunder öppna hyllor för S. R-ställen.
- 13) Hylla över arbetsbänken.

8. EKG- och BMB-rum (20,0 m²)

- 1) Skrivpulpet med två lådor under varandra.
- 2) Flyttbar EKG-apparat.
- 3) Ämnesomsättnings (BMB)-apparat.
- 4) Schäslong på stora hjul.
- 5) Vilobås För BMB-patienter, eventuellt hopfällbart mot väggen.
- 6)

Avklädningsrum. Denna plats kan eventuellt användas till mörkrum för framkallning av EKG-remsor.

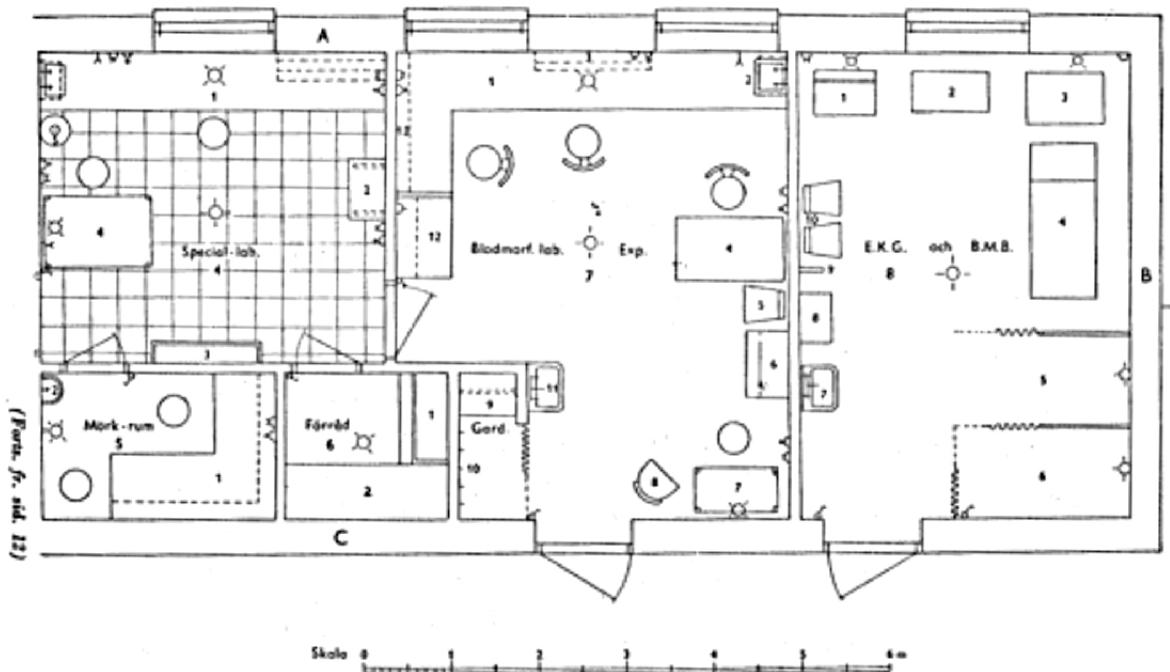
- 7) Tvättställ med glashylla och spegel.
- 8) Personvåg.
- 9) Mätsticka.
- 10) Vanliga stolar.

Rum 1-4: Golv av marmormosaik med hälkål av samma material. Väggar och tak oljemålade. Kakel vid diskbänkar och tvättställ.

Rum 5-8: Golv av linoleum, socklar av trä. För övrigt lika med föregående

Inredningen betsas i ljus färg varefter den bestrykes med cellulosa- eller plast-lack. Alla bänkar och bord syrabetsas, hyllor svartbetsas utan syrabehandling. Skruvpallarna göras helt av trä. Benen svartbetsas. Mikroskoperingssstolarna böra ha fjädrande ryggstöd.

Ovan beräknade utrymmen äro avsedda enbart för rutinanalyser. För specialanalyser äro tilläggsutrymmen erforderliga.



Håndbog i Laboratorieanalyser

Praktisk prøvetagning og tolkning af svar

Elvar Theodórsson

elvar.theodorsson@liu.se

Linda Hilsted, Mette Gyldenløve & Anne-Lise Kamper,
Munksgaard, København, 2016,
ISBN 978-87-628-1706-7



Sjukvårdspersonal i början av karriären, i synnerhet yngre läkare, känner vanligen ett befogat behov av lättillgänglig kunskap om laboratorieanalyser, både om vilka analyser som är relevanta att beställa i olika kliniska situationer och om hur deras resultat skall tolkas. Oftast behövs dessa kunskaper på stående fot på mottagningar eller på ronder. Det är därför ovärderligt att ha en lättillgänglig kunskapskälla i rockfickan i form av en bok, smartphone eller liknande.

Boken

Boken laboratorieanalyser av Linda Hilsted, Mette Gyldenløve och Anne-Lise Kamper är skriven för att fylla detta behov, i synnerhet behovet av stöd i tolkningen av resultaten av laboratorieanalyser. Boken är på 224 sidor och i ett format som passar perfekt i rockfickan. Den är tryckt på fint papper som ger en totalvikt på passande 280 gram och har generösa flikar på båda pármår för att markera ett avsnitt i boken. Bokens design signerad Louise Perlmutter är vacker och funktionell i både färger och form.

Efter inledande kapitel om allmän klinisk kemi och tolkning av laboratorieanalyser följer analyserna



grupperade i kapitel om provtyper: venöst, arteriellt, urin, faces, cerebrospinalvätska, ascites, plauravätska, svett och till sist ett kapitel om läkemedelanalyser. Varje kapitel är färgkodat för att man som läsare lätt skall kunna "tumma sig fram" mellan dem. Inom kapitlen beskrivs analyserna i alfabetisk ordning. Vanliga orsaker till koncentrationer utanför referensintervallet markeras tydligt. Boken fokuserar också speciellt på att ge anvisningar om korrekta procedurer kring prøvetagning.

Bokens nomenklatur håller hög klass och bekräftar att Danmarks internationella ledarskap inom detta viktiga område, inte minst genom Kjell Jørgensen och René Dybkær, lever och frodas i senare generationer.

Linda Hilsted erfaren överläkare på Klinisk Biokemisk avdelning på Rigshospitalet har klokt bildat författargrupp med dermatologen Mette Gyldenløve och internmedicinaren Anne-Lise Kamper. För att få plats med relevant information inom den ram som fickformatet kräver måste informationen selekteras. Boken karakteriseras av att kliniskt matnyttig information naturligt har prioriterats framför den laboratorieteckniska utom när det gäller patientförberedelse, prøvetagning, provtransport och liknande. Faktainnehållet i boken är anpassat efter Nordiska förhållanden och håller hög klass.

Vägval

Vi lever i en brytningstid avseende förmedlande av kunskap, i synnerhet av medicinsk kunskap som fortsätter att utvecklas i rasande takt. Danmark – genom aktuella bok - och Sverige genom Klinisk kemi: Kortfattad analysstolkning, Doris Lund-Egloff & Christian Löwbeer, Studentlitteratur, 2014, 144 sidor har valt att fortsätta med böcker i fickformat medan Norge genom Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk Biokjemi <http://brukerhandboken.no/> och England/U.S.A. genom Labtests online <http://labtestsonline.org.uk/> har flyttat informationen till ”nätet” och till smartphone ”appar” både för Android och iPhone/iPad.

Information i bokform och i elektronisk form kommer med all säkerhet att samexistera under överskådlig framtid för att uppfylla individuella önskemål. Boken ger en unik översikt har en oöverträffad läsbarhet medan informationen på nätet ger större möjligheter till fördjupning och till att nalkas informationsmängden ur olika perspektiv.

Går man utanför Norden till stora böcker finns klassikern Interpretation of Diagnostic Tests som skrevs av Jacques Wallac fram till den åttonde utgå-

van, 2007, Lippincott Williams & Wilkins (ISBN-10: 0-7817-3055-6). Denna bok innehåller både information om lämpliga analyser vid olika tillstånd och om tolkning av laboratorieanalyser, men är långt ifrån bok man får ned i en läkarrock. Nya författare har kommit till efter den åttonde utgåvan som i min uppfattning inte riktigt förmått hålla den diagnostiska kvaliteten på samma höga nivå. Aktuell version är Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests: Pathways to Arriving at a Clinical Diagnosis (Interpretation of Diagnostic Tests) Tenth Edition, 2015, 1390 sidor, Lippincott Williams & Wilkins (ISBN-10: 1451191766).

Min personliga favorit bland dessa stora böcker är fortfarande den till engelska översatta tyska boken Clinical laboratory diagnostics: use and assessment of clinical laboratory results av Lothar Thomas, TH-books, Frankfurt, 1988, 1527 sidor (ISBN-10: 3980521540) trots sin ålder. Denna bok är på väg – genom Siemens försorg – att bli en app innehållande mer än 1000 biomarkörer både för iOS och för Android. Intresserade kan anmäla sitt intresse på <https://www.healthcare.siemens.com/education/clinical-laboratory-diagnostics-app>. Appen är gratis.

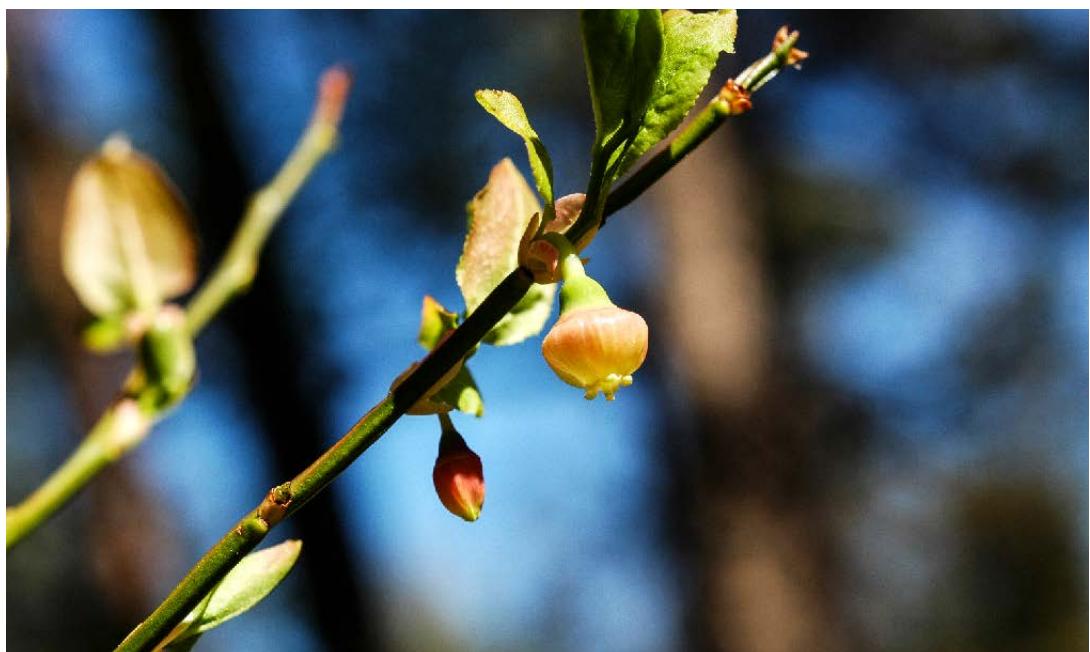


Foto: Henrik Alftan.

Doktorsavhandling: Adherence to venous blood specimen collection practice guidelines among nursing students and healthcare staff

Karin Nilsson

Institutionen för omvårdnad, Umeå Universitet

karin.nilsson@umu.se



Karin Nilsson disputerade den 3 juni 2016 vid medicinska fakulteten, Umeå universitet med avhandlingen

Adherence to Venous Blood Specimen Collection Practice Guidelines Among Nursing Students and Healthcare Staff

Handledare: Christina Juthberg, Christine Brulin och Kjell Grankvist

Introduktion

Venösa blodprov är mycket vanligt förekommande inom hälso- och sjukvård, och analysresultat från dessa utgör en betydande bas för diagnostisering samt utvärdering av behandling (1, 2). Genom att följa rekommendationer i nationella riktlinjedokument, säkerställs att momentet genomförs i enlighet med evidens/best practice. Studier har dock visat att både personal vid hälsocentraler och sjukhusavdelningar avviker från riktlinjer och därmed äventyrar patientsäkerheten (3-6). Legitimerade sjuksköterskor utgör en av flera yrkeskategorier som utför momentet venöst blodprov, och fölaktligen också sjuksköterske-studenter under utbildning. Få studier har tidigare fokuserat på i vilken omfattning just den kategorin följer nationella riktlinjer. Avhandlingen, som tar avstamp ur tidigare forskning som alltså visar på suboptimal följsamhet till riktlinjer gällande venöst blodprov, består av fyra delstudier: tre med fokus på sjuksköterskestudenter och den fjärde med fokus på ev kontextuell påverkan i klinisk praxis.

Vård av hög kvalitet, ofta baserad på evidens/best practice, är en självklarhet inom modern hälso- och sjukvård. Det säkerställs bland annat genom användandet av riktlinjedokument baserade på evidens eller bästa tillgängliga erfarenhet. Genom att följa riktlinjer minskas även risken att patientsäkerheten äventyras och onödig lidande, kostnader för misstag samt förlängda vårdtider minimeras/elimineras. Trots att det är svårt att uppskatta merkostnaden för vårdskador har Socialstyrelsen ändå presenterat statistik i 2017 års version av publikationen Säker vård, där man skattar merkostnader på grund av förlängd vårdtid för skador till 11,5 mdkr. Av dessa bedömds 8,5 mdkr vara direkt relaterade till vårdskador (Socialstyrelsen, 2017). Det ligger i sakens natur att riktlinjer alltid är av godo, att den vård man ger håller högre kvalitet om riktlinjer efterföljs. Följsamhet i det här sammanhanget avser hur väl provtagande personal håller sig till riktlinjer för venöst blodprovtagning. Riktlinjerna är relativt omfattande och innehåller många steg. Därför har en förenkling efterfrågats både på nationell och internationell nivå (3).

I universitetsutbildningen till legitimerad sjuksköterska introduceras venöst blodprovtagning under någon av de första terminerna. Efter praktisk träning vid kliniska träningscentra på campus, fortsätter studenterna att utföra momentet under handledning vid perioder av verksamhetsförlagd utbildning (VFU) i klinisk verksamhet. Endast ett fåtal studier har genomförts på sjuksköterskestudenter i ämnet, därför är det viktigt att studera följsamhet till riktlinjer gällande venös blodprovtagning bland dessa, men också ytterligare studera följsamhet bland vårdpersonal. Det övergripande syftet för avhandlingen var därför 'att undersöka följsamhet, samt faktorer som inverkar

på följsamheten, till riklinjer gällande venös blodprovstagning bland sjuksköterskestudenter och vårdpersonal'. Delsyften i de fyra studierna var 'att studera om arbetsplatstillhörigheten kan förklara variationer i självskattad följsamhet till riklinjer' (I), 'att undersöka sjuksköterskestudenter följsamhet till riklinjer gällande identifikation och hantering av remiss och provrör' (II), 'att utforska sjuksköterskestudenter följsamhet till riklinjer gällande identifikation och remisshantering i relation till självskattad tilltro till den egna förmågan, forskningsanvändning, klinisk erfarenhet, samt upplevt socialt klimat under verksamhetsförlagd utbildning' (III), samt 'att beskriva sjuksköterskestudenter uppfattning om avsteg från riklinjer för venöst blodprov' (IV).

Metod

Ahhandlingens tre första delstudier hade kvantitativt ansats med tvärnittsdesign, den fjärde kvalitativt. I studie I deltog 164 vårdpersonal från 25 hälsocentraler. I studie II deltog 101 sjuksköterskestudenter i termin 5 och 6, slutligen i studie III, 305 sjuksköterskestudenter i termin 2, 4 och 6. Data samlades in med hjälp av Venous Blood Specimen Questionnaire (4, 7). Enkäten kompletterades med bakgrundsfrågor, tillika andra instrument rörande individuella, miljö- samt utbildningsrelaterade faktorer. Data i studie I-III analyserades med hjälp av deskriptiv statistik, multilevel samt multipel logistisk regressionsanalys. Resultatet i studie I presenteras med hjälp av median odds ratio (MOR) som kan jämföras med följsamhet till riklinjer.

Table 1: Associationer mellan karaktäristika gällande deltagare och hälsocentraler, och resultatet (följsamhet till riklinjer) vid 25 hälsocentraler i två landsting i norra Sverige, 2007. Signifikanta värden ($p \leq .05$) i fet stil.

Variation mellan hälsocentraler	Item 1 Alltid be patienten att uppge namn och personnummer	Item 2 Aldrig låta bli att fråga efter ID med anledningen 'känd patient'	Item 3 Alltid jämför patient-ID med ID på remiss	Item 4 Alltid kontrollera att ID på remiss och etikett stämmer överens
Tom modell¹				
Sd (SE), p	1.47 (0.41), <0.001	1.36 (0.41), <0.001	0.58 (0.37), 0.15	1.51 (0.42) <0.001
MOR	4.06	3.66	1.74	4.21
ICC	0.40	0.36	0.09	0.41
Full modell²				
Sd (SE), p	1.40 (0.41), <0.001	1.25 (0.44), 0.004	0.000034 (3.36), 0.5	1.40 (0.42), <0.001
MOR	3.81	3.30	1.000	3.80
ICC	0.37	0.32	3.5*10-10	0.37
Justerad modell³				
Sd (SE), p	1.31 (0.38), <0.001	1.22 (0.41), 0.002	0.69 (0.42), 0.14	1.51 (0.42) <0.001
MOR	3.49	3.20	1.93	4.21
ICC	0.34	0.31	0.13	0.41

Tom modell¹: enbart random intercept av följsamhet till riklinjer gällande venöst blodprov

Full modell²: random intercept av följsamhet till riklinjer gällande venöst blodprov I kombination med ålder, kön, yrke, anställning, arbetsplatsort, hälsocentralens storlek, huvudman samt hur ofta man tar venöst blodprov.

Justerad modell³: random intercept av följsamhet till riklinjer gällande venöst blodprov I combination med återstående signifikanta variabler efter stepwise backward elimination procedure

MOR: median odds ratio; **CI:** konfidencintervall; **OR:** odds ratio; **ID:** identifikation;

föras med det vanligt förekommande odds ratio (OR) (8, 9). I studien representerar MOR medianvärdet av OR mellan en hälsocentral där sannolikheten till följsamhet är den högsta och en annan hälsocentral där sannolikheten att provtagande personal följer riktlinjer är den lägsta. Alltså visar MOR-värdet i vilken grad sannolikheten att provtagaren följer riktlinjer bestäms av tillhörigheten till en viss hälsocentral. Data till studie IV samlades in via fem fokusgruppintervjuer av 26 studenter i termin 6 och analyserades med hjälp av kvalitativ innehållsanalys.

Resultat

Studie I

Den tomma modellen som enbart tar hänsyn till arbetsplatstillhörighet visar att denna signifikant förklarade mellan 36% och 41% av den totala variationen mellan arbetsplatser gällande självskattad följsamhet till riktlinjer med avseende på 1) *alltid be patienten att uppge namn och personnummer* (item 1), 2) *aldrig låta bli att fråga om ID med anledning 'patienten är känd'* (item 2), samt 3) *alltid kontrollera samstämmighet mellan remiss, etikett och patient-ID* (item 4). I full modell, som även tar hänsyn till faktorer av individuell och arbetsplatskaraktär, sjunker förklaringsgraden något men förblir signifikant, vilket också är fallet i den justerade modellen där enbart signifikanta faktorer (individuella och arbetsplats) inkluderats (tabell 1).

Figur 1 avser att illustrera två frågor/items med olika sannolikhet att följa riktlinjer och därmed olika MOR-värden; en med låg variation (item 3) mellan olika hälsocentraler vilket ger ett lågt MOR-värde och en annan med hög variation (item 4) mellan hälsocentraler (högt MOR). Item 3, som represen-

rar ett item med låg variation i sannolikhet och lågt MOR-värde, visar en samlad bild mellan 0.4 och 0.6. Item 4 visar på större spridning av sannolikhet till följsamhet, mellan 0.1 och 0.8.

Studie II

Majoriteten av studenterna (83%) skattade följsamhet till riktlinjer gällande korrekt patientidentifikation. Övervägande andel skattade även följsamhet till korrekt remissantering (74%), medan andelen som skattade korrekt hantering av etikettering av provrör uppgick till 2%. Ett samband förelåg mellan studenter utan tidigare vårdutbildning och det korrekta i att inte etikettera provröret utanför rummet där patienten befinner sig, jämfört med studenter som hade tidigare vårdutbildning. I den multilogistiska regressionsanalysen visade sig distansstudenter i termin 5 vara mer benägna att följa riktlinjer gällande att kontrollera samstämmighet mellan patient-ID och ID på remiss och etikett, jämfört med campusstudenter i termin 5 och 6.

Studie III

När det gäller korrekt patientidentifiering skattade majoriteten av studenterna (82%) följsamhet till riktlinjer. Det förelåg signifikanta samband mellan följsamhet till riktlinjer och termin, synen bland avdelningspersonal på venöst blodprov under VFU, självskattad forskningsanvändning under VFU, tilltro till akademisk förmåga, samt uppfattat socialt klimat vid den kliniska enheten.

Gällande momentet att *alltid kontrollera att patient-ID och ID på remiss och etikett överensstämmer* skattade majoriteten (80%) följsamhet till riktlinjer. Det förelåg signifikanta samband mellan följ-

Tabell 2. Subteman, teman och huvudteman formulerade utifrån innehållsanalys

Subteman	Teman	Huvudtema
Att känna sig obekvämt med att kommentera praktiska moment	Att vara i beroendeställning	
Att följa en förebild		
Att anpassa sig för att bli omtyckt	Att försöka passa in	Att försöka smälta in och samtidigt följa riktlinjer
Att anpassa sig efter olika sätt och kulturer		
Att uppleva att riktlinjer inte stämmer överens med rådande uppfattningen	Att ifrågasätta innehåll i riktlinjer	
Att känna sig osäker på användbarheten hos riktlinjer		

samhet och tidigare arbetserfarenhet inom vård och omsorg, lägre termin, större tilltro till evidensbaserad praxis, samt större tilltro till akademisk förmåga. I den multilogistiska regressionsanalysen var oddsen högre att studenter i lägre terminer, samt de utan tidigare vårdarfarenhet skattade följsamhet. Även studenter med större tilltro till både evidensbaserad praxis och akademisk förmåga var mer sannolika att följa riktlinjer än de med lägre tilltro. Slutligen var oddsen högre att studenter som uppgav att de använde forskning vid 50% eller mer av arbetspassen skulle skatta följsamhet till riktlinjer än de som använde forskning vid färre tillfällen.

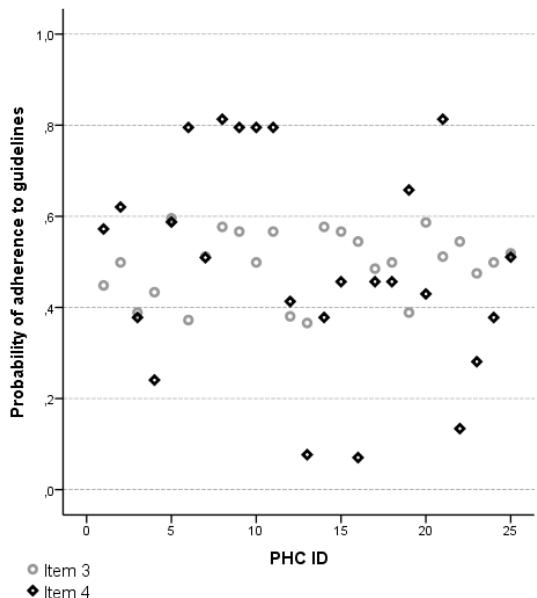
Studie IV

Studenternas reflektioner kring avvikelser från riktlinjer gällande venös blodprovstagning resulterade i sex subteman, tre teman, och ett huvudtema (tabell 2).

Studenterna beskrev hur de fann sig balanserandes mellan kraven från utbildningen, att visa på följsamhet till riktlinjer, och den faktiska verklighet som råder i klinisk verksamhet där följsamhet inte alltid efterlevs. Ofta, men inte alltid, upplevde studenterna att de var tvungna att anpassa sig till handledarens och enhetens oskrivna lag om hur venös blodprovstagning genomförs. Anledningar beskrevs vara det uppledda kravet att passa in, att man fruktade att inte vara omtyckt på VFU-platsen, att man skulle bli ansedd som en 'besser-wisser' om man ifrågasatte, samt att man var rädd för 'dåligt omdöme' från handledaren inför slutbedömningen. Just faktumet att handledaren inte bara handleder, och på så sätt har möjlighet att forma studenten, utan också skall ge ett utlåtande om lärandeprocessen var den största anledningen till att man avstod från att kommentera dennes ev bristande förhållningssätt. Studenterna upplevde att följsamheten till riktlinjer vid vissa enheter var stor, vilket innebar att det var enkelt att också själv vara följsam. Av beskrivningar och reflektioner framkom det man som student automatiskt faller in i samma beteende som alla andra, oavsett om personalen vid enheten där VFU genomfördes följe riktlinjer eller ej.

Reflektion

Resultaten i delstudierna visar på att kontext har betydelse för hur väl provtagande personal följer riktlinjer för venös blodprovstagning, att sjuksköterskestuderter tappar i följsamhet under utbildningens gång,



Figur 1: Sannolikhet av följsamhet till riktlinjer för en fråga med lågt MOR och ICC (item 3), och en fråga med högt MOR och ICC (item 4). Varje punkt representerar en hälsocentral.

PHD ID: identifikationsnummer på hälscentraler

samt att personliga egenskaper som tilltro till sin förmåga och evidens har betydelse för följsamheten.

Personal vid hälscentraler där den rådande sanningen är i linje med riktlinjedokument, följer dessa i större utsträckning än personal vid enheter där man vanligtvis uppvisar lägre följsamhet. Skulle en personal byta arbetsplats från en enhet med högre följsamhet till en annan med lägre, är sannolikheten stor att hen skulle tappa i följsamhet och istället falla in i den kultur som råder vid den nya arbetsplatsen. Det innebär att det är viktigare att känna grupp tillhörighet än att faktiskt göra rätt. Talesättet "det sitter i väggarna" är relevant i dessa sammanhang, då det förefaller vara förknippat med specifika arbetsplatser snarare än enbart enskild personal. Detta faktum beskrivs också av sjuksköterskestudenterna som upplever att det är smidigast att bara falla in i den kultur, det arbetssättet som råder, än att ifrågasätta och riskera att få stämpeln som obekvämt. Tidigare studier (10) har visat på liknande resultat där studenter hellre faller in i ett icke optimalt beteende än att följa

riktlinjer, vilket utgör ett stort problem när det gäller att upprätthålla patientsäkerheten.

Resultaten i studierna visar att kontext har betydelse för följsamhet. Till denna kontext skickas sjuksköterskestudenter för att genomföra sin kliniska utbildning, handledd av redan examinerade sjuksköterskor. Efter att i någon av de första terminerna i utbildningen ha studerat, lärt in och tränat momentet venös blodprovstagning i enlighet med rådande riktlinjer, ska de sedan ut i kliniken och fortsätta sin träning. Antag att studenten till fullo följer riktlinjer efter denna undervisning på campus, vilket också verifieras vid examination. Efter att ha genomfört perioder av VFU visar resultatet i den här avhandlingens delstudier att följsamheten minskar, för att i slutet av utbildningen ligga i nivå med provtagande personal i klinisk verksamhet. Detta kan tolkas som att studenter under VFU socialiseras in i ett förhållningssätt som är i linje med den enhetens rådande sanning, vilket enligt tidigare studier ofta är suboptimalt. Konsekvensen kan innebära risker för patient genom att resultat av kliniskt kemiska analyser journalförs i fel patientjournal, samt att beslut om behandling och utvärdering fattas utifrån dessa felaktiga resultat.

Det är mycket troligt att även andra praktiska moment som genomförs i klinik har liknande förutsättningar – att studenter anpassar sig och imiterar handledarens sätt att genomföra dem. Ur ett patientsäkerhetsperspektiv utgör detta en fara som samtliga inblandade måste uppmärksamma. Utbildningen bör lyfta frågan om riktlinjers bakgrund och användning i relation till säker vård, ansvariga vid enheter i klinik måste fortlöpande lyfta frågan om följsamhet till riktlinjer och vad avsteg från dessa kan innebära för den enskilde patienten.

References

1. Hallworth MJ. The '70% claim': What is the evidence base? *Ann Clin Biochem* 2011;48:487-8.
2. Wians FH. Clinical laboratory tests: Which, why, and what do the results mean? *Lab Med* 2009;40:105-13.
3. Simundic A-M, Nikolac N, Church S, Cornes MP, Grankvist K, Lippi G, et al. Compliance of blood sampling procedures with the clsi h3-a6 guidelines: An observational study by the european federation of clinical chemistry and laboratory medicine (eflm) working group for the preanalytical phase (wg-pre). *Clin Chem Lab Med* 2015;53:1321-31.
4. Wallin O, Soderberg J, Van Guelpen B, Stenlund H, Grankvist K, Brulin C. Preanalytical venous blood sampling practices demand improvement--a survey of test-request management, test-tube labelling and information search procedures. *Clin Chim Acta* 2008;391:91-7.
5. Wallin O, Soderberg J, Van Guelpen B, Stenlund H, Grankvist K, Brulin C. Blood sample collection and patient identification demand improvement: A questionnaire study of preanalytical practices in hospital wards and laboratories. *Scand J Clin Sci* 2010;24:581-91.
6. Bölenius K, Lindkvist M, Brulin C, Grankvist K, Nilsson K, Söderberg J. Impact of a large-scale educational intervention program on venous blood specimen collection practices. *BMC Health Serv Res* 2013;13:463.
7. Bölenius K, Brulin C, Grankvist K, Lindkvist M, Söderberg J. A content validated questionnaire for assessment of self reported venous blood sampling practices. *BMC Res Notes* 2012;5:39.
8. Larsen K, Merlo J. Appropriate assessment of neighborhood effects on individual health: Integrating random and fixed effects in multilevel logistic regression. *Am J Epidemiol* 2005;161:81-8.
9. Merlo J, Chaix B, Ohlsson H, Beckman A, Johnell K, Hjerpe P, et al. A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: Using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *J Epidemiol Comm Health* 2006;60:290-7.
10. Levett-Jones T, Lathlean J. 'Don't rock the boat': Nursing students' experiences of conformity and compliance. *Nurse Edu Today* 2009;29:342-9.

Til manuskriptfattere

Litteraturhenvisninger nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptteksten og skrives i Vancouver-stil. Dersom artikelen har mer en syv forfattere listes de seks første etterfulgt av "et al". Forfatternes etternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skiller ved komma og punktum settes etter siste forfatters initialer evt. etter "et al". Punktum brukes også etter tittel på artikkelen. Journalnavn forkortes som angitt i Pubmed, liste over forkortelser finnes i LinkOut Journals. Etter journalforkortelsen følger et mellomrom, årstall for publikasjonen, et semikolon, volum nummer, et kolon og sidetall. Overflødige sidetall fjernes, som vist i eksempelet 1989;49:483-8. 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:

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

Journal artikkel med mer enn syv forfattere:

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

Abstrakt:

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

Bok kapitler:

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

PhD teser:

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

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

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

Supplement:

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

Internett kilde:

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

Se også NFKK's og KBN's hjemmeside: www.nfkk.org

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i like arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskabelige ansvaret 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), Anna Linko-Parvinen (Turku), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ísleifur Ólafsson (Reykjavík), Leifur Franzson (Reykjavík), Helge Rootwelt (Oslo), Per Bjellerup (Västerås), Maria Berggren Söderlund (Växjö), Lutz Schwettmann (Ålesund).

Ordførande: Yngve Thomas Bliksrud (Oslo).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktör: 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
linda.hilsted@rh.regionh.dk

Norge

Overlege Helle Borgstrøm Hager
Sentrallaboratoriet
Sykehuset i Vestfold, Postboks 2168
3003 Tønsberg
Telefon: +47 33 34 30 53
helle.hager@siv.no

Island

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

Sverige

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

Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentralsjukhus
HUSLAB
Topeliusgatan 35
FIN-00290 Helsingfors
Telefon: +358 50 4271 457
henrik.alfthan@hus.fi

NFKK

Overlege Yngve Thomas Bliksrud
Avdelning for medisinsk biokemi
Oslo universitetssykehus HF
Rikshospitalet
Postboks 4950 Nydalen 0424 Oslo
Telefon: +47 23 07 41 13
yngve.thomas.bliksrud@ous-hf.no



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



**Delivering reliable
diagnostic results on the spot**

When every second counts

Support your colleagues in the emergency department with extended lab services at the point of care, offering Minicare I-20. Lab comparable Minicare cTnI results are available within 10 minutes at the patient bedside from just a single droplet of blood. The Minicare cTnI test supports rapid diagnosis of suspected Acute Myocardial infarction in compliance with the ESC recommended 0/3 h rule-out guidance. Remain confident and in control of the results generated outside your lab with Minicare integrated safety measures and remote system access.

innovation ✨ you



For more information see www.philips.com/minicare

PHILIPS



Discover the value of laboratory automation.

You've decided to automate your lab, but what's the next step? How do you find the right partner to meet your growth and productivity needs?

With nearly two decades of automation experience, Siemens Healthineers will work closely with your team to define and help you achieve your goals.

Utilizing our Lean analysis tools and proprietary simulation models, our healthcare consultants help establish new processes, redefine workflow, and improve staff utilization. And our project management team partners with you to make sure your implementation is a success.

As your long-term partner, Siemens will be there—from design and implementation to ongoing optimization of your laboratory's performance. That's why so many customers have trusted us for their first and replacement automation solutions.

You can always expect our commitment to a seamless transition to your new solution, giving you confidence and peace of mind. And that's the best news of all.

Get more good news at siemens.com/automation-leader.

We perform over 900 workflow consultations each year.

SIEMENS
Healthineers