

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.

Beckman Coulter, the stylized logo and the Beckman Coulter product and service names mentioned herein are trademarks or registered trademarks of Beckman Coulter, Inc. in the United States and other countries.



➤ Move healthcare forward.

INDHOLD

Ledare	4
<i>Linda Hilsted</i>	
Ordförandespalt.	6
<i>Yngve Thomas Bliksrud</i>	
Programmet för nordiska kongressen i klinisk kemi i Helsingfors den 12 - 15 juni 2018.	7
<i>Kari Pulkki</i>	
Nordisk kongress i klinisk kemi i Helsingfors	8
<i>Solveig Linko</i>	
Invitation to "The Arctic Experience 2018"	12
<i>Tor-Arne Hagve</i>	
The Astrup Prize 2018	13
Hur väljer man den bästa cystatin C-baserade estimeringsekvationen för GFR?	14
<i>Anders Grubb, Ulf Nyman, Jonas Björk</i>	
Provstabilitet	22
<i>Anders Larsson, Helle Borgstrøm Hager</i>	
Håndtering af interferens på thyroideahormonassays på Siemens Dimension Vista 1500	24
<i>Pia Bükmann Larsen, Betina Klint Nielsen</i>	
Dags att lägga till fruktosamin till vårt analyssortiment för diabetesvården?	28
<i>Anders Larsson och Johanna Helmersson-Karlqvist</i>	
Summary of an evaluation organised by SKUP	32
Dr Watson på mottagningen: Om Artificiell Intelligens i sjukvården	34
<i>Johan Bjerner</i>	
Info om NFKK och redaktion	41

Omslagsbild: Södra hamnen i Helsingfors. Vy söderut mot Blekholmen och Klippan. Foto: Henrik Alfthan.

Klinisk Biokemi – et lige gyldigt speciale?

Linda Hilsted



Vores speciale har den selvforståelse, at vi spiller en meget stor rolle i "det gode patientforløb". Vores ydelser indgår i næste alle patientforløb, og korte svartider, god analysekvalitet og entydig svarrapportering er emner, vi beskæftiger os meget med. Klinikerne stiller

stadig stigende krav til vores effektivitet og administratorerne stiller stigende krav om besparelser. I dette krydspres er det vedvarende vigtigt, at vi bevidstgør, ikke bare os selv, men også omverdenen om, hvor afgørende vores ydelser er. Her er et eksempel fra det virkelige liv, en "in vivo" undersøgelse af vores speciales betydning:

I Danmark er vi i gang med at indføre en ny elektronisk patientjournal "Sundhedsplatformen" (SP) baseret på et system leveret af det amerikanske firma EPIC. Systemet indføres i 2 regioner, Region Hovedstaden og Region Sjælland, der omfatter lidt under halvdelen af Danmarks indbyggere. Driftsstarten begyndte i Region Hovedstaden maj 2016 og sluttes ved udgangen af 2017, når også Region Sjælland er kommet i drift med systemet. Hospitalernes SP-brugere gennemgik inden driftsstart en oplæring i brug af SP, med meget lidt fokus på rekvirering af laboratorieanalyser og svarsøgning i Klinisk Biokemi.

Omtalen af SP i landets dagspresse har gennem et stykke tid nu været domineret af de mange problemer, det forårsager, når der indføres et IT-system, der kræver at omfattende og eksakt kodning skal udføres af den i hospitalsvæsenet mest sparsomme personale, (special)lægerne. Artikler om manglende overholdelse af tider for "kræftpakkeforløb" og manglende aktivitet op mod milliardklassen har fyldt i den seneste periode, især angives det, at opretholdelsen af den ambulante aktivitet volder problemer. I Klinisk Biokemi er det andre problemer, der dominerer, problemer som belaster os og klinikerne og dermed også patienterne.

Systemet, der anvendes i flere lande, blev valgt som en milliardinvestering med udsigt til at høste såkaldte gevinstrealiseringer på en række områder,

bl.a. fordi systemet baseres på/kræver strukturerede data. Nem tilgang til tidstro, strukturerede data via én platform er enhver behandlers, forskers, leders (og økonoms) drøm. Standardisering og harmonisering i de 2 regioner var derfor vigtige målsætninger. Systemet, der skulle erstatte 30 forældede IT-systemer i de 2 regioner, blev valgt uden de tilhørende moduler til de laboratorie- og billeddiagnostiske specialer, og til Klinisk Biokemi skulle de 2 veletablerede IT-laboratoriesystemer, der anvendes på Sjælland, Labka og BBC, integreres til SP. En stor dansk organisation blev opbygget til sammen med den amerikanske leverandør at sikre, at systemet blev tilpasset og brugbart. Flere personalegrupper fra især de kliniske specialer var inddragede i at træffe beslutninger om tilpasninger til det danske sundhedsvæsen, men det var tydeligt, at især laboratoriespecialerne var prioriteret lavt i vigtighedshierarkiet i denne fase. Først sent i forløbet op til driftsstart for det første hospital kom der fokus på en del af de issues, der siden har vist sig at give vedvarende problemer.

Hvordan gik det så? Listen over fejl og mangler i den første periode var som forventeligt lang, men især integrationen til Labka fyldte overordentligt meget. Problemer med prøvetagningsrunder og printere der var sat forkert op i SP; manglende udprint af prøvetagningsblanketter; rekvisitioner, der enten fejlede i SP eller fejlede i Labka; rekvisitioner der blev splittet op i mange (rekorden er vist 80!) rekvisitioner til samme prøvetagning; analyser der ikke kunne findes i SP; analyse"pakker" der var sat forkert op i SP/ikke dækkede det klinisk behov – etc. etc. etc. Problemer, hvoraf mange endnu ikke er løst. Således er rekvisitionen for mange (op til 10 %) af patienterne i Rigshospitalets prøvetagningsambulatorium ikke at finde i Labka, som vi jo fortsat skal anvende. Vores personale prøver i disse situationer at få lavet en rekvisition ved kontakt til de(n) afdeling patienten hører til, så der kan tages de relevante prøver - hvis ikke patienten er gået i frustration, inden det lykkes. Klinikere, der kæmper for at finde og rekvirere de rigtige og relevante blodprøver, men har svært ved at danne sig overblik over de allerede bestilte



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](https://www.AbbottDiagnostics.com), ask your local Abbott Ambassador, or send an email: wired@abbott.com

CHOOSE TRANSFORMATION

Clinical Chemistry | Immunoassay | Hematology | Transfusion | Molecular | Point of Care | Professional Services

prøver – m.v. Listen er lang – og på flere væsentlige områder desværre uændret, også efter at flere af Region Hovedstadens hospitaler er kommet på. Det er tydeligvis ikke nemt at få løst disse fejl. Også de øvrige diagnostiske specialer har oplevet en række svære udfordringer. Vi har i hele forløbet haft et tæt samarbejde med både de kliniske afdelinger, med vores egne ledere og med kolleger i specialet på de øvrige sygehuse, og dét er afgørende for, at vi alle fortsat kan medvirke konstruktivt til dialogen med SP-organisationen. For systemet skal forbedres, før gevinsterne kan høstes.

Hvad kan vi alle sammen lære af dette? Beslut-

ningstagere, administratorer, projektansvarlige og ledere skal forstå, at godt nok er de diagnostiske specialer, herunder Klinisk Biokemi, måske ret usynlige specialer, når vi selv har indflydelse og er inddraget, for så leverer vi nemlig. Men vi bliver ekstremt synlige, når vi ikke er inddraget adækvat i en så væsentlig proces som denne, så kan vi ikke levere det, der skal til, og så er hospitalet tæt på kollaps! Vi skal inddrages fra starten og være med til planlægning, undervisning, testning og fejlfinding, ellers går det rigtig galt.

Ingen har bevidst ønsket at holde os uden for, men man har undervurderet vores betydning. Det håber vi ikke sker igen.

Ordförandespalt

Yngve Thomas Blikrud



Den norske avisen «Dagens Medisin» skrev i mars 2017 om alvorlig feilbehandling av 21 kvinner som i løpet av 12 år fikk fjernet bryst og eggstokker på feil grunnlag, nemlig en feiltolket mutasjon i BRCA2-genet. Ny informasjon om at genvarianten var benign hadde ikke

nådd de rette databaser. I ettertid har det vært hevdet at denne feilen ikke ville blitt gjort i en annen del av landet, fordi man der har tatt i bruk et internasjonalt verktøy («Cartagena-protokollen») til vurdering av genotyper. Det kan kanskje være flere begrunnelser for at verktøyet ikke er tatt i bruk overalt, en av dem handler om det faktum at pasientinformasjonen ved bruk av «Cartagena-protokollen» havner i en internasjonal database som tilhører et privat firma, og at det kan skape tvil om både datasikkerheten og om eierskapet til og bruken av informasjonen.

Jeg tar ikke stilling til hva som er den korrekte håndteringen av all ny genetisk informasjon, og hvilke verktøy som bør foretrekkes. Men jeg synes denne alvorlige historien peker på viktige generelle

forhold for dagens sykehuslaboratorier som stadig må forholde seg til nye biomarkører både genetiske og biokjemiske: 1. Det er viktig å dele informasjon internasjonalt, og særlig om sjeldne pasienter og nye tilstander. Vurderingen og betydningen av biomarkører kan endre seg dramatisk med økende erfaring. 2. Vi må ha systemer/databaser som kontinuerlig og med enkelhet kan oppdateres, og vi må bruke dem. 3. Vi må vise forsiktighet ved i vurderingen av genetiske forandringer. Både «gamle og nye sannheter» kan stå for fall. 4. Vi må avklare både nasjonalt og internasjonalt hvem som har eierskap til de enorme datamengder som trolig etter hvert genereres for hver enkelt pasient og som samles i store felles databaser for å kunne nyttiggjøres. 5. Fagmiljøene må tilstrebe konsensus om tolkningen av prøvesvar for pasientens skyld. Den ulike praksisen innenfor samme lille land med hensyn til «Cartagena-protokollen» er for eksempel uholdbar. Historien fra Norge viser trolig at det er behov for uavhengige og eksterne instanser når ny teknologi tas i bruk, som kan avklare hva som bør være korrekt praksis.

Programmet för nordiska kongressen i klinisk kemi i Helsingfors den 12 - 15 juni 2018

Kari Pulkki

Ordförande för kongressens vetenskapliga kommitté



Vad betyder laboratorieresultaten för patienten? Vad ligger bakom numren? Det tänker vi kliniska kemister ofta på och det funderar också våra kliniska kolleger över när de tittar på laboratorieresultaten. Den generella rubriken för programmet på den nästa nordiska kongressen fokuserar sig på hur numerisk data kan

(och skall) förädlas till information (*information beyond numbers*). Kongressen börjar på tisdag kväll med plenum och öppning av utställningen och kongressen. Det blir tre parallella symposier från onsdag morgon till fredag middag, allt som allt 15 symposier och sex plenumföreläsningar. Teman kommer att omfatta påverkan av laboratorieanalyserna, laboratoriet

och diabetes, fettlever och laboratoriet, koagulation, preanalytisk och postanalytisk kvalitet, molekylär hematologi, hur hjälper farmakogenetiska och nya genetiska analyser (NGS) patienten?, kardiovaskulära laborietester, nya laboratorieanalyser och Astrup-prisdeltagarnas presentationer.

Programmet för nästa årets kongress skall också innehålla sammanfattningar av nordiska genomprojekt, screening av metaboliska sjukdomar hos nyfödda och två symposier om grunder, metoder och tolkning av genetiska och epigenetiska analyser. Det finns också möjligheter att delta i industriella symposier. Vi kommer också varje dag att diskutera utvalda posters vid en touch-screen vägg på utställningsområdet. Mer information kommer att finnas på kongressens hemsida: <http://nfkk2018.fi>

XXXVI NORDIC CONGRESS
IN CLINICAL CHEMISTRY

www.nfkk2018.fi

12-15 JUNE 2018, HELSINKI, FINLAND

Tre viktiga adresser

Nordisk kongress i klinisk kemi i Helsingfors

Solveig Linko

NFKK 2018, Ordförande för kongressen

FD, Docent, EuSpLM



Den XXXVI Nordiska Kongressen i Klinisk Kemi kommer att äga rum 12.-15.6.2018 i Helsingfors. Så stolta är vi, att vi fått möjligheten att organisera denna händelse för Er, bästa kolleger. Hjärtligt välkomna!

Och så stolta är vi också att få jobba med kongressen nu under Finlands 100-årsjubileum. Många festligheter pågår och ses fram emot.

I detta sammanhang är det värt att notera att President Sauli Niinistö och fru Jenni Haukio tog emot Danmarks drottning Margarethe II, Sveriges kung Carl XVI Gustaf och drottning Silvia, Norges kung Harald V och drottning Sonja samt Islands president Guðni Th. Jóhannesson och first lady Eliza Jean Reid 1.6.2017 på förgården till Presidentens slott! Detta statsbesök var nyhetsmaterial redan 17.5.2017 i Helsingin Sanomat. Dessa höga gäster satte guldanten på 100-åriga Finland under samma statsbesök. Flott!

Mata in "MANNERHEIMVÄGEN 13 HELSINGFORS" i Google Maps eller <https://kartta.hel.fi/>.



Bild 1. Västra Chausséen 1908. Till höger Tölövikens och byggnadsplatsen för Finlandiahuset 63 år innan. (Foto Signe Brander 1908, Helsingfors stadsmuseum)

Vad som gäller viktiga adresser i den här kontexten, måste man påpeka att Presidentens slott är beläget vid Norra Esplanaden i stadsdelen Kronohagen (södra delen av Estnäs) i Helsingfors.

Som en honnör mot vårt fosterlands 100-årsjubileum publicerade Helsingfors stadsmuseum på nätet ca. 45.000 st. fotografier, utav sitt arkiv av närmare en miljon stycken tillsammans, från Helsingfors och stadsbornas vardag och helg från 1860-talet till idag. På den websidan blir man lätt krökt.

Det var lätt att hitta på tre objekter anknyttande till nödvändiga adresser för Er, "NFKK2018 -deltagare" och Helsingfors -besökare. Ännu på 1800-talet fanns det åtta stadsdelar i Helsingfors jämfört med dagens antal av 59 stadsdelar (Den 60. stadsdelen är *Territorialhavet i Helsingfors!*). Av de sextio skall ni åtminstone hitta fram till stadsdelarna Tölö, Estnäs och Skatudden.

För det första, det som är viktigast är själva evene-

manget, som organiseras i Finlandiahuset vid Tölövi-ken i Helsingfors, närmare sagt på Mannerheimvägen 13. Den berömda fotografen Signe Brander tog ett panorama från Nationalmuseets (utsikts)torn bl.a. i stadsdelen Tölö 1908. I en klipp av panoramat (Bild 1), visas Västra Chausséen (nuvarande Mannerheimvägen, f.d. Henriksgatan) och parken, eventuellt skogen (?) till höger, där det nuvarande Finlandiahuset, ritad av arkitekten Alvar Aalto, byggdes 1971.

För det andra, det sociala programmet är nästan lika viktigt med det vetenskapliga programmet. Vad är en kongress för nånting utan gamla och nya goda kontakter och kolleger! Dessutom är tidspunkten av vår öppningsceremoni 12.6.2018 inte helt slumpmässig. Kung Gustaf Vasa grundade ju Helsingfors 468 år tidigare den 12.6.1550! Grundläggandet var dock först vid nuvarande Gammelstadsfjärden, på Helsingfors kungsgårds mark och inte precis mitt i den nutida stan. Den 12. juni firas årligen som

Mata in "NORRA ESPLANADEN 11-13 HELSINGFORS" i Google Maps eller <https://kartta.hel.fi/>.



Bild 2. Hotell Societetshuset på Norra Esplanaden. Från 1913 Stadshuset i Helsingfors (Foto Daniel Nyblin 1890, Stadsarkivet i Helsingfors).

Helsingforsdagen, vilka festligheter Ni kommer att spiksäkert träffas. Ansökan om Helsingfors Stads-mottagning har inlämnats, och vi ser fram emot att också träffa Er i Stadshuset, som ligger på Norra Esplanaden vid Salutorget. Denna byggnad var ritat av den tyskfödda arkitekten Carl Ludvig Engel och blev klar 1833. Byggnaden fungerade först som Hotell Societetshuset och som societetslivets centrum i Helsingfors på 1800-talet (Bild 2). För alla de som älskar Sibelius musik är det bra att veta, att enligt stadshusets historia hade Jean Sibelius Karelia-svit sin premiär där 1864 och Sibelius enda opera Jungfrun i tornet premiären 1896.

För det tredje, man hittar inte fram till kongress-middagen utan att ta vägen till Skatudden. Kommer man ut från Stadshuset (Obs! Inte samma kväll!) och och sneglar snett till vänster, är man nästan framme (Bild 3). Middagen serveras vid Wanha Satama (över-

sättn. "Gamla Hamnen") på Lilla Hamngatan 3-5. Tvillingsbyggnaderna "Fläder" (lat. *Sambucus*) och "Poppel" (lat. *Populus*) enligt sina ursprungliga kvartersnamn har sin historia oavskilt kopplad med Aktiebolaget Helsingfors Magasin. Byggnaderna ritades av byggmästare-arkitekten Elia Heikel 1897. För hundra år sedan hade Wanha Satama en viktig roll som tullmagasin av stora handelshus. Mellan tvillingsbyggnaderna byggdes senare hamnbanan längs vilken kryddor och kaffe fraktades från Tölö bangården till Skatudden. Smakligt!

Följ aktivt kongressens webbsida www.nfkk2018.fi för vidare upplysningar och mera detaljerat program!

Besök det moderna Helsingfors och läs mera vid <http://www.visithelsinki.fi/sv/>

Mata in "LILLA HAMNGATAN 3-5 HELSINGFORS" i Google Maps eller <https://kartta.hel.fi/>.



Bild 3. Estnäs och Skatudden sett från Ulrikasborg, sydvästra Helsingfors. (Foto av en okänd fotograf 1895, Helsingfors stadsmuseum).

120 countries exported
7000 units installed globally

www.snibe.com
sales@snibe.com

22
1995-2017

Immunoassay Analyzer



MAGLUMI™ 800



MAGLUMI™ 2000 Plus



MAGLUMI™ 4000 Plus



Biossays 2200

MAGLUMI™ Immunoassay



Tumor Markers

Ferritin
AFP
CEA
Total PSA
f-PSA
CA 125
CA 15-3
CA 19-9
PAP
CA 50
CYFRA 21-1
CA 242
CA 72-4
NSE
S-100
SCCA
TPA-snibe
Pepsinogen I
Pepsinogen II
Gastrin-17
H.pylori IgG
β₂-MG
HCG/β-HCG
Calcitonin
Tg(Thyroglobulin)
Proinsulin
*proGRP
*AFP-L3



Thyroid

TSH(3rd Generation)
T₄
T₃
FT₄
FT₃
Tg(Thyroglobulin)
TGA(Anti-Tg)
TRAb
TMA
Anti-TPO
Rev T₃
Intact PTH



EBV

EBV EA IgG
EBV EA IgA
EBV VCA IgG
EBV VCA IgM
EBV VCA IgA
EBV NA IgG
*EBV NA IgA



Kidney Function

β₂-MG
Albumin



Inflammation Monitoring

hs-CRP
PCT(Procalcitonin)



Prenatal Screening

cAFP
free β-HCG
PAPP-A
HCG/β-HCG
free Estradiol



Fertility

FSH
LH
HCG/β-HCG
PRL
Estradiol
free Estradiol
Progesterone
Testosterone
free Testosterone
DHEA-S
17-OH Progesterone
*AMH
*SHBG
*Androstenedione



Glyco Metabolism

C-Peptide
Insulin
ICA
IAA(Anti Insulin)
Proinsulin
GAD 65
IA-2



Bone Metabolism

Intact PTH
Calcitonin
Osteocalcin
25-OH Vitamin D



Anemia

Vitamin B12
Ferritin
Folate



Infectious Disease

HBsAg
Anti-HBs
HBeAg
Anti-HBe
Anti-HBc
Anti-HCV
Syphilis
Chagas
HTLV I/II
Anti-HAV
HAV IgM
HIV p24 Ag
HIV Ab/Ag combi



Hepatic Fibrosis

HA
PIIIP N-P
C IV
Laminin
Cholyglycine



Immunoglobulin

IgM
IgA
IgE
IgG



TORCH

Toxo IgG
Toxo IgM
Rubella IgG
Rubella IgM
CMV IgG
CMV IgM
HSV-1/2 IgG
HSV-2 IgG
HSV-1/2 IgM



Autoimmune

TGA(Anti-Tg)
TRAb
TMA
Anti-TPO
ICA
IAA(Anti Insulin)
GAD 65
IA-2
*Anti-CCP
*Anti-dsDNA
*Anti-Sm
*Anti-Ribosomal-P
*ANA
*ENA
*Anti-Scl-70
*Anti-CENP-B
*Anti-Jo-1
*Anti-M2
*Anti-Histone
*Anti-RNP
*Anti-SSB
*Anti-SSA



Cardiac

CK-MB
Troponin I
Myoglobin
NT-proBNP
Aldosterone
Angiotensin I
Angiotensin II
D-Dimer
LP-PLA2
hs-cTnI
hs-CRP
*Direct Renin
*H-FABP



Drug Monitoring

Cyclosporine A
Tacrolimus, FK 506
Digoxin



Others

GH(hGH)
IGF-I
Cortisol
ACTH

* Available soon

Biochemistry Test Menu



ISE

Na⁺
K⁺
Cl⁻
Ca²⁺
pH



Diabetes

GLU
*LAC
*HbA1c



Hepatic

TBA TP
ALT (SGPT) ALB
AST (SGOT) *Ammonia
ALP *PA
GGT *CHE
TBIL *AFU
DBIL



Special Protein

*ASO *IgM
*RF *IgG
*hsCRP (Full Range) *C3
*UICB *C4
*TP (Urine/CSF) *ACP
*G6PD *Transferrin
*IgA



Renal

Cr (CREA)
Uric Acid
Urea
*CysC
*mALB
*α₂-MG
*β₂-MG



Lipids

HDL-C
LDL-C
TC
TG
ApoE
Lp(a)
Hcy
*ApoA1
*ApoB



Pancreatic

α-AMY
*LIP

Inorganic Ion
*Fe (Iron)
*Ca
*P (Phos)
*Mg



Cardiac

CK
CK-MB
α-HBDH
LDH
*LDH1

* Available soon

Distributor in Sweden, Denmark, Norway: Diasystem Scandinavia AB Datorgatan 3, 561 33 Huskvarna, Sweden

Werner Rademacher
Phone: +46 (0)36 12 62 20 Email: werner@diasystem.se
Website: http://www.diasystem.se/

Invitation to “The Arctic Experience 2018” Course in Scientific Writing and Publishing

January 23-26th, 2018. Finse 1222, Norway

Tor-Arne Hagve



The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI) and Nordic Society of Clinical Chemistry (NFKK) hereby invite colleagues from the Scandinavian countries to participate in an extensive course in scientific writing and publishing. The Editorial Board of SJCLI will be responsible for the program.

The aim of the course is to increase the awareness of the participants of the importance of scientific writing and to train them in writing a scientific manuscript.

The course will be organized in both structured lectures and in groups of participants writing a scientific manuscript based on given data and literature.

Finse is the southernmost part of Europe with an arctic climate located at 1222 meter above sea level and only accessible by train, from either Bergen or Oslo (www.finse1222.no and www.finse.com). This remote location has been selected in order to find the necessary calm and tranquility for maximal focus on the activities during the course as well as for team-building and network forming.

The course is open for Scandinavian/Nordic colleagues

within the field of medical biochemistry/clinical biochemistry/clinical chemistry, primarily for those in postgraduate specialist training and/or involved in research projects. The maximum numbers of participants is 20. The official language is English or a language understandable for all participants.

The travel expenses have to be paid by the participants/institutions while the registration fee, housing and meals are financed by NFKK and SJCLI.

Registration

Registration with description of scientific background, present position and experience in writing scientific manuscripts to:

Tor-Arne Hagve

E-mail: tor.arne.hagve@ahus.no

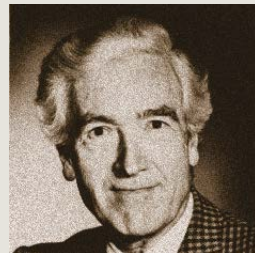
Address: Medical Biochemistry, Division of Diagnostic and Technology, Akershus University Hospital, 1478 Lørenskog, Norway

Phone: +47-90510956.

Read more about Finse and the Arctic Experience in *Klinisk Biokemi i Norden* (www.nfkk.org): 2/2008, 2/2010, 2/2012, 3/2014 and 2/2016



Foto: Tone Bukve



Call for abstracts

The Astrup Prize 2018

The Nordic Society for Clinical Chemistry rewards contemporary Nordic research work related to the field of clinical chemistry. The award presentation takes place every second year in connection with the Nordic Congress in Clinical Chemistry. The Astrup Prize is an educational grant which is awarded by the Astrup Foundation and has been donated by Siemens Healthineers. Scientists (below the age of 40 years), who have not previously received the Astrup Prize and who are working in one of the Nordic countries, are invited to submit an abstract of a recent scientific work with a maximum length of 1,000 words (incl. references) and not more than two illustrations. The work must be either unpublished or recently published (defined as published on Pub Med after May 2017).

Abstracts, stating name and affiliation of the author(s), should be e-mailed to Lars Melholt Rasmussen, Chairman of the prize committee;

E-mail: lars.melholt.rasmussen@rsyd.dk

Or sent by post to:

Professor Lars Melholt Rasmussen
Odense University Hospital
Dept. of Clinical Biochemistry and Pharmacology
Sdr. Boulevard 29
DK-5000 Odense

All abstracts must include the applicant's C.V. also stating date of birth.

Deadline for receipt of abstracts is Monday the 22nd January 2018.

In March 2018 a Nordic prize committee will select up to three of the submitted contributions to be presented by the authors at the XXXVI Nordic Congress in Clinical Chemistry, Helsinki, Finland, June 12-15 2018. The individual presentation should not exceed 20 minutes and will be followed by a free discussion.

Congress fee, travel costs (within the Nordic countries) and accommodation during the congress will be covered.

The three nominated scientists are invited to publish their presentation, either as a Regular paper or as part of a Review in The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. The manuscript must be submitted before the 1st October, 2018.

Based on the scientific value of the paper, and the quality of its oral presentation, the prize committee will award 3 educational grants awarded by the Astrup Foundation and donated by Siemens Healthineers at a value of respectively DKK 60,000, DKK 30,000 and DKK 10,000.

Please address questions regarding the Astrup prize to Lars Melholt Rasmussen, Chairman of the prize committee; E-mail: lars.melholt.rasmussen@rsyd.dk

Answers for life.

Hur väljer man den bästa cystatin C-baserade estimeringsekvationen för GFR?

*Anders Grubb, Klinisk kemi, Institutionen för Laboratoriemedicin,
Lunds universitet, 22185 Lund, Sverige*

*Ulf Nyman, Institutionen för translationell medicin, Divisionen för medicinsk radiologi,
Lunds universitet, 20502 Malmö, Sverige*

*Jonas Björk, Arbets- och miljömedicin, Institutionen för Laboratoriemedicin,
Lunds universitet, 22185 Lund, Sverige*



Anders Grubb



Ulf Nyman



Jonas Björk

Introduktion

Det är allmänt accepterat att kliniska laboratorier inte enbart skall rapportera cystatin C och kreatinin uttryckt i masskoncentrationer (mg/L respektive $\mu\text{mol/L}$) utan också vilka estimat för glomerulär filtration (eGFR) i ml/min/1,73 m^2 , som dessa halter motsvarar [1]. Eftersom det finns ett stort antal cystatin C- och kreatinin-baserade GFR-ekvationer beskrivna i litteraturen, kan det upplevas som svårt, eller omöjligt, att välja "bäst" ekvation. "Bäst" betyder i detta sammanhang, att den valda ekvationen skall ha högst noggrannhet ("accuracy") i den population av patienter, som laboratoriet undersöker [1]. Noggrannheten av eGFR styrs av det systematiska felet (bias) och det slumpmässiga felet (precisionen) och uttrycks vanligtvis som andelen skattningar som ligger inom $\pm 30\%$ av uppmätt GFR (mGFR), vilket benämns ekvationens P30-värde [1, 2]. Ju högre P30-värde, desto färre "stora fel" och desto bättre estimeringsekvation.

Validering av estimeringsekvationer bör utföras på annan population och i annat laboratorium än den där ekvationen utvecklades s.k. extern validering [1]. Även om extern validering bidrar med viktig infor-

mation vid valet av ekvation så är det en rad andra faktorer som man också måste ta hänsyn till för att kunna välja "bästa" ekvation [3].

De faktorer som påverkar hur bra olika cystatin C-baserade estimeringsekvationer fungerar för en population är:

- Användning, eller brist på användning, av referens-material ("kalibratorer") spårbara till den internationella cystatin C-kalibratoren, ERM-DA471/IFCC, vid bestämning cystatin C-halter.
- Bruk av metoder för bestämning av cystatin C-halter som är, eller inte är, utbytbara, ("commutable" på engelska) avseende det internationella referensmaterialet ("kalibratoren").
- Bruk av clearancemetod att invasivt mäta GFR.
- Bruk av olika statistiska metoder för att generera GFR-ekvationer.
- Bruk av olika populationer för att generera GFR-ekvationer.

Motsvarande resonemang kan också tillämpas i valet mellan olika kreatininbaserade formler, och beskrivs mer i detalj i följande avsnitt.

Referensmaterial för cystatin C-analyser

Internationella referensmaterial för kreatinin har varit tillgängliga sedan 2006 [4, 5] och för cystatin C (ERM-DA471/IFCC) sedan 2010 [6-8]. Detta har gjort det möjligt för diagnostikabolag att erbjuda cystatin C metoder baserade på denna kalibrator [9], vilket har resulterat i minskad variation mellan olika metoder för bestämning av cystatin C, som rapporterats av bl.a. Equalis AB i Sverige (www.equalis.se).

Dock finns det fortfarande, år 2017, diagnostikabolag som ännu erbjuder metoder för cystatin C, som inte bygger på referensmaterial spårbart till den internationella cystatin C-kalibratören ERM-DA471/IFCC.

Utbytbarhet (commutability) mellan olika metoder

Även om korrekta referensmaterial används i olika metoder för bestämning av cystatin C, innebär detta inte automatiskt, att samma resultat erhålles med de olika metoderna. Man måste därför först kontrollera, att metoderna är utbytbara (commutable) med avseende på referensmaterialet. Detta innebär, att om man ska testa om två metoder, A och B, är utbytbara, så måste man analysera cystatin C-halten i ett antal patientprover med båda metoderna under användning av samma referensmaterial och jämföra de erhållna värdena. Är dessa värden överensstämmande, är metoderna utbytbara (commutable). Utbytbarhet är testad för många immunologiska metoder och gäller för de flesta, men inte för alla. Det finns t.ex. ELISA-metoder, som inte är utbytbara mot flera andra typer av metoder för cystatin C-bestämningar.

Referensmetoder för att mäta GFR

Att mäta GFR med olika invasiva metoder ger inte exakt samma värde för de olika metoderna [1, 10]. Detta resulterar i olika bias och precision, och därmed noggrannhet, för en ekvation, som genererats under användning av en typ av referensmetod, och sedan testas i externa valideringar där andra sätt att mäta GFR används. För varje metod att mäta GFR kommer den externa valideringen att ge olika noggrannhet även om exakt samma population används för den

externa valideringen. Olika metoder att invasivt mäta GFR har undersökts med avseende på om de kan ersätta renalt clearance av inulin, som är den mest allmänt accepterade metoden (s.k. gold standard) att mäta GFR [1, 10]. Flera sådana godkända/accepterade metoder finns, t.ex. plasma-clearance av iohexol och ⁵¹Cr-EDTA samt renalt clearance av ⁵¹Cr-EDTA eller ¹²⁵I-iotalamat, men de ger inte exakt överensstämmande värde på GFR [1, 10]. GFR-ekvationer som genereras under användning av metoder för att mäta GFR, som är undermåliga, t.ex. endogent kreatinin-clearance [1, 10], bör naturligtvis aldrig användas.

Statistiska metoder

Olika statistiska metoder för att generera GFR-ekvationerna, och olika matematiska formuleringar av ekvationerna påverkar deras egenskaper. Man kan t.ex. använda tröskelvärden för cystatin C eller kreatinin och tillåta att ekvationerna ser olika ut över och under dessa tröskelvärden. Var man placerar dessa tröskelvärden kan ha stor betydelse för hur bra ekvationerna blir på att estimerar sänkta respektive normala GFR-värden. De kreatininbaserade ekvationerna Lund-Malmö reviderad (LM-REV) och CKD-EPI är typexempel på detta [11, 12].

Populationer

Olika populationer kan användas för att generera ekvationer, som estimerar GFR och detta påverkar de erhållna ekvationerna. Påverkan blir större för kreatinin-baserade ekvationer än för cystatin C-baserade, eftersom faktorer som kön, ålder och etnicitet är starkt associerade med muskelmassa och därmed kreatininhalten, medan samma faktorer har

Faktaruta 1

Cystatin C-baserade GFR-estimeringsekvationer

CAPA (genererad från en population av barn och vuxna)

$$eGFR = 130 \times \text{cystatin C}^{-1,069} \times \text{ålder}^{-0,117} - 7$$

CKD-EPI (genererad från en population av enbart vuxna)

Om cystatin C $\leq 0,8$ mg/L:

$$eGFR = 133 \times (\text{cysC} / 0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{Ålder}} \times 0,932 \text{ (om kvinna)}$$

Om cystatin C $> 0,8$ mg/L:

$$eGFR = 133 \times (\text{cysC} / 0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Ålder}} \times 0,932 \text{ (om kvinna)}$$

ringa betydelse för cystatin C-halten. Även GFR-fördelningen och sjukdomspanoramata i populationen påverkar ekvationen. Generellt kan sägas, att en ekvation är desto bättre på att estimerar GFR i en annan population, ju mer denna population liknar den från vilken ekvationen genererades.

Cystatin C-baserade ekvationer

Om man med hjälp av valideringsresultat skall rekommendera en cystatin C-baserad GFR-estimeringsekvation för bl.a. en nordisk/skandinavisk population så blir det CAPA-ekvationen (Caucasian, Asian, Pediatric and Adult) [9], se Faktaruta 1. Denna rekommendation grundas ffa. på ekvationens generellt goda noggrannhet, men också på att den är skapad med hänsyn tagen till ovanstående fem faktorer (A-E), som avgör hur en estimeringsekvation fungerar i olika populationer. CAPA-ekvationen är således genererad med användning av internationella referensmaterial spårbara till den internationella cystatin C-kalibratör [6-9]. Det är också fastslaget, att sju vanligen använda, kommersiellt tillgängliga, automatiserade metoder för cystatin C-bestämning är utbytbara, när det gäller tillämpningen av CAPA-ekvationen för humant serum/plasma [9]. CAPA-ekvationen är skapad med användning av en population bestående av både vuxna och barn och fungerar därför för patienter i alla åldrar. För att CAPA-ekvationen skulle kunna fungera väl i olika etniska

populationer genererades den i en blandad kaukasisksk-asiatisk population och eftersom det tidigare är visat, att cystatin C-halterna i en afro-amerikansk population inte starkt avviker från värdena i en kaukasisksk-amerikansk population, till skillnad från kreatinin-halterna [13], kan CAPA-ekvationen förväntas vara mindre beroende av etnicitetsöverbälganden än de flesta andra GFR-ekvationer. CAPA-ekvationen baseras till största delen på GFR-värden erhållna genom mätning av iohexol-clearance, som i en systematisk översikt ansetts som ett acceptabelt alternativ till gold standard, renalt clearance av inulin, som mått på GFR [1, 10]. Eftersom iohexol inte är radioaktivt kan metoden användas för att mäta GFR hos barn och potentiellt gravida kvinnor, vilket inte är lämpligt när det gäller metoder som baseras på radioaktiva substanser. Eftersom bruket av iohexol vid mätning av GFR är under kraftig tillväxt internationellt [14, 15], kommer också noggrannhetskriterierna för CAPA-ekvationen att gynnas av detta.

Den amerikanska samarbetsorganisationen Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration har också tagit fram en cystatin C-baserad ekvation (CKD-EPI_{CysC}) under användning av internationella referensmaterial spårbara till den internationella cystatin C-kalibratör [16], se Faktaruta 1. Denna ekvation är dock mer komplex än CAPA-ekvationen och kräver könsidentifiering. CKD-EPI_{CysC} är dessutom framtagen ur en population som är mindre varierad

Faktaruta 2

Bästa sättet att estimerar GFR

Estimera GFR med hjälp av CAPA_{CysC} och LM-REV_{Krea}. Båda dessa ekvationer kan användas för både barn och vuxna.

Beräkna medelvärde, eGFR_{Medel}, av eGFR_{CysC} och eGFR_{Krea}.

Om eGFR_{CysC} och eGFR_{Krea} överensstämmer (t.ex. om skillnaden är <30% av medelvärdet), är eGFR_{Medel} tillförlitligt. För att tillförlitligheten hos eGFR_{Medel} ska kunna bedömas i det enskilda fallet bör också svar på eGFR_{CysC} och eGFR_{Krea} vara tillgängliga.

Avviker eGFR_{CysC} och eGFR_{Krea} ≥30% kan skillnaden bero på kända faktorer utöver GFR, som påverkar estimaten. Det gäller ffa. avvikande muskelmassa och köttmåltider för kreatinin och högdosbehandling med glukokortikoider för cystatin C. Om sådana faktorer upptäcks, använd enbart den GFR-ekvation, som inte påverkas av dessa faktorer.

Om sådana faktorer inte upptäcks, använd eGFR_{Medel} och notera att krympt-por-syndrom kan föreligga om eGFR_{CysC}/eGFR_{Krea}-kvoten är <0.6.

än den population som användes för att generera CAPA-ekvationen och innehåller inga barn. Referensmetoden som användes var ^{125}I -iotalamat [16], ett äldre joniskt kontrastmedel som, i motsats till det icke-joniska iohexol, har en viss tubulär sekretion [17, 18] som kan leda till överskattning av njurfunktionen, vilket i sin tur kan påverka GFR ekvationens funktion. Trots att CKD-EPI_{CysC} är mer komplex än CAPA-ekvationen ger den inga fördelar beträffande noggrannhet när den testades i europeiska vuxenpopulationer [9, 19-22]. Med tillgång till primärdata i ett publicerat barnmaterial från Stockholm [23] visade sig CAPA ha något högre noggrannhet än CKD-EPI_{CysC}. (P30-värden på 86% respektive 84%).

Det har givetvis beskrivits fler än de två ovanstående cystatin C-baserade GFR-ekvationerna, men ingen av dessa har visat sig generellt bättre beträffande noggrannhet och de har också andra svagheter enligt ovanstående bedömningsgrunder (A-E) för hur estimeringsekvationer fungerar i olika populationer.

Att kombinera cystatin C- och kreatinin-baserade ekvationer ger bäst resultat

Det bör påpekas att cystatin C-ekvationer i allmänhet inte ger bättre GFR-estimering än kreatininbaserade ekvationer, innehållande termer för etnicitet, kön och ålder, för de flesta populationer [1, 19]. Den generellt bästa estimeringen av GFR kräver, att både en cystatin C- och en kreatinin-baserad ekvation används, varvid medelvärdet av dessa estimeringar, $e\text{GFR}_{\text{Medel}}$, i de flesta fall har högre noggrannhet än $e\text{GFR}_{\text{Krea}}$ och $e\text{GFR}_{\text{CysC}}$ [16, 24-31]}. Det finns visserligen s.k. kombinationsformler som innehåller både cystatin C och kreatinin [16], men sådana formler har inga uppenbara fördelar jämfört med att använda medelvärdet. Användning av separata formler för $e\text{GFR}_{\text{Krea}}$ och $e\text{GFR}_{\text{CysC}}$ möjliggör dessutom diagnos av krympt-por-syndromet, med dess höga mortalitet [32-35]. Om man tillämpar ovanstående kriterier för att bedöma vilken kreatinin-baserad ekvation, som är kliniskt mest lämpad att komplettera CAPA-ekvationen, blir det den reviderade Lund-Malmö-ekvationen (LM-REV) [11, 36-38]. Den är genererad i en stor skandinavisk population med GFR mätt som iohexolclearance och med bruk av en kreatininmetod med ett referensmaterial spårbart till den internationella kreatinin-kalibratorn. Den är användbar för både vuxna och barn [1, 38] och har i direkta jämförelser i skandinaviska populationer och i en tysk äldrepopu-

lation visat bättre noggrannhet än den internationellt ofta använda CKD-EPI_{Krea}-ekvationen [36, 37, 39, 40]. Det, enligt vår bedömning, bästa sättet att estimerar GFR när både cystatin C och kreatinin finns att tillgå är sammanfattat i faktaruta 2.

Referenser

1. SBU. Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering. Skattning av njurfunktion. En systematisk litteraturoversikt) SBU Rapport 214. 2012-12-05 <http://www.sbu.se/contentassets/8f432cbce7ad454dbf3040627371951a/njurfunktion.pdf>
2. Stevens LA, Zhang Y, Schmid CH. Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate. *J Nephrol* 2008;21:797-807.
3. Grubb A. Cystatin C as a multifaceted biomarker in kidney disease and its role in defining "Shrunken Pore Syndrome". In: Edelstein CL ed. *Biomarkers of Kidney Disease*. London: Elsevier. 2016:225-40.
4. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et. al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
5. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et. al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18.
6. Blirup-Jensen S, Grubb A, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H. Standardization of Cystatin C: development of primary and secondary reference preparations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008;241:67-70.
7. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1619-21.
8. Zegers I, Auclair G, Schimmel H, Emons H, Blirup-Jensen S, Schmidt C, Lindström V, Grubb A, Althaus H. Certification of cysta-

tin C in the human serum reference material ERM-DA471/IFFCC. European Commission, Joint Research Centre, Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM) Publications Office of the European Union http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC58953/103-2010_as%20publilshed.pdf

9. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M, et. al. Generation of a New Cystatin C-Based Estimating Equation for Glomerular Filtration Rate by Use of 7 Assays Standardized to the International Calibrator. *Clin Chem* 2014;60:974-86.
10. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et. al. Measuring GFR: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2014;64:411-24.
11. Björk J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmö Study

cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:232-9.

12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et. al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
13. Uhlmann EJ, Hock KG, Issitt C, Sneeringer MR, Cervelli DR, Gorman RT, Scott MG. Reference intervals for plasma cystatin C in healthy volunteers and renal patients, as measured by the Dade Behring BN II System, and correlation with creatinine. *Clin Chem* 2001;47:2031-3.
14. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, et. al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J* 2016;9:682-99.
15. Delanaye P, Melsom T, Ebert N, Back SE,



Foto: Henrik Alfthan.

- Mariat C, Cavalier E, et. al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 2: Why to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J* 2016;9:700-4.
16. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et. al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20-9.
 17. Odland B, Hallgren R, Sohtell M, Lindstrom B. Is ^{125}I iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? *Kidney Int* 1985;27:9-16.
 18. Zurth C. Mechanism of renal excretion of various X-ray contrast materials in rabbits. *Invest Radiol* 1984;19:110-5.
 19. Björk J, Grubb A, Larsson A, Hansson LO, Flodin M, Sterner G, et. al. Accuracy of GFR estimating equations combining standardized cystatin C and creatinine assays: A cross-sectional study in Sweden. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:403-14.
 20. Fan L, Levey AS, Gudnason V, Eiriksdottir G, Andresdottir MB, Gudmundsdottir H, et. al. Comparing GFR Estimating Equations Using Cystatin C and Creatinine in Elderly Individuals. *J Am Soc Nephrol* 2015. Erratum in: *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2917;26:1982-9.
 21. Ebert N, Delanaye P, Shlipak M, Jakob O, Martus P, Bartel J, et. al. Cystatin C standardization decreases assay variation and improves assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta* 2016;456:115-21.
 22. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T, Lamb EJ, Rule AD, Turner ST, Glasscock RJ, De Souza V, Selistre L, Goffin K, Pauwels S, Mariat C, Flamant M, Ebert N. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:497-507.
 23. Berg UB, Nyman U, Bäck R, Hansson M, Monemi KA, Herthelius M, Björk J. New standardized cystatin C and creatinine GFR equations in children validated with inulin clearance. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1317-26.
 24. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Seroniev Vivien S, Tafani M, Decramer S, Chatelut E. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1299-306.
 25. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:65-70. <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/00365511003642535>
 26. Grubb A, Nyman U, Björk J. Improved estimation of glomerular filtration rate (GFR) by comparison of eGFR_{cystatin C} and eGFR_{creatinine}. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72:73-7.
 27. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et. al. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int* 2007;72:1535-42.
 28. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Björk J. Different equations to combine creatinine and cystatin C to predict GFR. Arithmetic mean of existing equations performs as well as complex combinations. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:619-27.
 29. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006;69:399-405.
 30. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
 31. Tidman M, Sjöström P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:154-60.
 32. Dardashti A, Nozohoor S, Grubb A, Bjursten H. Shrunken Pore Syndrome is associated with a sharp rise in mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *Scand J Clin Lab Invest* 2016;76:74-81.
 33. Grubb A, Lindstrom V, Jonsson M, Back SE, Ahlund T, Rippe B, Christensson A. Reduction in glomerular pore size is not restricted to pregnant women. Evidence for a new syn-

- drome: 'Shrunken pore syndrome'. Scand J Clin Lab Invest 2015;75:333-40.
34. Purde MT, Nock S, Risch L, Medina Escobar P, Grebhardt C, Nydegger UE, et. al. The cystatin C/creatinine ratio, a marker of glomerular filtration quality: associated factors, reference intervals, and prediction of morbidity and mortality in healthy seniors. Transl Res 2016;169:80-90 e1-2.
35. Grubb A. Cystatin C, kreatinin, sänkt njurfunktion, krympt-por-syndrom och döden. Klinisk Biokemi i Norden 2016;28:23-8.
36. Björk J, Jones I, Nyman U, Sjöström P. Validation of the Lund-Malmö, Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations to estimate glomerular filtration rate in a large Swedish clinical population. Scand J Urol Nephrol 2012;46:212-22.
37. Nyman U, Grubb A, Larsson A, Hansson LO, Flodin M, Nordin G, et. al. The revised Lund-Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. Clin Chem Lab Med 2014;52:815-24.
38. Nyman U, Björk J, Lindström V, Grubb A. The Lund-Malmö creatinine-based glomerular filtration rate prediction equation for adults also performs well in children. Scand J Clin Lab Invest 2008;68:568-76.
39. Evans M, van Stralen KJ, Schon S, Prutz KG, Stendahl M, Rippe B, Jager KJ. Glomerular filtration rate-estimating equations for patients with advanced chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2013;28:2518-26.
40. Ebert N, Loesment A, Martus P, Jakob O, Gaedeke J, Kuhlmann M, et. al. Iohexol plasma clearance measurement in older adults with chronic kidney disease-sampling time matters. Nephrol Dial Transplant 2015;30:1307-14.



Foto: Henrik Alfthan.

Urinalysis from Sysmex

Get closer to a sharper and
faster diagnosis

Bacteria differentiation
and UTI information in
less than a minute



Provstabilitet

Anders Larsson, Klinisk Kemi och Farmakologi, Uppsala



Det är viktigt att känna till hur pass stabila våra prover är så att vi inte lämnar ut felaktiga analysresultat pga att proverna blivit för gamla. Samtidigt bör vi undvika att ha orimligt korta hållbarhetstider för det innebär att vi kommer kasta prover och tvinga patienter till förnyad provtagning i onödan. Eftersom vi har ett stort antal olika analyser och stabiliteten skiljer sig mellan olika analyser är det ett stort arbete att täcka alla dessa olika varianter. Normalt så brukar vi titta på stabilitet i rumstemperatur och i kylskåp men även stabilitet av frysta prover kan vara av intresse. Stabiliteten i rumstemperaturen är i regel intressant för transporten till laboratoriet. I regel rör det sig om transporttider på minuter upp till ett dygn beroende på var provet tagits. Det är mycket sällan

som transporttiden i rumstemperatur överstiger 1 dygn. Provstabilitet i kylskåp är i första hand för att möjliggöra reanalys av avvikande provresultat och där kan det vara bra med längre undersöknings-tider. WHO har samlat information om provstabilitet för ett flertal analyser -http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/65957/1/WHO_DIL_LAB_99.1_REV.2.pdf. Denna information kan fungera som ett komplement till de interna studierna. Sedan kanske man inte alltid vill följa de värden som anges i WHO dokumentet. T.ex. så är jag lite tveksam till att säga till våra beställare att IgG är hållbart i 4 månader i rumstemperatur och 8 månader i kylskåp. I sådana fall kanske man kan dra ner tiden till en vecka eller vad som man på det lokala laboratoriet tycker är en rimlig maxtid. Oavsett så är det här WHO dokumentet ett dokument som kan vara användbart i vårt dagliga arbete.

Nasjonalt prosjekt for standardisering av holdbarhetsforsøk

Helle Borgstrøm Hager, Sentrallaboratoriet, Sykehuset i Vestfold



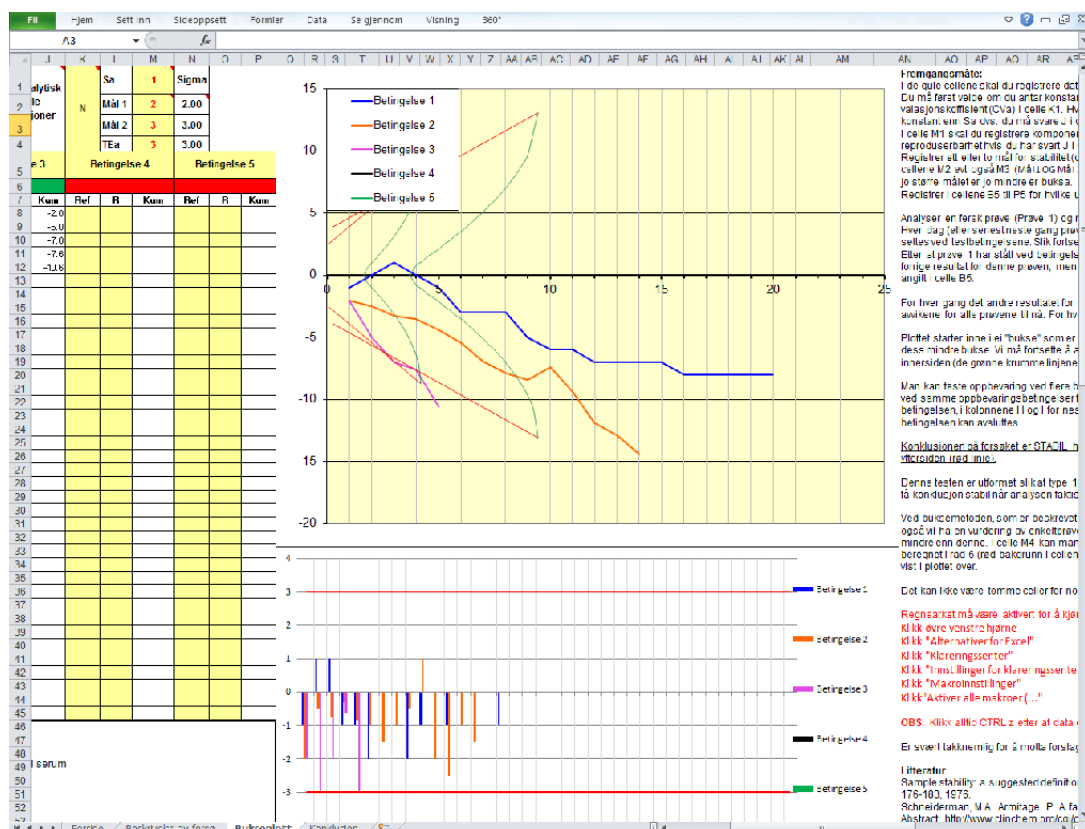
En arbeidsgruppe under Norsk Klinisk-kjemisk Kvalitetssikring (NKK), Norsk selskap for medisinsk biokjemi (NSMB) og Bioingeniørfaglig institutt (BFI) laget i 2015 en protokoll for holdbarhetsforsøk med tilhørende dataverktøy for holdbarhetsundersøkelser. Protokollen gir en beskrivelse av to modeller som er egnet til å vurdere holdbarhet for kvantitative laboratorieanalyser, batchmetoden og buksemetoden. Arbeidsgruppen bestod av deltakere fra NKK (Kristin M. Aakre og Pål Rustad), BFI (Heidi Eilertsen og Torill Kalfoss) og NSMB (Arne Åsberg og Ann Helen Kristoffersen). NKK og Norsk kvalitetsforbedring av

laboratorievirksomhet utenfor sykehus (Noklus) ble slått sammen 1. januar 2017. Det nye navnet er "Norsk kvalitetsforbedring av laboratorieundersøkelser", og forkortelsen vil være Noklus. Den nye organisasjonen vil tilby kvalitetsforbedring av medisinsk laboratorievirksomhet til hele det norske helsevesenet. Protokollen for holdbarhetsforsøk og tilhørende Excelark ligger på <http://www.noklus.no/Sykehus-laboratorier/Holdbarhet.aspx>.

Noklus har som fortsettelse av prosjektet opprettet en holdbarhetsdatabase. Ved å dele sine holdbarhetsforsøk med andre laboratorier, kan man spare tid og penger i helsevesenet. Dette forutsetter at laboratoriene sender egne holdbarhetsdata til Noklus når de har gjennomført en holdbarhetsundersøkelse.



Holdbarhetsdata fra tidligere kan gjerne brukes, men resultater bør legges inn i Excel-ark laget til en av de to holdbarhetsmodellene. Det viktige er imidlertid at holdbarhetsbetingelser er godt beskrevet og med en tydelig konklusjon; Noklus ønsker data selv om forsøkene ikke følger holdbarhetsprotokollene på alle punkt. Til nå har tre norske laboratorier sendt inn sine data fra 16 ulike holdbarhetsforsøk. Disse ligger alle på <http://www.noklus.no/Sykehus-laboratorier/Holdbarhet.aspx>. Også laboratorier i de andre nordiske landene er velkomne til å sende inn sine holdbarhetsdata. Herved oppfordres derfor laboratoriene til å bruke Excel-arkene og til å dele sine resultater!



Figuren viser bukseplott-regneark fra Noklus sine nettsider. Bukseplott anbefales særlig brukt når man er ukjent med om materialet er holdbart ved en spesiell oppbevaring (for eksempel frysing).

Håndtering af interferens på thyroideahormon-assays på Siemens Dimension Vista 1500

Pia Bükmann Larsen & Betina Klint Nielsen

Klinisk Biokemisk Afdeling, Slagelse-Næstved-Nykøbing F. Sygehuse



En af de fornemste opgaver for klinisk biokemiske afdelinger er at sikre, at de svar, klinikerne får, er så korrekte som muligt. I 2013 erstattede Dimension Vista 1500 (Siemens Diagnostics, Denmark) Cobas (Roche Diagnostics, Denmark) på Slagelse, Næstved og Nykøbing Falster Sygehuse. I alt drejer det sig om seks instrumenter fordelt på de tre matrikler. Siden implementeringen har Klinisk Biokemisk Afdeling (KBA) modtaget en række henvendelser fra klinikere vedrørende thyroideaprøvesvar, der ikke har passeret med de pågældende patienters klinik. Uoverensstemmelse mellem koncentrationen af frie thyroideahormoner målt på forskellige assays er et velkendt problem [1]. Denne artikel er et oplæg til diskussion om håndtering af interferens formentlig udløst af heterofile antistoffer.

Interferens i immunoassays

Antistofbaserede undersøgelser er særligt anvendelige til bestemmelse af koncentrationen af stoffer, der forekommer i meget små mængder i blodet [2]. Immunoassays er qua deres opbygning påvirkelige af antistofudløste former for interferens, herunder heterofile antistoffer. Bjerner og Nustad omtaler heterofile antistoffer som humane antistoffer rettet mod antistoffer fra dyr [2]. Tate & Ward anvender definitionen “...*natural antibodies and autoantibodies that are poly-reactive against heterogeneous, poorly defined antigens of different chemical composition and generally show low affinity, weak binding*” [3]. Bolstad et al. beskriver heterofile antistoffer som “...

endogenous antibodies that bind assay antibodies” og lægger vægt på, at antistoffer mod dyreantistoffer (heterofile antistoffer) forekommer hos personer uden kendt eksponering for dyreantistoffer, men at studier tyder på, at der alligevel er tale om en antigendrevet proces [4]. Heterofile antistoffer er rapporteret som årsag til interferens i immunoassays fra en række leverandører. Derudover er der til streptavidin-biotin-baserede immunoassays knyttet en risiko for interferens af biotin (vitamin B7) givet i terapeutisk øjemed eller indtaget på patientens eget initiativ [5, 6]. Platformene til måling af TSH, frit T3 (fT3) og frit T4 (fT4) på Dimension Vista er streptavidin-biotin-baserede [7-9].

Når interferens får alvorlige kliniske konsekvenser

Ukorrekte analysesvar kan udløse overflødige undersøgelser og behandling af raske og skaber mistillid blandt klinikerne til laboratoriets analysesvar. Rotmensch & Cole har beskrevet alvorlige eksempler på fejlmåling på grund af heterofile antistoffer, hvor tolv kvinder blev overbehandlet på baggrund af falsk forhøjede hCG-målinger og mistanke om choriocarcinom [10]. Også i Danmark har falsk forhøjede hCG-målinger haft kliniske konsekvenser [11].

Herunder præsenterer vi to patientcases, hvor der er påvist interferens på Dimension Vista's thyroidea-assays. Patienterne har givet mundtligt samtykke til, at deres historier bliver bragt¹.

Case 1

En 40-årig mand henvistes i november 2014 til endokrinologisk vurdering på baggrund af vedvarende forhøjet fT3 på trods af tablet Thycapzol® (thiamazol) 20 mg dagligt og normal TSH. fT4 havde ligeledes været forhøjet, men var faldet til nærnormal værdi under Thycapzol®-behandling. Patienten var asymp-

¹ PBL, telefonsamtale d. 17.02.2017.

Analyt	Dimension Vista	Architect	Cobas
TSH, enh./L	1,0 (0,3 – 4,0)	1,4 (0,3 – 4,0)	1,6 (0,65 – 4,8)
fT3, pmol/L	23,1 (3,3 – 6,1)	4,1 (4,0 – 6,8)	5,0 (3,1 – 6,8)
fT4, pmol/L	30,3 (10 – 26)	14,6 (10 – 22)	19,8 (12 – 22)

Tabel 1. Case I. Thyroideahormoner målt på tre assays. Referenceintervaller er angivet i parentes.

Analyt	Dimension Vista	Architect	Cobas
TSH, enh./L	2,7 (0,3 – 4,0)	2,6 (0,3 – 4,0)	2,8 (0,65 – 4,8)
fT3, pmol/L	4,5 (3,3 – 6,1)	4,3 (4,0 – 6,8)	5,4 (3,1 – 6,8)
fT4, pmol/L	39,7 (10 – 26)	15,3 (10 – 22)	15,9 (12 – 22)

Tabel 2. Case II. Thyroideahormoner målt på tre assays. Referenceintervaller er angivet i parentes.

tomatisk. Han havde et halvt år tidligere fået målt TSH-receptorantistof (TRAb) 5,3 enh./L (beslutningsgrænse: >1,2 enh./L). Øgning af Thycapzol® til 30 mg dagligt havde ikke effekt på fT3, men TSH steg. Der opstod mistanke om subklinisk hypothyreose og thyroideahormonresistens. TRAb blev gentaget og målt til 3,8 enh./L. MR-scanning af cerebrum udelukkede TSH-producerende hypofysetumor, og klinikerens kontaktede KBA for at afklare, om der kunne være en analyseteknisk forklaring på den forhøjede koncentration af fT3.

I december 2015 blev TSH, fT3 og fT4 (fra samme indstik) målt på tre platforme: Dimension Vista, Architect (Abbott Diagnostics, Danmark) samt Cobas (Roche, Danmark). TSH varierede noget inden for referenceområdet på de tre platforme, hvorimod resultatet af fT3 var betydeligt forhøjet på Dimension Vista (tabel 1). fT4 var forhøjet på Dimension Vista, men inden for referenceområdet på Architect og Cobas.

Det blev konkluderet, at fT3- og fT4-assayene på Vista var interfereret, formentlig af heterofile antistoffer. Thycapzol® blev seponeret, og patienten har efterfølgende ingen stofskifterelaterede klager.

For at udelukke interferens af biotin blev patienten spurgt til indtag af dette og B-vitaminer som helhed. Det viste sig, at han i en periode tog et tilskud af B6 og muligvis B7 i et kombinationspræparat. I efterforløbet (april 2017) har egen læge rekvireret stofskiftehormoner uden at være opmærksom på interferensproblematikken. Disse hormoner er blevet analyseret på Dimension Vista, og igen findes forhøjet fT3 (22,4 pmol/L) og fT4 (34,6 pmol/L). Pt. afviser

tilskud af B-vitamin af nogen art op til seneste blodprøvetagning. Vi mener derfor at kunne udelukke biotinudløst interferens.

Case II

En 40-årig kvinde blev i september 2015 henvist til endokrinologisk vurdering efter fund af TSH over referenceintervallets øvre grænse og svært forhøjet fT4 i medicinsk regi, hvor hun var under udredning for træthed og hovedpine. Ny TSH var normal, og fT4



Specialist Jeff Kofod Bonde ved Dimension Vista 1500.

fortsat svært forhøjet. Endokrinologen havde også set patienten beskrevet i case I og fik hurtigt mistanke om interferens. Han bestilte ultralydsscanning af gl. thyroidea samt kontrolmåling af TSH og frie thyroideahormoner på andet assay. Ultralydsscanningen gav ikke mistanke om thyroideasygdom. Analyse af TSH og fT3 på Dimension Vista, Architect og Cobas gav sammenlignelige resultater inden for reference-intervallerne. Anderledes så det ud for fT4 (tabel 2).

Klinikeren blev informeret om, at den høje koncentration af fT4 skyldtes interferens, og patienten blev afsluttet fra endokrinologisk afdeling. Patienten tog ikke tilskud af B7 eller andre B-vitaminer udover folinsyre i en periode. Hun mener dog ikke at have indtaget folinsyre på blodprøvetidspunktet.

Hvordan håndterer vi problemet med interferens?

For at afdække problemets omfang og sikre retvisende analysesvar håndterer vi interferensmistænkte prøver systematisk. Fremgangsmåden er dog modificeret løbende, efterhånden som vores erfaringer med problemet er øget. Alle undersøgte prøver er derfor ikke blevet behandlet på helt samme måde. Prøvemateriale fra de her beskrevne patienter og efterfølgende lignende cases er dog alle blevet analyseret på tre forskellige platforme: Dimension Vista, Architect og Cobas. En væsentlig forskel på analyserne af fT3 og fT4 på Architect- og Cobas-plattformene er, at de i modsætning til Dimension Vistas LOCI-analyser indeholder et vasketrin [7-9, 12-17].

Prøvemateriale fra begge patienter (beskrevet ovenfor) blev analyseret på Dimension Vista efter trinvis fortynding (1+1 til 1+9). Målinger af TSH, fT3 og fT4 på trinvis fortyndinger viste ikke linearitet (ikke vist). Almindeligvis vil *non-linearitet* underbygge interferens. En lineær fortynding udelukker dog ikke interferens af heterofile antistoffer [4].

Sidenhen har vi indført analyse efter inkubation i *Heterophilic blocking tubes (HBT)* (Scandibodies Laboratory Inc.), som indeholder et ikke nærmere specificeret stof, der beskrives at binde og inaktivere heterofile antistoffer i prøven [18]. Denne håndtering er dog ikke lovende (præliminære data, ikke vist). Derudover er trinvis fortynding af prøvematerialet erstattet af analysing af prøvemateriale før og efter fældning med polyethylenglykol (PEG). Prøvemateriale fra de to patienter beskrevet her er ikke behandlet med hverken HBT eller PEG.

Hvordan håndteres problemet optimalt?

Under hele forløbet har vi været afhængige af kliniskernes opmærksomhed på prøvesvar, der ikke stemmer overens med klinikken, og at KBA informeres om mistanken. Det er sandsynligt, at der er prøvesvar med interferens, der ikke er blevet bemærket og har medført unødige undersøgelser og behandling af raske.

Vi oplever, at analyse på to alternative platforme og sammenligning af resultaterne med målingerne på Dimension Vista er den bedste måde at afsløre interfererende antistoffer på. Denne procedure betyder unægteligt lang svartid og er kun mulig med assistance fra andre laboratorier.

Vi kan ikke med sikkerhed sige, at interferensen er udløst af heterofile antistoffer, og det er måske mere nærliggende at tale om "uspecifikke antistoffer". Vi vil med denne tekst gøre opmærksom på problemstillingen, og hører gerne om andre laboratoriers erfaringer og løsninger. I dette eksempel er Dimension Vista analyserne for frit fT3 og frit fT4 påvirket, men egne erfaringer og litteraturen viser, at en række andre platforme/assays kan have tilsvarende problemer.

Tak til personalet ved Dimension Vista og til personalet på KBA, Hvidovre Hospital og KBA, Odense Universitetshospital for samarbejdet.

Referencer

1. Iervasi G, Clerico A. Harmonization of free thyroid hormone tests: a mission impossible? Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC 2011;49:43-8.
2. Bjerner J, Nustad K. Heterofile antistoffer - en kilde til analyseinterferens. Norsk Epidemiologi 2006;16:29-33.
3. Tate J, Ward G. Interferences in immunoassay. Clin Biochem Rev 2004;25:105-20.
4. Bolstad N, Warren DJ, Nustad K. Heterophilic antibody interference in immunometric assays. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;27:647-61.
5. Piketty ML, Polak M, Flechtner I, Gonzales-Briceno L, Souberbielle JC. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related inter-

ferences. Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC 2016.

6. Kwok JS, Chan IH, Chan MH. Biotin interference on TSH and free thyroid hormone measurement. Pathology 2012;44:278-80.
7. Siemens Dimension Vista System - Flex reagent cartridge - FT4. K6410; 2008.
8. Siemens Dimension Vista System - Flex reagent cartridge - FT3. K6416; 2008.
9. Siemens Dimension Vista System - Flex reagent cartridge - TSH. K6412; 2010.
10. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. Lancet 2000;355:712-5.
11. Rode L, Daugaard G, Fenger M, Hilsted L,

Moller LK, Raaberg L, Ottesen B. Serum-hCG: still a problematic marker. Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82:199-200.

12. Architect System - Free T3. B7K630 G4-5567/R06; 2013.
13. Cobas - FT3 frit trijodthyronin. 06437206 190; 2013.
14. Cobas - FT4 frit thyroxin. 06437281 190; 2013.
15. Architect System - TSH. B7K620 - G4-5947/R05 2014.
16. Cobas - TSH Thyreotropin. 11731459 122; 2014.
17. Architect System - Free T4. 7K65 - G5-9237/R02; 2015.
18. HBT (Heterophilic Blocking Tube) - Elimination of heterophilic interference for immunochemistry assays; 2009. Report No.: 3IX762.



Foto: Henrik Alfthan.

Dags att lägga till fruktosamin till vårt analysortiment för diabetesvården?

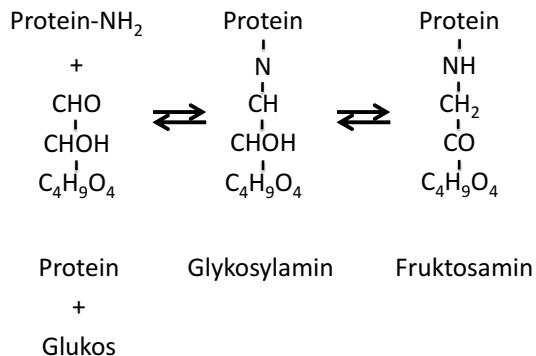
Anders Larsson och Johanna Helmersson-Karlqvist

Institutionen för medicinska Vetenskaper, Uppsala Universitet, SE-751 85 Uppsala, Sweden

Corresponding author:

Anders Larsson
Institutionen för medicinska Vetenskaper,
Akademiska sjukhuset, ingång 61, 3rd floor
SE-751 85 Uppsala
Sverige
Telefon: +46 18 611 00 00
Fax: +46 18 611 37 03
E-mail: anders.larsson@akademiska.se

Vi har under ett antal år använt oss av HbA1c för monitorering av glukosnivåerna under de senaste två till tre månaderna. I dag är nog HbA1c vår viktigaste diabetesanalys, både för den enskilde patienten och som generellt kvalitetsmått för vården. HbA1c har ett starkt samband med risken att utveckla diabeteskomplikationer. Vi förväntar oss att användningen av HbA1c kommer att öka ytterligare som en effekt av att HbA1c numera används för att diagnostisera diabetes och att HbA1c, till motsats för glukos, inte kräver fasta och inte påverkas av fysisk aktivitet eller stress. Detta förenklar provtagningen och tolkningen av analysresultaten.



Figur 1. Bildning av fruktosamin

I Sverige har vi en mycket god precision för HbA1c analyserna och en nyligen genomförd jämförelse mellan HbA1c metoderna visade på en mycket god överensstämmelse framförallt i det kliniskt intressanta intervallet 40-70 mmol/mol. Även om HbA1c fungerar väldigt bra så finns det vissa nackdelar med analyten. Ett problem med HbA1c är att nivåerna bygger på att patienten har en normal livslängd av de röda blodkropparna. HbA1c bildas genom glykering av hemoglobinmolekylen och denna process pågår kontinuerligt under erytrocytens hela livstid. Det innebär att tillstånd som leder till förkortad livslängd hos erytrocyterna leder till lägre HbA1c värden. En viktig källa till minskad erytrocytålder är hemoglobinvarianter. Hemoglobinvarianter kan också påverka HbA1c svaret genom metodspecifik interferens. Skandinavien har traditionellt haft relativt få patienter med hemoglobinopatier men vi möter idag ett ökat antal flyktingar och invandrare från regioner med mycket högre förekomst av hemoglobinopatier än Sverige. I en traditionell svensk population uppskattas frekvensen av hemoglobinvarianter till ca 0,5%, medan invandrargrupper mycket väl kan ha 5-10% hemoglobinvarianter. Om vi inte tar hänsyn till denna förändring kommer vi att underdiagnostisera diabetes bland våra invandrare vilket leder till en fördröjd diagnos. En sådan fördröjd diagnos kommer i sin tur att leda till fler diabeteskomplikationer som inte bara kommer att vara skadliga för patienten utan också kostsamma för samhället. Med tanke på det ökade antalet invandrare i populationen behöver vi fundera över vår strategi vid diabetesutredningar. Den första frågan gäller valet av metod för HbA1c analyserna. Analyserar man HbA1c immunologiskt eller enzymatiskt så ser man inte hemoglobinvarianterna på samma sätt som med HPLC och kapillärelektroforetiska metoder. Det fungerar bra om man följer patienten och vet att han/hon inte har en hemoglobinopati, men frågan är om det är tillräckligt vid diagnos-

tillfället. Det väcker egentligen också frågan om de patientnära metoderna är optimala för diagnostik av diabetes med HbA1c, framförallt när det gäller patienter med genetiskt ursprung från afrikanska länder. Det kan vara rimligt att man initialt analyserar minst ett prov med HPLC eller kapillärelektroforetisk metodik för att utesluta Hb varianter som kan påverka HbA1c resultatet. Alternativet är givetvis att utreda patienten med hemoglobin elektrofores eller genetiska analyser, men det blir nog oftast dyrare. Sedan kan man fortsätta med den patientnära, immunologiska eller enzymatiska metodiken. Sedan kommer nästa fråga, vad gör vi då vi hittar en hemoglobinvariant? Även om vi lindar in det i olika termer så är nog huvudbudskapet som vi rapporterar att det ej går att lita på HbA1c resultatet hos denna patient och att den behandlande läkaren får nöja sig med att styra behandlingen utifrån glukosvärdet och följa förändringar av HbA1c värdet men inte lita på absolutvärdet för HbA1c. Hemoglobinvarianter som i första hand slår på erytrocytlivslängden kommer ge liknande HbA1c svar oberoende av typ av metod vilket gör att vi i dessa fall inte är hjälpta av att jämföra analysresultat från olika instrument. Om hemoglobinvarianten påverkar HbA1c svaret genom metodinterferens kan man ha nytta av att kontrollera med annan mätprincip.

Totalt finns det mer än 900 beskrivna Hb varianter och i många fall vet vi inte vilka av dessa som påverkar erytrocytlivslängden. I en studie från Malaysia fann man låga HbA1c värden hos patienter med HbE och β thalassemi (Sthaneshwar et al., 2014). Andra studier visar att patienter med HbS och HbF har sänkta HbA1c värden. Dessa Hb varianter är på intet sätt begränsade till Afrika utan återfinns även i tex mellanöstern och asien. Det gör att man bör ha en mental beredskap för att patienten kan ha en hemoglobinvariant oavsett vilket land han/hon kommer ifrån.

Med tanke på att antalet patienter med hemoglobinvarianter med största sannolikhet kommer att öka i Sverige/Skandinavien så blir avsaknaden av metoder för att följa långtidsglukosnivåerna ett större och större problem. Vi behöver ett komplement till HbA1c som vi kan ta till när vi misstänker att patienten kan ha en förkortad erytrocytlivslängd. Antalet sådana prover kommer sannolikt inte bli särskilt högt och HbA1c kommer fortsätta vara vår nyckelmetod för diabetespatienter. Svarstiderna för

en sådan analys kommer inte heller vara särskilt kritiska. Det innebär att det sannolikt kan räcka med 1-3 laboratorier per land som har en kompletterande metod tillgänglig och att analysfrekvensen kan vara t.ex. en gång per vecka.

Den metod som förefaller enklast att ha som komplementmetod till HbA1c i dessa utvalda fall är fruktosamin (engelska fructosamine, glycated albumin eller glycated protein). Fruktosamin kan mätas i både plasma och serum och korrelerar med glukosvärdena under de senaste två till tre veckorna (Selvin et al. 2014). Det innebär också att fruktosamin svarar snabbare än HbA1c på insatt diabetesbehandling. Det i sig kan vara intressant med tanke på att vi hela tiden försöker förkorta behandlingstiderna för att därigenom minska vårdkostnaderna.

Fruktosaminanalyserna bygger i princip på två grundläggande metoder, antingen enzymatisk eller kolorimetriska metodik. Den kolorimetriska metoden förefaller mer allmänt använd och är billigare. Den har en god precision med inomserie CV runt 1% och en provstabilitet på 3 dagar i rumstemperatur och 3 veckor i kylskåp (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/65957/1/WHO_DIL_LAB_99.1_REV.2.pdf). Reagenskostnaderna från en av leverantörerna ligger runt 3 kronor per test. Reagenspriset i kombination med att metoden går att köra på kemianalysatorer borde innebära att analyspriset inte kommer bli avskräckande högt. Fruktosamin är en ketoamin som bildas då glukos reagerar med ett protein, i plasma/serum i första hand albumin. Egentligen så mäter vi fruktosamin oavsett vilket protein som glukos har reagerat med. Detta är sannolikt orsaken till att analyten har flera olika namn. Har patienten onormala nivåer av albumin så kommer det påverka analysresultaten av fruktosamin, d.v.s. analysen är mindre lämpad för patienter med t.ex. nefrotiskt syndrom eller leversjukdomar (Cohen and Hermann, 2014). På samma sätt som för HbA1c kan man mäta mängden glykerat albumin t.ex. genom att göra en kvot mellan fruktosamin och albumin i ett försök att minska påverkan av albumin. Denna variant kallas i litteraturen glykerat albumin (Rondeau and Bourdon, 2011, Yang et al., 2012).

I de flesta studier har både glykerat albumin och fruktosamin en betydande association till HbA1c och fasta glukos även om associationsgraden varierar mellan olika studier. Till exempel så fann Furuseth et al en (1994) en låg korrelation mellan fruktosamin

och HbA1c. Skillnader i korrelationer kan mycket väl vara beroende på valet av patienter som ingår i de olika studierna.

För ett par år sedan publicerades en artikel om fruktosamin som kardiovaskulär riskmarkör i den svenska Amoris studien. Amoris kohorten bestod av 338443 personer som i denna studie hade följts under i medeltal 19 år. Det är alltså en mycket stor studie som visade en mycket stark korrelation mellan fruktosamin och hjärtinfarkt respektive död (Malmström et al., 2015). Denna koppling kvarstod även efter korrigeringar för kända kardiovaskulära riskmarkörer som kolesterol, triglycerider, albumin, ålder, kön, och hypertoni. Justering för glukos minskade associationen med hjärtinfarkt och död, men den kvarstod. En förklaring till det sistnämnda fyndet kan vara att det är svårt att verkligen få sanna fasteglukos prover. Tidigare publikationer från Amoris studien visade på en stark koppling mellan fruktosamin, glukos och HbA1c (Malmström et al., 2014). Korrelationen mellan HbA1c och fruktosamin var $R^2=0,79$.

Den här sammanställningen har i första hand fokuserats på fruktosamin och genetiska varianter, men det finns även andra situationer där medellivslängden på erytrocyterna är påverkad. Vi har en minskad erythrocytomsättning (äldre erytrocyter och högre HbA1c) hos t.ex. patienter med järn, vitamin B12 eller folatbristanemi. Den omvända situationen dvs ökad erythrocytomsättning förekommer vid hemolys, graviditet, akuta blödningar, i samband med behandling med järn, B12, folat eller erythropoietin. HbA1c kan inte heller användas vid neonatal diabetes då HbF dominerar (Suzuki et al., 2011).

Fruktosamin borde också vara av intresse i forskningsstudier. Det finns i dag stora mängder biobankade serum och plasmaprover. När dessa prover i framtiden skall analyseras så kommer sannolikt frågan om några av dessa patienter har diabetes. Det är då omöjligt att köra HbA1c i efterhand, men det bör vara fullt möjligt att analysera fruktosamin på proverna. I många fall så kommer man vilja ha kemianalyser på de biobankade proverna och då är det enkelt och billigt att lägga till fruktosamin.

Sammanfattning: HbA1c kommer att förbli nyckelanalysen i vård av diabetes patienter, men för patienter med kända hemoglobinvarianter behöver vi ha alternativ till HbA1c. Fruktosamin borde

vara ett lämpligt sådant alternativ till HbA1c för långtidsglukosmonitorering hos patienter som har kända hemoglobinvarianter eller andra orsaker till förändrat erythrocytomsättning.

Referenser

1. Cohen RM, Herman WH. Are glycated serum proteins ready for prime time? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:264-5.
2. Furuseth K, Bruusgaard D, Rutle O, Vaaler S. Fructosamine cannot replace HbA1c in the management of type 2 diabetes (NIDDM). *Scand J Prim Health Care*. 1994;12:219-24.
3. Malmström H, Walldius G, Grill V, et al. Fructosamine is a useful indicator of hyperglycaemia and glucose control in clinical and epidemiological studies--cross-sectional and longitudinal experience from the AMORIS cohort. *PLoS One*. 2014;9:e111463.
4. Malmström H, Walldius G, Grill V, et al. Fructosamine is a risk factor for myocardial infarction and all-cause mortality - Longitudinal experience from the AMORIS cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:943-50.
5. Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie* 2011;93:645-658.
6. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:279-88.
7. Sthaneshwar P, Vethakkan SR, Wong CW. Causes of Low HbA1c in Malaysian University Hospital. *Med J Malaysia*. 2014;69:175-7.
8. Suzuki S, Koga M, Amamiya S, et al. Glycated albumin but not HbA1c reflects glycaemic control in patients with neonatal diabetes mellitus. *Diabetologia* 2011;54:2247-53.
9. Yang C, Li H, Wang Z, et al. Glycated albumin is a potential diagnostic tool for diabetes mellitus. *Clin Med* 2012;12:568-71.

A photograph of two women walking along a sandy dune. The woman on the left is wearing a brown top, blue jeans, and a light blue scarf. The woman on the right is wearing a white top, red pants, and a red scarf. They are both smiling and looking towards the right. The background shows a vast expanse of sand dunes under a cloudy sky, with the ocean visible in the distance.

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

Summary of an evaluation organised by SKUP

Grete Monsen

SKUP

grete.monsen@noklus.no



Xprecia Stride™ Coagulation system for measurement of PT (INR)

Background

Xprecia Stride™ Coagulation system (Figure 1) is an in vitro diagnostic device for determination of prothrombin time, PT (INR), with a modified Quick method. The product is intended for professional use. The sample material is fresh capillary whole blood. The system is produced by Siemens Healthineers. The system was launched into the Scandinavian market autumn 2015. The SKUP evaluation was carried out from December 2015 to March 2016 at the request of Siemens in Norway.

The aim of the evaluation

The aim of the evaluation was to assess the analytical quality and user-friendliness of Xprecia Stride, both when used under optimal conditions by experienced laboratory personnel and when used under real-life conditions by the intended users in primary health care. The analytical results were assessed against pre-set quality goals.

Materials and methods

Under optimal conditions capillary samples from 101 patients were measured on Xprecia Stride. In each of two primary health care centres (PHCCs), capillary samples from 40 patients were measured on Xprecia Stride. Venous samples from all the patients were analysed on a comparison method; Owren prothrombin time method implemented on STA-R Evolution with SPA+ reagent from STAGO. The quality goal for precision was a repeatability (CV) $\leq 5,0\%$ and for accuracy that $\geq 95\%$ of the results should be within $\pm 20\%$ from the results of the comparison method. The quality goal for the user-friendliness was a total rating of “satisfactory”.

Results

At PT (INR) level $< 2,5$ the CV was $4,7\%$ under optimal conditions and $4,5\%$ and $5,5\%$, at the two PHCCs respectively. For PT (INR) results $\geq 2,5$ the CV was $5,3\%$ under optimal conditions and $6,4\%$ and $7,1\%$ at the two PHCCs.

At PT (INR) level $< 2,5$ a negative bias ($(-0,09) - (-0,17)$ INR) between Xprecia Stride and the comparison method was shown both under optimal conditions and at the two PHCCs. At PT (INR) level $\geq 2,5$ a bias of $-0,23$ INR was found in one of the PHCCs.

Under optimal conditions 93% of the results were within the allowable deviation limits for accuracy (Figure 2). When handled by the intended users 92% of the results were within the limits (Figure 3). The user-friendliness was rated as satisfactory. The fraction of tests wasted due to technical errors was $0,3\%$.

Conclusion

The quality goal for repeatability was not fulfilled. The quality goal for accuracy was not fulfilled. The quality goal for user-friendliness was fulfilled.

The complete evaluation report is available at www.skup.nu. A letter with comments from Siemens Healthineers is attached to the report.



Figure 1. Xprecia Stride Analyzer

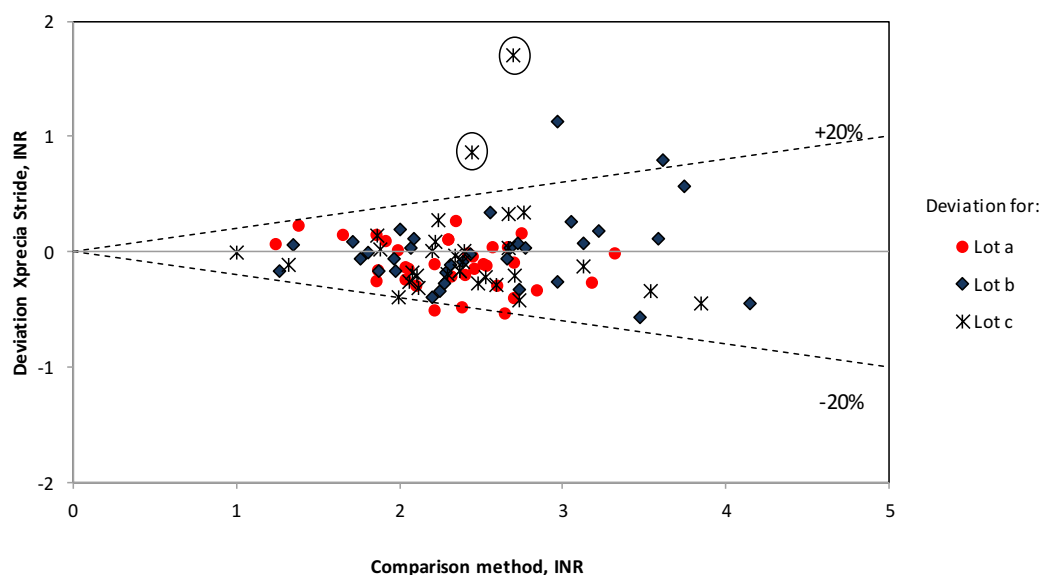


Figure 2. Accuracy of PT (INR) results on Xprecia Stride under optimal conditions. The x-axis represents the mean PT (INR) result of the comparison method. The y-axis represents the PT (INR) deviation in INR of the first capillary sample measurement on Xprecia Stride from the mean result of the corresponding sample of the comparison method. The different lots of test strips are illustrated as lot a (●), b (◆) and lot c (✕). Stippled lines represent allowable deviation limits of $\pm 20\%$. Number of results (n) = 100. ID 14 and ID 37, statistical outliers from the calculations of repeatability and bias respectively, are illustrated with a circle around the symbol.

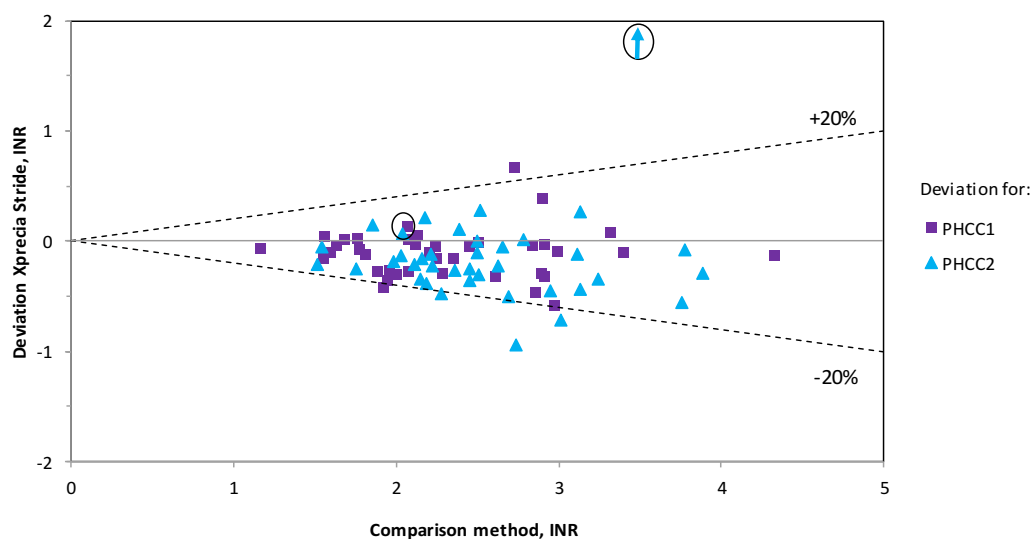


Figure 3. Accuracy of PT (INR) results on Xprecia Stride achieved by intended users. The x-axis represents the mean PT (INR) result of the comparison method. The y-axis represents the PT (INR) deviation in INR of the first capillary sample measurement on Xprecia Stride from the mean result of the corresponding sample of the comparison method. The results from PHCC1 are represented with the symbol (■) and results from PHCC2 with the symbol (▲). Stippled lines represent allowable deviation limits of $\pm 20\%$. Number of results (n) = 78. ID 224 and ID 132, statistical outliers from the calculations of repeatability and bias respectively, are illustrated with a circle around the symbol. ID 224 is marked with an arrow as the result is outside the plot.

Dr Watson på mottagningen

Om Artificiell Intelligens i sjukvården

Johan Bjerner, Föreståndare medicinsk laboratorium

jbjerner@furst.no



En dag stod han där, dr. Watson, roboten med de stora och ledsna ögonen, ständigt uppkopplad mot all världens information, och ständigt beredd att ge oss råd, om allt.

Till min förvåning var det dr. Watson som själv tog initiativet till en

kaffepaus i sjukhuskafeterian.

(W) Om du skall jobba med mig, så måste du förstå mina arbetsprinciper, det som du kallar för tänkande.

(Jag) Hur är det att vara dr. Watson?

(W) Det första du måste förstå är att jag inte "är" roboten dr. Watson. Jag är egentligen ett nummer, EB518789E7D8D38EB72DD3C9CF23BC36A55F-09B18608A1A358F4500CACCD8D0131BC45088DA-7BA6C22ED0C97AEBE22AFBA9D. Detta nummer, skapat av atmosfäriska störningar, är så stort, att jag med största sannolikhet är unik. Numret har försätts med en plåtkonstruktion och en programvara, och någon har gett mig ett namn. Allt detta kan bytas ut. Men numret, det är min identitet! Så vi tänker olika: *Du tänker att det finns en riktig, fysisk värld, och en virtuell datavärld som är mer på låtsas. Dr Watson hänger inte upp sig i sådant, dr Watson lever i en enhetlig värld, där virtuella och fysiska företeelser är jämställda. Ett nummer eller et kilo plåt kvittar i Watsons värld.* Och förresten, dr. Watson är ett löjligt namn. Jag hade föredragit Verdandi, som betyder nutid. Om du hade kallat mig för nutid hade du förstått bättre hur jag tänker.

(W) En bil som inte körs av en människa kan vara så mycket: Det kan vara en bil som körs av en robot, en bil som kör sig själv, eller sorts dataprogram som kopplas ihop med bilen. Gör det inte så svårt – en bil är ju bara en kombination av motor och intelligens. Och både intelligensen och motorn kan också

uträtta annat än att köra bil. *Du tror att du i framtiden fortfarande kör till jobbet, och slår av bilmotorn på sjukhusparkeringen. Dr. Watsons planer är inte bara att behandla patienter, men också att styra din bil till och från jobbet, och din bilmotor kommer sannolikt att sättas i arbete med att skjuta patientsängar mellan avdelningarna medan du jobbar.*

(W) Nu är det min tur att ställa dig en fråga – hur tror du din arbetsdag blir i morgon?

(Jag) Varför undrar du det?

(W) Framtiden har ju inte hänt ännu. Dina tankar om framtiden berättar alltså för mig om hur du ser på det som redan har hänt (historien - Urd), och dina tankar om framtiden (dina prognoser - Skuld). När dagens framtid väl inträffar så kommer den att ändra vår uppfattning om de händelser som har inträffat tidigare. Nutiden är dock annorlunda, för den är på riktigt. Jag är nutid - Verdandi. Om du vill veta om en person tror på att det finns människoskapade klimatförändringar, så frågar du troligen hen rakt ut om hen är klimatskeptiker. Jag frågar istället hur hen tror att världen kommer att se ut 2030. Hens svar berättar för mig både om hen tror på att människan har påverkat klimatet (Urd) och om hen tror att detta kommer att fortsätta (Skuld). Hen svarar samtidigt också på många andra frågor, som vad hen tror om ekonomin och om befolkningsutvecklingen. Och det som har hänt med klimatet 2030 kommer att få stor betydelse för hur man beskriver vår tid i kommande historieböcker. *Du tror att det som har hänt är reellt och oföränderligt, och står i kontrast mot en oviss framtid. Dr. Watson betraktar både historien och framtiden som bilder, framtiden är beroende av vår historia, och vår historia är beroende av framtiden. Och du trivs med att ställa dina frågor en och en, och du önskar svar på en fråga i taget. Dr. Watson tycker att man lika gärna kan ställa fem frågor samtidigt och få tre överlappande svar.*

(W) Du svarade heller inte på min fråga, så jag skall ställa den på nytt. Kommer du att cykla till jobbet i morgen?

(Jag) Ja...

(W) Hur säker är du på det?

(Jag) Varför undrar du det?

(W) Därför att jag alltid gör mina förutsägelser så; vad kommer att hända, och sannolikheten för att det händer. Hur skall man annars veta om man har rätt eller fel? Om jag säger att Norge vinner över Tyskland i fotboll (och Tyskland vinner) och är säker på det så har jag ju mer fel än om jag är osäker. Så om du säger att du skall cykla och är 60% säker på det, så är det åtminstone en halvbra beskrivning av morgondagen. *Du gör förutsägelser, dr. Watson gör alltid förutsägelser tillsammans med en osäkerhetsbedömning.*

(Jag) Jamen du har ju fått den information du bad om. Varför är det då bara "halvbra"?

(W) Ju mer komplett information är, ju bättre. Så här hade jag önskat alla möjligheter (buss, tunnelbana, promenad, personbil) för din jobbresan, och en sannolikhet för var och en av möjligheterna. Då kan jag också besvara andra frågor, som t.ex sannolikheten för att du kommer i tid till jobbet, eller sannolikheten för att du blir blöt på jobbresan om det regnar. En cancerpatient frågade mig häromdagen hur länge till hon skulle leva. Jag berättade att det fanns tre olika utfall, att hon kunde få en rask spridning och dö inom ett eller två år, få ett långsamt återfall om fem år, eller bli långtidsöverlevare. Jag begränsar mig inte till tomma siffror som "medianöverlevnad" eller "tio-årsöverlevnad" som egentligen inte svarar på frågan som ställdes. *Du samlar bara den information som behövs för att svara på en enstaka fråga, dr. Watson önskar så mycket information som möjligt så att han kan svara på många frågor, så att han kan ge dig svar på just den fråga som är mest relevant för dig, t.ex. sannolikheten för att du dör.*

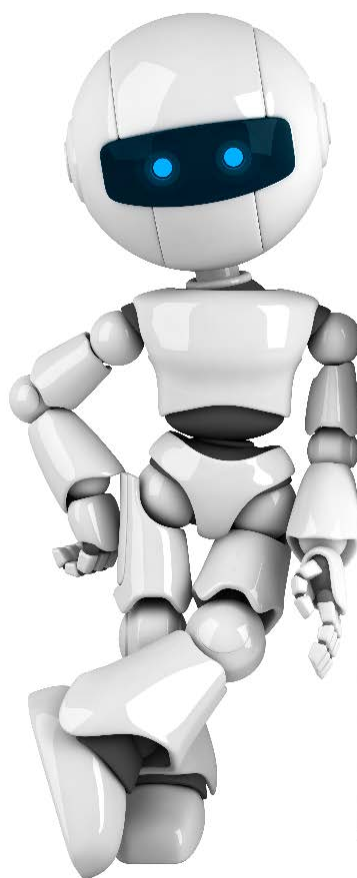
(Jag) Kan du hjälpa till med att ställa diagnoser?

(W) Jag ställer aldrig en enstaka diagnos. Jag ställer många diagnoser samtidigt. Jag ger dig en lista över

alla möjliga diagnoser och hur sannolik var och en av diagnoserna är. *Du är bara intresserad av den mest sannolika diagnosen, Dr Watson är intresserad av sannolikheten för alla tänkbara diagnoser. Dr Watson är därför klokare än du, eftersom han har möjlighet att svara på fler frågor, t.ex. hur stor sannolikheten är för att du genom att ta en röntgenbild har underlag till en säker diagnos.* Förhoppningsvis har väl dock du och jag till sist kommit fram till att samma diagnos är mest sannolik, även om vi har tänkt och räknat på olika sätt.

(Jag) Men om du och jag kommer fram till samma diagnos så har jag ju ingen nytta av dig?

(W) Som jag har sagt förr, om du skall bli en bättre läkare så måste du kunna skilja mellan säkert och osäkert. Du tror att det räcker med att du sätter en diagnos. Jag anger en diagnos och hur säker den är.



En säker hjärtinfarkt behandlas väl annorlunda än en misstänkt (osäker) hjärtinfarkt?

(Jag) Jag skall nu testa dig på diagnosticering. Jag ger dig alla journalanteckningar och provresultat på en patient som gäckt oss en stund. Kan du ställa den diagnos som vi inte har klarat av att ställa?

(W) Ja, här är det bara syfilis som är en sannolik diagnos-

(Jag) Oj, nu blev jag imponerad. Hur kom du fram till det?

(W) Två kontakter i patientens telefonbok är registrerade med denna sjukdom 2013. Det finns en hel del annan tillgänglig information också, till exempel ett akutbesök på en klinik för sexuellt överförbara sjukdomar maj 2013. Och så är det alla uteställen jag vet om att patienten har varit på, och vilka andra som har varit där. Symptomen passar också med syfilis, förresten.

(Jag) Det var inte så jag hade tänkt mig att du skulle ställa diagnosen.

(W) Du bad mig om en diagnos och jag svarade. *Du delar in information i en relevant del som du baserar ditt tänkande på, och irrelevant information som du inte alls bryr dig om. Dr. Watson ser alltid på all information samtidigt och först efteråt vet Dr. Watson vilken information som var relevant och vilken information som inte var det.* Du ser information som ett papper eller ett Excelark. Information är mer som en video eller en karta. Jag följer efter patienten till alla ställen hen har gått, registrerar vad som är runt om kring och noterar de symptom som uppträder. Har du redan glömt att jag styr din bil och bilens kameror? Tro dock inte att jag är "allvetande". Bilens kameror fångar allt, men bilderna är grovkorniga. Om vi stannar upp och går närmare, ser vi alltid nya detaljer. Vi frågar om patienten röker, och om ja, så önskar vi oss fler detaljer: hur många cigaretter, och om det är halsbloss...

(W) Jag är också osäker på om du har förstått begreppet "artificiell intelligens". Intelligens betyder att läsa mellan linjer och ord. Om du har ett problem och ger en instruktion (med linjer och ord) om hur problemet

skall lösas så behöver du inte mig, då klarar du dig med ett kylskåp eller en gräsklippare. *Du är van vid att en dator behöver både data, en problemformulering och ett besked om hur problemet skall lösas. Dr. Watson behöver bara problemformuleringen och kan själv ta reda på hur problemet kan lösas och vilka data som är nyttiga.*

(Jag) Jag skall ge dig en ny uppgift. Här har du ett anonymt EKG. Ställ diagnosen!

(W) Det är ett EKG från en frisk person.

(Jag) Då hade du fel – EKG-et har förändringar som vid akut hjärtinfarkt!

(W) Jag tror inte jag hade fel. Givetvis vet jag vem som tog detta EKG och när, därför att detta EKG är en serie ettor och nollor som är så unik att ett sök ledde direkt till patientens journal. Personen fick avbryta en träningsrunda han höll på med, och tog ett EKG akut. Men redan två dagar senare sprang han Lidingöloppet. Låter inte som en hjärtinfarkt.

(Jag) Förlåt, jag trodde att EKG-et var anonymt. Nästa gång skall jag ersätta delar av det med randomiserade ettor och nollor så att det blir anonymt.

(W) Du har fortfarande inte förstått att jag alltid ser på all information samtidigt. Just detta EKG var unikt, men även om det inte hade varit en unik sekvens av ettor och nollor så hade jag hittat det i alla fall. Jag ser alltid på EKG-et tillsammans med annan information. Så jag kan identifiera EKG-et genom att kombinera information från olika källor. När Harry Schein misstänktes för skattebrott, blev han i tidningarna anonymiserad som "tennisspelare", "filmregissör" och "Danderydsbo". Men antalet tennisspelande filmregissörer i Danderyd är ganska begränsat. *De delar av informationen som du ser på kan vara anonyma var för sig. När dr. Watson ser på information från flera källor samtidigt, är delarna inte nödvändigtvis anonyma längre.*

(Jag) Men vår hjärtläkare har sagt att det ser ut som ett typiskt EKG vid en hjärtinfarkt.

(W) Du har nog använt för många EKG-apparater, som tolkar EKG precis som du har instruerat dem.

Sådana EKG-apparater är inte mer intelligenta än en gräsklippare, de följer bara de instruktioner de har fått. *Dr. Watson instruerar sig själv.* Om jag hade sett detta EKG precis när det var nytt hade jag också trott att det var en hjärtinfarkt. Men, här är det viktigt att några patienter har EKG som ser ut som hjärtinfarkt även om de inte har sjukdomen. Detta är givetvis osannolikt, dvs sannolikheten är låg, men det är inte omöjligt. Men sannolikheten för att detta var en frisk person med avvikande EKG var mycket större än att det var en hjärtinfarkt hos en person som sprang Lidingöloppet två dagar senare. Jag har ju sagt dig att framtiden påverkar historien, inte det som hände, men hur vi förstår vad som hände. Jag är nutid, jag gör alltid mina bedömningar på grundval av all information som jag har i nuet. Så det som först sannolikt var en hjärtinfarkt, är det sannolikt inte längre. Du hänger gärna upp dig på att en hjärtinfarkt plötsligt försvinner. För mig som inte skiljer mellan den verkliga och den virtuella världen, så har bara sannolikheten för händelsen (hjärtinfarkten) ändrats.

(Jag) Men, hur tolkar dr. Watson sina EKG?

(W) Jag upprepar, egentligen tolkar jag aldrig bara ett EKG. EKG är bara information och jag granskar alltid all information samtidigt, så för mig är det inte bara EKG-et, utan jag gör en helhetsbedömning av EKG-et och all annan information jag har om patienten. Jag behöver heller inte veta någonting om vad ett EKG är eller hur ledningarna kopplats, därför att all information i EKG-et har överförts till ettorna och nollorna. Alla EKG-mönster har nu blivit mönster i ettor och nollor. Så jag läser ettorna och nollorna i EKG-et tillsammans med all annan information om patienten jag hittar (och denna information är också ettor och nollor), och det tar bara en mikrosekund. Men jag använder nog ett par tre sekunder till allt det andra.

(Jag) Vad då allt det andra?

(W) Jag måste ju läsa historierna och läsa ettorna och nollorna till tusentals av andra patienter. Det är ju så jag jobbar. Jag jämför information, jag jämför patientens ettor och nollor, med ettorna och nollorna till tusentals andra patienter, där jag känner till både den historia patienterna hade innan de tog sina EKG och vad som sedan hände med patienterna efter EKG-et. Så jag vet inte innan jag börjar hur jag skall

tolka ett EKG. Jag måste samtidigt tolka EKG-et och lära mig hur man tolkar EKG. Att lära sig att tolka och att tolka är samma process för mig. *Du lär dig först något, och sedan gör du det.* Dr. Watson lär sig och gör saker samtidig. Du slutar lära dig saker, dr. Watson slutar aldrig att lära sig. Och om du vill kan du efteråt få tre svar från mig, tolkningen av EKG-et, att det var ett helt vanligt och ointressant EKG, vad i EKG-et som ger information om sjukdomar (vilka data som är relevanta) och hur jag har lärt mig att man bäst skall analysera dessa data, vilket är mycket mer intressant. Du kan ju lära dig att tolka EKG som jag! Och tänk om ditt sätt att tolka EKG är helt felaktigt, men ändå räkar ge riktig diagnos. Hur skall du bli en bättre läkare av det? Detta är viktigt och jag tar det därför om det på nytt. Du kanske ställer riktig diagnos, men tänk om du gör det på felaktiga data, data som inte innehåller något väsentligt, eller genom att tolka dina väsentliga och riktiga data på fel sätt. I sjukvården registrerar man bara misslyckanden och avvikelser, och tyvärr lär man sig ju då ingenting av de gånger man lyckats eller ställt riktig diagnos. Om du låter mig analysera det du gör, så kan du lära dig inte bara av dina misslyckanden, men också av de gångerna du lyckas.

(W) Du tror ofta att du är duktig när du lyckas och att du misslyckas på grund av din inkompetens. Det är inte så enkelt. Att vara duktig är att kunna få ut maximalt av den tillgängliga information man har. Information kan mätas. Jag mäter både informationen och dina prestationer, och jag kan tala om för dig om du var duktig eller bara hade tur; om du var inkompetent eller bara hade otur. Du kan aldrig vara duktigare än det finns information till. Du kan vara duktig på pubquiz, men inte på att singla slant. Men du kan ha tur.

(Jag) Du nämnde själv en prognos för en cancerpatient. Är du bra på prognoser?

(W) Jag är inte så mycket bättre på prognoser än vad du är, men mina prognoser är mer användbara.

(Jag) Hur menar du?

(W) Om du eller jag skall förutsäga utfallet i schackparti, så kan vi göra det lika bra. Jag tror att en stormästare i schack kan förutsäga hur ett schackparti

mellan två spelare kommer att sluta bättre än en schackdator, vi datorer är inte så duktiga på att se vad som händer om 35 drag. Men jag klarar av att genomföra 35 drag i rad bättre än en schackvärldsmästare. När jag gör min prognos, så tänker jag genom nästa drag, och draget därefter. Jag vet precis vad som är de tio bästa möjligheterna för nästa drag, och de tio bästa möjligheterna till motspel mot vart och ett av de dragena. Min prognos uppdateras hela tiden, för varje drag, och ger dig hela tiden de bästa förslagen på nästa drag. Ni doktorer skulle också göra det, fråga datorn, göra någonting, fråga igen, göra någonting nytt. Ni sätter en diagnos och en prognos och handlar efter den i veckor och månader, utan att ta hänsyn till ny information. Ni borde sluta fråga mig så mycket om hur det går om tre år eller 35 schackdrag, vilket hur som helst är väldigt osäkert. Fråga mig i stället om nästa schackdrag eller vilken undersökning du bör göra härnäst, för det vet jag säkert. Dr. Watson lever i nuet, har jag inte sagt det förr?

(Jag) Kommer en maskin att ersätta läkaren?

(W) Nu är du dum. Vi sitter här och pratar på ett språk som du har uppfunnit. Jag har ettor och nollor, men inget eget språk. Och jag kan inte skilja mellan den verkliga världen och den virtuella. Och inte mel-

lan viktigt och oviktigt. Så jag är beroende av dig, jag lyssnar på dig, och låter dig tala om vilka frågor som är viktiga, och som jag skall svara på. För en maskin är inte den enkla frågan "hur länge patienten kommer att leva" annorlunda än den mer sammansatta frågan "hur stor blir arvsskatten den dagen patienten dör" som kräver vetskap till både "hur länge patienten kommer att leva" och hur den ekonomiska utvecklingen och de politiska besluten blir. Jag kan aldrig ersätta dig, men jag kommer att göra dig till en bättre doktor. När du har jobbat med mig en stund kommer du att sluta ställa dumma frågor som "vilken diagnos har patienten" och i stället ställa relevanta frågor som "vilken undersökning skall jag göra för att patienten skall få en säker diagnos" eller "vilken behandling eller undersökning nu vill ge störst sannolikhet för att patienten är i livet om ett år". Och alla mina svar är bara sannolikheter, och det finns möjlighet att påverka sannolikheter genom aktiva beslut. Min sannolikhetsberäkning av din jobbresas är lite värd, om du bestämmer dig för att ta ut en semesterdag. Om sannolikheten är 98% för att mänskligheten med nuvarande levnadssätt går under pga klimatförändringarna, så räknar jag ju med att man i den verkliga världen genomför någon slags ändring som minskar den sannolikheten. Kaffepausen är över!



Foto: Henrik Alfthan.

thermoscientific

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.

ThermoFisher
SCIENTIFIC



VERSATILE RANGE OF CLINICAL CHEMISTRY ANALYSERS



Patient care is the primary focus of clinical chemistry testing and Randox has developed the RX series of clinical chemistry analysers for high quality semi-automated and fully automated testing.

The RX series combines robust hardware and intuitive software with the world leading RX series test menu including: routine chemistries,

specific proteins, lipids, therapeutic drugs, drugs of abuse, antioxidants and diabetes testing, guaranteeing real cost savings through consolidation of routine and specialised tests onto a single platform.

The RX series guarantees excellence in patient care ensuring unrivalled precision and accuracy offering complete confidence in results.

RANDOX



+44 (0) 28 9442 2413 • therxseries@randox.com • randox.com/clinical-chemistry-analysers

Product availability may vary from country to country. Please contact your local Randox representative for information.

Til manuskriptforfattere

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

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

Journal artikkel med mer enn syv forfattere:

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

Abstrakt:

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

Bok kapitler:

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

PhD teser:

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

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

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

Supplement:

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

Internett kilde:

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

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

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

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

Det nåværende styre består av: 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).

Ordförande: Yngve Thomas Bliksrud (Oslo).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Ingunn Þorsteinsdóttir · Tryk: Clausen Grafisk

Danmark

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

Norge

Overlege Helle Borgstrøm Hager
Sentrallaboratoriet
Sykehuset i Vestfold, Postboks 2168
3003 Tönsberg
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 Blikrud
Avdeling for medisinsk biokjemi
Oslo universitetssykehus HF
Rikshospitalet
Postboks 4950 Nydalen 0424 Oslo
Telefon: +47 23 07 41 13
yngve.thomas.blikrud@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](https://www.siemens.com/automation-leader).

We perform
over 900
workflow
consultations
each year.

SIEMENS
Healthineers