

Klinisk Biokemi i Norden



SIMPLICITY AND RELIABILITY MAKE GREAT CHEMISTRY



One system brings it all together ➤

Beckman Coulter's DxC 700 AU—the latest analyzer within an extensive chemistry portfolio—harnesses two key market demands and unifies them within one powerful laboratory solution:

- Simplicity: Experience the intuitive software, optimized workflow and ergonomic design
- Reliability: Elevate productivity through uptime, fast turnaround time and minimal maintenance



Watch the video series to learn more about the DxC 700 AU at
www.beckmancoulter.com/DxC700AU

© 2017 Beckman Coulter, Inc. All rights reserved. Beckman Coulter, the stylized logo and the Beckman Coulter product and service marks mentioned herein are trademarks or registered trademarks of Beckman Coulter, Inc. in the United States and other countries.

For Beckman Coulter's worldwide office locations and phone numbers, please visit www.beckmancoulter.com/contact

AD-52177



➤ Move healthcare forward.

INDHOLD

Ledere	4
<i>Helle B. Hager</i>	
Ordførerspalten	6
<i>Yngve Thomas Bliksrød</i>	
The second Nordic course in specialist training	7
<i>Nete Hornung</i>	
IFCC-kongressen 2017 i Durban, Sydafrika	8
<i>Mads Nybo</i>	
Nordic Congress in Clinical Chemistry 2018	10
<i>Solveig Linko</i>	
NFKK 2018: Information beyond numbers, part II	11
<i>Outi Itkonen</i>	
Fotokonkurranse	14
<i>Helle B. Hager</i>	
Leadership and communication in a dynamic organization	16
<i>Anna-Marie Bloch Münster</i>	
D-dimer: Aldersjusterte beslutningsgrenser ved diagnostikk av venøs tromboembolisme?	26
<i>Erik K. Amundsen</i>	
Måling av kalprotektin i feces	38
<i>Trine Lauritzen</i>	
Summary of an evaluation organised by SKUP	42
<i>Grete Monsen</i>	
Vandrande vetenskapsmannen: Om betydelsen av att gå vilse	44
<i>Per Simonson</i>	
Info om NFKK och redaktion	47

Omslagsbild: Figur av Anna-Marie Bloch Münster, basert på Kotter JP: Why Transformation Efforts Fail, Harvard Business Review 1995.

Skriv i KBN

Helle Borgstrøm Hager



Ingunn har vært hovedredaktør i KBN i fire år og ønsker nå avløsning. Vi sitter på en hytte på Island og planlegger de neste numrene av KBN. Utenfor skinner solen på fjellene som har kledd seg i varme høstfarger. Hun spør om jeg vil overta som hovedredaktør nå eller vente til neste nummer. Jeg nøler litt, men sier så at jeg like gjerne kan begynne med det samme. Jeg er så heldig at hun fortsetter som islandsk redaktør i tidsskriftet, slik at hjelpen ikke er langt unna når jeg trenger hjelp eller råd.

Jeg gleder meg til å ta fatt på oppgaven. Jeg vil strebe etter å fortsette det gode arbeidet som så mange redaksjoner og hovedredaktører har gjort før meg: Kristoffer Hellsing, Tor-Arne Hagve, Palle Wang, Per Simonsson og Ingunn Þorsteinsdóttir. Vi skal fortsette å lage et godt nordisk tidsskrift som leses og likes. Dette forutsetter imidlertid at dere forsetter

å skrive artikler til KBN, enten på eget initiativ eller fordi dere blir spurtt om å skrive om et gitt tema.

Jeg oppfordrer enda flere av dere til å benytte muligheten til å publisere i et tidsskrift som ikke har noen strenge regler for form, antall ord eller noe annet for den saks skyld. Vi har ingen fagfellevurdering, men alle artikler blir likevel kritisk vurdert av både nasjonal redaktør og av hovedredaktør, og noen artikler blir refusert eller må gjennom omfattende endringer før de blir publisert. Men la ikke dette skremme deg. I KBN har du mulighet til å skrive interessante artikler som blir lest. Det trenger ikke å være forskning; det kan være tekster om dagligdagse problemer eller løsninger på problemer på laboratoriet, interessante pasientkasustikker, oversiktartikler, debattinnlegg, bokanmeldelser, rapporter fra kongresser/møter med mer. Vi tillater også dobbelt publisering.

Jeg ser frem til å lese nettopp din artikkel i et fremtidig KBN.



Tre tidligere hovedredaktører fotografert på nordisk kongress i Odense, Tor-Arne Hagve, Palle Wang og Ingunn Þorsteinsdóttir. Foto: Henrik Alfthan



Abbott

**Personalised
Solutions**

**A HEALTHIER
HOSPITAL
BEGINS WITH A
HEALTHIER LAB**



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

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

CHOOSE TRANSFORMATION

Ordförandespalt

Yngve Thomas Bliksrud



Det må være morsomt å studere geologi på Island. Island ligger på den såkalte midtlantiske ryggen, det vil si på den undersjøiske fjellkjeden som strekker seg gjennom hele Atlanterhavet, og som er oppstått og stadig endres fordi jordplaten skler fra hverandre. Nærheten til vulkansk aktivitet gjør det mulig å observere geologiske og tektoniske prosesser på en helt annen måte enn andre steder. Satt på spissen dannes nytt fjell så å si mens man ser på. Jeg vil tro alle dedikerte geologer stirrer lykkelig med store øyene.

Ingen steder er altså som Island, Island er et unntak, men man kan lære mye om hele resten av jordoverflaten ved å studere geologien akkurat der. Å lære om det vanlige ved å studere det sjeldne kan være en fruktbar strategi også i medisinen. Mitt eget felt, medfødte metabolske sykdommer, er et godt eksempel. Hver enkelt sykdom er litt som Island, som en ensom og merkelig øy i havet, som ikke ligner på noe annet, som et unntak fra regelen. Konsekvensene av at ett spesifikt enzym svikter kan imidlertid være som en

sterk lyskaster over den generelle biokjemien i cellen. Og da er det den dedikerte medisinske biokjemikers tur til å sperre øynene lykkelig opp.

Under styremøtet 17/11-17 i Reykjavik slo vi fast at alle planene for 2018 er i rute. Den Nordiske kongressen i Helsingfors 15. - 17. juni med tittelen «Information beyond numbers» har et meget spennende og variert program. Vi oppfordrer alle til å registrere seg så snart som mulig, se mer informasjon på <http://www.nfkk2018.fi/>. I august vil det andre Nordiske spesialiseringsskuset for leger arrangeres i Danmark i regi av Nete Hornung og Linda Hilsted. Det forrige var en stor suksess, og vi regner med at den gjentas i 2018. Fra agendaen for øvrig kan det nevnes at styret diskuterte fremtiden for NFKK's referanse-serum «serum-X» som er knyttet til det felles nordiske referanseintervallprosjektet (NORIP), og som administreres av DEKS. Mange laboratorier bruker i dag serum-X i sitt kvalitetsarbeid, men i løpet av noen år er lageret tomt. Styret vurderer sterkt å samle inn nytt materiale for å videreføre dette tilbudet. Et samarbeid er inngått med NOBIDA for å finne ut om dette er gjennomførbart, og i tilfelle hvordan det bør gjøres.



Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir. Landmannalaugar, Island.

Nordic Course for MD's in Specialist Training

"The Professional Role of a Clinical Biochemist / Laboratory Doctor"

October 23rd - 25th 2018 in Copenhagen

Nete Hornung

The overall purpose of the Nordic course is to present the professional role of a clinical biochemist/laboratory doctor – and to show good examples of roles in clinical biochemistry. There are 3 sessions with topics within basic clinical biochemistry and one session in leadership and dialogue. All lecturers are well known experts within their specific field who will present themselves and their professional

role in combination with their specific topic. The purpose is to give the participants an understanding of the professional opportunities that exist in clinical biochemistry and the diversity within the speciality. In the end the course should induce the participants to reflect on their own role and bring them one step ahead in that process.

Preliminary programme day 1 - 3

Hematology		
6 x 45 min	Topics: Routine laboratory and clinical hematology, the role of clinical biochemist, research parameters	Lecturers – to be announced
Goldmining in Clinical Biochemistry		
6 x 45 min	Topics: "Goldmining" in basics areas, new biomarkers, laboratory informatics systems, biobanks	Lecturers – to be announced
P4 molecular medicine, genomics / metabolomics approaching the clinical laboratory		
6 x 45 min	Topics: P4 medicine (preventive, predictive, personalized and participatory health care), next-gen sequencing, metabolomics	Lecturers – to be announced
Communication, dialogue, teaching, leadership		
5 x 45 min	Topics: Communication and leadership for Clinical Biochemists	Lecturers – to be announced
1 x 45 min	The role of a clinical biochemist	Moderators – to be announced

Practical information - Dates

Registration deadline: August 21st 2018

Course dates: October 23rd - 25th, 2018.

Arrival for participants October 22nd

or in the morning October 23rd 2018.

Location

Comfort Hotel Vesterbro

Vesterbrogade 23 - 29

DK-1620 Copenhagen V

www.nordicchoicehotels.com

Tel: +45 3378 8000

groups.vesterbro@choice.dk

Price

Dkr 6000,- including breakfast, lunch and accommodation

More information will be provided later

- Details regarding registration
- Complete and detailed programme
- Names of lecturers

Questions

Please contact course coordinators:

Nete Hornung

Department of Clinical Biochemistry

Randers Regionalhospital

DK-8930 Randers NØ

Denmark

e-mail: netehorn@rm.dk

Linda Hilsted

Department of Clinical Biochemistry

Rigshospitalet

DK-2100 Copenhagen Ø

Denmark

IFCC-kongressen 2017 i Durban, Sydafrika

Mads Nybo

Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

mads.nybo@rsyd.dk

IFCC-kongressen 2017 blev afholdt i Durban, Sydafrika, og skribenten var yderst venligt inbuddt på vegne af NFKK til at forestå en session om Præanalytiske forhold.

Det var min første deltagelse i en IFCC-kongres, og det var storslægt at se repræsentationen fra hele verden, som kom til udtryk i præsentationerne, i de mange vidt forskellige posters – og i forskelligheden i, hvor laboratorierne udviklingsmæssigt var henne rent fagligt. Det generelle indtryk af kongressen var, at den fremfor *breaking news* og innovative automatiseringstiltag nok mere sigter på netværksdannelse, udbredelse af basale laboratoriekundskaber og fremlæggelse fra arbejdsgrupper. Men det er også væsentlige dele af en klinisk biokemikers virke, så det



Skribenten i naturen

var jo ikke så galt! Således handlede sessionen om *Big data* ikke om de kolossale datamængder, der vanligvis jongleres med i epidemiologiske studier, men om at bruge *egne* lab-data til at kortlægge, hvilke metoder der er bedst til konkrete analyser (f.eks. HPLC, LC-MSMS eller immunkemi til Vitamin D-måling?), eller hvordan man kvalitetssikrer vha. median-værdier. Noget, alle laboratorier kan forholde sig til, og som man selvsagt kan og bør implementere lokalt.

Ligeledes var sessionen om *Sporbarhed i laboratoriet* meget lavpraktisk, men yderst instruktiv: Elvar Theodorssons foredrag handlede om at skelne mellem dét, man indledningsvis gør ved prøven (ofte en kemisk reaktion), og dét man derefter faktisk måler (ofte en fysisk egenskab), og endelig med det svar, man afgiver, som ofte er en kvantitet, der er afledt (og omregnet) fra det fysiske signal. Og da der kan være manglende kommutabilitet i alle leddene, medfører kendskab til disse begreber en ret essentiel, men også basal forståelse af, hvor den klinisk biokemiske opgave egentlig ligger!

Flere, bl.a. Graham Beastall, opfordrede gentagne gange os kliniske biokemikere til at tage ikke bare ansvaret, men også *magten* som forbruger og stille krav til firmaerne! Der er således rig lejlighed til at kræve tilgængelige EQC-materialer for analyserne, ligesom sporbarhed på f.eks. kommutabilitet er vigtigt (f.eks. for TSH). Hvis vi i forbindelse med udbud ikke stiller krav til firmaerne, så får vi næppe den udvikling, vi gerne vil have. Ligeledes er der et stigende behov for, at vi betragter klinisk biokemi som leverandør af en vigtig vare – og i den sammenhæng skal vi være i stand til at fremlægge *Value propositions*, hvor de relevante elementer bør indgå (primært Stakeholders, Clinical pathways, Outcome og Benefits). På den måde kan vi måske bedre synliggøre, *hvad* der kræves af *hvem* for at opnå *hvad*.

Disse meget praktiske sessioner var selvfølgelig krydret med flere *State of the art*-foredrag. Blandt andet fortalte Rajesh Thakker om genetiske årsager til dys-kalciæmier (*ikke* et enkelt område!) og Serge

Muyldermans om *Nanobodies*, det nye sort inden for laboratoriediagnostik; man kan således med udgangspunkt i dromedar-antistoffer (som ikke har nogen lette kæder) udvikle specifikke nanobodies mod alt, angiveligt inklusiv hans egen svigermor. Om ikke andet, så fik vi endelig en god forklaring på buzz-ordet *serendipity*: Det er, når man leder efter en nål i en høstak og i stedet finder bondens datter.

Undervejs afholdt Eva Rabing Brix Pedersen (Odense), Rie McGrail (Randers) og skribenten en session om de præanalytiske udfordringer, vi står overfor i den klinisk biokemiske hverdag. I en tid med tiltagende teknologiske muligheder og mange steder gennemgribende automatisering i laboratoriet er det ikke blevet mindre vigtigt med gennemsigtighed i og kvalitetskontrol af *hele* processen, fra rekvisition af rette analyser, korrekt prøvetagning, prøvetransport til prøvemodtagelse i laboratoriet. Denne session havde valgt at fokusere på udvalgte dele af denne proces, nemlig Test Management-området (hvor-

dan kan vi via it-teknologi kontrollere forbruget af analyser – det er *stadic* svært!), implementering af en struktureret, systematisk kvalitetskontrol af prøvetagningsprocessen (som udover at sikre kvalitet i prøvetagningsprocessen også dokumenterer denne) og endelig en kort gennemgang af de præanalytiske udfordringer i et automatiseret laboratorium; risikoen ved automatiseringen er som bekendt, at vi i højere grad mister overblikket og derfor ikke bevarer den kritiske tilgang til de enkelte proces-dele – og dermed også mister muligheden for at være innovativ og procesforbedrende.

Så det var samlet set en meget afvekslende, farverig oplevelse, som selvfølgelig ikke blev mindre af det spændende land med storstået natur og gæstfri mennesker. Og med sydafrikansk vin og mad var det virkelig en fuldendt kongres – som taxichaufføren sagde: Hvis du ikke kan lide vores grillede steaks, kan du altid gå på McDonalds.



Med skribent og Rie McGrail udenfor kongresbygningen

XXXVI NORDIC CONGRESS IN CLINICAL CHEMISTRY



12-15 JUNE 2018, HELSINKI, FINLAND



SCIENTIFIC PROGRAM HIGHLIGHTS OF THE NFKK2018 CONGRESS

Dear Colleague,

Please find below an overview of the scientific program of the 36th Nordic Congress in Clinical Chemistry to be held 12-15 June 2018 in Helsinki. We are proud to announce the titles of the plenary lectures and the well-known keynote speakers. The versatile week program consists of 16 symposia under the main theme "Information beyond numbers" covering interesting and recent topics of both traditional clinical chemistry and hematology, general laboratory process and basics of genetic and epigenetic testing and many others. We will also hear the updates of the international collaboration and the competitive presentations of The Astrup Prize and The Lorenz Eldjarn Prize.

More detailed program is available on the congress website www.nfkk2018.fi.

See you in Helsinki in June!

Solveig Linko,
Organising Committee Chair

PLENARY LECTURES AND KEYNOTE SPEAKERS

- The future of molecular biology in the diagnostic laboratories, Maurizio Ferrari (IFCC President, Italy)
- Future of laboratory medicine, Graham Beastall (University of Glasgow, United Kingdom)
- Nature and health, Tari Haahrtala (University of Helsinki, Finland)
- Moving towards data driven business models, Petri Parvinen (Aalto University, Finland)
- Genetics, bioinformatics and risk assessment, Samuli Ripatti (University of Helsinki, Finland)
- Recent advances in clinical mass spectrometry, Ravinder Singh (Mayo Clinic, United States)

SYMPOSIA TO BE ORGANIZED

- Basics of genetic and epigenetic testing
- Bioinformatics in the laboratory
- Cardiovascular laboratory testing
- Clinical chemistry workshop on Publication Ethics & Scientific writing
- Diabetes and the laboratory
- Do we matter? Impact of laboratory medicine
- International collaboration
- IT safety and the laboratory
- Laboratory and the silent liver disease
- Modern hematology laboratory
- Newborn screening
- Nordic standardization of the preanalytical phase
- Postanalytical quality
- The Astrup Prize Competition 2018
- The Lorenz Eldjarn Prize Competition for Best Publication 2018
- Update on coagulation laboratory

Do share this interesting program with your colleagues at the NFKK2018!

www.nfkk2018.fi



NFKK


International Federation
of Clinical Chemistry
and Laboratory Medicine


EUROPEAN FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY
AND LABORATORY MEDICINE

NFKK2018: Information beyond numbers, part II

Outi Itkonen

HUSLAB, Helsinki University Central Hospital

outi.itkonen@hus.fi



The Finnish Society of Clinical Chemistry (FSCC) is proud to organise the XXXVI Nordic Congress in Clinical Chemistry, NFKK2018, subtitled "Information beyond numbers" on 12-15 June 2018 in Helsinki, Finland (www.nfkk2018.fi). We are expecting 400-600 participants mostly from Europe, but also from other countries. The scientific program will cover a wide spectrum of laboratory medicine. The social program will enable a pleasant opportunity to meet old colleagues and to establish new connections. Short presentations of the coming sessions were published in the previous issue of KBN. Now it's time for the next glance at the program, enjoy it! Also, please note, that registration is already open!

The future of molecular biology in the diagnostic laboratories: We are proud to have IFCC President Maurizio Ferrari open the congress with a plenary presentation looking into the future of diagnostic laboratories. Recent advanced in the genomic field and the development of new technologies for DNA testing started the revolution of the diagnostic laboratory enabling mutation detection as an alternative to protein-based diagnostics. Mutation detection can be used to detect known mutations or scan for unknown mutations. By now, hundreds of genes have been identified to contribute to human illness and to a patient's response to treatments. Future aspects of genetic testing include miniaturization and high-throughput technologies (next generation sequencing), increased speed and reduced cost. In his plenary talk Dr. Ferrari will give us a view to the fast changing landscape of genetics with technological advances enabling data production with unimaginable speed.

The Astrup Prize Competition: As always, the traditional Astrup Prize Competition is organized in connection with the Nordic congress. Young scientist are

encouraged to submit abstracts by the 22nd January for the competition. For the audience, it is possible in this session to learn about the very recent advances in various fields of clinical chemistry innovated in the Nordic countries!

Bioinformatics in the laboratory: Novel, large-scale measurement techniques are used routinely in bio- and medical sciences. To fully harness the power of these techniques, and translate the large data sets generated by these methods to biological information, the data need to be collected, managed, and analyzed. In this session, an introduction to clinical bioinformatics is given by prof. Jussi Paananen from the University of Eastern Finland. One example of handling large data sets is presented by Dr. Valtteri Wirta from Karolinska Institutet, Sweden, who will tell us about rare variant diagnostics using whole-genome sequencing.

Update on coagulation laboratory: Thromboembolic disease is a major leading cause of mortality and morbidity in industrialized countries. New oral anticoagulants are replacing oral vitamin K antagonists for some practical advantages, like unnecessary monitoring and a better pharmacokinetic profile. Nevertheless, in some circumstances, their anticoagulant activity must be monitored in order to prevent adverse outcomes. Despite recent advances in diagnostic approaches, there are opportunities to further improve and streamline the diagnostic assessment of coagulation disorders. We expect inspiring talks entitled "Clinical and laboratory aspects of AC monitoring" by Prof. Riitta Lassila, Coagulation Disorders Unit, Helsinki, Finland and "APTT: Sixty-five years of age but far from retired" by Assoc. Prof. Andreas Hillarp, Lund University, Sweden. There are some gaps in the strategies used by Nordic laboratories to diagnose bleeding disorders, especially platelet function disorders. The role of platelet function testing and proper use of coagulation laboratory tests will be also discussed by Anne-Mette Hvas and Timea Szanto.

Cardiovascular laboratory testing: The laboratory plays an essential role in the diagnosis of acute and chronic disease. This is especially true and crucial for diagnosis of cardiovascular diseases. In this symposium we will hear how to diagnose and follow up acute myocardial infarction and heart failure according to the present guidelines. We shall also discuss the renewed guidelines for lipid monitoring and the impact of lipids as risk markers. What are the best biomarkers for follow-up of statin therapy? Recent evidence suggests that new biomarkers discovered by lipidomics may be better than the present ones.

Genetics, bioinformatics and risk assessment: Samuli Ripatti, PhD, is professor of Biometry at the Faculty of Medicine UH, and FIMM-EMBL Research Group Leader. He is the director of the Academy Centre of Excellence in Complex Disease Genetics – from Discovery to Precision Medicine. He has published over 220 publications. He is chairing the Doctoral Program in Population Health and is an Associate Editor in PLOS Genetics. Professor Ripatti will give a plenary lecture on genetics, bioinformatics and risk assessment. His research group studies genetic

variation in the Finnish population and its effects on common complex diseases. His research focus is particularly in cardiometabolic diseases as models to learn about disease mechanisms and strategies for diagnoses and prevention.

Basics of genetic and epigenetic testing: The field of genetic and epigenetic testing is proceeding fast. In this session the analytical methods of massive parallel sequencing as well as its clinical implications are elaborated. The basics of epigenetics are discussed together with the achievements of current research in this field. Mitochondrial disorders and testing of these disorders are further explored to give also insight into finding of new disease genes. Finally, recent advancements in cell free DNA testing and oncology are highlighted.

Moving towards data driven business models: Data based operations are making many traditional work routines, human interactions and communication futile. Data signals, triggers, predictions and automation are increasing efficiency and data is becoming an asset. Simultaneously, human psychology needs to be



Foto: Henrik Alfthan.

adapted to the different digital channels and people are struggling to cope with it. With examples from the world of sales and marketing, lessons about how to manage this transitions are given.

The Lorentz Eldjarn Prize Competition for Best Publication 2018: In this session, three most prominent studies published in the journal *The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* (*SJCLI*) will be presented. The twenty most cited articles in *SJCLI* during 2013-2017 are pre-selected for further evaluation by a prize committee, which then nominates three articles to be presented at NFKK2018 in Helsinki. The first author of each of the articles are invited to present their study, especially focusing on the scientific impact of the study on the development within the actual field of research. The nominees shall also focus on how the actual article has influenced their own later works.

Lorentz Eldjarn was the second managing editor of *SJCLI* for 16 years during 1967-1980. He passed away 2008 and together with his wife Torunn Eldjarn left to the NFKK funds to be used for promoting publication of Nordic studies in the *SJCLI*. The Lorentz Eldjarn Prize Competition for Best Publication is also intended to support and promote the international distribution of *SJCLI*. The Prize is awarded biannually to the first author of the best article published in *SJCLI*. At least one of the authors has to be engaged in activities related to medical biochemistry at an institution in one of the Nordic countries. Based on the scientific quality of the study and the clarity of the presentations the prize committee selects the winner, the second and the third prizes. The recipients of the Prize shall be announced at the banquet of the NFKK2018. The prize sum is payed from the Lorentz Eldjarn Fund.

Diabetes and the laboratory: Professor Mikael Knip (University of Helsinki) will chair this session focusing on the role of laboratory in diagnosis and follow-up of diabetes. Professor Knip's research group has contributed to the present understanding of the diabetic disease process and reported important findings in the area of type 1 diabetes prediction and prevention. Type 1 diabetes is the most common serious disease among children and adolescents in the European countries. Globally, the incidence is highest in the Northern Europe, but the incidence

rate is continuously increasing all over our continent. The number of new cases with type 1 diabetes among European children younger than five years of age has been predicted to double between 2005 and 2020. The etiology is largely unknown; no efficient primary prevention is available and nobody has so far been cured. In spite of heavy treatment with multiple daily insulin injections, adapted to regular meals with suitable content and monitored by several daily blood glucose tests, it is in practice impossible to avoid both life-threatening acute complications with sudden unconsciousness, and late diabetes complications affecting kidney, nerves and heart and leading to disabilities and increased mortality. The disease process starts months and years before any symptoms of diabetes appear. Deeper insights are needed into the process resulting in clinical disease to be able to develop effective preventive measures. New technologies provide promising prospects for generating novel knowledge that can be translated into successful prevention and treatment.

International collaboration: In the International collaboration session we will hear presentations from international organizations gathering together experts in laboratory medicine. We will hear an overview and update of current activities from IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) and NFKK (Nordisk Forening for Klinisk Kemi). The session is a great place to learn how these organizations work, what they can offer for you in your daily work and even how to participate in the activities of the working groups. In the end of the session we are planning to reserve time for free discussion about current issues in laboratory medicine. This session, thereafter, is an excellent opportunity to meet international colleagues and establish new connections.

Company sessions: The NFKK2018 Organizers have been enthusiastic to have a possibility to invite diagnostic companies, not only to exhibit their products and services, but also to complement the scientific contents of the congress program. Several companies will organize workshops as separate sessions under interesting topics with scientific background and practical approach.

Fotokonkurransen:

Del dine beste bilder fra laboratoriemiljø med leserne i KBN

Vi ønsker at KBN skal ha flere fotografier fra laboratoriemiljø som illustrasjoner til artiklene i tidsskriftet. Hvordan skal vi få til det? Du kan hjelpe til ved å sende med et fotografi fra ditt laboratorium som kan passe til teksten neste gang du sender inn en artikkkel til oss. Men vi ønsker å gjøre noe mer.

Vi lanserer herved en fotokonkurranse for å finne blinkskuddene fra laboratoriene. Send inn dine beste bilder fra laboratoriemiljø til redaksjonen i KBN. De tre beste bildene får fine premier og vil bli presentert i KBN nr. 3 2018. KBN forbeholder seg retten til å bruke alle innsendte bidrag som illustrasjoner i tidsskriftet. Juryen vil bestå av alle redaktørene og formannen i NFKK.



Regler

- Motivet velger du selv, men det må kunne assosieres med laboratoriet.
- Angi navn på fotograf og gjerne en liten billedeksatt/tittel.
- Du kan sende inn så mange fotografier du ønsker.
- Det er innsenders ansvar å sørge for tillatelse til publisering i Klinisk Biokemi i Norden av eventuelle personer på bildene.
- Bildene må være i JPG- eller TIFF-format i god oppløsning (minimum 1 MB).
- Send ditt fotografi/fotografier til helle.hager@siv.no og merk mailen «fotokonkurransen»
- Frist for innsending: 1. mai 2018.



Urinalysis from Sysmex

Get closer to a sharper and
faster diagnosis

Bacteria differentiation
and UTI information in
less than a minute



www.sysmex-nordic.com

Find out just how to get closer on
www.art-of-particles.com

Leadership and communication in a dynamic organization

Anna-Marie Bloch Münster

anna-marie.bloch.munster@rsyd.dk



This was the headline for a lecture I was asked to give at the Nordic Course in specialist training for young doctors within the field of biochemistry. The overall headlines for this session were communication, dialogue, teaching and leadership. They are all very important topics to gain knowledge about, as a specialist, within the field of biochemistry as I believe that we as clinical biochemists are very central players in the modern healthcare system. We are frontrunners in the technical development of diagnostics and IT-systems for use in clinical practice. We are innovative in our thinking with respect to the healthcare system of tomorrow interacting with a lot of colleagues within all specialties and a lot of different groups of staff (doctors, technicians, nurses, administrators and scientists) encouraging teamwork and process development. To play our roles well we need to master leadership and communication equally well in the different contexts we are entering. In this paper, I have tried to address some theoretical and practical issues regarding leadership and communication in the types of organizations that most of us enter. It was a privilege to be asked to give the lecture and to write this article. However, I must admit that I am not quite sure why I was given the task other than I have been the head of a laboratory for eight years now and have a genuine interest in people, leadership and followership. I am not quite sure either why I accepted since I do not have an MBA in leadership, it must have been in a moment of insanity, loss of self-knowledge and lack of insight – speaking of that.

Even 600 years before Christ, the ancient Greeks knew the importance of “Gnothi Seauton” – know thyself, was the inscription at the entrance to the Temple of Apollo at Delphi. If you don't know yourself, how can you possibly understand others? If you know yourself, you know your strengths, limitations,

what you are capable of (and not) and fundamental believes. All ingredients that, in my point of view, are necessary for a steady foundation taking on leadership that anyone would want to follow, but what does the literature say?

What defines a good leader and creates followership?

Several authors and explorative studies have tried to answer this question. Not one single answer remains. On the contrary, in the literature, the top 10 qualities, the 9 traits, “the five factor theory”, the 7 competences that make leaders succeed or the 22 qualities that make a great leader are described. This might reflect the fact that different organizations and different situations require different competences from the leader.

Despite the differences, all these theories and explorative studies have a lot in common. They all describe specific personal skills and qualifications. Education and knowledge about the profession is acknowledged as being important, but the personal skills are the means by which the person can transform the educational skills/qualifications into being a good or excellent leader (figure 1).

Which personal skills are needed then? The Five-Factor Theory of personality used to test leaders is based on five distinctive characteristic of personality: neuroticism, extraversion, openness, agreeableness and conscientiousness. These characteristics are mainly based on biology and therefore very stable during life, however, they can undergo adaptation under external influences (1). Other authors claim that personal qualities such as: honesty, delegate, communication, confidence, commitment, positive attitude, creativity, intuition, inspiration and customized approach make the perfect combination of characteristics to be a good leader (2).

Recently (2016), a study, “Leaders that succeed 2”, was published by “Væksthus for ledelse” (3). The most interesting aspect of this study was the focus on the

competences needed to be an excellent public leader in the context of public services in Denmark today. The result of this study showed that seven key competences distinguish the excellent leaders: 1) economic resourcefulness - Innovative ideas to create economic balance and consequently increased freedom to lead without intervention, 2) strategic zoom - meaning that the leader is able to master going from the smallest detail to the overview and future perspectives without any problems, 3) empathy and respect for everybody, 4) passion for performance, 5) manifold value creating relations, 6) constructive confrontation and 7) serene authority and authenticity as a person - being true to own values.

A Norwegian researcher in leadership, Strand T, explicitly expresses that success as a leader requires abilities, courage and passion. He recommends all leaders to create a platform from where to lead. This platform is based on the need for self-knowledge: who are you? Where do you come from? What are you values? What are your strengths and limitations? Where do you want to go? What is your vision? What do you want to do for others? (4). In other words, to improve as a leader is to improve as a person.

According to former HP Executive Vice-President Joshi V (5), it is, however, all about the ability to create followership, the big WHY would anyone want to follow you. According to Joshi, four key characteristics are needed:

- ✓ trust
- ✓ stability
- ✓ compassion
- ✓ hope

Do you provide evidence by your everyday behavior that you are honest and can be trusted? That what you say, is what you do. That you are dealing with critical situations in a confidence building way and show empathy and belief in the products, results and success. In his view, leadership consists of equal parts being the person your staff would want to follow and knowing where the team is heading.

I agree that both parts are important, but maybe not of equal importance in our world of clinical biochemistry and research which is a very scientific driven and results-oriented profession not assigned to the forces of a normal market economy. It is my statement that the driver in our organization would

be the main task: where are we heading and why? And as my father, an old skipper of the North See, used to say to me: "For a ship without a course, no wind is advantageous". Therefore, defining the main task (a vision), create direction, set goals, celebrate successes, communicate with loopback and getting the job done would be on my top 6 list of competences needed. The addition of personal skills such as being a team-player, a likable and trustworthy person with a genuine interest in other people would, for me, be the catalyst to a perfect translation into an excellent leader of a laboratory.

What does it mean to be a leader – and is it the same as taking on leadership?

The short answer to the last question is: no, not at all. A leader or manager takes charge of a unity of processes involving humans and technology. It might be planning the implementation of a new instrument/ analyzer, defining the financial resources needed to buy the analyzer and support production afterwards, the organization of lab facility, evaluating staffing needs and qualification and subsequently quality control and problem solving. All elements leading to a predictable and specific result which is expected by your collaborators namely the implementation of a new validated analyzer in the lab. On the other hand, leadership defines the vision and generates followership through inspiration and clear communication of goals and direction for the organization. If the validity of the vision and strategical approaches are accepted by the staff and the need for this vision is clearly communicated through motivation and inspiration, leadership can create useful changes for the organization. Leadership creates an organization with the ability for dynamic development, whereas managers deliver stability and a predictable "status quo".

Do we need both management and leadership as qualifications for a modern laboratory and a health-care system driven by change? According to Kotter JP (6), a successful change is being implemented through a combination of 70-90% leadership and 10-30% management and it makes sense. You need stability and predictability to effectively secure a high-throughput production with a short turnaround time. In my experience, a fifty-fifth split is more likely needed now in order to secure a high-throughput production with conserved high quality. Every organization has been struck by multiple changes during the last ten

years leading to exhaustion and resistance to changes. A new dynamic stable (a new homeostasis) is needed for the organizations to know themselves and their contribution to the value stream and to consolidate in order to deliver predictable and stable production. According to Professor Brinkmann S, we need to be more resistance to change (7). In "Stå fast", he advocates for a more critical attitude to bring your "NO"-hat to work. To take root, define your tasks, question the direction of the changes and the reason behind the formulated change before just accepting the change. I would say that he advocates for a more scientific approach to changes. What would the change bring? And is it needed according to our goals and directions?

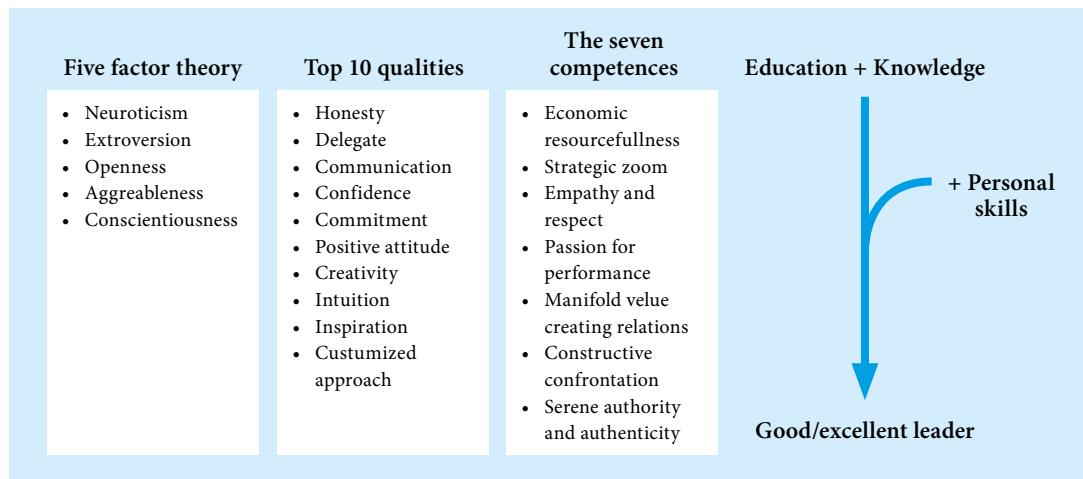
I must admit I wasn't that thoughtful when I took the first steps on the route of management and leadership. Actually I didn't consider these words entering the medical school or later when becoming a senior-doctor on duty. I was more focused on a personal ambition of becoming a very skilled doctor. I was just performing "me" by intuition and not being conscious of my role. I was just taking on responsibilities and probably performing informal leadership, without being aware of it, and being very annoying for the heads of the departments. However, the collaboration with the staff of the Army Combat School in the Camp of Oksbøl in Denmark during my PhD

opened my eyes for leadership and followership and showed me what an amateur I had been.

Five things about the management and leadership of this type of organization were very obvious: A) Strong and visual leadership. In the Army the expected "top-down" leadership is visualized in their uniforms and decorations of rank. The lines of command are trained and well known, respected and accepted and the communication being commands and responses used are very precise. B) Excellent process management. Complete control of the processes through a thorough and systematic planning with no detail too small to focus on. C) Honesty. Anything else not accepted. If you don't have an answer to a question, just say so, don't go around the subject. If we don't have an answer, we will need to seek for an answer before we are in combat and it is too late to figure it out. The lack of honesty is firmly corrected immediately. D) Feedback communication – a direct feedback is given every time an order is accepted and understood. Very scaring in the beginning of our collaboration when asking for a ventilator and receiving a firm and loud "yes sir", but I was not doubting that the order was understood and that I would receive the ventilator. E) Strong (100%) commitment and followership, and this make perfect sense thinking about the contexts of their work.

Figure 1

What does it take to become a good leader



Communication

Words are used to set goals and direction. Leadership is a consequence of successful communication/dialogue between leaders and staff, but to obtain a successful communication is not easy. A very famous Austrian philosopher Wittgenstein L has said that "language creates reality and transparency" (8). It sounds easy and it is precisely demonstrated in the example above within the Army Combat School, but what is unique in this example is that the communication takes place between individuals within the same social context or life frame. They have all entered the same frame of expectations = the Army. A similar example of a very clear cut context could be in a master chef kitchen. However, the communication might not be as equally successful if the social context was not as well defined. Even though the language creates a reality and a transparency, it is not necessarily translated into the same action and understanding in another group of people if the social context has not been cleared. The translation of the words will depend on the social context into which it is brought, not only what the words describe, but how the words are used to create an understanding between individuals with different experiences and life frames (8). As an individual, you will make your own interpretation and conclusion on the basis of your genetics, knowledge, experiences, history, values/ethics, religion, dreams and wishes (autopoiesis) (9). You will listen to the words, but make your own translation based on who you are. Communication is therefore not solely based on the objective, and a clarification of the context into which you are going to communicate into is a very important part of the preparation.

I think we know this instinctively dealing with issues related to our profession and patient related issues. We define the receiver as a representative of a group that is patient, doctor, nurse etc. If we have to deliver a message directly to the patient, we will reflect on this context without even thinking about it and communicate into this context. This context will be completely different than the context we would have chosen communicating with a colleague. We also practice it when we teach. First thing to do is to clarify the context. Who are we going to teach (nurses, technicians, other doctors or administrators)? But are we also clarifying the individuals receiving the communication? A lot of misunderstandings and complaints in our organization is about communication

problems, and perhaps it could be of some guidance to reflect more on the context of the communication before entering a dialogue. Could the same reflections be beneficial dealing with communication as part of our leadership? If you want to create leadership through your communication, you will also need to clarify the context by knowing something about the people that you would like to lead. According to a Danish researcher in leadership, Hein HH, four types of people are present in a profession as ours: prima donnas, high-performance person, pragmatists and wage-earners (10). Prima donnas want to do a difference and are controlled by strong values and ideals. Prima donnas have a strong willingness to bring sacrifices. On the contrary, the main calling for the wage-earners would be the wages and their willingness to bring sacrifices would be minimal. If your communication is directed into a context of ambition and sacrifice would be needed in order to achieve greatness, you will probably fail in your motivating communication with the wage-earners, but you might have a chance of success with the prima donnas and high-performance people. According to Hein HH, you need to motivate these different types of people through a prospect of getting their different

Figure 2
Leading change



Figure based on Kotter JP: Why Transformation Efforts Fail, Harvard Business Review 1995

needs covered, whether this is ambition or money, and the leadership and communication should be planned in this way.

Besides the clarification of the context, five key points are necessary for achieving communication with a high quality:

- ✓ the communication needs to be frequent
- ✓ interactive
- ✓ punctual
- ✓ precise
- ✓ problem solving

To deliver on all five key points, you need to be well prepared. If the communication is not frequent, the staff will lose the in-sight into the progression towards the goals and the direction. Wrongly, stories about the lack of progression or change in plans will arise and quickly become the new truth in the lab. If your timing is wrong or your communication isn't precise or problem solving, it can lead to insecurity and a lot of phantasies driven by emotions and dread for worst case scenarios. Being too quick, you might leave a lot of answers open because you don't have the answers yourselves yet. Being too slow, some information may already have reached the staff with no background to understand this information which might lead to

a lot of insecurity and activate barriers/obstructions for change such as: don't understand, don't like that or don't trust the leaders. Balancing the pro et cons regarding the timing of the communication, I prefer a pro-active communication in order to avoid too many phantasies and storytelling. In my experience, it is much easier to explain the lack of answers, involve and interact with the staff in the problem solving than trying to get all the different versions of stories on the table, get them rejected and the right information communicated to all members of the staff. Besides the verbalized communication, one mustn't forget that you also communicate through your actions and charisma. Your communication will not be truthful if you don't act according to your own instructions. Gandhi once said: "You must be the change you wish to see in the world".

Dynamic vs stable organization

Firstly, what is the role of an organization, and what kind of organization are we a part of? Hopefully, the organization is primarily a playground for results, new ideas and possibilities – e.g., good diagnostics, treatment, teaching and research instead of being a platform filled with obstructions. The structure of an organization should deliver the platform on which a complex interaction between formal or informal

Figure 3
Levels of obstruction

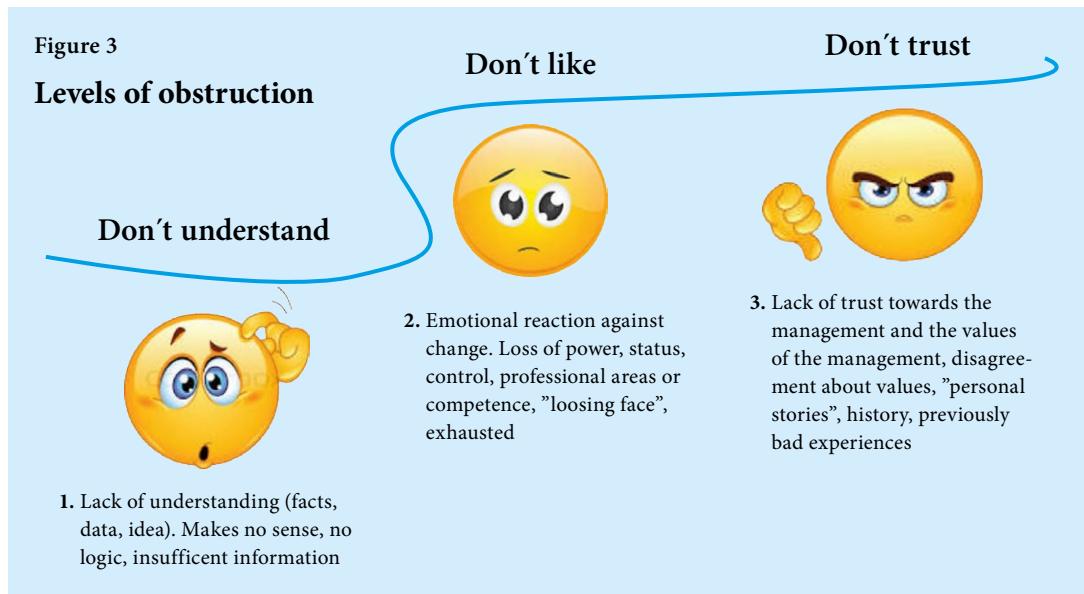


Figure based on Maurer R: "Beyond the wall of resistance". 1995

units within the organization could take place in order to achieve flow and high-performance, successes and ultimately fulfill the goals of the organization (11, 12). The structure of an organization can be based on bricks or values/goals. Usually, the types of organizations we are a part of are described in organizations charts and are often organized within “silos” of different specialties, not that often organized to achieve a common goal which calls for an interdisciplinary organization. Whatever form, an organization consists of **people** with professional and personal relations.

Does a stable organization exist? Perhaps on paper as an organization chart, but not likely in reality. The organization is described as a homeostatic system (13) and this homeostasis is changing constantly/dynamically through new employees, new working procedures and/or technologies etc. It is reinventing itself constantly, but also needs to be grounded, as I mentioned earlier, in order to secure stability in a high-quality and high-throughput production. Juhl AG and Molly-Søholm T describe the organization being in a state of “dynamic stable” influenced by the relations and direction, the conditions and room for maneuvers (figure 2). To strategically lead changes within this homeostatic system is not always easy, but if you master leading the people within your organization through the changes you might succeed. Leading change and bringing an organization safe and sound through the changes has been described thoroughly by JP Kotter (6, 14). The eight steps to a successful change have been used in several organizations (figure 2). For me, it has been a useful tool primarily because it starts with the WHY, what is the necessity for change, secondarily, because it focusses on good planning and communication and thirdly, because it deals with the obstructions being naturally there when you ask people to make changes. If you can't answer the why or communicate a strong vision and strategy or a process plan yourselves, you don't know why or where you are heading yourselves. Working with professional and enthusiastic staff-members who want to have influence on their daily work, it is only natural that obstructions might appear when changes are coming. The staff would want to understand why we are changing and definitely the why before the how. Every change will lead to emotional reactions because most of us don't want to change and we don't know what the change will

bring – will I be out of job or moved from my favorite areas? Some might even react with mistrust and will work against the change and you as a leader (15). It is my statement that if you don't address the obstructions and deals with them within your organization, the organization will not thrive and be able to sustain a high quality and high-performance output.

Conclusion:

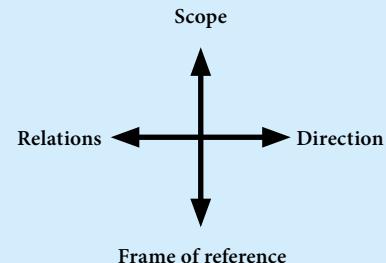
Leadership and communication in a dynamic organization is, in my point of view, all about four things: set goals, direction, create followership and accept the “dynamic stability” in your organization. Invest in the relations within your organization. Create strong ownership and team spirit. As a staff, you need to feel and believe that: “we are in it together, it is our joined mission”. Nobody follows a title, just because of the title, they would want to follow a vision and a trustworthy person who has a genuine interest in other people and as Michael Jordan, a very famous basketball player, once said: “Talent wins games, but teamwork and intelligence win championships”, and who wouldn't want to be on the winning team?

Figure 4

Organization as a homeostatic system

Context of system

Context homeostase



Reproduced with permission from: Juhl AG and Molly-Søholm T. Systemisk ledelse i praksis: en empirisk undersøgelse. In Systemisk ledelse- teori og praksis. Molly-Søholm T, Stegeager N, Willert S (eds.). Samfundsletteratur 2011.

References:

1. McCrae RR, Costa PT. Towards a new generation of personality theories: theoretical contexts for the five-factor model. In: Wiggins JS (ed). The five-factor model of personality: Theoretical perspectives. Guildford 1996:51-87.
2. Forbes Entrepreneurs. Top 10 Qualities That Make A Great Leader. <http://www.forbes.com/> (December 2012).
3. Ledere der lykkes 2. [http:// www.vaekshus-forledelse.dk/](http://www.vaekshus-forledelse.dk/) (2016).
4. Strand T. Ledelse, organisation og kultur. Fagbokforlaget 2001.
5. Forbes Entrepreneurs. Leadership 310: The Four Principles of "Followership". <http://www.forbes.com/> (April 2013)
6. Kotter JP. I spidsen for forandring. Peter Asschenfeldts nye forlag 1999.
7. Brinkmann S. Stå fast. Et opgør med tidens udviklingstrang. Gyldendal Business 2014.
8. Wittgenstein L. Filosofiske undersøgelser. 2nd edition; Munksgaard-Rosinante 1999.
9. Maturana HR, Varela FJ. The tree of knowledge: The biological roots of human understanding. Shambhala Publications 1987.
10. Hein HH. Primadonnaledelse. Gyldendahl Business 2013.
11. Hildebrand S, Stadil C. Company Karma. Lindhardt og Ringhof Business 2015.
12. Branson R. Screw it, let's do it. Lessons in Life and Business. Virgin Books 2009.
13. Juhl AG, Molly-Søholm T. Systemisk ledelse i praksis – en empirisk undersøgelse. In: Molly-Søholm, Stegeager N, Willert S (ed). Systemisk ledelse. Teori og Praksis. Samfundslitteratur 2012:29-46.
14. Kotter JP. Why Transformation efforts fail. Harvard Business Review 1996.
15. Maurer R. Beyond the wall of resistance. Revised edition: Bard Production 2010.

www.nfkk2018.fi

XXXVI NORDIC CONGRESS IN CLINICAL CHEMISTRY



12-15 JUNE 2018, HELSINKI, FINLAND



Under the auspices of NFKK, IFCC and EFLM





sFlt-1
PIGF
PAPP-A

Complete pre-eclampsia portfolio

Reliable first trimester screening and improved diagnosis and short-term prognosis >20 weeks of gestation



B·R·A·H·M·S biomarker PAPP-A, PIGF and sFlt-1

Outstanding precision and long-term stability



B·R·A·H·M·S Fast Screen pre I plus

CE marked software for risk assessments



B·R·A·H·M·S KRYPTOR systems

Fast, precise and easy biomarker measurements

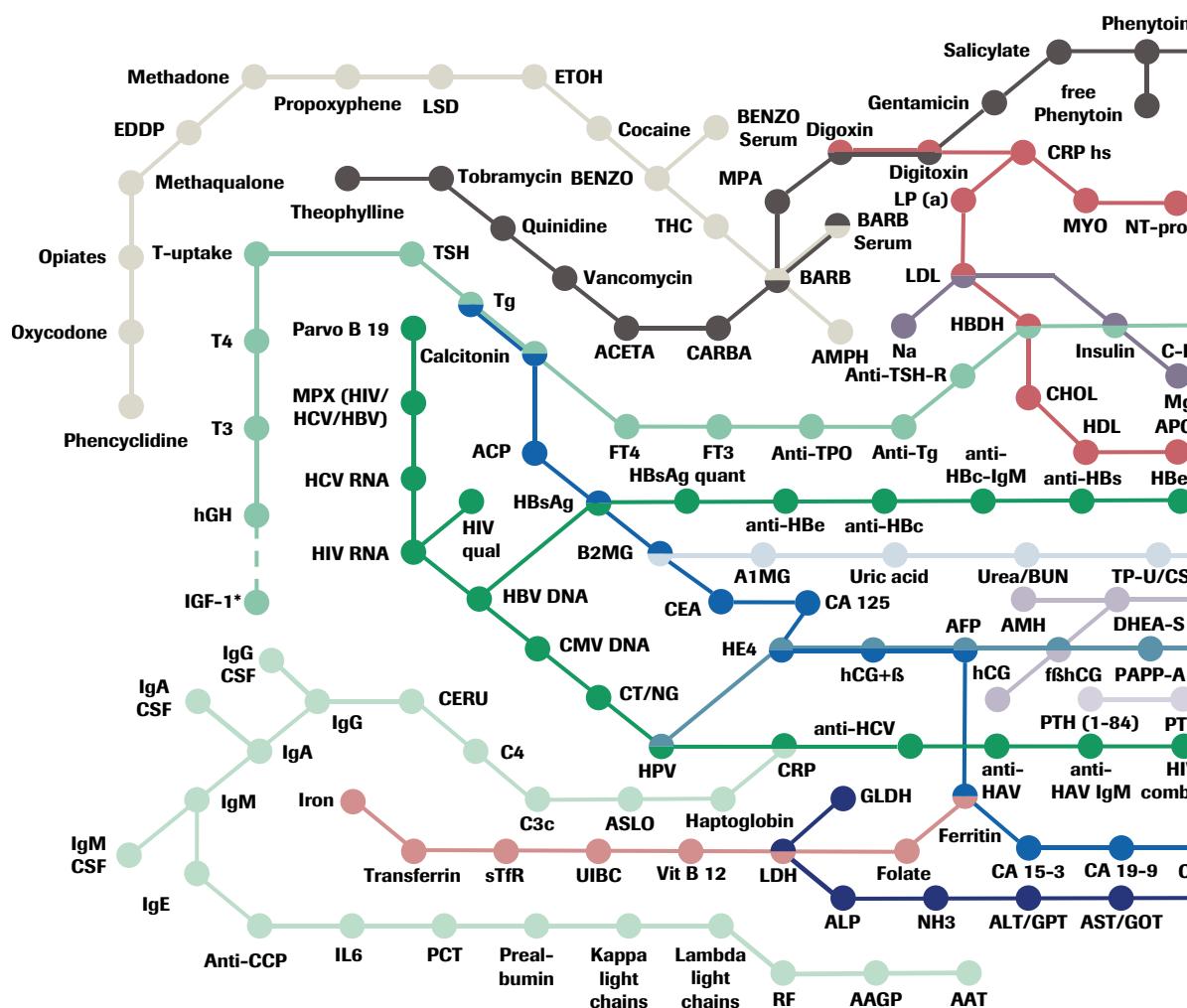
Your ACCESS to an interactive e-detail

Get more information on pre-eclampsia management throughout pregnancy

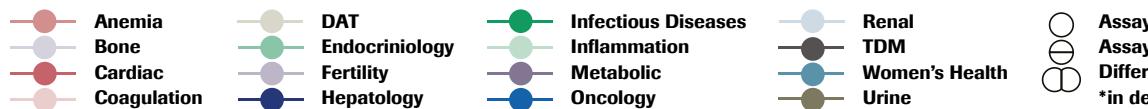


prenatal.world-of-biomarkers.com
Pin code: ratio01





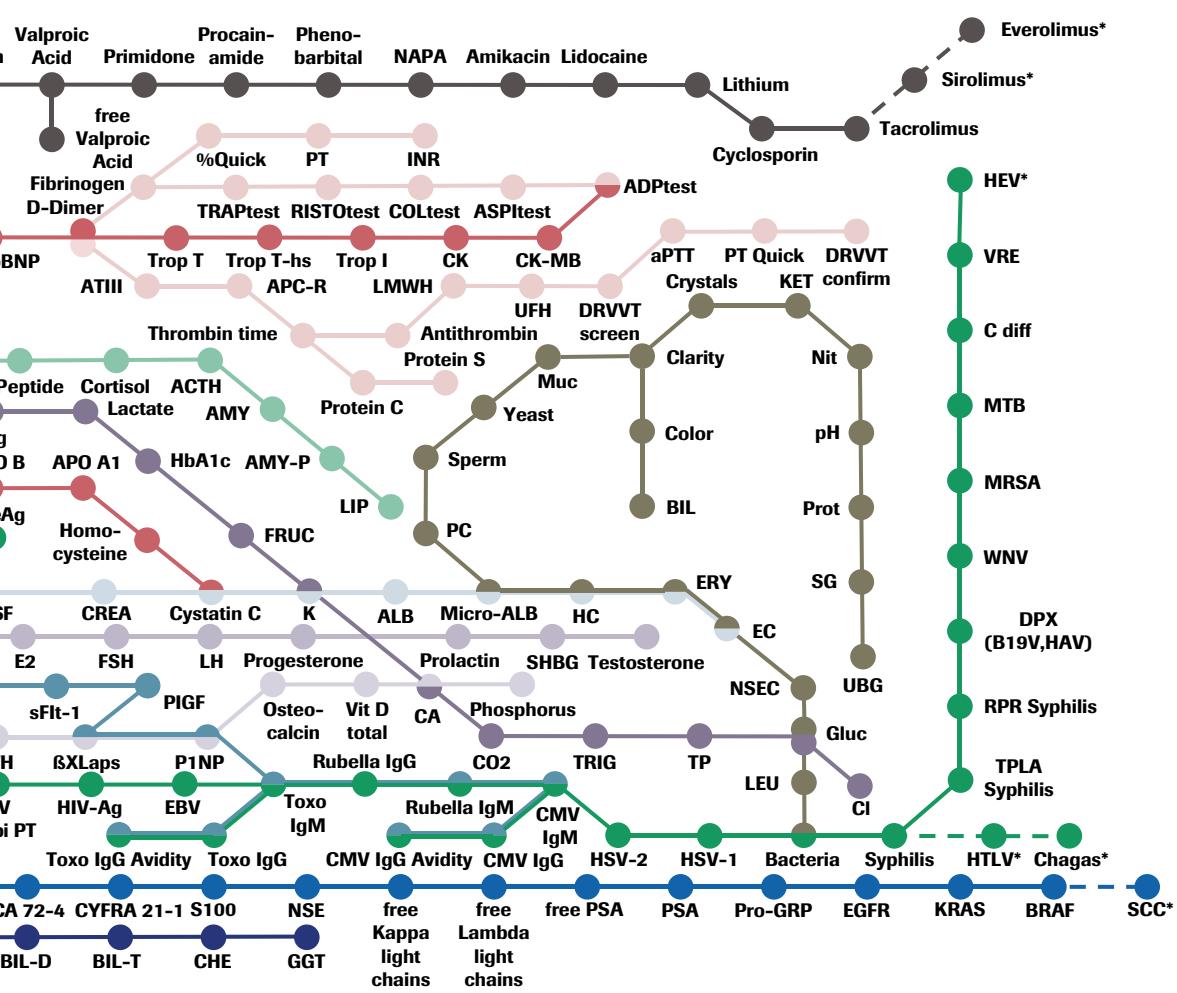
Our Commitment to Medical Innovation
Over 250 tests* and growing!



Learn more at www.cobas.com

*Does not include pathology tests

Roche Diagnostics Scandinavia AB, Box 1228, 171 23 Solna



in different indications

one assay in same indication

development

D-Dimer: Aldersjusterte beslutningsgrenser ved diagnostikk av venøs tromboembolisme?

Erik Koldberg Amundsen¹, Øyvind Skadberg², Waleed Ghanima³, Synne Grønvold Frønæs³, Anders Erik Astrup Dahm⁴, Margunn Bye Tøsdal⁵, Per Morten Sandset⁶, Ann Helen Kristoffersen⁵, Carola Elisabeth Henriksson¹
uxamue@ous-hf.no (Erik K. Amundsen)

¹Avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo universitetssykehus

²Avdeling for medisinsk biokjemi, Stavanger universitetssykehus

³Medisinsk klinikk, Sykehuset Østfold, og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

⁴Avdeling for blodsykdommer, Akershus universitetssykehus og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

⁵Laboratorium for medisinsk biokjemi, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

⁶Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus, og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo



Introduksjon

D-dimer er en viktig analyse ved utredning av misstent dyp venetrombose (DVT) eller lungeembolisme (LE), sammen kjent som venøs tromboembolisme (VTE). For flere ulike D-dimer metoder er verdier <0,50 mg/L FEU (fibrinogen ekvivalente enheter)

betragtet som negative uavhengig av pasientens alder. I løpet av de siste årene har imidlertid en del sykehus i Norge og internasjonalt gått over til å benytte beslutningsgrense inndelt i forhold til pasientens alder for utredning av VTE, såkalt aldersjustert beslutningsgrense. I denne artikkelen gir vi en oversikt over de vanligste målemetodene for D-dimer og kunnskapsgrunnlaget for beslutningsgrensene ved akutt VTE.

Dannelse av D-dimer fragmenter

Ved hemostase/trombose blir fibrinogen omdannet til fibrin ved hjelp av enzymet trombin. Først dannes løselig fibrin som polymeriserer spontant. Deretter kryssbindes fibrinet ved kovalente bindinger slik at det dannes fibrintråder som stabiliserer koagelet eller tromben. D-dimer fragmenter dannes når kryssbundet fibrin brytes ned ved hjelp av enzymet plasmin (figur 1) (1). Ved nedbryting av kryssbundet fibrin dannes D-dimer fragmenter av forskjellig størrelse som alle vil kunne måles som D-dimer. D-dimer er derfor ikke en godt definert analytt med en bestemt molekylstruktur, men fragmenter av forskjellig storrelse som alle inneholder D-dimer epitoper. Det kan tenkes at noen av de forskjellene man ser i resultater fra ulike D-dimer assay kan skyldes at de ulike monoklonale antistofene binder litt ulikt til de ulike fragmentene. Studier indikerer at det foreligger ulik fordeling av høy- og lav-molekylære D-dimer fragmenter ved forskjellige kliniske tilstander, men den kliniske betydningen av dette er usikker (2).

Metoder for å måle D-dimer

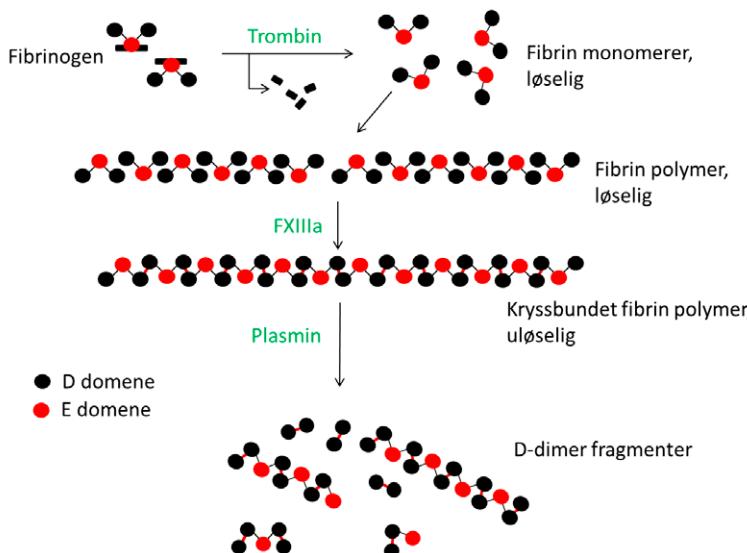
De vanligste metodene på sykehuslaboratorier i Europa synes å være latexagglutinerings- (=immunturbidimetriske) metoder som Innovate D-dimer (Siemens), STA-Liatest D-dimer Plus (Stago), Tina-quant D-dimer (Roche) og HemosIL D-dimer HS/D-Dimer HS500 (Instrumentation Laboratories) (kilde: ECAT Foundation). En automatisert ELFA (enzyme-linked fluorescent assay) metode kalt Vidas fra Biomérieux er svært mye brukt i ulike studier. Det finnes også et større antall pasientnære instrumenter (PNA) hvorav Cobas h232 med reagenset Cardiac D-dimer (Roche) ser ut til å være det klart vanligste i Norge (kilde: Noklus).

Ettersom D-dimer ikke er en godt definert analytt er det vanskelig å standardisere analysen (3). Det finnes ikke referansematerialer eller referansemetode for D-dimer. De ulike produsentene har sannsynligvis innrettet sine analyser slik at man kan bruke 0,50 mg/L FEU som beslutningsgrense ved diagnostikk av VTE. Det foreligger likevel betydelige forskjeller i nivå mellom en del av de vanligste metodene (4). Beslutningsgrenser og eventuelt referansegrenser bør derfor vurderes for hver enkelt metode (1). Noen av de vanligst brukte metodene har høy impresjon for verdier rundt beslutningsgrensen på 0,50 mg/L FEU. Eksempelvis har STA-Liatest (Stago) ved Oslo universitetssykehus (OUS) innen-serie variasjonskoeffisient (CV) på 10-15 % for verdier rundt 0,50 mg/L FEU.

Analyse av D-dimer har stor praktisk nytteverdi

i diagnostikken av VTE til tross for at analysen har klare begrensninger i manglende standardisering/harmonisering og høy impresjon i beslutningsområdet. D-dimer har høy negativ prediktiv verdi ved utredning av mistenkta VTE, og årsaken til dette synes å være at beslutningsgrensen er satt så lavt at sensitiviteten blir svært høy (5). Dette går på bekostning av spesifiteten, slik at andelen pasienter der man kan utelukke VTE kun er rundt 30 %. Det er tenkelig at man ved bruk av analysemetoder med bedre presisjon ville kunne sette beslutningsgrensen noe høyere og således øke andelen som får utelukket VTE uten behov for bildediagnostikk.

Det er også mange forskjellige enheter i bruk internasjonalt (6). Den viktigste forskjellen er om det rapporteres i D-dimer enheter (Units) DDU eller FEU. For metoder som er kalibrert med rene D-dimer fragmenter oppgis svar i DDU, men der metoden kalibreres med en løsning av nedbrutt fibrinogen angis svaret i FEU (7, 8). En FEU tilsvarer ca. 1,7-2,0 DDU. I denne artikkelen omtaler vi verdier i FEU. For å unngå feil tolkning bør svarrapporten for D-dimer inneholde informasjon om det benyttes FEU eller DDU, f. eks. ved å benytte enheten mg/L FEU. Det ble i oktober 2017 innført en ny kode i det norske laboratoriekodeverket der man har mulighet til å angi FEU eller DDU (NPU28289). I Norge benyttes hovedsakelig FEU, men det er viktig å være klar over at enkelte PNA instrumenter rapporterer eller kan innstilles



Figur 1. Skjematisk oversikt over dannelsen av fibrin polymerer, kryssbinding av fibrin og dannelse av D-dimer fragmenter fra kryssbundet fibrin.

til å rapportere i DDU enheter. En undersøkelse fra 2015 indikerer at internasjonalt brukes DDU og FEU omtrent like mye (6).

Referanseintervall for D-dimer

Referanseintervallet har hatt liten klinisk betydning ettersom man i klinikken har forholdt seg til beslutningsgrenser. I Norge er det tradisjon for at man i svarrapporten ikke oppgir referanseintervall for D-dimer, men øvre beslutningsgrense for bruk ved diagnostikk av VTE.

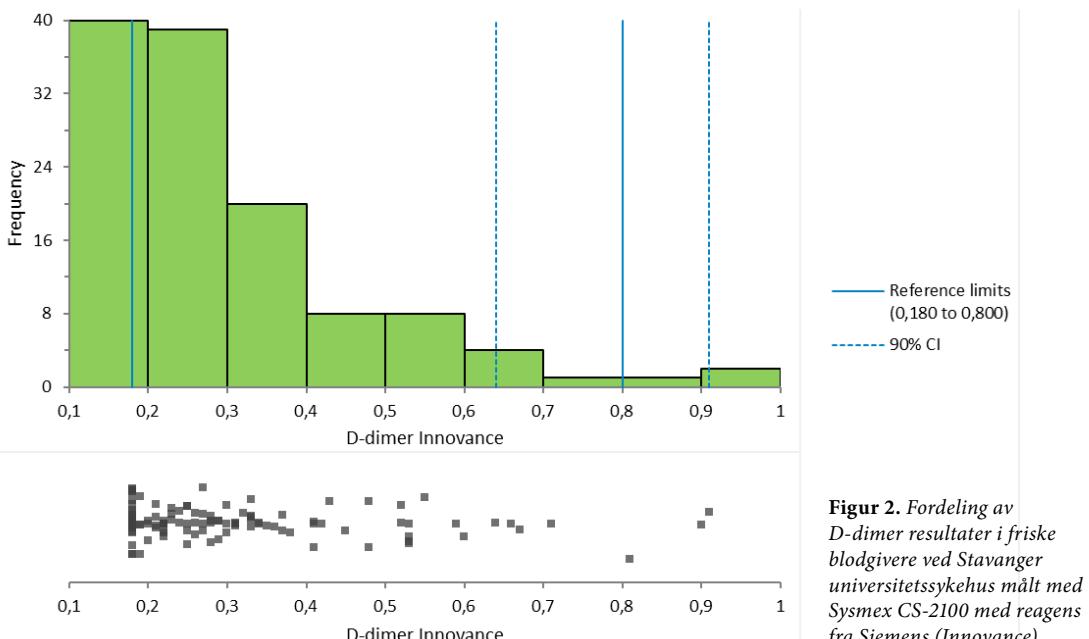
Ved Stavanger universitetssykehus (SUS) ble det i 2012 samlet citratplasma fra 123 blodgivere som ble tappet på tre ulike dager og D-dimer ble analysert på Sysmex CS 2100i med Innovance reagens. Øvre referansegrense ble beregnet til 0,8 mg/L FEU (90 % konfidens intervall (KI) 0,64-0,91). Ettersom prøvematerialet ble anonymisert har vi ikke opplysninger om alders- og kjønnssammensetningen til populasjonen, men blodgivere i Norge er mellom 18-70 år. Som det ses i figur 2 hadde de fleste blodgiverne D-dimer <0,40 mg/L FEU, men populasjonen var skjevfordelt med noen individer med verdier helt opp til 0,90 mg/L FEU.

Årsaken til at man kan påvise D-dimer hos friske individer er ikke helt klarlagt. Antageligvis skyldes dette at det foreligger en lavgradig aktivering av

hemostasen og fibrinolysen som fører til dannelse og nedbryting av uløselig kryssbundet fibrin uten at det gir opphav til symptomatiske eller påvisbare tromber. Det er også foreslått at kryssbundne fibrinpolymerer kan foreligge i løselig form som kan brytes ned til D-dimer fragmenter før de polymeriseres til uløselige fibrinpolymerer (1).

Indikasjoner for å måle D-dimer

Flera validerte algoritmer bruker D-dimer i kombinasjon med en pre-test klinisk sannsynlighet for utredning av mistenk VTE. For å vurdere den kliniske pre-test sannsynligheten av VTE brukes vanligvis Wells skår (DVT/LE) eller Geneva skår (LE) (9-11). Ved en lav til moderat/ikke høy klinisk sannsynlighet bedømt ved Wells eller Geneva skår, og negativ D-dimer er det ikke nødvendig med bildeodiagnostikk med tanke på DVT eller LE. Det diskuteres om algoritmen kan forbordes ved å benytte den såkalte «Pulmonary embolism rule-out criteria» (PERC) for pasienter som har svært lav risiko ved Wells skår (<2) før eventuell D-dimer testing for å unngå unødig bruk av D-dimer analysering (12). I en del litteratur omtales algoritmens evne til å utelukke VTE som «efficiency» og andelen som får påvist VTE til tross for negativ klinisk skår og negativ D-dimer omtales som «failure rate». I denne artikke-



Figur 2. Fordeling av D-dimer resultater i friske blodgivere ved Stavanger universitetssykehus målt med Sysmex CS-2100 med reagens fra Siemens (Innovance).



RIQAS

Connect to the World's Largest External Quality Assessment Network

.....

Uniquely connecting you to over 45,000 laboratory participants across 32 flexible yet comprehensive programmes, RIQAS is the world's largest EQA scheme. Access to maximised peer groups ensures availability of comparison data for a wide range of instruments and methods, ultimately increasing confidence in test system reliability. The added benefit of frequent analysis, user-friendly reports, multi-instrument reports and consolidated programmes makes RIQAS a cost effective, high quality EQA solution for any laboratory.

RANDOX
QUALITY CONTROL



randox.com/connecting-your-laboratory

marketing@randox.com

len kommer vi til å benytte henholdsvis «effektivitet» og «feil-rate». Ved mistanke om VTE har Wells skår i kombinasjon med D-dimer en effektivitet på ca. 30 % og feil-rate <1 % (13-15). I den klassiske algoritmen omtales en D-dimer verdi under <0,50 mg/L FEU som negativ uavhengig av pasientens alder.

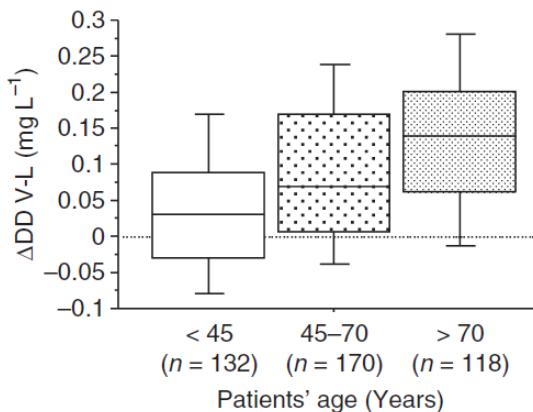
Algoritmen med klinisk skår og D-dimer er hovedsakelig studert hos pasienter i akuttmottak og skåringeskjemaet er beregnet for denne populasjonen. Det finnes noen få studier fra primærhelsetjenesten, og resultatene tyder på at algoritmen også kan benyttes der (16). Algoritmen har lav effektivitet (ca. 10 %) hos innlagte pasienter og pasienter med aktiv kreft og er derfor mindre nyttig i disse pasientgruppene ettersom disse gruppene ofte har økt D-dimer av andre årsaker (15). Også for gravide har algoritmen lavere effektivitet ettersom D-dimer øker gradvis utover i svangerskapet (17). Ved utredning av mulig LE har imidlertid en negativ D-dimer hos en gravid likevel en høy negativ prediktiv verdi (18).

En del studier har sett på D-dimer som støtte til å vurdere varighet av antikoagulasjonsbehandling etter VTE uten kjent utløsende årsak. Det finnes flere prediksionsmodeller for risiko for ny trombose som inkluderer vurdering av D-dimer etter at behandlingen er startet, eller etter seponering av antikoagulantia. Disse risikoskårene benytter til dels svært lave verdier av D-dimer som beslutningsgrense. I «Vienna prediksjon skår» benyttes kontinuerlige verdier for D-dimer uten at det er angitt en nedre beslutningsgrense, og i «Herdoo2» skår foreligger en beslutningsgrense på 0,25 mg/L FEU. Studiene er ofte utført med Vidas metoden eller en ELISA metode (19, 20), som antas å ha en noe lavere impresjon enn de mest brukte immun-turbidimetriske metodene. Det foreligger imidlertid foreløpig ingen anbefaling om rutinemessig bruk av disse skårene (21, 22).

D-dimer benyttes også i de diagnostiske kriteriene for disseminert intravaskulær koagulasjon (23, 24), og det diskuteres om D-dimer kan være nyttig for å utelukke aortadisseksjon for pasienter med lav pre-test sannsynlighet (25). Disse indikasjonene vil ikke bli videre diskutert her.

Aldersjusterte beslutningsgrenser ved mistanke om VTE

De siste årene har det blitt publisert flere studier som indikerer at effektiviteten ved bruk av fast D-dimer beslutningsgrense ved VTE diagnostikk er dårligere



Figur 3. Forskjell mellom resultater målt på Vidas (V) og STA-Liatest (L) gruppert for alder. Barro, C., et al. (2008). “Discordant D-dimer results of two rapid quantitative automated assays are related to age.” *J Thromb Haemost* 6(11): 1970-1971. Copyright John Wiley and sons, gjengitt med tillatelse.

for eldre pasienter og det har derfor blitt foreslått å øke beslutningsgrensen med økende alder. Flere studier har evaluert en algoritme der D-dimer beslutningsgrense = alder x 0,01 mg/L FEU for personer over 50 år anvendes på pasienter med lav til moderat (ikke høy) klinisk sannsynlighet etter bruk av klinisk skår (13, 15).

En metaanalyse med individuelle pasientdata (7268 pasienter) fra 6 studier på bruk av aldersjusterte beslutningsgrenser for D-dimer ved mistenkt LE ble publisert i 2016 (15). Alle studiene var i utgangspunktet prospektive ved utførelsen, men for 5 av dem ble analyse av aldersjusterte beslutningsgrenser gjort i etterkant. Den nyeste studien, kalt ADJUST-PE, var den eneste som spesifikt ble planlagt for prospektivt å vurdere konsekvensen av å innføre aldersjusterte beslutningsgrenser for LE (26). Metaanalysen konkluderte med at aldersjusterte grenser medfører en absolutt økning i effektivitet på 5 % (fra 28 % til 33 %) sammenliknet med en fast grense på 0,50 mg/L FEU. Feil-rate var henholdsvis 0,65 % (95 % KI 0,38-1,11) og 0,94 % (95 % KI 0,58-1,5) for fast og aldersjustert grense (ikke signifikant forskjell). I ADJUST-PE fant man ved 3 måneders oppfølging en pasient med ikke-dødelig LE blant 331 pasienter med D-dimer $\geq 0,50$ mg/L FEU, men under aldersjustert beslutningsgrense.

Bruk av aldersjusterte beslutningsgrenser ved diagnostikk av mistenkt DVT er kun undersøkt i retrospektive studier (14, 16). I tabell 1 har vi oppsummert

funn fra to store retrospektive studier som er gjort på pasienter med mistenkt DVT.

Disse studiene indikerer at innføring av aldersjusterte beslutningsgrenser for D-dimer kan øke andelen pasienter som får ekskludert DVT med ca. 6-7 % mens feilraten sannsynligvis fortsatt ligger på < 2 %. Ser man nærmere på tallene viser studiene at man må utføre omtrent 66 ultralyd (UL) undersøkelser for å påvise 1 DVT i populasjonen med D-dimer resultat mellom 0,50 mg/L FEU og aldersjustert grense. Til sammenligning må man utføre omtrent 152 UL undersøkelser for å påvise 1 DVT i populasjonen med D-dimer <0,50 mg/L FEU.

I 2016 ble det imidlertid publisert to artikler som stilte spørsmål ved om aldersjusterte beslutningsgrenser er nyttig (27, 28). Takach-Lapner et. al. gjennomførte en retrospektiv studie på 1649 pasienter med mistanke om DVT/LE og ikke høy Wells skår (28). STA Liatest D-dimer ble analysert på citratplasma nedfrosset i en biobank. Ved sammenligning av aldersjusterte beslutningsgrenser mot en fast beslutningsgrense på 0,50 mg/L FEU ble det funnet en økning av effektivitet på 7 % med en feilrate på henholdsvis 0,3 % og 0,4 % for fast beslutningsgrense (0,50 mg/L FEU) og aldersjusterte beslutningsgrenser. Altå omrent tilsvarende resultater som i andre studier på aldersjusterte beslutningsgrenser. Forfatterne sammenlignet imidlertid også aldersjusterte beslutningsgrenser med en høyere fast beslutningsgrense på 0,62 mg/L FEU og fant at en fast beslutningsgrense på 0,62 mg/L FEU var like effektiv og sikker som aldersjusterte beslutningsgrenser. Det er viktig å nevne at i Tackach-Lapner studien var forekomsten av DVT/LE forholdsvis lav, hvilket kan ha påvirket utfallet. Studien ble også utført på kun et laboratorium med kun en type instrument/reagens.

Pernod et. al. gjennomførte en retrospektiv analyse av to tidligere studier av pasienter med mistenkt LE der også kun STA-Liatest D-dimer ble brukt (27). Her fant man like høy effektivitet og feil-rate med aldersjusterte beslutningsgrenser som med en fast beslutningsgrense

på 0,50 mg/L FEU. En mulig årsak til dette kan være at studien ekskluderte pasienter over 80 år som er den gruppene pasienter som har hatt størst nytte av aldersjusterte beslutningsgrenser i andre studier.

Disse to studiene er interessante, men ingen av dem viser at aldersjusterte beslutningsgrenser resulterer i lavere effektivitet eller høyere feilrate i forhold til en fast beslutningsgrense på 0,50 mg/L FEU. Takach-Lapner et. al. argumenterer for at man bør foretrekke en fast beslutningsgrense fremfor en beslutningsgrense som varierer med alder fordi det er lettere å bruke, og poengterer at forfatterne av artiklene om aldersjusterte beslutningsgrenser ikke har sammenliknet aldersjusterte beslutningsgrenser med en fast høyere beslutningsgrense. Det er en interessant mulighet, men bruk av en fast høyere beslutningsgrense vil kreve validering gjennom ytterligere studier.

Ny, forenklet algoritme for vurdering av pretest sannsynlighet for lungeemboli

Det ble nylig publisert en prospektiv, multisenter studie med 3465 pasienter med mistenkt LE som ble utredet med en alternativ og forenklet algoritme, YEARS (29). I denne algoritmen vurderes 3 kriterier: Kliniske tegn til DVT, hemoptysie og «LE mest sannsynlig diagnose». Dersom ingen av kriteriene er oppfylt, utelukkes LE ved D-dimer <1,0 mg/L FEU. Dersom en eller flere kriterier er oppfylt, utelukkes LE ved D-dimer <0,50 mg/L FEU. Effektivitet og feilrate for YEARS algoritmen var henholdsvis 48 % og 0,61 % (95 % KI 0,36-0,96). Dersom pasientene hadde blitt utredet med Wells skår med aldersjustert D-dimer beslutningsgrense ville effektivitet ha vært 39 % (feilrate er ikke oppgitt). Forskjell i effektivitet mellom YEARS algoritmen og Wells skår med aldersjustert D-dimer beslutningsgrense var 8,7 % (95 % KI 6,4 % -11 %). Det synes altså som om YEARS algoritmen er mer effektiv. De tre kliniske kriteriene i YEARS algoritmen inngår allerede i Wells skår. YEARS er en forenkling ettersom

	n	Effektivitet		Feil-rate	
		Fast grense	Aldersjustert	Fast grense	Aldersjustert
Douma 2012 (14)	1672	42 % (40-45)	51 % (48-53)	0,7 % (0,2-1,6)	0,8 % (0,3-1,7)
Schouten 2012 (16)	647	42 % (38-46)	48 % (44-52)	0,3 % (0,04-1,1)	0,5 % (0,01-1,3)

Tabell 1. Effektivitet og feilrate ved diagnostikk av mistenkt DVT ved bruk av fast og aldersjustert D-dimer beslutningsgrense. n= antall pasienter med ikke-høy pre-test skår. 95 % konfidensintervall i parentes.

det er færre kliniske kriterier å vurdere, og fordi vurderingen av kliniske kriterier og D-dimer gjøres i ett trinn. I praksis utføres nok også ofte Wells algoritmen i ett trinn fordi D-dimer bestilles før klinisk skåring er utført. Vi vet fra både litteratur og egen erfaring at Wells algoritmen i mange tilfeller ikke følges (29). Det er mulig at YEARS algoritmen vil vise seg å være lettere å etterleve i klinisk praksis.

Metodeforskjellers betydning for beslutningsgrenser

Som angitt ovenfor må beslutningsgrenser vurderes i kliniske studier for hver enkelt D-dimer metode ettersom det foreligger betydelige metodeforskjeller. Ved en slik vurdering anbefales i henhold til CLSI retningslinjer at sensitivitet er $\geq 97\%$ (nedre 95 % konfidensintervall skal være $\geq 90\%$) og negativ prediktiv verdi $\geq 98\%$ (nedre 95 % konfidensintervall skal være $\geq 95\%$) (30). Det er ikke angitt noe krav til spesifisitet. I metaanalysen av aldersjusterte beslutningsgrenser for LE har flertallet av pasientene fått D-dimer analysert med Vidas. Det er imidlertid flere hundre pasienter

som har fått D-dimer målt på Innovance (Siemens), STA-Liatest (Stago) og et noe mindre antall med Tinaquant (Roche). De nevnte studiene på DVT er gjort med Vidas, Tinaquant og STA-Liatest (14, 16). Nylig kom det en retrospektiv studie på 1649 pasienter med mistenkt DVT eller LE hvor man evaluerte HemosIL D-dimer HS metoden (Instrumentation Laboratory) med aldersjusterte beslutningsgrenser (31). Studien har imidlertid flere svakheter; blant annet ble Wells skår utført retrospektivt på mange av pasientene og CT ble ikke utført på halvparten av pasientene med mistenkt LE og økt D-dimer. I denne studien fant man en økning i effektivitet på ca. 11 % med aldersjusterte beslutningsgrenser og feilraten var identisk for fast beslutningsgrense og aldersjusterte beslutningsgrenser. Det kan tenkes at ulike målemetoder har ulik sensitivitet for ulik størrelse av D-dimer fragmenter, spesielt synes det sannsynlig når man sammenlikner en ELISA/ELFA metode med en latexagglutineringsmetode. D-dimer fragmenter kan sannsynligvis forekomme i forskjellig størrelse ved ulike tilstander og det er naturlig å anta at dette også kan gjelde når man



Foto: Henrik Alfthan.



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

sammenlikner D-dimer fragmenter i pasienter med og uten DVT/LE. I en studie på pasienter med mistenkt LE der man sammenliknet D-dimer resultater målt med Vidas og STA-Liatest fant man en tendens til økende forskjell mellom Vidas og STA-Liatest med økende pasientalder (figur 2) (32). Teoretisk kan man derfor tenke seg at aldersjusterte beslutningsgrenser fungerer bedre for Vidas enn for STA-Liatest.

Fordeler og ulemper ved aldersjusterte beslutningsgrenser ved LE og DVT

Når man skal vurdere endring av beslutningsgrensen må potensielle gevinstene avvies mot risiko for å overse VTE. YEARS algoritmen for utredning av LE virker svært interessant, men bør undersøkes i flere studier. Vi forventer at aldersjusterte beslutningsgrenser vil gjøre at færre pasienter må videre til billeddiagnostiske undersøkelser. CT med intravenøs kontrast ved mistanke om LE innebefatter stråleeksponering, risiko for kontrastnephropati og andre reaksjoner på administrasjon av kontrastvæske, deriblant allergiske reaksjoner som i sjeldne tilfeller kan være alvorlige. Økningen i effektivitet ved aldersjusterte beslutningsgrenser er størst for eldre pasienter, disse pasientene har også størst risiko for å utvikle kontrastnephropati og for mange pasienter i gruppen vil CT med kontrast være kontraindisert grunnet redusert nyrefunksjon (26). Færre billeddiagnostiske undersøkelser kan også føre til mer effektive pasientforløp som er et gode både for pasient og for helsevesenet. For sykehusene vil færre billeddiagnostiske undersøkelser føre til en ressursbesparelse. Dette må balanseres opp mot en mulig lett økt feilrate. Som vist over forventes en eventuell økning å være beskjeden. Vi legger særlig vekt på den prospektive studien for LE (ADJUST-PE) utført på 19 sykehus i Belgia, Nederland, Frankrike og Sveits med totalt 2898 pasienter med ikke-høy sannsynlighet for LE. Studien indikerer at man på pasienter med D-dimer resultat mellom 0,50 mg/L FEU og aldersjustert beslutningsgrense må utføre billeddiagnostiske undersøkelser på 331 pasienter for å påvise en pasient med LE. Aldersjustert beslutningsgrense ved utredning av LE anbefales av American college of physicians og Dansk Cardiologisk Selskap (33, 34). På bakgrunn av dette synes det fornuftig å innføre aldersjusterte beslutningsgrenser for LE på sykehus som bruker D-dimer metoder som har blitt brukt i studiene på aldersjusterte beslutningsgrenser.

Ved mistanke om LE vil som regel pasienten bli

innlagt og det vil i mange tilfeller bli utført CT unsett grunnet mistanke om andre sykdommer i thorax. Feilaktig eksklusjon av DVT kan tenkes å innebære en større risiko fordi pasienter der DVT er utelukket ikke følges opp like tett som pasienter som har fått LE utelukket. Mistanke om DVT kan i de fleste tilfeller avklares med en UL undersøkelse som i motsetning til LE ikke innebefatter bruk av kontrastvæske. Gevinstene ved innføring av aldersjusterte grenser for DVT er derfor først og fremst ressursbesparelser og enklere pasientforløp. Dessuten er det enklere å praktisere tilsvarende beslutningsgrense for LE og DVT. Det er foreløpig kun publisert retrospektive studier for aldersjusterte beslutningsgrenser for DVT. Disse viser at negativ prediktiv verdi er tilfredsstillende i henhold til kriteriene fra CLSI. For populasjonen med D-dimer resultat mellom 0,50 mg/L FEU og aldersjustert grense kan det imidlertid se ut som at antall nødvendige billeddiagnostiske tester for å utelukke 1 VTE er lavere for DVT enn LE (henholdsvis 66 og 331). Rasjonale for å innføre aldersjusterte beslutningsgrenser for DVT er derfor ikke like sterkt som for LE. En prospektiv intervensionsstudie er underveis (ADJUST-DVT, clinicaltrials.gov NCT02384135) og mange vil nok foretrekke å avvente publisering av denne.

Vi er ikke kjent med at det er gjort studier av noen betydelig størrelse på aldersjusterte beslutningsgrenser med PNA instrumenter. I tillegg er de aller fleste av studiene beskrevet over gjort på pasienter i akuttmottag på sykehus der prevalensen av VTE sannsynligvis er høyere enn i primærhelsetjenesten. I våre sykehus anbefaler vi derfor at man foreløpig forholder seg til en fast beslutningsgrense ved bruk av PNA instrumenter.

Oppsummering

Til tross for noen analytiske begrensninger er D-dimer en svært nyttig analyse ved utredning av pasienter med spørsmål om VTE. Endring til aldersjusterte beslutningsgrenser ved utredning av mistenkt LE forventes å øke nytteverdien. Feltet er under stadig utvikling og spesielt YEARS algoritmen for LE virker som et interessant alternativ til Wells/Geneva skår ved LE. For DVT pågår det for tiden en prospektiv intervensionsstudie på effekten av aldersjusterte beslutningsgrenser. Vi vil også benytte anledningen til å øke oppmerksomheten rundt korrekt rapportering av enheten for D-dimer og foreslår at laboratorier som ikke allerede gjør det begynner å angi FEU/DDU i sine svarrapporter.

Referanser

1. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113:2878-87.
2. Dempfle CE. Validation, calibration, and specificity of quantitative D-dimer assays. *Semin Vasc Med* 2005;5:315-20.
3. Longstaff C, Adcock D, Olson JD, Jennings I, Kitchen S, Mutch N, et al. Harmonisation of D-dimer - A call for action. *Thromb Res* 2016;137:219-20.
4. Oude Elferink RF, Loot AE, Van De Klashorst CG, Hulsebos-Huygen M, Piersma-Wichers M, Oudega R. Clinical evaluation of eight different D-dimer tests for the exclusion of deep venous thrombosis in primary care patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2015;75:230-8.
5. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem* 2011;57:1256-62.
6. Lippi G, Tripodi A, Simundic AM, Favaloro EJ. International survey on D-dimer test reporting: a call for standardization. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:287-93.
7. Lippi G, Cervellin G, Casagranda I, Morelli B, Testa S, Tripodi A. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:621-8.
8. Dempfle CE. D-dimer assays: the current status and new assay technologies. *Thromb Res* 2006;118:569-71.
9. van Es N, Kraaijpoel N, Klok FA, Huisman MV, Den Exter PL, Mos IC, et al. The original and simplified Wells rules and age-adjusted D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2017;15:678-84.
10. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
11. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92-7.
12. Kline JA. Diagnosis and exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2017.
13. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2013;346:f2492.
14. Douma RA, Tan M, Schutgens RE, Bates SM, Perrier A, Legnani C, et al. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica* 2012;97:1507-13.
15. van Es N, van der Hulle T, van Es J, den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ, et al. Wells Rule and d-Dimer testing to rule out pulmonary embolism: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016.
16. Schouten HJ, Koek HL, Oudega R, Geersing GJ, Janssen KJ, van Delden JJ, et al. Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *Br Med J* 2012;344:e2985.
17. Hedengran KK, Andersen MR, Stender S, Szecsi PB. Large D-Dimer fluctuation in normal pregnancy: a longitudinal cohort study of 4,117 samples from 714 healthy danish women. *Obstet Gynecol Int* 2016;2016:3561675.
18. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69, 69a-69k.
19. Rodger MA, Scarvelis D, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, et al. Long-term risk of venous thrombosis after stopping anticoagulants for a first unprovoked event: A multi-national cohort. *Thromb Research* 2016;143:152-8.

20. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010;121:1630-6.
21. Mazzolai L, Aboyans V, Agnoletti G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2017.
22. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *Br Med J open*. 2016;6:e011190.
23. Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasugi K, et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J* 2016;14:42.
24. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on T, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemostas* 2001;86:1327-30.
25. Asha SE, Miers JW. A systematic review and meta-analysis of D-dimer as a rule-out test for suspected acute aortic dissection. *Ann Emerg Med* 2015;66:368-78.
26. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *J Am Med Assoc* 2014;311:1117-24.
27. Pernod G, Maignan M, Marlu R. Questioning the use of an age-adjusted D-dimer threshold to exclude venous thromboembolism: analysis of individual patient data from two diagnostic studies: comment. *J Thromb Haemost* 2016.
28. Takach Lapner S, Julian JA, Linkins LA, Bates SM, Kearon C. Questioning the use of an age-adjusted D-dimer threshold to exclude venous thromboembolism: analysis of individual patient data from two diagnostic studies. *J Thromb Haemostas* 2016;14:1953-9.
29. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenken LFM, van Bemmel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-97.
30. Olson JD. CLSI guideline H59-A: Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease, 1st Edition. *Clin Lab Stand Inst* 2011.
31. Jaconelli T, Eragat M, Crane S. Can an age-adjusted D-dimer level be adopted in managing venous thromboembolism in the emergency department? A retrospective cohort study. *Eur J Emerg Med* 2017.
32. Barro C, Bosson JL, Satger B, Polack B, Pernod G. Discordant D-dimer results of two rapid quantitative automated assays are related to age. *J Thromb Haemostas* 2008;6:1970-1.
33. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD, et al. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the clinical guidelines committee of the american college of physicians. *Ann Intern Med* 2015;163:701-11.
34. Dansk Cardiologisk selskap afT. Lungeemboli og dyb venetrombose. Nettside: http://nbvcardiodk/lungeemboli_Tilgjengelig_301017.

No. **1**

**CHEMILUMINESCENCE
IMMUNOASSAY
IN CHINA**

127 Countries 8000 Units Globally



**FDA
510(k)
Cleared**

MAGLUMI™ 2000

- Throughput: Maximum **180** tests/hour
- On board capability: **144** samples
- Reagent position: **15**
- Sample and reagent continuous loading
- Random access or batch mode, STAT
- Refrigerated reagent area

Thyroid	Tumor Markers	Cardiac	TORCH	Infectious Disease	Autoimmune	
TSH(3rd Generation) T ₄ T ₃ FT ₄ FT ₃ Tg(Thyroglobulin) TGA(Anti-Tg) TRAb TMA Anti-TPO Rev T ₅ Intact PTH	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 β ₂ -MG HCG/β-HCG Calcitonin Tg(Thyroglobulin) Proinsulin *H.pylori IgA *H.pylori IgM *proGRP *AFP-L3 *HE4 *PIVKA-II *HER-2	CK-MB Troponin I Myoglobin NT-proBNP Aldosterone Angiotensin I Angiotensin II D-Dimer LP-PLA2 hs-cTnI hs-CRP Direct Renin *H-FABP *BNP	Toxo IgG Toxo IgM Rubella IgG Rubella IgM CMV IgG CMV IgM HSV-1/2 IgG HSV-2 IgG HSV-1/2 IgM *HSV-2 IgM *HSV-1 IgG *HSV-1 IgM	Toxoplasma EBV Hepatic Fibrosis HA PIIOP N-P C IV Laminin Cholyglycine	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 H.pylori IgG *H.pylori IgA *H.pylori IgM *Anti-HBc IgM	TGA (Anti-Tg) TRAb TMA Anti-TPO ICA IAA (Anti Insulin) GAD 65 Anti-IA2 *Anti-CCP *Anti-dsDNA *ANA *ENA *Anti-Sm *Anti-Ribosomal-P *Anti-Scl-70 *Anti-CENP-B *Anti-Jo-1 *Anti-M2 *Anti-Histone *Anti-RNP *Anti-SSB *Anti-SSA
Fertility			EBV			
FSH LH HCG/β-HCG PRL Estradiol free Estradiol Progesterone Testosterone free Testosterone DHEA-S 17-OH Progesterone AMH *SHBG *Androstenedione *PLGF *sFLT-1			EBV EA IgG EBV EA IgA EBV VCA IgG EBV VCA IgA EBV NA IgG *EBV NA IgA			
Drug Monitoring	Anemia	Immunoglobulin	Kidney Function	Prenatal Screening	Others	
CSA (Cyclosporine A) FK 506 (Tacrolimus) Digoxin	Vitamin B ₁₂ Ferritin Folate (FA)	IgM IgA IgE IgG	β ₂ -MG Albumin	cAFP free β-HCG PAPP-A HCG/β-HCG free Estriol	GH(hGH) IGF-I Cortisol ACTH *IGFBP-3	
		Inflammation Monitoring	Bone Metabolism	Glyco Metabolism		
		hs-CRP PCT(Procalcitonin) *IL- 6	Intact PTH Calcitonin Osteocalcin 25-OH Vitamin D *β-CTX *PINP	C-Peptide Insulin ICA IAA(Anti Insulin) Proinsulin GAD 65 IA-2		
					In Blue Special Assay *Available Soon	

Måling av kalprotektin i feces

Trine Lauritzen¹ og Vendel A. Kristensen²

¹Avdeling for laboratoriemedisin, Vestre Viken HF

²Gastromedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus

trine.lauritzen@vestreviken.no



Kalprotektin – en nyttig biomarkør

Kalprotektin er et protein som finnes i høye koncentrasjoner spesielt i nøytrofile granulocytter. Det er kalsium- og sinkbindende, og virker hemmende på bakterier og sopp. Kalprotektinet skiller ut i feces ved inflamasjon i mage-tarmkanalen. Proteinets resistens mot proteaser sikrer stabile prøvebetinger (1). Det er stabilt i romtemperatur i minst tre døgn (2, 3), og kalprotektinnivået i en spotprøve er vist å være representativ for hele fecesprøven (4).

Proteinet ble første gang beskrevet av Magne Fagerhol og medarbeidere i 1980 (5). I 1994 ble det første kommersielle assay lansert, Nycomed ELISA (6). Det ble først forsøkt markedsført som en test for kolorektalkreft, men fikk dårlig rykte på grunn av for lav spesifisitet til dette formålet (7). De siste årene har interessen imidlertid vært økende. Antall publikasjoner ved søk på «fecal Calprotectin» (FC) i Pubmed er tidoblet de siste ti årene, og tendensen for 2017 er fortsatt økende. I Equalis kvalitetssikringsprogram om kalprotektin (291) var det i 2011 23 innsendte resultater, mens det i 2017 har kommet opp i over 60. Det kommer også stadig flere metoder/leverandører på markedet.

Årsaken til dette er at FC har blitt en nyttig biomarkør for inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Ved aktiv IBD er FC betydelig forhøyet, mens funksjonelle mage-tarmplager ikke gir en slik økning. Måling av FC har i dag altså to hovedfunksjoner. For det første er analysen nyttig for å skille mellom funksjonell og

organisk årsak til gastrointestinale plager hos pasienter som henvises til koloskopi. Hovedformålet med dette er å unngå koloskopi for de som har lave verdier og antatt ikke -inflammatorisk årsak til plagene. Studier har vist at screening med FC før koloskopi hos unge pasienter uten alarmsymptomer kan redusere behovet for koloskopi med 50-67 % (8). Dette sparar sykehusene for store utgifter, og pasientene for invasiv undersøkelse med potensiell komplikasjonsfare. For det andre brukes måling av FC i oppfølging av sykdomsaktivitet hos pasienter med kjent IBD. Disse pasientene har ofte funksjonelle plager i tillegg til sin IBD, og det kan være vanskelig for både lege og pasient å skille mellom aktiv inflamasjon i tarm og funksjonelle plager.

Ved valg av kalprotektinmetode til laboratoriet er det flere aspekter man må ta hensyn til:

Prøvetaking og opparbeiding- pasient eller laboratorium?

Tradisjonelt har veiling av feces vært «gullstandard» i ekstraksjonen. Etter hvert har det blitt vanlig med volumbaserte metoder, for eksempel «Roche-rør»,



Figur 1. Eksempel på prøverør til egenekstraksjonen av feces

som har vist god korrelasjon med veiing (9). De senere årene har det blitt utviklet flere varianter av rør med prøvepinne og buffer, se Figur 1. Pasienten kan da gjøre selve ekstraksjonen slik at laboratoriet slipper denne jobben. Det har nok vært en viss motstand mot selve ekstraksjonsjobben hos en del laboratorieansatte. Ved vårt laboratorium opplever vi at de som gjør dette ofte, har godt avtrekk og gode rutiner, synes denne jobben er helt grei. Imidlertid vil nok de fleste foretrekke, hvis de kan velge, å få et ferdig ekstrakt fra pasienten. Erfaring fra vårt laboratorium viser at det fungerer veldig bra hos pasienter som har kronisk tarmsykdom og har blitt vant til prøvetakingen. Men selv ved optimal opplæring vil likevel rundt 7 % misforstå prosedyren når de skal gjøre det for første gang. Vanlige feil er å tilsette for mye feces i røret, eller å helle ut bufferen (10). Dette vil nok kunne være forskjellig fra rørtypen til rørtypen, avhengig av hvor godt de er sikret mot slike feil.

Hurtigtest?

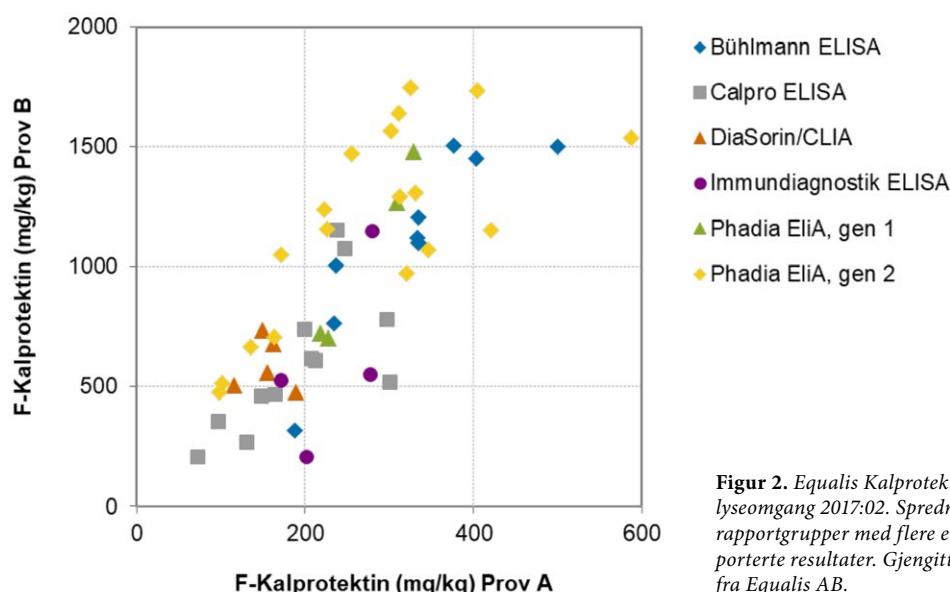
På markedet finnes det nå flere hurtigtester som er ment å skulle brukes av helsepersonell, i tillegg til de som har kommet for hjemmebruk. Hurtigtestene har gjerne litt grovere skala og litt andre grenser for normalt/patologisk, men i mange tilfeller kan det være tilstrekkelig for å få et inntrykk av inflammatorisk aktivitet. Analysene er som regel raske å utføre,

med tilfredsstillende kvalitet. Dette kan være et fint alternativ til mer tradisjonelle ELISA (eller lignende) metoder om man ikke har så mange prøver. Hvis stort prøvevolum vil det lønne seg å benytte større, mer automatiserte instrumenter. Hurtigtestene krever mye manuelt arbeid og er dyrere per test enn de automatiserte metodene.

Nivå/cutoff

Det er foreløpig ingen felles standard for måling av kalprotektin i feces, dermed blir det også noe variasjon i nivå, og følgelig ulik cut-off for normalt/patologisk. Ved å se på Equalis kvalitetssikringsprogram for kalprotektin (291) finner man til dels store forskjeller i målt nivå mellom forskjellige assays/metoder og variasjon innen hver metode, se Figur 2 og Tabell 1 og 2.

Kliniske studier har vist at man trenger forskjellige cut-off-verdier for diagnose/sykdomsaktivitet avhengig av hvilken metode man bruker. I en norsk studie (11) sammenlignet man to av de vanligste assays brukt i Skandinavia (Calpro ELISA og Bühlmann ELISA) hos 62 pasienter med kjent IBD, som fikk utført koloskopi. Man brukte Mayo score for definisjon av sykdomsaktivitet. Ved Mayoscore ≤ 1 som definisjon på slimhinnnetilhelning fant man en cut-off på 110 ug/g og 259 ug/g for henholdsvis Calpro og Buhlman. Disse forskjellene bør laboratoriene



Figur 2. Equalis Kalprotektin (291), analyseomgang 2017:02. Spredningsplott for rapportgrupper med flere enn tre innrapporterte resultater. Gjengitt med tillatelse fra Equalis AB.

Leverantör (Antal)	Prov A (resultatintervall, mg/kg)	Prov B (resultatintervall, mg/kg)
BÜHLMANN ELISA (11)	650 - 1272	1410 - 3307
CALPRO ELISA (11)	186 - 530	460 - 1590
DiaSorin/CLIA (5)	359 - 584	1280 - 1510
Immundiagnostik ELISA (4)	333 - 931	1262 - > 2100
Phadia/ELiA, gen 1 (7)	304 - 755	920 - 1983
Phadia/ELiA, gen 2 (11)	401 - 1136	1208 - 3376

Tabell 1. Equalis Kalprotektin (291), analyseomgang 2016:04. Resultatintervall for rapportgrupper med flere enn tre innrapporterte resultater. Gjengitt med tillatelse fra Equalis AB.

Analysomgång	Komponent (enhet)	Rapportgrupp	Antal	Medelvärde	SD	CV%
2016:04/A	F-Kalprotektin (mg/kg)	Samtliga resultat	56	589	275	46,6
		BÜHLMANN ELISA	11	902	160	17,8
		CALPRO ELISA	11	399	89,95	22,5
		DiaSorin/CLIA	5	428	91,48	21,4
		Immundiagnostik ELISA	4	583	294	50,5
		Phada EliaA, gen 1	7	497	196	39,6
		Phada EliaA, gen 2	11	717	297	41,4
2016:04/B	F-Kalprotektin (mg/kg)	Samtliga resultat	53	1599	730	45,6
		BÜHLMANN ELISA	10	2259	781	34,6
		CALPRO ELISA	11	1097	360	32,8
		DiaSorin/CLIA	5	1377	129	9,4
		Phada EliaA, gen 1	7	1551	474	30,6
		Phada EliaA, gen 2	11	2229	715	32,1

Tabell 2. Equalis Kalprotektin (291), analyseomgang 2016:04. Middelverdi, SD og CV% for rapportgrupper med flere enn tre deltakere. Gjengitt med tillatelse fra Equalis AB.

forsikre seg om at klinikerne er kjent med når man velger metode. De må få informasjon om hvilken metode som er i bruk, slik at de kan vurdere laboratoriesvarene i forhold til litteratur/retningslinjer som er i bruk.

Variasjonen i nivå både mellom metoder- og innen hver metode kan ha flere årsaker. En av utfordringene med denne analysen er variasjonen man kan ha i selve prøvematerialet. I prøver som er lite homogene, vil konsentrasjonen av kalprotektin kunne variere avhengig av hvor man henter materialet fra. Dette vil også gjelde for de eksterne kontrollene som girne

består av ikke-opparbeidet feces. I tillegg må man, som ved andre immunoassays, forvente en viss lot til lot variasjon. Assayene på markedet varierer fra kun rekombinante, monoklonale antistoffer, til kun polyklonale, native. De fleste har en kombinasjon av monoklonale og polyklonale antistoffer. Disse forskjellene forklarer mye av variasjonen i nivå.

Antigenexcess

Pasienter med høy sykdomsaktivitet kan ha svært høye nivåer av kalprotektin i feces. Det er ikke avgjørende for klinikernes behandling å få vite eksakt

verdi, men de må få vite at det er høyt nivå. I kalprotektin (291) analyseomgang 2014:04 fra Equalis ble det distribuert en prøve med høyt nivå av kalprotektin. Det var tre enkeltlaboratorier som rapporterte inn 0 mg/kg på denne prøven. De tre laboratoriene var i tre forskjellige metodegrupper. De ble av Equalis oppfordret til å se på sine rutiner. Det har ikke vært sendt ut en like høy prøve siden, men det har vært et par med konsentrasjoner rundt 2000 mg/kg (analyseomgang 2016:04 og 2017:01), og det har ikke vært avdekket noen problemer med antigenexcess på disse.

Vei videre

Kalprotektin har etablert seg som en god markør for IBD, og har blitt mer tilgjengelig for laboratorier med flere assays å velge mellom og prøverør som gjør prosessen enklere og raskere. De siste månedene er det også i ferd med å etableres gode metoder for hjemmemåling av kalprotektin, med app-løsning og oppkoppling mot behandler. Minst to av leverandørene tilbyr dette, og uttestingen har vært en suksess. Dette kommer nok til å øke i omfang, og vil trolig være en fordel både for pasient og lege, så lenge kvaliteten er ivaretatt. Hjemmemåling er jo først og fremst egnet for pasienter med kronisk tarmsykdom, så det vil fortsatt være stort behov for analyse av kalprotektin i laboratoriene i mange år fremover.



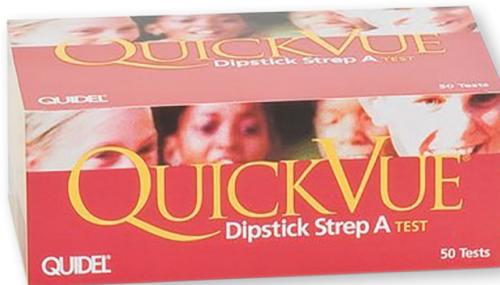
Foto: Henrik Alfthan.

Referanser

1. Digestionsorganenes sjukdomar. In: Nilsson-Ehle P, Söderlund MB, Theodorsson E, editors. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin: Studentlitteratur; 2012. p. 443-95.
2. Tøn H, Brandsnes Dale S, Holtlund J, Skuibina E, Schjønsby H, et al. Improved assay for fecal calprotectin. *Clin Chim Acta* 2000;292:41-54.
3. Lasson A, Stotzer PO, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015;9:26-32.
4. Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:793-8.
5. Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. Release and quantification of a leucocyte derived protein (L1). *Scand J Haematol.* 1980;24:393-8.
6. CalproAS. <https://calpro.no/company/history>
7. Jahnsen J, Røseth AG, Aadland E. Måling av kalprotektin i feces. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009;129:743-5.
8. Mindemark M. The Use of laboratory analyses in Sweden -Quality and cost-effectiveness in test utilization: Uppsala University, Sweden; 2010.
9. Kristensen V, Lauritzen T, Jelsness-Jørgensen LP, Moum B. Validation of a new extraction device for measuring faecal calprotectin in inflammatory bowel disease, and comparison to established extraction methods. *Scand J Clin Lab Invest* 2015;75:355-61.
10. Kristensen V, Lauritzen T, Jelsness-Jørgensen LP, Frigstad SO, Corwin C, Moum B. Patient-performed extraction of faecal calprotectin. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1357-63.
11. Kristensen V KP, Cvancarova M, Røseth A, Skar V, Moum B. Prediction of endoscopic disease activity in ulcerative colitis by two different assays for fecal calprotectin. *J Crohns Colitis* 2015;9:164-9.

Summary of an evaluation organised by SKUP

Elisabet Eriksson Boija and Grete Monsen, on behalf of SKUP
grete.monsen@noklus.no



QuickVue Dipstick Strep A Test

Background

QuickVue Dipstick Strep A Test is a rapid test for detection of *Streptococcus pyogenes* group A (Strep A) in patient throat samples. The test is produced by Quidel Corporation, which also requested the evaluation.

QuickVue Dipstick Strep A Test has been evaluated previously by SKUP (2003), but only with Strep A reference strains in a clinical microbiology laboratory. The present evaluation also includes genuine throat swab samples from primary health care centres.

The aim of the evaluation

The aim of the evaluation was to determine the analytical quality and user-friendliness of QuickVue Dipstick Strep A Test.

Materials and methods

The evaluation was carried out in a clinical microbiology laboratory and by intended users at seven primary health care centres. The results were assessed according to pre-set quality goals.

In the clinical microbiology laboratory, two types of evaluations were performed:

1. The throat swab samples from patients from the seven primary health care centres were analysed with the comparison method (culturing).
2. Dilution series of a Strep A reference strain, five Strep A patient strains, one Strep C strain, one Strep G strain were analysed with QuickVue Dipstick Strep A test. Inter-person reading agreement was examined by comparing the results from two evaluators reading all samples double-blinded. Robustness of the test result was also investigated by re-reading the results from the least and the most diluted samples of each strain five minutes after recommended reading time. As an additional experiment, the throat swab samples were analysed with real-time polymerase chain reaction (real-time PCR).

In the seven primary health care centres, two throat swabs were taken from all consenting patients with symptoms of bacterial throat infection ($n = 322$); one swab for direct measurement with QuickVue Dipstick Strep A Test, and the other to be sent to the clinical microbiology laboratory for culturing.

Number of true positive results	Number of false negative results	Diagnostic sensitivity
107	9	92%
Number of true negative results	Number of false positive results	Diagnostic specificity
164	27	86%

The analytical quality goals set in the evaluation was a diagnostic sensitivity >80% and a diagnostic specificity >95%, as well as no interference with Strep C and G, and a fraction of technical errors (failed measurements) ≤2%. The quality goal for user-friendliness was a total rating of “satisfactory”, assessed using a questionnaire with three given ratings; satisfactory, intermediate and unsatisfactory. The prevalence and positive and negative predictive values were also calculated.

Results

Using the results from culturing as comparison method, the diagnostic sensitivity of QuickVue Dipstick Strep A Test was 92% and the diagnostic specificity was 86%.

No interference with Strep C and G in the diluted reference strain samples in the clinical microbiology laboratory was detected, and no technical errors were reported. The user-friendliness was rated as satisfactory.

Other variables estimated were: prevalence of Strep A among the patients (38%), positive predictive value (80%), negative predictive value (95%), equivalence point (in the range $1,5 \times 10^4$ – $1,5 \times 10^5$ cfu/mL), inter-person reading agreement (complete agreement), and robustness of the test results (unchanged after five minutes late reading). The results from real-time PCR displayed more positive results than the comparison method (culturing).

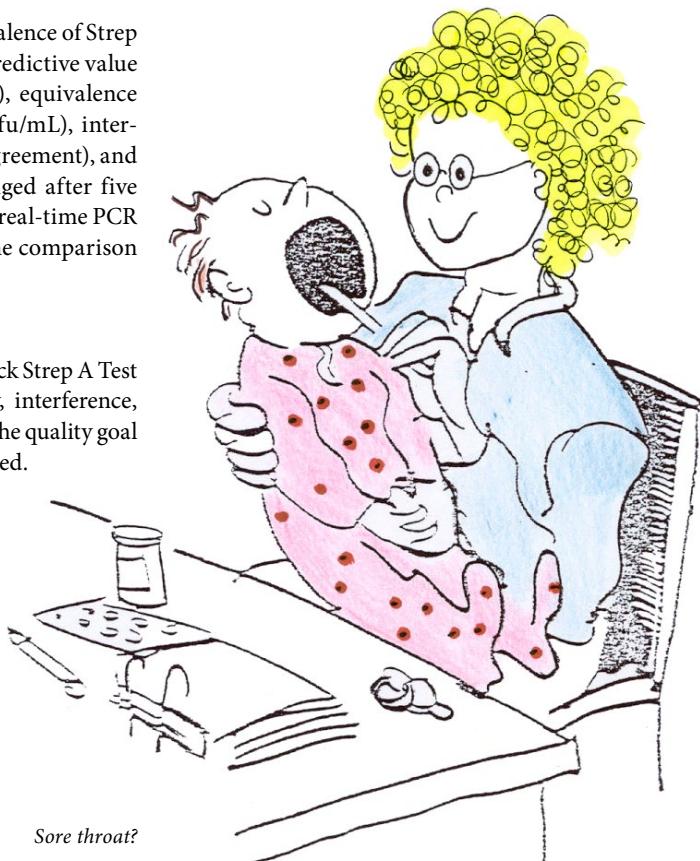
Conclusion

The quality goal set for QuickVue Dipstick Strep A Test was fulfilled for diagnostic sensitivity, interference, user-friendliness and technical errors. The quality goal for diagnostic specificity was not fulfilled.

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

Additional information from SKUP

The evaluation of QuickVue Dipstick Strep A test was the first SKUP evaluation of Strep A also including throat swab samples from primary health care centres. In 2017, SKUP made further changes to the Strep A evaluation model by omitting the more technical part with analysis of Strep A reference strains in the clinical microbiology laboratory. From now on, the complete evaluation will be performed using only throat swab samples from patients in primary health care centres. This winter, SKUP runs a “Strep A campaign” inviting companies producing or selling Strep A tests to contact SKUP for more information and possibly for a proposal of an evaluation. Information is also found at www.skup.nu.



Den vandrande vetenskapsmannen: Om betydelsen av att gå vilse

Per Simonsson

Siemens Healthineers

per.simonsson@siemens-healthineers.com



Ibland kan det vara bra att vandra vilse. Ibland kan det vara rätt att vandra fel. Eller i vart fall gå på nya stigar. Och nya stigar kommer man sällan till om man inte avviker från de gamla.

Det har jag gjort. Jag har varit på två kardiologiska möten – det svenska, i Malmös glassigaste nybygge, och det danska, i en majgrön bokskog på Fyn. Då kan man gå vilse.

Där gick jag inkognito. Inte ett känt ansikte syntes till, förutom någon gammal kurskamrat och en koagulationist eller två. Men de räknas inte, de är inte kardiologer, med alla sina koagulationsanalyser så är de ju nästan kliniska kemister. Så jag gick mellan postrar och salar, med ljus vårkostym, representativt klädd. De log artigt mot mig, sneglandes på min namnskyld. Säkert trodde de, inte minst utifrån min aktningsvärd ålder och prydliga slips, att jag var någon inbjuden föreläsare. Kanske en pacemakerguru med nya snitsiga prylar eller en mästare i inotropa injektioner.

För så gå inte kardiologer klädde, inte i slips. Inte i vårkostym, trots att *bøgeskoven* skimrar i skiraste grönt och Carl Nielsen skulle kunna spela sin *Fynsk foraar*. Klädseln bestod snarare av bekväma sportkläder, inte helt billiga, och inte utan en och annan välkänd logga. En klädsel som passar kardiologers atletiska självsäkerhet, dessa män som ser ut att komma direkt från ett maratonlopp, dessa kvinnor som ser ut att bo på ett gym.

Det är intressant men ganska påfrestande att sitta på en kongress där man innehåller kunskaper motsvarande en underläkares. Det är ju rätt svårt att kasta sig in i diskussionen. För när skall en talträngd vandrar ta till orda? Till sist kan jag inte hålla tyst och jag dristar mig till att vinka efter mikrofonen. Det

är efter en presentation av ett fall med hjärtfibros.

"Har ni möjligen inte funderat på att utvärdera biokemiska fibromarkörer".

Föreläsaren tittar undrande på mig. Hon ber mig upprepa frågan. Kanske är det dess biokemiska komplexitet som är svår att förstå, eller så är detta ännu ett tillfälle då danskarna visar sin oförmåga att förstå skånska. Jag vill tro det senare och upprepar långsamt och tydeligt. Svaret jag får blir kort:

"Nej".

Jag lämnar ifrån mig mikrofonen inför denna uppvisning i brist på biokemiskt intresse.

Hon har nog rätt. Varför intressera sig för några siffrorvärdet, som man får efter väntetid, när man omedelbart kan visualisera ett pumpande hjärta, i färg. Kemin har det svårt i konkurrensen med bild-diagnostikens färgglada föreställningar, dessa multidimensionella metoder – struktur och funktion i ett – ett musklick bort. Att kunna se sin patient inifrån och nästan kunna höra det fibrotiska partiets trötta suck. Att kunna se livs levande, i färg, som om det rör sig om ett dataspel.

Det blir en hel session om myokarditer. Det är lärorikt för mig som aldrig förr ägnat mer än fem minuter i taget åt denna differentialdiagnos. Rådet till oss i auditoriet är handfast och enkelt: Satsa allt du har, varenda drog, varenda apparat och pryl. Kör livsuppehållande terapi, intra- och extrakorporala pumpar. Överlever patienten akutskedet så är prognoserna god. Här snubblar presentatören händelsevis vid troponinerna och jag hoppar till i igenkännandets glädje. Jo, troponiner kan var förhöjda vid myokardit, men de är absolut inte att lita på.

Det var ju tråkigt att höra.

Men B-Eosinofilerna, denna förgätna analys, får sin efterlängtade, om än korta, stund i rampljuset. Glöm inte de eosinofila cellerna, bästa kollegor, det kan vara en eosinofil myokardit, ovanlig, men helt

klart intressant. Jag känner mig plötsligt lite stolt över att vara laboratorieläkare. Kanske borde vi rutinmässigt göra differentialräkningar vid alla hjärtsjukdomar? Däremot är virusserologi bortkastade pengar. Jag är glad att alla entusiastiska virologer håller sig på något annat värmöte än kardiologernas.

Jag lystrar förtvivlat efter ord som apoB eller triglycerid – fastande eller ej – men möts av tytsnad. Ge mig troponin och natriuretisk peptid, med en gnutta copeptin mittemellan. Och glöm inte laktat vid bristande cirkulation! Ge mig mina hemtrakters spis, med husets vin! Men icke, blott en nädranson blir mig tilldelad, blott en session som lovordar de nya och ännu sensitivare troponinerna. Så skall det låta i kemistens öron: Fram för högkänsliga metoder!

Men det var en kort tid av lycka. I stället satt jag dagarna igenom med arytmier och kardiogen chock, med kardiomyopati och olika snillrika apparater man opererar in i opålitliga hjärtan. Jag fick lära mig att inopererade hjärtstartare är bra att ha, i vart fall så länge de fungerar. Jag undrade om kardiologerna också kräver 99 % upptid i sina kravspecifikationer. Och i så fall, vad gör man med den där överblivna procenten om retleddningssystemet plötsligt går amok? Tankarna vandrar ofta fritt hos en flanör som gått långt ut i okända marker, bortom våra metoders ackrediterade mätintervall.

Det blir workshop om aftonen, med patientfall och omröstning via SMS om utredning och terapi. Lyckligtvis kan jag skylla på att jag saknar danskt telefonabonnemang och därför inte behöver avslöja mina kompetensluckor. Men, det erkänner jag med viss stolthet, ett liv inom laboratoriemedicinen har givit mig en viss allmänbildning. Helt ute i det blå är jag inte. Kanske skulle jag kunna konkurrera med en nyrekryterad underläkare, typ. Kanske skulle jag kunna göra ett karriärbyte och ta ett nattpass på hjärtintensiven. En sekundkort förfimmelse av högmod ersätts lyckligtvis raskt av en erfaren mans försvar för patientsäkerheten.

Diskussionen fortsätter i god fart medan kvällen blir sen. Det verkar inte beröra kardiologerna. De är vana vid nattjour. Själv får jag lära mig att patienter kan delas upp i kalla och varma, och torra och våta. För den diagnostiken behövs det inte kostnadsdrivande laboratorieanalyser. En skarp blick och en högkänslig hand verkar fortfarande vara viktiga analysinstrument, precis som på den tiden då kardiologer bar fluga. Först när den tredje patienten har avlidit i

kardiogen chock ger också kollegorna upp och sprider sig i kongressanläggningen.

Då slår det mig: Deras frågor är inte våra, och våra inte deras. Jo, kanske i de akuta situationerna, som ett hjälpmedel, och i allmänläkarens grubblande över oförklarlig dyspné. Men inte bland sjukhusets kardiologer. Det är inte de spörsål som håller hjärtläkarna sysselsatta hela dagen, inte de dilemman som håller dem sömnlösa i jourrummet.

Var möts frågorna, tänkte jag. Var skall vi finna gemensam mark? Kanske skall vi bara fråga varandra, förutsättningsslöst: Vad är problemet, och var kan vi mötas? Eller snarare, vi har inte frågat efter de verkliga problemen, de där frågorna som skulle göra oss till partners. Medan vi mest sitter för oss själva och pressar våra LoD och CV mot nya hisnande bottennivåer.

Vi drar oss alla till baren för en Odense Classic. Där, med en skummande öl i handen, är vi alla lika, oavsett specialitet.



Til manuskriptforfattere

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

Eksempler

Journal artikkel med inntil syv forfattere:

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

Bok kapitler:

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

PhD teser:

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

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

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

Supplement:

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

Internett kilde:

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

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

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

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

Det nåværende styre består av: Lise Bathum (København), Line Rode (København), Anna Linko-Parvinen (Turku), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ísleifur Ólafsson (Reykjavík), Leifur Franzson (Reykjavík), Helge Rootwelt (Oslo), Per Bjellerup (Västerås), Lars Breimer (Örebro), Lutz Schwettmann (Alesund). **Ordførande:** Yngve Thomas Bliksrud (Oslo).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Helle Borgstrøm Hager · Tryk: Clausen Grafisk

Danmark

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

Norge

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

Island

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

Sverige

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

Finland

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

NFKK

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



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



Atellica
Solution now
available!

Experience the power of the Atellica Solution

Flexible, scalable, automation-ready immunoassay and chemistry analyzers engineered to deliver control and simplicity so you can drive better outcomes.

Product availability will vary by country.
Atellica is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
© Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 2017

siemens.com/atellica

SIEMENS
Healthineers