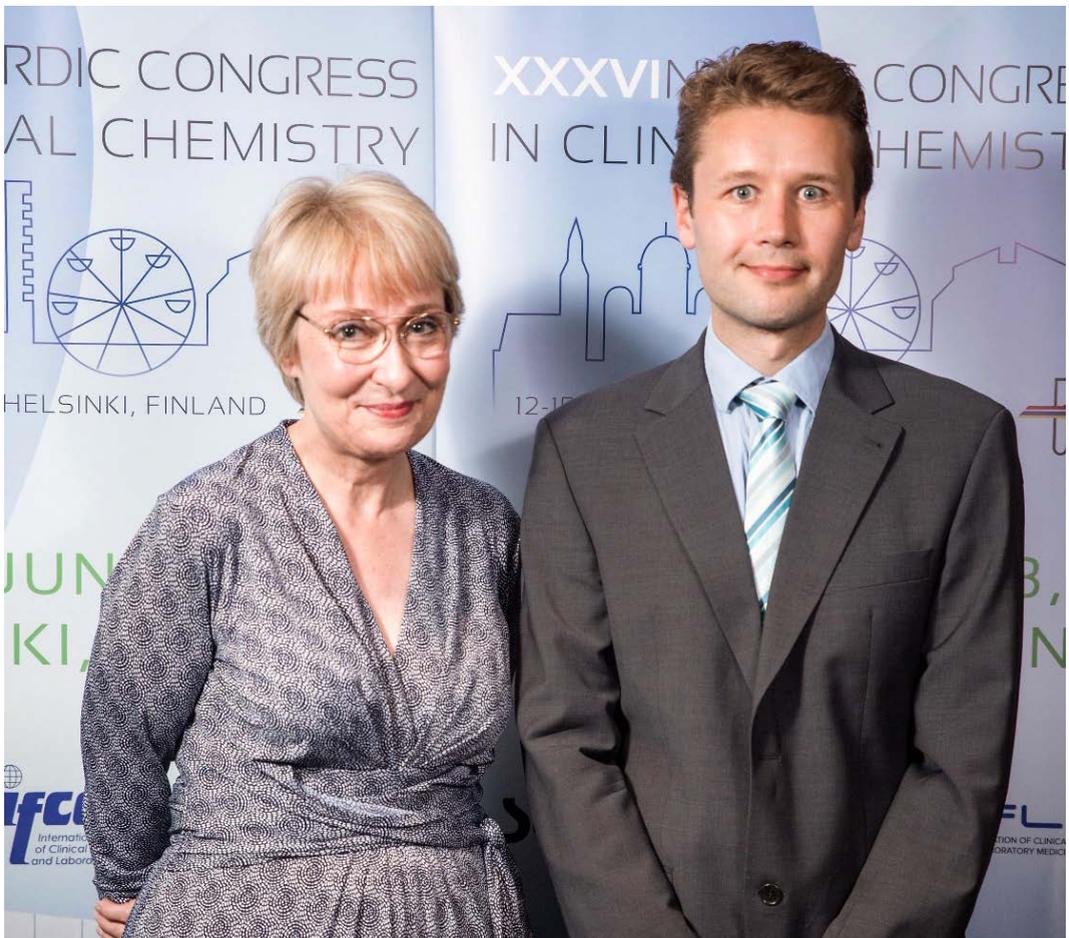


Klinisk Biokemi i Norden



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

Leder	4
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Ordførerspalten	6
<i>Henrik L. Jørgensen</i>	
In the NFKK2018 postcongress mood	8
<i>Solveig Linko</i>	
Lite intryk frå kongressen i Helsingfors	12
<i>Heidi Berghäll, Ulla Tikkinen, Päivi Ranta</i>	
Astrup vinderne fra Helsingfors kongressen	14
<i>Lars Melholt Rasmussen</i>	
Eldjarnprisen 2018	16
<i>Jens Petter Berg</i>	
Framtiden inom laboratoriemedicin. Lite tankar frå det Nordiska mötet i Klinisk Kemi i Helsingfors 2018.	19
<i>Anders Larsson</i>	
Course in practical communication 2019	26
<i>Per Simonsson</i>	
The Copenhagen Primary Care Laboratory (CopLab) Database	28
<i>Bent Lind</i>	
Biotin-interferens af laboratorieanalyser	32
<i>Stefan Stender</i>	
Fotokonkurransen	35
<i>Helle B. Hager</i>	
Summary of an evaluation organised by SKUP	36
<i>Grete Monsen</i>	
Theranos – “Kejserindens Nye Klæder”	40
<i>Jens F. Rehfeld</i>	
Vandrande vetenskapsmannen: Är tid en analyt?	42
<i>Per Simonsson</i>	
Info om NFKK och redaktion	46

Omslagsbild: *Bilde av prisvinnerne av henholdsvis Eldjarn- og Astrup-prisen 2018, Linda Hilsted og Stefan Stender.*
Foto: *Feng Deng.*

Leder

Ingunn Þorsteinsdóttir



Detta nummer bjuder på nyheter från den innehållsrika och estetiskt arrangerade Nordiska kongressen i klinisk kemi i Helsingfors i somras. Bland annat finns rapport om Astrup tävlingen som har utgjort en återkommande del i de nordiska kongresserna sedan år 1979 när den initierades av Radiometer A/S Danmark. De två första gångerna gavs Astrup-Priset som hederspris, första gången naturligt nog till Poul Astrup själv. Från år 1983 har Astrup-priset utgjort en tävling där tre finalister, unga kliniska kemister från de Nordiska länderna har fått tillfälle att presentera sin forskning på en särskild session på den Nordiska kongressen i klinisk kemi.

Astrup-priset annonseras i god tid inför varje nordisk kongress. De tre tävlande finalisterna väljs av Astrup kommittén, från samtliga insända bidrag. Bidra-

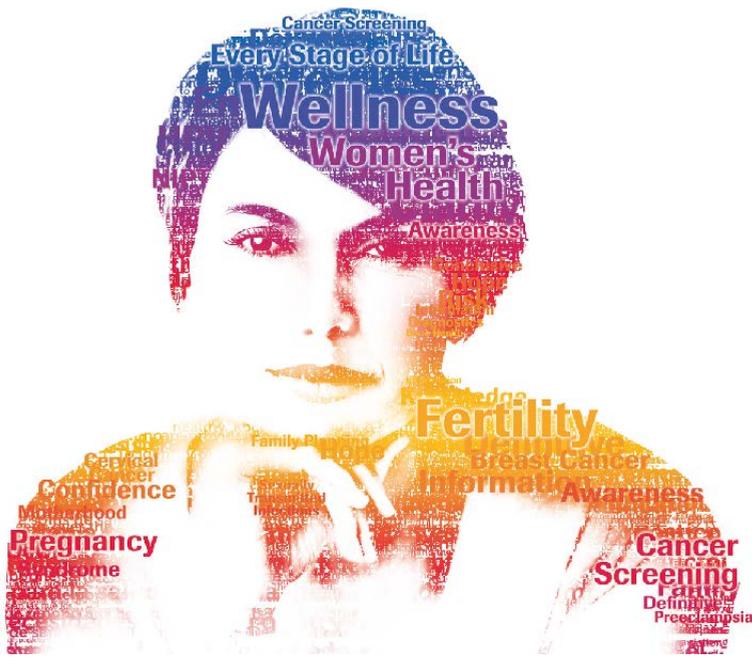
gens vetenskapliga tyngd och betydelse för klinisk kemi rangordnas. Samtliga nordiska land utser medlemmar till Astrup kommittén. Många framstående kollegor har tidigt i sin karriär kommit att bli finalister i tävlingen om Astrup-priset.

Fram tills kongressen i Helsingfors 2008 sponsrade Radiometer A/S alla delar av Astrup-priset, rese kostnader för de tävlande, samt en prissumma för de tre finalisterna. Från kongressen i Oslo 2010 har Siemens Healthineers generöst sponsrat Astrup-priset, som har fått behålla sitt namn, trots bytet av sponsor. På kongressen i Finland fick Astrup-priset en framträdande plats i programmet, med Astrup tävlingen strax efter öppningsceremonin. Enligt traditionen meddelades vinnaren av Astrup-priset på kongressmiddagen.

Vem var denna Poul Astrup, som gett priset dess namn? På Island har allt sedan början mätningar av blodgaser kallats "Astrup" av våra kliniker, trots att vi på senare år allt mer har börjat använda det mera beskrivande namnet blodgaser, på samma sätt som i Norden i övrigt. På våra svarsrapporter har vi självklart alltid använt begreppet "blodgaser". Poul Astrup (1915-2000) var den förste professorn i klinisk kemi på Rigshospitalet i Köpenhamn. Han upptäckte i början på 1950-talet en metod för att mäta pH i blod och genom denna mätmetod en metod att mäta $p\text{CO}_2$ (genom mätning av pH och bikarbonat vid konstant $p\text{CO}_2$ och interpolering på ett syra-bas nomogram). Polioepidemin i Köpenhamn år 1952 drabbade ca 3000 personer varav flertalet vårdades på Blegdamsjukhuset. Trehundrafyrtiofem av dessa avled tross heroiska insatser att ventilera dem genom den svåraste fasen i sjukdomsförloppet. Femtonhundra medicin- och odontologistudenter rekryterades för att manuellt ventilera de trakeostomerade och medicinerade (muskelrelaxantia) patienterna. Senare på 50-talet togs elektroder fram för att mäta $p\text{O}_2$ och för direkta mätningar av $p\text{CO}_2$. Stow/Severinghaus upptäckte senare $p\text{CO}_2$ - elektroden och Leland Clark $p\text{O}_2$ - elektroden. pH-, $p\text{O}_2$ - och $p\text{CO}_2$ elektroderna är än i dag bland de allra bästa metoderna inom klinisk kemi och uppfyller helt de metrologiska och medicinska krav som bör ställas.



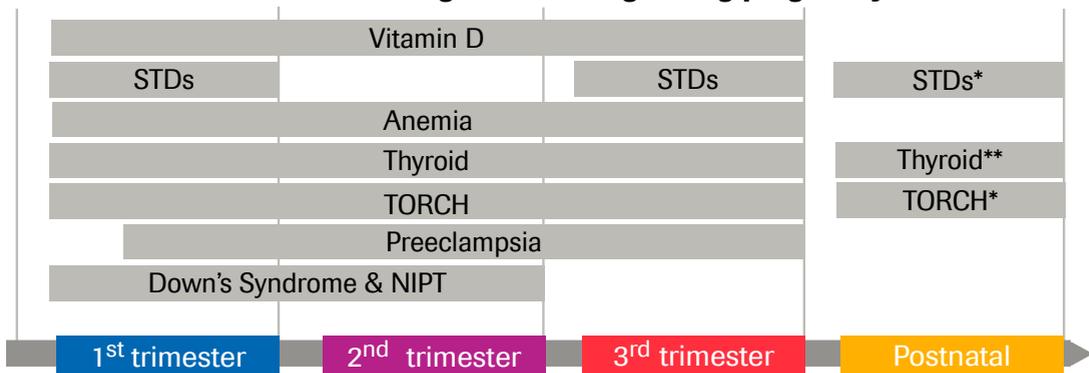
Foto: Helle B. Hager.



Roche's pregnancy care indication

Broad spectrum of clinical testing with biomarkers

Recommended timeline for diagnostic testing during pregnancy¹⁻⁶



TORCH: Toxoplasma Gondii, Other (Varicella Zoster Virus, Parvovirus B19, Enterovirus, and more), Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus; STDs: Sexually Transmitted Diseases (HIV, Hepatitis B, Syphilis); Preeclampsia: PlGF 1st trimester, sFlt-1/PlGF 2-3 trimester

*Testing in neonates;

**Testing in mothers and neonates

References

- Verlohren, S., Galindo, A., Schlemback, D., et al. (2010). *Am J Obstet Gynecol* 202 (161), e1-11.
- National Institute for Health and Care excellence (NICE). (2014). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62>. Last accessed: 20 July 2015.
- WHO RECOMMENDATIONS on Maternal Health GUIDELINES APPROVED BY THE WHO GUIDELINES REVIEW COMMITTEE Updated May 2017.
- NICE guideline (2008) CG62 <https://www.nice.org.uk/guidance/CG62>.
- De Groot, L. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 2543-2565 (2012).
- ACOG Committee Opinion no. 495 <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Vitamin-D-Screening-and-Supplementation-During-Pregnancy>

Ordförandespalt

Henrik L. Jørgensen



Dette er første gang, jeg skriver i denne spalte som ny formand for NFKK, en post jeg er meget glad for og beæret over at være blevet valgt til. Jeg vil i min tid som formand gøre mit bedste for at styrke og videreudvikle det nordiske samarbejde indenfor klinisk biokemi.

Som vores afgående formand, Yngve Thomas Blikrud sagde på kongressen i Helsingfors, er dette samarbejde en meget værdifuld og nærmest logisk ting. Logisk på den måde, at vores 5 lande har utroligt meget til fælles, ikke kun kulturelt og sprogligt, men også på den måde vores samfund er opbygget på. Så mens verdenen omkring os bliver stadig mere fragmentarisk, giver det god mening at værne om nordiske fællesskaber som vores.

På det konkrete plan er samarbejdet i høj grad levende og til stor gavn for vores medlemmer. Dette kommer til udtryk på mange områder, men lad mig

starte med at nævne flagskibet i dette samarbejde: De nordiske kongresser. De har været holdt fast hvert andet år (med ganske få undtagelser) lige siden den første kongres 1946 i Finse frem til den seneste i Helsingfors i juni i år med temaet *Information beyond numbers*, som var nummer 36 i rækken. En meget stor tak skal herfra lyde til medlemmerne af *Organising Committee*, til sponsorerne, til indlægsholderne og sidst men ikke mindst til alle deltagerne. Kongressen var en stor succes, og alt var særdeles velplanlagt i alle detaljer helt ned til vejret, som var strålende. Jeg er allerede begyndt at glæde mig til kongres nummer 37, som bliver den 9. – 12. juni 2020 i Trondheim. Temaet bliver denne gang *Bridging science and clinical care*. Forberedelserne til kongressen er allerede i gang, og jeg vil opfordre alle til at besøge kongressens hjemmeside: <http://www.nfkk2020.no>

Et andet konkret samarbejde er de fælles nordiske kurser. I Finse har kurset *The Arctic Experience* med fokus på den videnskabelige skrive- og publikations-



proces været afholdt talrige gange, hvilket er mundet ud i flere videnskabelige publikationer publiceret i *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* og vist nok også slædehundeture mm. i den smukke natur.

I København skal der 23. - 25. oktober i år for anden gang afholdes det fællesnordiske kursus for læger under uddannelse til speciallæger i klinisk biokemi. I flere af de nordiske lande tæller dette kursus nu med i den officielle kursusrække. Det overordnede tema på dette kursus er at arbejde med den professionelle rolle som læge i vores speciale blandt andet eksemplificeret gennem præsentationer af kendte eksperter, som udover den rent faglige præsentation af deres emner indenfor klinisk biokemi, lederskab, samarbejde og dialog også vil relatere kurssets hovedtemas betydning for deres faglighed og karriere.

Helene kurset vil tillige blive genoptaget, se artiklen *Course in practical communication 2019* i dette nummer. Man kan finde en fin beskrivelse af kurset i KBN 2007; 19(4): side 24. Kurset har plads til et begrænset antal deltagere og tilbyder ud over det faglige indhold gode muligheder for teambuilding i det maritime miljø.

NFKK nedsætter også arbejdsgrupper med det formål at arbejde med konkrete problemstillinger som fx præanalytiske forhold. Denne arbejdsgruppe blev nedsat i 2015 og har været meget aktiv. Den har således arrangeret præanalytiske sessioner både ved den nordiske kongres i Odense 2016 og igen i Helsingfors 2018. Gruppen har endvidere 3 publikationer undervejs om henholdsvis faste, præanalyse i det automatiserede laboratorium og forkastelse af prøver på grund af hæmolyse. Endelig kan nævnes, at der blev arrangeret en session om præanalyse ved IFCC-kongressen sidste år i Sydafrika. Dette kan man læse om i KBN 2018; 30(1): side 8.

NFKKs bestyrelse mødes 1 til 2 gange årligt på skift i de fem medlemslande. Jeg vil fremover i denne spalte løbende orientere om bestyrelsens arbejde. Endvidere vil jeg opfordre alle til at meddele bestyrelsen, hvis man har nye, gode idéer til inter-nordiske aktiviteter, som NFKK kan tage op.

På NFKKs hjemmeside kan man holde sig orienteret om møder, kurser, kongresser, arbejdsgrupper, priser og meget mere. Og så kan man i arkivet finde alle numre af KBN helt tilbage til det første, som udkom i december 1989. Man klikker blot på bjælken med det årstal, man er interesseret i, hvorefter

man let kan bladere rundt i årets 4 numre. Nederst i drop-down menuen *Klinisk Biokemi i Norden* findes en søgefunktion, som gør det let at finde de artikler, man leder efter.

NFKKs hjemmeside findes på adressen: <http://www.nfkk.org/> Det er vigtigt at bemærke sig adressen, idet vores hjemmeside desværre ikke kommer øverst, hvis man søger på NFKK i Google. Der findes ganske mange andre organisationer, som hedder NFKK, men som bestemt ikke arbejder med klinisk biokemi. For blot at nævne et par stykker, finder man blandt andet: *Nybro-Furå Kano og Kajakklub, Nordiska Förbundet för Kyrkogårdar och Krematorier, Netværk for fjord- og kystkommuner, Nederlandse Franz Kafka Kring*, osv. osv.

Et andet nordisk samarbejde, som ikke har noget med klinisk biokemi at gøre, mellem den afgående og den tiltrædende formand for NFKK er illustreret i billedet på forrige side, som er taget i forbindelse med den nordiske kongres i Helsingfors. Som led i dette samarbejde drager jeg efter at have lagt sidste hånd på denne tekst til Oslo med et hold af danske medspillere for at mødes med et hold sat af Yngve Thomas til den anden dansk-norske landskamp. Den første spillede vi sidste år i Ølstykke, hvor Danmark vandt. Jeg har på fornemmelsen, at hjemmebanefordelen denne gang vil føre til norsk sejr, men nu får vi se.



Den avtroppende formann, Yngve Thomas Blikrud, på kongressen i Finland. Foto: Feng Deng.

In the NFKK2018 postcongress mood

Linko, Solveig

NFKK 2018, Past Congress Chair

solveig.linko@helsinki.fi



The NFKK2018 science event came true in the sunny Helsinki at the Finlandia Hall last June. According to the results from our feedback questionnaire (hereafter FQ) with response percentage 22 %, the delegates regarded the event time as 4.4/5 and the congress venue as 4.5/5. Much of

effort was put in the organising. And it was not only the congress committees that worked for it, but also the speakers, chairs of the sessions, diagnostic company representatives, sponsors, exhibitors, auxiliary personnel and many collegial co-workers in the publicity campaign. We can still remember the all-rounders' music performances both at the Finlandia Hall and at the Congress Dinner as if they were yesterday. My warmest thanks to all of you.

Organising the congress was quite a journey. We counted 34 meetings (on-site, skype, phone) in total during about 2.5 years. Although every NFKK congress has its own design, we thought, however, that it

was a good practice that both committee chairs were members both in the organising and the scientific committee. The Poster Evaluation Committee consisted of the members of the Scientific Committee. As the chair of the organising committee, I also reported regularly to the national society board, FSCC about the proceedings and critical issues.

As now looking back, regular risk assessment would be worth of having on every formal agenda during the congress journey. Luckily, only once we needed to take plan B, and this was with the banquet venue, Wanha Satama in Helsinki, that cancelled the agreement quite late. Finally, the plan B Crowne Plaza Helsinki was even a better choice and not only for practical reasons. Otherwise everything came out in the wash. Active working, good cooperation in both committees and with the congress secretary. A coming event needs a lot of pre-announcing and marketing. Surprisingly, there were quite many ways of congress informing that we made use of: the official website, scientific program, preliminary announcement flyer, social media, rollups, postcards, participating at other



IFCC Past President Maurizio Ferrari as the keynote speaker at the Opening Ceremony.

Foto: Feng Deng.



The two congress chairs, Kari Pulkki and Solveig Linko. Foto: Feng Deng.

congresses, seminars and meetings, advertising in journals and other societies' websites, writing articles, Diskussionsforum, e-letters, and the grapevine . We thought that it is good to have a graphic designer from the beginning and almost succeeded in that. As there are known challenges for a common "Nordic society e-mail register", we were grateful for the cooperation of the sister clinical chemistry national societies in forwarding and distributing of our announcements, and not least for the friendliest cooperation with Anders Kallner. According to the FQ our website got a result 4.1/5 as an information channel.

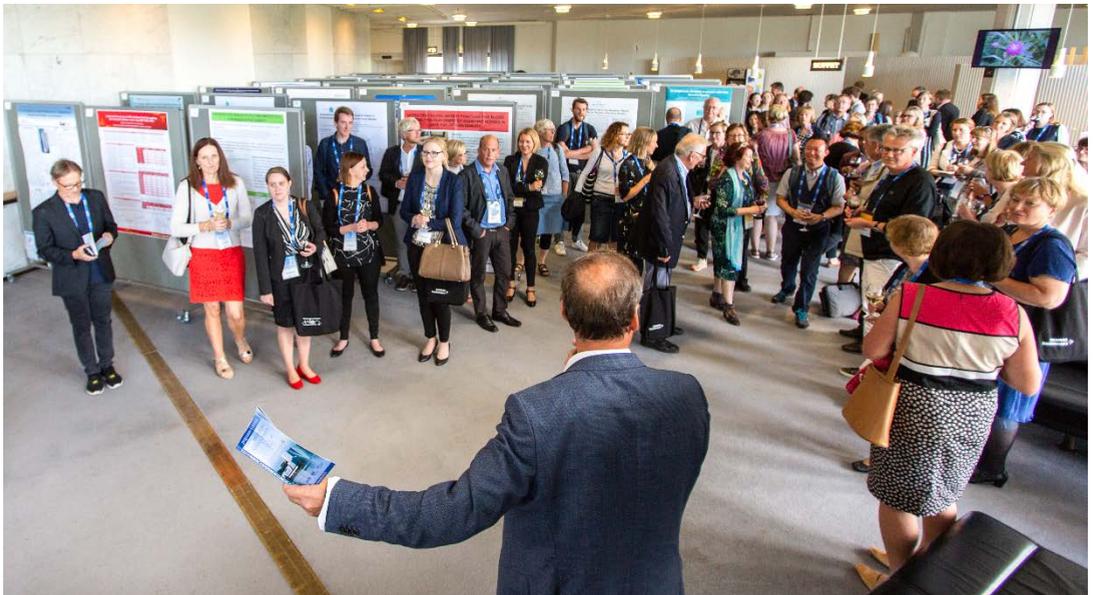
However, the scientific program has the heaviest weight and significance in the marketing of a clinical chemistry conference. It makes a scientific event come true. We wished to have launched a final program earlier than in the turn of the year 2018. However, recruiting six keynote speakers and speakers for 14 sessions was a big challenge. In the post-congress mood, we were happy to succeed in that even in the realized time. The speakers came from 16 different countries. I want to thank for the speakers' contribution which was from the Nordic countries 72 % (46/64), from other European countries 22 % (14/64), and USA + Australia 6 % (4/64). Very international! According to the FQ the scientific content was regarded as 4.1/5, keynotes/ plenaries 4.2/5, parallel sessions 4.0/5, posters 3.3/5.

A postcongress finding was that the speakers took extremely well the congress theme, *Information beyond numbers* in the consideration in their presentations.

The winner of the Astrup Prize was Stefan Stender and the winner of the Lorentz Eldjarn Prize Linda Hilsted, both from Denmark. Seventy-six posters were accepted for presentation and five selected for oral presentation and competition for the best poster. The Best Poster winner was Emilia Tuunainen from University of Turku. All prizes were given at the Congress Dinner.

Seventy-five per cent of the FQ repliers had participated to the company sessions. The diagnostic company sessions dealt with Biomarkers in atrial fibrillation, High-sensitive troponin, Automated LC-MS/MS, Sensitive troponins, Influence of healthcare digitalization, Future trends in neonatal screening, Interference of biotin in immunoassay and Quality control and patient risk management. Many interesting titles and valuable knowledge.

Designing the program was most challenging. Opening on Tuesday afternoon including Get-together Reception, and Closing on Friday at noon including Closing Ceremony, set the frame for the whole timing and we needed to compromise. Therefore, one should consider better optimising than we did. There shall be enough room in the program so that neither of the



The Poster Session & wine. Foto: Feng Deng.

prize competitions, the *Astrup Prize* nor the *Lorentz Eldjarn Prize Competition for the Best Publication*, would need to compete with parallel sessions. We succeeded only in half of that.

The final balance of all delegates was 455. Of these 231 were from Finland, 54 from Sweden, 45 from Denmark, 44 from Norway and 1 from Island. As previously shown (KBN 3/2018 by Henrik Alfthan) probably nothing can be done with *the registration non-activity syndrome* suffered by all of us. There seems to be no rise in the “congress fever” earlier than the last weeks prior to the event. We hope that the coming NFKK congress events could invalidate these scientific findings “LabMed2008 *versus* NFKK2018” and cause less stress for the next organisers. As seen in KBN 3/2018 the two graphs were almost indistinguishable from each other until the last week in May. Now with the final figures at hand the trend continued.

The main sponsors were Roche (platinum) and Abbott (gold). Both companies organised two diagnostic company lectures, additionally Roche the drinking water bottles. Congress bags and one company lecture were sponsored by Siemens Healthineers, one company lecture, congress shirts for the organisers and note booklet by Perkin Elmer, pencils by Labo-Line, lanyards by Snibe, one company lecture by Bio-Rad Laboratories, and one by Thermo Fisher Scientific.

We are thankful for Ortho Clinical Diagnostics for advertising at the poster area, Mylab Corporation for the refreshments and cosy tropical atmosphere at the Get-together Reception, and all companies for their company advertising in the program booklet. More than forty companies/organisations had a booth at the Piazza. Finlandia Hall as a congress venue offered optimal settings to place the exhibition area in the meeting zone also for social interactions.

All’s well that ends well. Wishing good luck to the organisers of the 37th Nordic Congress in Clinical Chemistry in Trondheim, *Bridging science and clinical care*.



Yngve & Lars playing Edvard Grieg four-handed.
Foto: Feng Deng.



Mylabar at the Get-together Reception. Foto: Feng Deng.



«Bridging science and clinical care»

XXXVII Nordic Congress in Medical Biochemistry

Trondheim 9–12 June 2020



Lite intryck från kongressen i Helsingfors

Heidi Berghäll, Ulla Tiikkainen, Päivi Ranta
Labquality Ab, Helsingfors, Finland
ulla.tiikkainen@labquality.fi

Skuren från Kliinlab nr. 4 2018 (Medlemstidning för Föreningen för Klinisk Kemi i Finland)



Iceland

On Thursday afternoon we met Isleifur Olafsson from Iceland after his interesting speech about patient care and the value of laboratory medicine in non-urban areas of Iceland. Isleifur works as medical director at Landspítali University Hospital, Dept. Clinical Biochemistry, Reykjavik, Iceland.

According to his opinion the congress program was very good and he was very pleased with the arrangements. He has been part of the organizing committee of two or three of the Nordic conferences in the past and he has visited at least seven Nordic congresses. This year he was the only delegate from Iceland. During this congress Isleifur had met some old friends and also the board members of NFKK. He enjoys visiting Helsinki very much, and he has been here a couple of times before.



Norway

We met some Norwegian colleagues right at the booth for the 37th NFKK congress in Trondheim 2020. Ketil Thorstensen, Gunhild Garmo Hov and Gustav Mikkelsen from St. Olavs University Hospital of Trondheim. "We heard about this congress at least four years ago and we have two reasons for being here. First, we are here because we want to observe how to organize a congress like this, and the second reason is because some of the lectures

are of great interest", said Ketil. Gunhild agreed: "We want to pick up some good ideas for our congress in Trondheim in two years."

All three of them enjoyed the congress very much. They met some new people who they wanted to contact later to get some more information and have some discussions with. To meet people is one of the most useful parts of attending congresses according to Ketil. He was also pleased with the exhibition and had found exhibitors he wanted to talk to and get the latest news. One of the most interesting lectures was the first plenary session with Graham Beastall on "Future of the Laboratory Medicine". Also, the plenary session on bioinformatics on Thursday and the session on genetics and epigenetics had been good as well. There is always something for everyone when the program has a good variety.

With this picture they want to wish all the readers warmly welcome to the next NFKK congress in Trondheim. Please, reserve the dates 9-12 June 2020 for this occasion!



Denmark

Camilla J Kobylecki (MD, PhD, Resident, Department of Clinical Biochemistry at Herlev and Gentofte Hospital, Denmark) presented a poster about causality on high plasma urate and Parkinson disease.

According to Camilla, the best thing in the congress was the Astrup prize competition. One of her colleagues participated in the competition, and another one was presenting a poster at the

congress. Camilla thought the congress arrangements were very nice, but there could have been more young researchers and scientists represented among the speakers. There were lots of older scientists, who of course, have great experience, but at the same time a congress like this, could also give a change to younger people to show what is going on in the field of clinical chemistry. Now the young scientists were seen mainly in the Astrup prize competition. She had a suggestion that more poster presentations could have been by the younger delegates. During the days Camilla had met some people from other hospitals in Denmark whom she didn't know before.



Sverige

Under torsdagens kaffepaus träffade vi Elisabeth Aardal Eriksson och Yvonne Lood från Linköping i vimlet. Båda var väldigt nöjda med kongressarrangemangen och med själva kongressprogrammet. Elisabeth fungerar som överläkare i klinisk kemi på Universitetssjukhuset i Linköping.

Yvonne är kemist och doktorand, hon arbetar vid Rättsmedicinalverket i Linköping. Elisabeth och Yvonne har ett gemensamt forskningssamarbete och har åkt till Helsingfors tillsammans för att delta i NFKK kongressen.

Elisabeth fick inbjudan till kongressen via SFKK (Svensk förening för klinisk kemi). Hon tyckte programmet verkade intressant och hon vill gärna bevaka vad som händer i Norden. "Under kongressen träffar man nya människor, både kolleger och leverantörer, och det är ett bra sätt att upprätthålla kontakter" säger Elisabeth. Damerna hade tittat runt på flera ställen och sett lite nyheter hos de olika leverantörerna.

Den mest intressanta föreläsningen var enligt Elisabeth forskningsdirektör Johan Lundins föreläsning om artificiell intelligens under hematologisessionen på torsdagen. "Det här är säkert något för framtiden. Det är problem då det finns endast ett fåtal bedömare som får mer och mer prover. Under föreläsningen blev det uppenbart att man litar på systemet, men man kan ändå inte sortera bort de kompetenta bedömarna. De kanske får en annan roll i fortsättningen", sammanfattar Elisabeth.

Båda tyckte att kongressen var väldigt välorganiserad och de berömde även de fina kongressutrymmena. "Här är väldigt öppet och ljus!"

Astrup vinderne fra Helsingfors kongressen formidlede klinisk biokemisk forskning af høj klasse

Lars Melholt Rasmussen

Chairman for Astrup-bedømmelsesudvalget, professor, Odense Universitets Hospital

lars.melholt.rasmussen@rsyd.dk



Til årets nordiske kongres havde Astrup konkurrencen fået en prominent position – og tak til arrangørerne for det! Astrup præsentationerne var på programmet allerede på kongressens første dag uden andre samtidige parallelle sessioner, hvilket formentligt

havde betydning for det pæne fremmøde. Og var præsentationerne så værd at lægge på en så fornem plads i kongressen? Efter min mening: Ja, absolut! for der blev formidlet spændende klinisk biokemisk forskning af meget høj klasse, af yngre kolleger, som vi helt sikkert vil høre mere til i fremtiden.

I år var der indkommet 12 abstracts fra håbefulde yngre forskere fra Sverige, Danmark og Finland. Den til grundliggende forskning var af meget forskellig karakter, men gennemgående af høj kvalitet. Som vanligt blev 3 yngre forskere udvalgt til mundtlig præsentation på grundlag af det indsendte abstracts videnskabelige originalitet, kvalitet og relevans, med samtidig skelen til forskerens CV.

Stefan Stender fra Rigshospitalet i København vandt konkurrencen med en præsentation, der tog udgangspunkt i en nylig artikel i Nature Genetics. Præsentationen byggede på et meget stort arbejde med at udrede komplekse interaktioner mellem genvarianter og miljø, en type forskning, hvor det i mange tidligere forsøg har været svært at komme frem til tydelige konklusioner. Stefan Stenders arbejde viser imidlertid, at miljøfaktoren fedme har indflydelse på effekten af sekvensvariationer i tre specifikke geners virkning på risikoen for at udvikle fedtlever. Arbejdet giver derfor en bedre forståelse af hvordan vores individuelle risiko for at udvikle fedtlever afhænger af interaktioner mellem miljø og specifikke genvarianter og samtidigt giver det en idé om hvilke forudsætninger der skal opfyldes for at kunne vise sådanne vigtige miljø-gen interaktioner.

De tre orale præsentationer var alle af meget høj klasse og det var ikke muligt for dommerpanelet at

skelne mellem en 2. og en 3. pris, hvilket betød at vi for første gang uddelte to 2. priser. Den ene 2. pris gik til Stine Linding Andersen fra Aalborg Universitetshospital som præsenterede et abstrakt om sammenhænge mellem maternel thyreoidea funktion og neuropsykologiske træk hos barnet i fem års alderen. Arbejdet bygger på kendskab til thyreoideafunktion hos gravide i et meget stort dansk fødslekohort studie med mere end 100.000 deltagere. Stine Linding fandt sammenhænge mellem visse tegn på markant thyreoidea dysfunktion og forskellige psykologiske funktioner hos barnet. Den anden 2. pris gik til Christian Medom Madsen fra Herlev Universitetshospital, som formidlede forskning som viser, at både høj og lav plasma HDL koncentration er associeret med en høj risiko for udvikling af infektioner. Resultaterne bygger på undersøgelser i Copenhagen General Population Study og Copenhagen Heart Study med inddragelse af genetiske studier, som underbygger at der er sammenhæng mellem HDL's funktion og immunsystemet.

Alt i alt en fantastisk Astrup session og nu glæder vi os allerede til at kunne annoncere den næste Astrup konkurrence om cirka 1 år og håber at få et stort antal kvalitetsabstracts, så vi kan opleve lige så spændende præsentationer fra yngre nordiske kliniske biokemikere til kongressen i Norge i 2020.



Fra venstre Stefan Stender (1. pris), Christian Medom Madsen (2. pris) og Stine Linding Andersen (2. pris).



sFit-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 sFit-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**



Eldjarn-prisen 2018

Jens Petter Berg

Avdelingsleder, prof. dr. med.

Avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo universitetssykehus, Oslo

j.p.berg@medisin.uio.no



Lorentz Eldjarn-priskonkurransen ble arrangert for femte gang i forbindelse med den 36. Nordiske kongress i klinisk kjemi den 14. juni 2018 i Helsingfors. Prisen finansieres av Lorentz Eldjarn-fondet som er basert på en sjenerøs donasjon fra professor Lorentz Eldjarn og hans kone Torunn i 2009. Formålet med prisen er å stimulere til nordiske publikasjoner i Scand J Clin Lab Invest (SJCLI) hvor Eldjarn var sjefsredaktør i 16 år. Prisen deles ut annet hvert år under Nordisk kongress. Det arrangeres en priskonkurranse hvor en komite bestående av SJCLI-redaktører velger tre artikler blant de 20 mest siterte fra de fem foregående årene før kongressen. Minst én av artikkelforfatterne må ha hatt forskning relatert til en institusjon i et nordisk land for at artikelen skal kunne nomineres.

Blant de 20 mest siterte artiklene i perioden 2013-2017 valgte priskomiteen bestående av Elvar Theodorsson, Holger Jon Møller og Jens Petter Berg følgende tre artikler til priskonkurransen:

- Martin S. Johnsen, Guri Grimnes, Yngve Figenschau, Peter A. Torjesen, Bjørg Almås & Rolf Jorde (2014) Serum free and bio-available 25-hydroxyvitamin D correlate better with bone density than serum total 25-hydroxyvitamin D. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 74:3, 177-183.
- Christina Christersson, Matilda Johnell & Agneta Siegbahn (2013) Evaluation of microparticles in whole blood by multicolour flow cytometry assay. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 73:3, 229-239.
- Linda Hilsted, Pål Rustad, Lise Aksglæde, Kaspar Sørensen & Anders Juul (2013) Recommended

Nordic paediatric reference intervals for 21 common biochemical properties. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 73:1, 1-9.

Konkurransen om første, andre og tredje pris på henholdsvis DKK 100.000, DKK 50.000 og DKK 30.000, ble arrangert som et seminar under kongressen i Helsingfors hvor førsteforfatterne fikk 35 minutter til å presentere artiklene for priskomiteen og øvrige deltagere ved kongressen. Det var tre svært gode foredrag av høy vitenskapelig kvalitet. Komiteen fikk en stor utfordring med å rangere presentasjonene og konkluderte med følgende rekkefølge:

- 1) Linda Hilsted, Klinisk biokemisk afdeling, Rigshospitalet, København Universitetshospital, København, Danmark.
- 2) Christina Christersson, Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala Universitet, Uppsala, Sverige.
- 3) Martin Solvang Johnsen, Tromsø endokrinologiske forskningsgruppe, Avdeling for klinisk medisin, Universitetet i Tromsø, Tromsø, Norge.

Linda Hilsted presenterte med foredraget "Pediatric reference intervals - a trivial matter?" at det er utfordrende å få tak i blodprøver fra friske barn for å etablere referanseintervaller. Som en følge av dette er mange referanseintervaller basert på prøver som er tatt av barn som er utredet med mistanke om sykdom. I tillegg vil bruk av ulike metoder kunne føre til systematiske forskjeller mellom publiserte referanseintervaller og referanseintervaller for den enkelte metoden. Det nordiske referanseintervallprosjektet NORIP etablerte et referansmateriale og referanseintervaller for 25 vanlige biokjemiske analyser blant personer ≥ 18 år. Hilsted og medarbeidere har i artikkelen som fikk førsteprisen samlet blodprøver fra 1429 danske skolebarn, analysert 21 biokjemiske markører og inkludert måling av

NORIPs referanse materiale (NFKK referanseserum X). Aldersspennet var fra 5,6 til 20,0 år og med flest i alderen 8-12 år. En enkel non-parametrisk metode ble brukt til å beregne 2,5 og 97,5 prosentilene. Det var ingen variasjon for alder eller kjønn for kolesterol, LDL-kolesterol, natrium, kalium og ASAT. For mange av de øvrige komponentene kunne det deles inn i to aldersgrupper ved 14 år for albumin, bilirubin, kalsium, HDL-kolesterol, LD, magnesium, fosfat, protein og transferrin eller 11 år for jern og triglyserider. Det var indikasjon for tre aldersgrupper for ALAT, CK og urat, mens ALP og kreatinin kunne deles inn i fire aldersgrupper. Ved pubertet var det kjønnsforskjeller for ALP, bilirubin, kalsium, kreatinin, CK, jern, fosfat, triglyserider og urat.

Ti av analysene er forankret til referanseverdier i serum X. Disse resultatene kan brukes for bestemmelse av referanseintervaller for andre metoder enn den som ble benyttet i denne studien. Uansett må referanseintervaller som hentes fra litteraturen som artikkelen til Hilsted og medarbeidere eller andre artikler, valideres for å sikre at de er representative for ens egen befolkning og med hensyn til mulige analytiske forskjeller. Artikkelen har gitt oss et nyttig og viktig bidrag for å sikre riktigst mulige referanseintervaller for barn; noe som slett ikke er trivielt verken med tanke på å samle materialet og med tanke på den kliniske nytten av resultatene.

I tillegg til artikkelen i SJCLI er det også en presentasjon av nordiske pediatrike referanseintervaller ("Lille-NORIP") i *Klinisk biokemi i Norden* 2013;1:12-15.

Christina Christersson ga i sin presentasjon "Evaluation of microparticles in whole blood by multicolour flow cytometry assay" en introduksjon til en verden av små fosfolipidrike vesikler som finnes i sirkulasjonen og hvordan de kan påvises og kvantiteres. Mikropartikler er submikrometerstore ikke-kjerneholdige blærer som blant annet finnes i blodet. De har normalt sitt opphav fra blodplater og megakaryocytter, men kan også komme fra andre hematopoietiske celler og endotelceller. Mikropartiklene inneholder tissue factor og er en viktig sirkulerende kilde til denne initiatoren av hemostatisk respons ved skader eller til trombedannelse. Mikropartikler inneholder også proteiner og RNA og kan ved direkte interaksjon med målceller påvirke vaskulære prosesser og inflammasjon. Det er påvist økte mengder av mikro-

partikler i blodet ved kardiovaskulære sykdommer, og de kan være en markør for økt risiko for venøs tromboemboli.

Mikropartiklene er små, og det har vært utfordrende å finne en god og standardisert målemetode. De har ofte blitt definert med utgangspunkt i størrelse og evne til å binde annexin V. Målet med arbeidet til Christersson og medarbeidere var å bruke flerfarget flowcytometri for å kvantitere mikropartikler i ferskt fullblod uten sentrifugering eller frysing og tining. Med denne metoden var det mulig å bestemme binding av annexin V og mengden tissue factor sammen med markører for den cellulære opprinnelsen til mikropartiklene.

Den flowcytometriske analysemetoden kunne ikke skille partikler mindre enn ca 250 nm i diameter fra bakgrunnsstøy. Flowcytometeret ble derfor satt til å identifisere partikler mellom 0,5 og 1 µm. I tillegg skulle de være positive for fosfatidylserin ved å binde annexin V som er et kjennetegn for prokoagulante mikropartikler. Antistoff mot CD47 ble brukt for å påvise mikropartikler fra blodplater og megakaryocytter, mens antistoff mot CD62 ble brukt for å påvise mikropartikler fra aktiverte blodplater. CD14 ble benyttet som en markør for mikropartikler fra monocytter og CD144 som en markør for mikropartikler fra endotelceller. Venøst fullblod fra 20 friske forsøkspersoner ble undersøkt. Det ble påvist 622 (462-1001) mikropartikler/10000 blodplater hvorav 66 uttrykte tissue factor på overflaten. Antall annexin V-positive mikropartikler var 17,2 (12,1-24,9)·10⁹/L blod. De aller fleste kom fra blodplater og megakaryocytter, men det ble også påvist mikropartikler fra monocytter og endotelceller. Aktivering av blodet med ADP førte til en kraftig økning av mikropartikler fra aktiverte blodplater. Det var ingen korrelasjon mellom mikropartikler i fullblod og mikropartikler i platefritt plasma som hadde vært frosset og tint.

Studien av Christersson og medarbeidere er et viktig bidrag for å standardisere undersøkelser av sirkulerende mikropartikler. Standardisering av undersøkelsen er nødvendig for å kunne videreutvikle analyse av mikropartikler som markører for blant annet økt tromboembolisk risiko ved kardiovaskulær sykdom og kreft.

Martin Solvang Johnsen presenterte i sitt foredrag «Vitamin D: Finding the free fraction» eksempler på at konsentrasjonen av fritt eller biotilgjengelig

25-hydroksyvitamin D (25-OHD) i serum kan gi et bedre mål på en persons D-vitaminstatus sammenliknet med totalt 25-OHD. En konsentrasjon av 25-OHD i serum > 50 nmol/L ser for de fleste ut til å være adekvat for kalsiumstoffsiftet og skjelettet. 25-OHD er i blodet bundet til D-vitaminbindende protein (DBP) og albumin og < 1 % er fritt. Fritt hormonhypotesen hevder at det kun er den frie fraksjonen som er biologisk aktiv. Bindingen av 25-OHD til albumin er svak, og summen av fritt og albuminbundet omtales som biotilgjengelig 25-OHD. DBP kodes av genet GC (globulin-complex) og har seks hovedfenotyper med ulik affinitet for 25-OHD. Fenotypene skyldes to genetiske varianter i GC-genet. Det finnes ennå ingen lett tilgjengelige og gode metoder for å måle fritt 25-OHD på samme måte som for fritt tyroksin og trijodtyronin. I studien til Johnsen og medarbeidere ble fritt og biotilgjengelig 25-OHD beregnet ved å måle konsentrasjonen av total 25-OHD, DBP og albumin i serum og ved å genotype DBP. Resultatene ble sammenliknet med konsentrasjonen av parathyreoideahormon (PTH),

kalsium og bentetthet (BMD) blant deltakere i en intervensjonsstudie for osteoporose.

Genotypejusteringen av DBP på beregnet fritt og biotilgjengelig 25-OHD ga maksimale utslag på ca ± 35 % sammenliknet med ikke å justere for genotypen. Blant personer som ikke brukte tilskudd av D-vitamin og kalsium var det en signifikant positiv assosiasjon mellom fritt og biotilgjengelig 25-OHD og BMD for hele kroppen. Genotypejustert fritt og biotilgjengelig 25-OHD var i tillegg positivt assosiert med BMD i hoften. Både total, fri, biotilgjengelig og genotypejustert 25-OHD-konsentrasjon korrelerte negativt med konsentrasjonen av PTH i blodet.

Studien til Johnsen og medarbeidere viser at genotyping av DBP kan ha betydning for tolkning av den biologiske effekten av 25-OHD. Det er store etniske forskjeller i forekomsten av de ulike GC-genvariantene og dermed fenotyper av DBP. Dette kan ha betydning for tolkningen av hva som er adekvat 25-OHD-konsentrasjon i blodet for å bevare normalt kalsiumstoffsifte og skjeletthelse i ulike befolkningsgrupper.



Glade Eldjarnprisvinnere mottar velfortjente priser, heder og ære under kongressmiddagen. Fra høyre prisvinnerne Linda Hilsted, Martin Solvang Johnsen og Christina Christersson. Til venstre leder av Eldjarnpriskomiteen Jens Petter Berg. Foto: Feng Deng.

Framtiden inom laboratoriemedicin

Lite tankar från det Nordiska mötet i Klinisk Kemi i Helsingfors 2018

Anders Larsson

anders.larsson@akademiska.se



Att delta i nordiska möten inom klinisk kemi är en möjlighet att träffa kollegor och lära sig nya saker inom klinisk kemi. Nu senast träffades vi i Helsingfors och våra finska kollegor ansvarade för programmet. Temat för mötet var "Information beyond numbers"

och en hel del av föreläsningarna handlade i större eller mindre omfattning om var vi är på väg. Jag fastnade särskilt för Graham Beastall (UK) plenary föreläsning som handlade om framtiden inom laboratoriemedicin. Det är egentligen svårt att sja om framtiden eller som Nils Bohr skrev: Prediction is very difficult, especially if it is about the future. Vi måste ändå försöka.

Föreläsningen om framtiden var indelat i utvecklingen inom 12 olika områden.

Laboratoriets organisation och bemanning

På 1920-talet förespände man en ökning av laboratorieverksamheten och att det skulle kunna finnas så många som två personer på laboratoriet på större sjukhus. Man förutspände också att laboratorierollen skulle förenas med apotekarens roll. Antalet personal på laboratorierna var en ganska grov felskattning, men vi går mot en utveckling med "personalized medicine" som är en integration av laboratorieverksamhet och läkemedel. I dag förutspår man en ökad centralisering till stora laboratorier tex genom att centralisera alla analyser med längre svarstider än 2 timmar. Här är jag personligen mycket tveksam till detta för det innebär längre svarstider vilket oundvikligen leder till längre vårdtider. Med tanke på att laboratoriekostnaderna är låga i förhållande till sjukhusets "hotellverksamhet" så kommer det leda till högre totala vårdkostnader. Med en begränsad hälso-budget har jag svårt att se att centraliserade analyser

är något för framtiden annat än för en mycket liten del av analyserna. Jag ser snarast det omvända scenariet med en överföring av många av de mest frekventa "universitetsanalyserna" till de lokala sjukhusen. Det är något som sannolikt kommer att fortsätta och det ställer också krav på universitetslaboratorierna att sätta upp nya analyser som även de på sikt kommer föras över till länslaboratorierna när analyserna vuxit i omfattning.

Jag håller däremot med om att problemen med att rekrytera personal kommer att bestå. Vi har större pensionsavgångar än antalet studenter som utbildas vilket gör att vi kommer att behöva fortsätta automatisera och effektivisera verksamheten för att klara av volymsökningarna. Däremot är det långt ifrån vad man förespände på 1920-talet.

Vår organisation kommer säkert att påverkas av att patientens roll kommer stärkas under de närmaste åren. Patienterna tittar på sina egna provresultat och googlar för att finna information om analysresultaten. Det finns risk att patienterna hamnar på sidor som innehåller tveksam information. Det här innebär att laboratorierna behöver ta ett större ansvar för att informera om analysresultat och analyser (*Information beyond numbers*). Mycket av det här är nationsövergripand/internationellt så vi borde åtminstone kunna gå ihop landsvis och göra gemensamma informations-sidor istället för att var och en informerar om varför man tex beställer TSH och hur man tolkar ett högt TSH resultat.

För några år sedan pratade man om Theranos som något som skulle kunna ha en stor påverkan på laboratorieverksamheterna. Efter det har det gått snabbt utför för företaget. Det verkar som om tekniken inte fungerat som utlovat och ledningen har blivit ställda inför domstol och riskerar långa fängelsestraff. Det går nog att i framtiden lösa teknikproblemen som Theranos drabbades av men det tar tid att lösa de tek-

niska problemen. Theranos teknik skulle ge 70 svar samtidigt. Frågan är om vi är mogna för den typen av multipla analysresultat inom klinisk kemi. Jag tror att just detta är den stora utmaningen och inte att få själva analystekniken att fungera. Om vi tänker oss ett paket på 70 tumörmarkörer så kommer 1/20 vara patologiska hos en frisk individ dvs 4 analysresultat. Hur kommer våra husläkare och patienter reagera om de får svar som tyder på att patienten har cancer. I rimlighetens namn kommer det leda till stora och dyra utredningar som inte leder till något alls. Min gissning är att behandlande läkare inte kommer efterfråga den här typen av analysbatcher på grund av svårigheterna att hantera analysresultaten.

Om ni är intresserade av Theranos affären så kom i år boken: *Bad Blood: Secrets and Lies in a Silicon Valley Startup* av John Carreyrou. Det skall tydligen också bli en film av det. Det är ganska få filmer som handlar om laboratorieverksamhet, men det hade kanske varit trevligt med något mer positivt om vår verksamhet.

Automation

Under ett antal år har man förutspått en ökad automation och mycket av det har varit korrekta prognoser. Vad man nu förutspår är förbättrade mjukvaror för att underlätta arbetet med instrumenten och att interaktionen mellan olika instrument och datasystem förbättras. Här finns en hel del möjligheter till förbättringar inte minst när det kommer till interaktionen mellan bansystem och instrument.

Något som inte togs upp var drönare. Inom handeln pratar man om att leverera varor med drönare. För att få ner tiderna för provtransporter ligger det ganska nära till hands att tänka sig användning av drönare för provtransport på samma sätt som vi skulle få varor hemskickade till oss. Kanske en liten helikopterplattform på taket av laboratoriet där det hela tiden landar drönare med nya prover som skall analyseras. Risken är väl att vi med ett sådant system drabbas av nygamla problem som att blodstatusrören har fryst under transporten. Även det borde gå att lösa med tiden.

Informationsteknologi

Informationsteknologin har fått och kommer att få en ännu större betydelse för vår verksamhet. I dag använder vi alla den nya tekniken i vårt dagliga arbete för matchningar, autovalidering av analys-

resultat eller för reflextestning. Vi har också gått över till nätbaserad information om våra analyser istället för att skicka ut provtagningsanvisningar i pappersform. Vi är dock bara i början av denna utveckling. Vi kan i dag läsa om personer som opererar in chip i armarna och det är nog en tidsfråga innan de identitetsband som sjukhuspatienterna bär kommer innehålla chip som tex glukosmätaren läser av i samband med provtagningarna på samma sätt som vi i dag använder barkodläsare för att läsa av streckkoder. Vi kommer också se utveckling av artificiell intelligens för att tolka de allt större antalet analyser som beställs. I dag tittar våra kliniska kollegor nästan enbart på om provsvaret fått en stjärna eller inte (för att markera avvikande analysresultat). Här måste det finnas en stor utvecklingspotential för att dels bedöma sambandet mellan olika analysresultat och hur stor avvikelsen är. Det är ju tex en klar skillnad om CRP värdet är 11 eller 111 mg/L även om båda resultaten får en stjärna efter sig. Något som vi också skulle vilja ha är bättre grafisk presentation av patientens analysresultat för att avdelningen lättare skall kunna se förändringar hos patienten. Många av dagens journaler har bristande kapacitet för att presentera analysresultat grafiskt. Det borde vara en förändring som kommer ganska snart.

Nya analystekniker

Helt klart kommer vi att ha fler analyser och större volymer i framtiden. Vi har sedan många år en kontinuerlig ökning av antalet analyser per år och det finns inga tecken på att denna ökning inte skall fortsätta. Modifieringar av befintliga analyser kommer också leda till bättre precision, större grad av samkalibrering mellan laboratorierna och förhoppningsvis mindre interferensproblematik.

Samtidigt som de gamla analyserna förbättras börjar vi se helt nya typer av tekniker. I dag har många diabetespatienter inopererade glukosmätare eller mätare på huden som kontinuerligt mäter glukosnivåerna. Sannolikt kommer det andra typer av mätare som kontinuerligt kan monitorera specifika analyter i framtiden (tex bilirubin hos nyfödda). Vi har i dag noninvasiva pulsoximetrar. Dessa används till att kontrollera syrehalten i blodet. Det finns också mätare för bilirubin som är noninvasiva. Även här kan vi nog förvänta oss en utveckling av ytterligare analyser. Några andra exempel på utvecklingsmöjligheter är kontaktlinser för glukosmonitorering eller

för att kontrollera trycket i öga hos patienter med starr. Man pratar också om tatueringar som skulle kunna användas för monitorering av glukos.

Vi kan nog förvänta oss en utveckling av nya provmaterial. Vi har börjat använda salivprover i en ökad omfattning och vi använder även utandningsluft och faeces för enstaka analyser. Det förefaller troligt att dessa provmaterial kommer att utvecklas betydligt mer. Personligen tror jag också att det finns mycket mer att hämta i urinprover i framtiden. Med nya tekniker borde vi kunna detektera ett stort antal lågmolekylära ämnen i urin som skulle kunna användas för diagnostik och monitorering av olika sjukdomar.

Ett område som säkert kommer växa är det som kallas liquid biopsies. Traditionellt tar man biopsier från en tumör för att identifiera den. Problemet är att det är svårt att först hitta tumören och sedan att pricka rätt med tex en finnålsbiopsi. Typexemplet är prostatacancer där man numera gör drygt 20 olika stick i prostatan för att försöka träffa tumören. Trots detta hittar man ca 50% av tumörerna. Det här är en teknik som är dyr, obehaglig för patienten och eftersom man sticker från tjocktarmen finns det en risk för allvarliga infektioner i samband med undersökningen. Det vore mycket enklare om man istället skulle kunna identifiera tumören via ett blodprov. Vi har haft förhoppningar om att kunna identifiera cancerceller i blodet sedan början av 60-talet, men det har tyvärr varit svårare än vad man från början trott. De är inte lätt att hitta en enstaka tumörcell bland en miljard blodkroppar! Nu har fokus istället skiftat till att försöka mäta exosomer som är betydligt mindre än hela celler. Det gör att de finns kvar i plasma efter att vi centrifugerat ner blodkropparna. Genom att varje tumörcell gör ett stort antal exosomer och man blir av med blodkropparna bör det vara mycket lättare att hitta exosomerna i plasma/serum.

Patientnära analysverksamhet

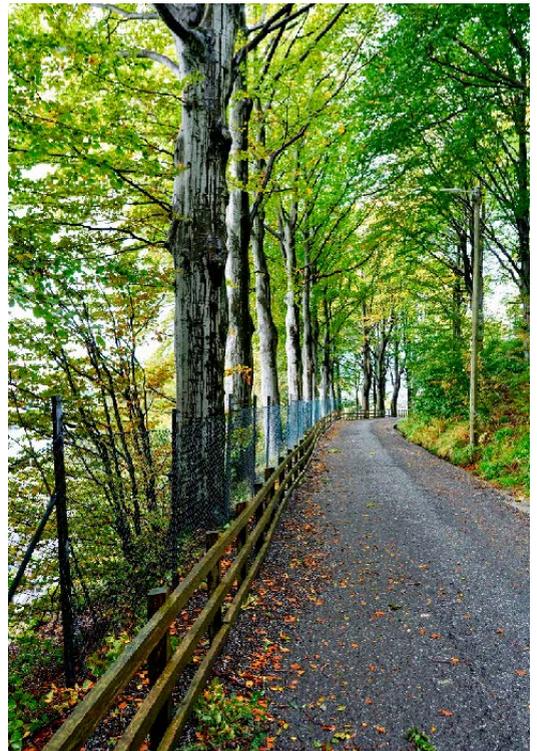
Att förutspå att den patientnära analysverksamheten kommer att öka i framtiden är ett ganska säkert kort. Samtidigt är det nog rimligt att anta att ökningen kommer att ha en relativt liten påverkan på centrallaboratoriets analysvolymen om det inte sker en dramatisk teknikutveckling.

Det är många firmor som jobbar med en utveckling kring användning av mobiltelefoner för att läsa av testchip. Mobiltelefonen har en stor datakapacitet och med dagens inbyggda kameror kan man ta bilder

av analysresultatet som sedan kan analyseras med telefonens datakapacitet. Vi höll på med ett mobiltelefonbaserat forskningsprojekt i början av 2000-talet och i samband med det kontaktade vi telefonbolaget Ericsson för att höra om den tidens telefoner skulle klara av den typen av analyser. På den tiden svarade de att det inte skulle vara några problem så länge som inte den analysansvariga samtidigt spelade online spel samtidigt som de analyserade. I dagens läge har väl kapaciteten ökat så pass mycket att det nog går att spela online spel samtidigt. I annat fall får vi kanske lägga till i metodbeskrivningen att man ej får spela spel på telefonen samtidigt som man utför analyserna.

Telemedicin

Telemedicin är ett brett begrepp som även infattar dagens rapportering av analysresultat. Samtidigt kan vi se en betydande potential här. CellaVision har utvecklat en modell där man kan skicka över blodbilder från ett laboratorium till ett annat. Det gör att man snabbt kan få en andra bedömning av resulta-



Var är vår laborativ verksamhet på väg?

Foto: Anders Hager.

ten. Typexempel kan vara om man sitter själv på ett litet laboratorium och vill ha tolkningshjälp/stöd i sin bedömning. Några laboratorier i Sverige skickar proteinelektroforeser mellan sig för att utnyttja de personer som är duktiga på just bedömningsdelen.

Min förväntning är att vi kommer se en ökad användning av telemedicin för fortbildning för oss. Vi kan ha möten och föreläsningar via nätet som bidrar till en kompetenshöjning. Det verkar sannolikt att vi kommer se mer av telemedicin från diagnostikatillverkarna. Det kan vara direkt instrumentsupport, uppdateringar eller utbildning kring nya analyser.

Mikroteknologi

Vi är i dag redan nere på enstaka mikroliter när vi analyserar de vanligaste kemianalyserna. Trots dessa volymer har metoderna en god precision med CV på runt 1% eller lite mer. Det är tveksamt om vi har så stora behov av att minska provvolymerna ytterligare med tanke på att de provrör som vi använder i regel innehåller ett antal mL. Det som nog är mest intressant är om vi skulle kunna minska dödvolymer i instrumenten framförallt då vi analyserar barnprover. Min gissning är att vi kommer att ha kvar instrument som liknar de nuvarande i åtminstone 1-2 instrumentgenerationer. Det är möjligt att vi på sikt kommer gå över till mikrofluidik med betydligt mindre provmängder än de som vi använder idag. Det kommer dock kräva en hel del utveckling för att vi



Foto: Henrik Alfthan.

skall behålla nuvarande låga variationskoefficienter när vi minskar provvolymerna vilket i sin tur innebär att det kommer ta tid innan dessa instrument kommer in i större omfattning.

Nanoteknologi

Man pratar väldigt mycket om nanoteknologi och tekniken kommer säkert påverka analysverksamheten även om vi inte sett det så tydligt ännu. I många fall kommer nog introduktionen av nanoteknologi ske med befintlig utrustning. Några exempel är partikelförstärkta immunoassays på våra kemianalysatorer och minskade partiklar i sandwich immunoassayerna för att öka den antigenbindande ytan, förkorta diffusionsavstånden och snabba på reaktionerna. En sådan utveckling kommer säkert ske men vi kommer bara märka utvecklingen genom att analyserna blir snabbare eller kanske får en högre känslighet. Man kan också tänka sig att instrumenttillverkarna kommer använda nanoteknologi för att minska specifik bindning i kyvetter, slangar m.m.

Genomics

Vi har i snart 50 år förutspått en snabb utveckling av de genetiska analyserna. Man visar också att molekylärbiologiska analyser (tillsammans med patientnära analyser) ökar snabbare än övriga områden inom laboratoriediagnostiken. Det är i sig sant, men i absoluta antal analyser är det fortfarande en ganska blygsam omfattning. Framst har de genetiska analyserna introducerats inom virologin och inom vävnadstypning. Däremot är omfattningen relativt blygsam (i förhållande till vad vi tidigare förutspått) inom klinisk kemi.

Det finns flera företag som arbetar med utveckling av patientnära infektionsdiagnostik baserat på molekylärbiologiska tekniker, men de är ännu i utvecklingsstadiet.

Ett område inom vår sektor av molekylärbiologin som borde ta fart är farmakogenetiska analyser. I dag ordineras läkemedel väldigt standardiserat och patienter som har en låg metaboliseringsförmåga av läkemedlet riskerar att drabbas av läkemedelsbiverkningar. Med tanke på att de årliga kostnaderna för läkemedelsbiverkningar ligger i storleksordningen 30 miljarder kronor i Sverige och leder till 3000 dödsfall så låter det högst rimligt att farmakogenetiska analyser skulle kunna minska kostnaderna och antalet

dödsfall. Det är nu mer än 10 år sedan Roche-Affymetrix Cytokrom P450 test blev CE-märkt och FDA-godkänt men antalet farmakogenetiska analyser är fortfarande lågt. Är vi för dåliga på att marknadsföra den här typen av tester? Även om vi bara minskade antalet läkemedelsbiverkningar med 10% så skulle det vara mer än den totala reagenskostnaden för alla kliniskt kemiska laboratorier. Hade det varit 3000 döda om året i trafiken så hade man tillsatt en krisgrupp med uppgift att sänka antalet dödsfall radikalt. Detta talar väl för att vi kommer se en ökad användning av farmakogenetiska analyser i framtiden även om introduktionsfasen varit/är lång. Utvecklingen inom helgenomsekvensering går också snabbt och det blir billigare och billigare att sekvensera hela genomet på en gång. Där är nog inte själva analyserandet det stora problemet utan snarast hur vi skall förmedla analysresultaten på ett lättbegripligt sätt. Det går ju att skicka ut resultatet som en stor fil med hela sekvensen och medföljande information om effekter av alla mutationer. Problemet är att det kommer att uppta ett par fulla bokhyllor med information som då svarsmottagaren eller patienten skall försöka sätta sig in i. Efter att fått ett sådant svar en gång så kommer sannolikt den beställaren inte göra om det. Vi behöver istället hitta ett sätt att få ner informationen av ett helt genom till en mening och gärna med eller utan stjärna för att markera om det är avvikande eller normalt. Det kommer nog vara den stora utmaningen för molekylärbiologin inom kliniska applikationer.

Proteomics/Masspektrometri

Detta är ytterligare ett område där vi räknar med en snabb utveckling. En begränsning är fortfarande att svarstiderna blir relativt långa och kostnaden högre än för tex antikroppsbaseade metoder. De applikationer som vi sett hittills är främst inriktade på lågmolekylära ämnen som tex läkemedel, droger, steroider m.m. snarare än proteiner. I många fall konkurrerar masspektrometri med immunologiska metoder och om analyskvaliteten är likvärd så vinner ofta de immunologiska testerna genom lägre pris och snabbare svar (om metoden finns tillgänglig på något stort analysinstrument). Det gör att masspektrometri i dag är lite nischad men med förändrad instrumentering så kan nog masspektrometri ta över mer av de immunologiska testerna. Ett sådant område är missbruksanalyser. I dag ser vi snabba förändringar av de droger som används och det kommer hela tiden

nya ”designerdroger” som vi saknar immunologiska tester för. Att utveckla ett CE-märkt immunologiskt test för dessa nya droger tar alldeles för lång tid och innan det kommit ut på marknaden har drogen redan ersatts med en annan. Det gör att det är tveksamt om någon firma som vill utveckla immunologiska tester för dessa nya droger. Med masspektrometri kan man snabbare identifiera nya substanser. Det gör att min bedömning är att om användningen av designerdroger fortsätter så kommer masspektrometri ta över missbruksanalyserna. Andra områden är små molekyler där det är svårt att få fram bra antikroppar. Sådana exempel är läkemedel där vi nog också kan förvänta oss att huvuddelen av nya läkemedelsanalyser kommer vara baserade på masspektrometri. Ytterligare ett område där masspektrometri troligen kommer ta över är för analys av M-komponenter/lätta kedjor. Immunologisk identifiering av monoklonala lätta eller tunga kedjor är svårt då vi har ett oändligt antal olika monoklonala lätta kedjor och en antikropp som är riktad mot ett fåtal kloner. Det gör att om den antikropp som vi analyserar är mycket lik den antikropp som vi hade som immunogen så får vi ett mycket starkt svar men är det stora skillnader mellan immunogen och antigen så får vi liten eller ingen signal. Det är ett problem som vi sannolikt inte kan lösa med immunologiska tester. Däremot borde masspektrometri kunna identifiera dessa monoklonala antikroppar på ett mer reproducerbart sätt. Det här är bara några exempel så vi kan nog räkna med en mycket snabb ökning av användningen av masspektrometri inom vår laboratorieverksamhet.

Evidence-based medicine

Vi kommer att få ökade krav på att kunna visa att de metoder som vi sätter upp har en klinisk nytta som överstiger kostnaderna. Med tanke på budgetbegränsningarna i sjukvården så kan vi räkna med att dessa krav kommer att öka i framtiden. I England finns tex The national institute for health and care excellence (NICE) som studerar den hälsoekonomiska nyttan av behandlingar eller användningen av olika laboratorieanalyser. Detta bör egentligen ingå när sjukvården tar fram olika vårdprogram, men i dag görs dessa bedömningar med relativt dåliga underlag. Ett problem är att man ofta fokuserar på användningen av tex CRP vid en enda sjukdom och bedömer nyttan av analyten för den applikationen. Verkligheten är ju att våra analyser används för en mängd olika ändamål

vilket gör att de hälsoekonomiska kalkylerna kan bli missvisande eller direkt felaktiga. Här krävs ett ökat aktivt deltagande från oss på laboratorierna för att vi skall få fram bra hälsoekonomiska kalkyler för våra laboratorieanalyser.

Mikroskopi och Patologi

Mikroskopi och patologi är något som många uppfattar som stationärt och där det inte händer så mycket. Det är nog delvis sant, men samtidigt så sker det en hel del utvecklingar. Jag nämnde tidigare om liquid biopsies som ersättning för traditionella biopsier. Vi förväntar oss också en större integration mellan klinisk kemi och patologi där man i patologisvaren kombinerar den patologiska bilden med kliniskt kemiska analyser som tex tumörmarkörer.

En arbetshäst inom klinisk kemi har under många år varit våra cellräknare. Samtidigt så är mikroskopi "gold standard" metoden för att bedöma celler och används om vi är osäkra på cellräknarens resultat. Manuell mikroskopi är arbetsintensivt och för ett antal år sedan utvecklade CellaVision automatiserade bildanalyssystem främst avsett för lite större laboratorier. Den snabba utvecklingen inom data och bildanalys innebär att automatiserad bildanalys kan

få nya applikationer. Det förefaller rimligt att våra traditionella cellräknare på sikt ersätts av snabba instrument som räknar och identifierar cellerna med bildanalysteknik från något som liknar traditionella utstryk. Vi kan nog också förvänta oss en utveckling mot små bildanalysinstrument för patientnära analysverksamhet. HemoCue och PixCell är ett par exempel på tillverkare av små instrument för patientnära analys av blodceller. Dt innebär att vi kommer se andra typer av instrument för analys av blodstatus i framtiden och att dessa instrument är baserade på bildanalys.

Det här är några exempel på vad vi kan förvänta oss för utveckling inom klinisk kemi. En del av dessa förväntningar/gissningar kommer säkert vara helt fel, men många av dem kommer nog förverkligas. Endast framtiden kan säga vad som var rätt och fel. Det är dock viktigt att reflektera över framtiden och på så sätt förbereda laboriet för den utveckling som säkert kommer. Har läsarna andra funderingar/åsikter så är ni välkomna att skriva om det i Klinisk Biokemi i Norden. Jag skulle vilja avsluta med ett stort tack till organisatörerna av kongressen i Helsingfors från oss alla för ett mycket välordnat och givande möte.



Foto: Anders Hager.



Complete QC Solutions for Results you can Trust



As a world leading provider of complete QC solutions, Randox takes pride in supporting laboratories globally to achieve their quality goals.

Our diverse range of multi-analyte, third party controls offer industry leading opportunities for consolidation, ultimately delivering cost savings, reduced preparation time and increased efficiency all without compromising on quality. Manufactured using the highest quality raw materials, lot to lot consistency and unrivalled commutability is guaranteed, ensuring performance mirrors that of the patient sample and costly shifts in QC results are reduced.

Complementing our Internal Quality Control range is Acusera 24•7, a powerful data management tool designed to help even the most demanding laboratories manage their daily QC activities. Delivering unique access to real-time peer group statistics, a variety of fully interactive charts and automatic calculation of performance metrics such as Measurement Uncertainty, Acusera 24•7 will speed up data review and troubleshooting.



RANDOX
QUALITY CONTROL

marketing@randox.com
www.randox.com/qc-solutions

Communicate and lead!

Course in practical communication 2019

Per Simonsson
Lund University
per.simonsson@med.lu.se



Communication is the basis for interacting with our clinical environment. It is a difficult field to manage and is not included in traditional specialist training. New knowledge, training and experience is needed. This course is focused on giving young doctors insight and basic tools to improve their communication skills with clinical colleagues.

Workshops will be arranged with practical training in different situations. There will be time for discussions and networking.

The course will be held under basic conditions onboard a sailing vessel Helene and include seminars, workshops and shorter sailing passages in the waters off Malmö, Sweden. No naval experience is needed. Professional crew is responsible for maritime passages and safety. Accommodation will also be onboard.

The course is led by three experienced communica-

tors: Sverre Sandberg, Norway, Eva Ajzner, Hungary and Per Simonsson, Sweden

Dates: 29th of August to 1st of September 2019.

Place: Öresund, with departure från Malmö, Sweden.

Registration fee: 3000 SEK (preliminary). The Course is financially supported by NFKK.

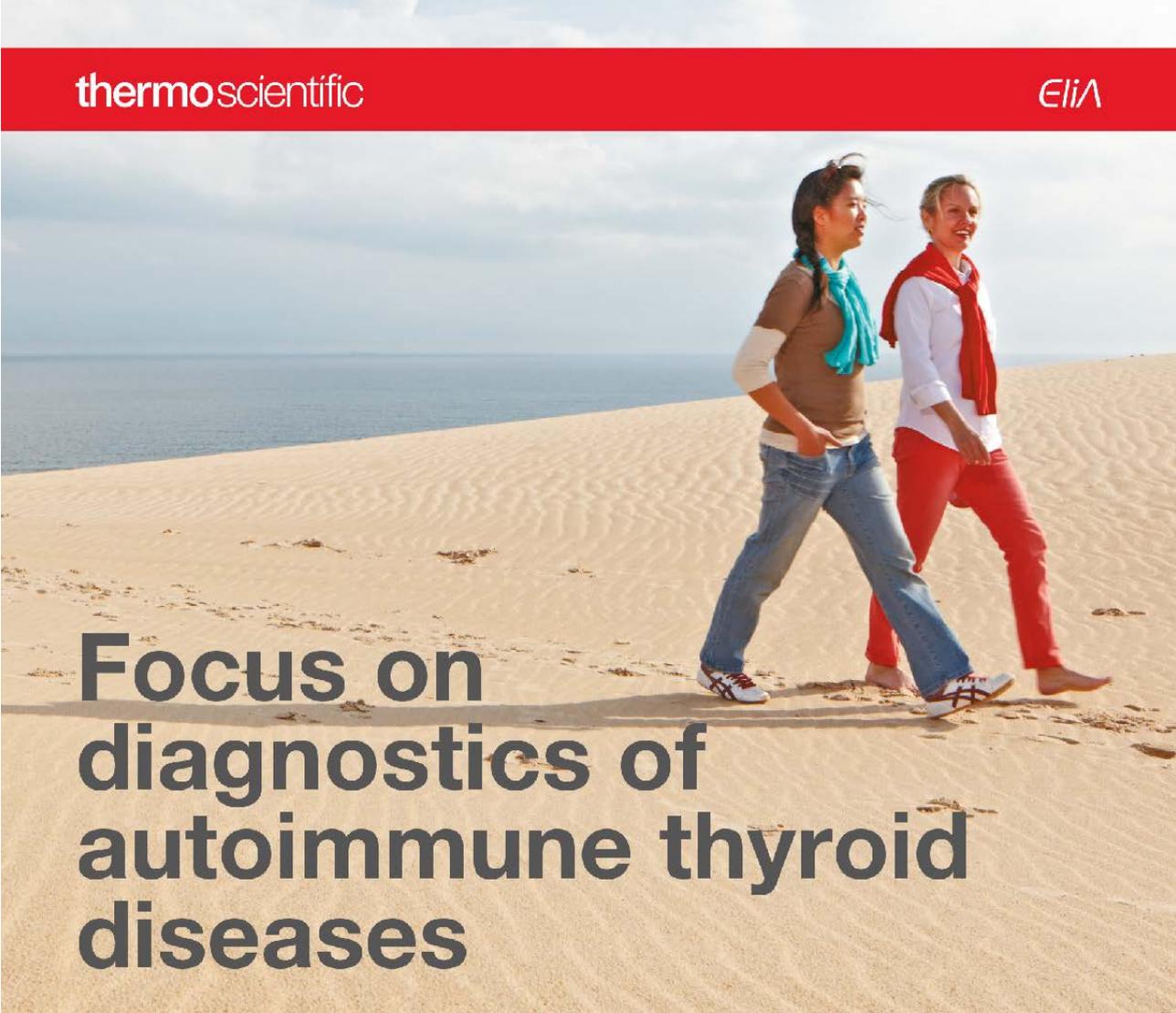
If you want to read more about a similar previous course on the sailing vessel Helene please see *Klinisk Biokemi i Norden* vol 19, nr 4, 2007, <http://www.nfkk.org/klinisk-biokemi-i-norden/arkiv/17-klinisk-biokemi-i-norden-2007>.

For further information please contact Per Simonsson, per.simonsson@med.lu.se, +46730868915.

Book the dates now and keep a good watch for information to come.

Welcome aboard!





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

The Copenhagen Primary Care Laboratory (CopLab) Database

Bent Lind¹ og Christen L. Andersen²

¹ Klinisk Biokemisk Afdeling, Amager Hvidovre Hospital, Danmark

² Center for Forskning og Uddannelse i Almen Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

bent.struer.lind.01@regionh.dk



The Copenhagen Primary Care Laboratory (CopLab) Database er en sundhedsvidenskabelig informationsbank. Den indeholder en kopi af svar på laboratorieundersøgelser bestilt af primært alment praktiserende læger i Storkøbenhavnområdet i perioden fra 2000 til og med 2015.

I Københavns Kommune og det tidligere København Amt, med en baggrundsbefolkning på 1,2 mio. borgere, blev alle de praktiserende læger betjent af et laboratorium – Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium (fra 2013 benævnt Region Hovedstadens Elektive Laboratorium). Laboratoriet tilbød læger og patienter blod-, urin-, sæd-, allergologiske-, hjerte-, lunge- og andre kliniske fysiologiske undersøgelser.

Da laboratoriet med udgangen af 2015 lukkede modtog Center for Forskning og Uddannelse i Almen Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet en kopi af alle svar fra laboratoriet. Vilkaerne ved modtagelsen af data var en ret til at bruge data til forskning indenfor rammerne af dansk lovgivning.

Center for Forskning og Uddannelse i Almen Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab etablerede herefter CopLab-databasen som et projekt, hvor data blev sat i system og en regulær forskningsdatabase blev etableret.

Formålet med CopLab-databasen

Formålet med CopLab-databasen er at fremme forskning. Det kan fx ske ved at sammenkøre data fra CopLab-databasen med epidemiologiske data fra danske lokale og landsdækkende sundhedsregistre (1). Det giver mulighed for a) at beskrive kendte og nye risikofaktorer ved sygdom, b) at beskrive prævalens og incidens af sygdomme, c) at relatere sygelighed og dødelighed til variablerne i databasen, d) at undersøge ætologi, forebyggelse og behandling af sygdomme og e) at optimere brugen af laboratedata.

Laboratoriet, der leverede data

Laboratoriet blev stiftet i 1922 af praktiserende læger i Københavns Kommune og blev i 1994 udvidet til også at betjene Københavns Amt. Fra 2000 og til og med 2015 betjente laboratoriet omtrent 750 almen praktiserende læger og 300 andre praktiserende speciallæger og udførte i denne periode undersøgelser på 1,3 mio. forskellige patienter fra en baggrundsbefolkning på omkring 1,2 mio. borgere.

Da laboratoriet blev lukket, var det et af Nordeuropas største laboratorier af sin slags, med hvad der svarer til 195 fuldtidsansatte medarbejdere. Blodprøvetagning og anden prøvematerialeopsamling skete i CopLab-databasens periode i ambulatoriet på laboratoriet i Pilestræde, i 8 filialer, i de praktiserende lægers klinikker samt i patienternes hjem. Analyse af blod og andet prøvemateriale blev foretaget i laboratoriet i Pilestræde hvor langt de fleste undersøgelser af patienterne også blev foretaget.

CopLab-databasens indhold og kvalitet

CopLab-databasen indeholder 176 mio. svar på undersøgelse af 1,3 mio. unikke patienter (Tabel 1). Mere end 95% af svarene er på klinisk biokemiske analyser udført

på blod, men der foreligger også svar på over 1 mio. elektrokardiogrammer og over 30.000 ekkokardiogrammer (Tabel 2). En særlig analysegruppe er sædanalyser hvor svarene dækker en periode fra 1950 til og med 2015 og omfatter 160.020 sædprøver fra 92.335 mænd.

CopLab-databasens indhold er af høj kvalitet og sporbarhed. Det skyldes blandt andet at laboratoriet i 2001 blev akkrediteret af den Danske Akkrediterings-

fond (DANAK) først efter ISO 17025 standarden senere ISO 15189. Med akkrediteringen blev alle aspekter i håndtering af papirgange, patientundersøgelse, analysevirksomhed, svarafgivelse, personalekvalifikationer, indkøb, edb-håndtering og løbende uddannelsesmål og kvalitetsmål underkastet strenge og helt klart definerede kriterier, ligesom der løbende fra DANAK blev foretaget opfølgning af, at virksomheden hele tiden

Tabel 1. Beskrivelse af CopLab databasens indhold

Unikke individer i databasen	1,3 mio
Gennemsnitsalder, år (SD)	55 (21)
Køn, % kvinder	60%
Unikke gravide kvinder	120.000
Tilhørende afkom med henvisning i CopLab	18%
Tilhørende fader med henvisning i CopLab	50%
Total antal henvisninger	10,5 mio
Antal analyser per henvisning, gennemsnit	16,7
Total antal analyser	176 mio
Antal henvisninger per unik individ, gennemsnit (SD)	7,5 (12)
Procent af total antal henvisninger fra almen praksis	86%

Tabel 2. Antal analysesvar i CopLab Databasen fordelt på analysegruppe

Analysegruppe	Total antal af svar
Klinisk biokemiske analyser	
Hæmatologi	49.296.280
Metabolisme	23.877.908
Organmarkører	18.649.225
Hormoner	8.556.603
Elektrolytter	8.096.061
Immunologi og inflammation	5.674.194
Urin og fæces	2.648.943
Allergi	2.488.484
Infektion	2.433.456
Sporstoffer og vitaminer	1.781.481
Hæmostase	880.315
Tumormarkører	529.715
Farmakologi	175.297
Molekylær genetik	14.975
Syre/base og oxygenstatus	4.268
Andre	47.973.548
Hjerte-, lunge, fysiologiske undersøgelser ¹⁾	2.360.034
Blodbank analyser	260.140
Ekstern kvalitetskontrol af POCT ²⁾	341.029
Sædundersøgelser ³⁾	160.020
Total	176.201.976

1) Omfatter 1.050.000 Elektrokardiogrammer og mere end 30.000 Ekkokardiogrammer

2) POCT: Point of Care test

3) CopLab indeholder svar på 160.020 sædprøver fra 92.335 mænd fra perioden 1950 - 2015

opfyldte akkrediteringskravene. I forbindelse med etableringen af CopLab-databasen blev alle væsentlige dokumenter for vurdering af præanalytiske, analytiske og postanalytiske aspekter af betydning for analyseresultaterne arkiveret. Det indebærer, at de analysemetoder der blev brugt på laboratoriet kan beskrives grundigt, da der foreligger metodevalideringer inklusive parallelanalyseresultater ved metodeskift, men også resultater fra intern og ekstern kvalitetssikring og referater fra kvalitetskontrolmøder. Den arkiverede dokumentation giver også mulighed for at spore laboratoriets udmeldinger til lægerne om rekvirering, prøvetagning og svarafgivelse.

CopLab-databasen – en unik database

CopLab-databasen er i national og international kontekst unik. Det skyldes bl.a. følgende 5 forhold:

- a) Den dækker et veldefineret geografisk område hvor mere en 20% af den danske befolkning lever og den dækker alle aldersgrupper. Dette i modsætning til populations-baserede studier, der som regel har en mindre repræsentativ studiepopulation fra et mindre geografisk område.
- b) Den omfatter alle undersøgelser bestilt af alment praktiserende læger og andre praktiserende speciallæger i en 15-årig periode.
- c) Da flere patienter er undersøgt flere gange er der mulighed for ved longitudinelle studier at følge ændringer over en 15-årig periode.
- d) Analyser og undersøgelser er i langt de fleste tilfælde udført på et enkelt laboratorium med en høj grad af kvalitetssikring og en stor grad af dokumentation for udførte analyser og arbejdsgange.
- e) Studier af familier er mulige da databasen indeholder svar prøver taget på familiemedlemmer (gravide, deres børn og disse børns fædre) (Tabel 2).

CopLab-databasen har allerede vist sit potentiale

Allerede i 2008 indgik laboratoriet et samarbejde med Center for Forskning og Uddannelse i Almen Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet om hæmatologiske resultater. Det førte til oprettelsen af CopDiff-databasen (for nærmere beskrivelse se: <https://almenpraksis.ku.dk/english/research/copdiff/>), der kan betragtes som et pilotprojekt for CopLab-databasen. Erfaringerne fra oprettelse og analyse af data i CopDiff-databasen er dokumenteret ved en række publikationer (2-10) og viser CopLab-databasens potentiale. Data fra CopLab-databasen indgår allerede i en række projekter, der er publiceret (11). Før etableringen af CopLab-databasen indledte laboratoriet samarbejde om epidemiologiske forskningsprojekter, hvor en mindre delmængde af laboratoriets data blev brugt. Flere resultater fra disse projekter med delmængder af laboratoriets data er publiceret (12-16). I CopLab-databasen er hele mængden af laboratoriets data samlet, hvilket styrker databasens potentiale som forskningsressource.

Organisering og adgang til data

Organisatorisk er CopLab-databasen forankret i Institut for Folkesundhedsvidenskab ved Københavns Universitet og ledes af en styregruppe på 7 personer. Dataansvarlig er Københavns Universitet. Databasen er anmeldt til datatilsynet igennem Københavns Universitets paraplytilladelse – journalnummer 2015-57-0121. Organiseringen af data tillader som udgangspunkt ikke udlevering af personhenførbare data.

En internetportal, der beskriver indholdet i CopLab databasen er under udarbejdelse. Portalen vil give mulighed for offentlig online søgning med henblik på at give summariske oplysninger om CopLab-databasens indhold koblet til diagnosekoder og demografisk information fra landsdækkende registre.



Laboratoriet i Pilestræde, København, der leverede data til CopLab-databasen. I forgrunden laboratoriets biler klar til afgang til besøg i hjemmet og afhentning af prøver hos lægerne.

Interesserede forskere, der ønsker at anvende CopLab-databasens indhold kan rette henvendelse til artiklens forfattere, der er henholdsvis formand (CLA) og næstformand (BL) for styregruppen.

Referencer

1. Thygesen LC, Daasnes C, Thaulow I, Bronnum-Hansen H. Introduction to Danish (nationwide) registers on health and social issues: structure, access, legislation, and archiving. *Scand J Public Health* 2011; 39 (7 suppl):12-16.
2. Andersen CL, Siersma VD, Karlslund W, Hasselbalch HC, Felding P, Bjerrum OW, et al. The Copenhagen Primary Care Differential Count (CopDiff) database. *Clin Epidemiol* 2014;6:199-211.
3. Andersen CL, Eskelund CW, Siersma VD, Felding P, Lind B, Palmblad J, et al. Is thrombocytosis a valid indicator of advanced stage and high mortality of gynecological cancer? *Gynecol Oncol* 2015;139:312-318.
4. Andersen CL, Lindegaard H, Vestergaard H, Siersma VD, Hasselbalch HC, de Fine Olivarius N, et al. Risk of lymphoma and solid cancer among patients with rheumatoid arthritis in a primary care setting. *PLoS One* 2014; 9:e99388.
5. Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, Lindegaard H, Vestergaard H, Felding P, et al. Eosinophilia in routine blood samples and the subsequent risk of hematological malignancies and death. *Am J Hematol* 2013; 88:843-847.
6. Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, Lindegaard H, Vestergaard H, Felding P, et al. Eosinophilia in routine blood samples as a biomarker for solid tumor development - A study based on the Copenhagen Primary Care Differential Count (CopDiff) Database. *Acta Oncol* 2014; 53:1245-1250.
7. Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, Vestergaard H, Mesa R, Felding P, et al. Association of the blood eosinophil count with hematological malignancies and mortality. *Am J Hematol* 2015;90:225-229.
8. Andersen CL, Tesfa D, Siersma VD, Sandholdt H, Hasselbalch H, Bjerrum OW, et al. Prevalence and clinical significance of neutropenia disco-

- vered in routine complete blood cell counts: a longitudinal study. *J Intern Med* 2016.
9. Hansen JW, Sandholdt H, Siersma V, Orskov AD, Holmberg S, Bjerrum OW, et al. Anemia is present years before myelodysplastic syndrome diagnosis: Results from the pre-diagnostic period. *Am J Hematol* 2017; 92:E130-E132.
10. Andersen CL. Eosinophilia and The Copenhagen Primary Care Differential Count (CopDiff) Database - from cells to cohorts. Doctoral Dissertation - University of Copenhagen 2017.
11. Borg R, Persson F, Siersma V, Lind B, Olivarius NdF, Andersen CL. The Interpretation of HbA1c in Primary Care and potential influence of Anaemia and Chronic Kidney Disease An analysis from the Copenhagen Primary Care Laboratory (CopLab) Database. *Diabetes Med* 2018 Jul 9. doi: 10.1111/dme.13776. [Epub ahead of print]
12. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2644-2652.
13. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Tjønnelund A, Olsen A, Halkjær J, et al. A reverse J-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality: The CopD study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(6):2339-46.
14. Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, Bostofte E. Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men. *Am J Epidemiol* 2009; 170:559-565.
15. Nielsen JB, Graff C, Pietersen A, Lind B, Struijk JJ, Olesen MS, et al. J-shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation: results from the Copenhagen ECG study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2557-2564.
16. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:2372-2382.

Biotin-interferens af laboratorieanalyser

Stefan Stender

Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, København

stefan.stender@regionh.dk



Biotin er et vandopløseligt vitamin, der spiller en essentiel rolle for fedt-, protein-, og sukkerstofskiftet. Det daglige behov for biotin er 30 µg, hvilket dækkes ved at indtage en normal, varieret kost. Alligevel er indtag af biotin som kosttilskud blevet ekstremt populært i USA og Europa indenfor det seneste årti. Kosttilskud indeholdende mere end 100 gange det daglige behov for biotin kan købes uden recept i apoteker, helsekostbutikker, og på internettet. Biotin tilskrives en række sundhedsfremmende egenskaber, og især promoveres gavnlige effekter på hår og negle i et utal af reklamer. Der foreligger dog ikke store randomiserede studier, der støtter sådanne gavnlige effekter.

Biotin binder ekstremt stærkt til molekylet streptavidin. En række kemiske metoder udnytter denne binding ved at koble biotin til et målmolekyle, hvorefter målmolekylet kan isoleres ved hjælp af streptavidin bundet til en fast fase. I klinisk biokemisk regi er det især immunkemiske metoder, der udnytter biotin/streptavidin-bindingen, typisk ved at koble biotin til et antistof (eller antigen), som derefter kan isoleres ved hjælp af streptavidin bundet til magnetiske mikrosfærer. For eksempel er mange af de immunkemiske analyser på Roches Cobas-apparater baseret på dette princip.

Oralt indtag af biotin kan forårsage interferens af biokemiske analyser, der er baseret på bindingen mellem biotin og streptavidin. Interferensen opstår, når biotin i patientprøven konkurrerer med analysemetodens egne biotin-konjugerede reagenser om binding til streptavidin. Afhængigt af analyseprincip kan biotin-interferens forårsage falsk for lave eller falsk forhøjede resultater (Figur 1).

Populariteten af højdosis biotin som kosttilskud har medført en kraftig stigning i klinisk betydende tilfælde af biotin-interferens indenfor de seneste år. I november 2017 udsendte de amerikanske føde og lægemiddelmyndigheder (FDA) en advarsel om

risikoen for biotin-interferens (1). Advarslen kom på baggrund af en stigning i utilsigtede kliniske hændelser, der skyldtes biotin-interferens, heriblandt et fatalt myokardieinfarkt, hvor biotin-interferens havde medført en falsk normal måling af troponin T. I advarslen rådede FDA alle laboratorier, der benytter analyser baseret på biotin/streptavidin-bindingen, til at være på vagt overfor biotin-interferens, og til at informere rekvirenter om problemstillingen.

Forud for, og efter, FDA-advarslen har der været publiceret en række videnskabelige artikler om biotin-interferens. I et elegant studie fra 2017 undersøges effekten af biotin-indtag på en række immunkemiske analyser (2). Seks raske frivillige fik udført 11 analyser på fem forskellige apparater (Cobas, Vitros, Vista, Centaur, og Architect) før og efter indtag af biotin i syv dage (10 mg/dag). Flere af analyserne viste sig at være meget følsomme for biotin-interferens. Efter biotin-indtag målte eksempelvis Vitros TSH-værdier langt under referencerværdien for alle seks frivillige, og Cobas målte total T3 over referencerværdien for tre af deltagerne. Andre tilsyneladende biotin-følsomme analyser var PTH på Vitros, og frit T4 og TSH på Cobas. Konklusionen på studiet var, at flere af de analyser der rutinemæssigt benyttes i kliniske laboratorier er ganske følsomme overfor biotin-interferens.

En stor del af litteraturen om biotin-interferens er *case reports*: beskrivelser af enkelte patienter, hvor biotin-interferens har spillet en klinisk betydende rolle. Biotin-interferens har især medført fejldiagnoser af hyperthyroidisme (3, 4). Dette skyldes, at biotin kan forårsage en kombination af fejlagtige værdier i TSH (falsk nedsat), og T3 og T4 (falsk øget), der svarer til det biokemiske mønster man ser ved hyperthyroidisme. Mistanken om hyperthyroidisme kan medføre unødvendig bekymring og udredning. Udover falsk hyperthyroidisme har biotin-interferens blandt andet været årsag til klinisk betydende fejlmålinger af PTH (5) og testosteron (6).

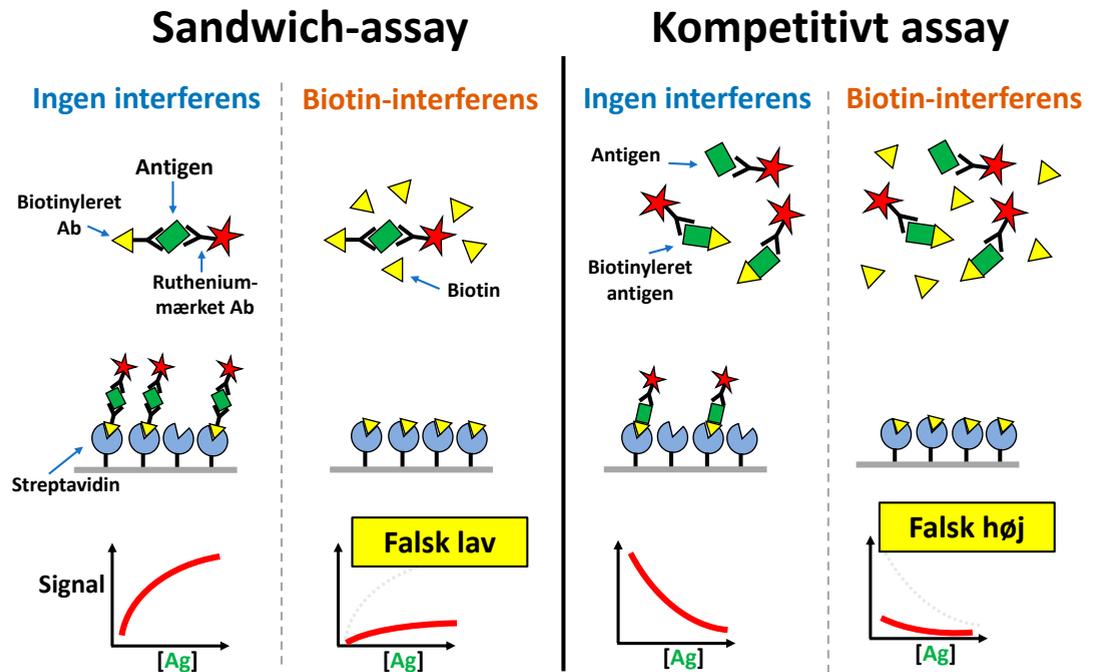
Omfanget af biotinindtag i de nordiske lande er

ukendt, men i amerikanske spørgeskemaundersøgelser angiver ca. 20% at tage biotintilskud dagligt (7). I et nyligt amerikansk studie målt plasma-biotin i 1442 patienter fra skadestuen, en patientgruppe der typisk ikke møder fastende(8). Ca. 7% af patienterne havde en biotin-koncentration i plasma, der oversteg den laveste grænse for interferens rapporteret for almindeligt anvendt apparatur (8). Studiet indikerer derfor, at biotin-interferens kan være ganske udbredt, i hvert tilfælde i denne amerikanske population.

Det er uvist hvor længe risikoen for interferens varer efter sidste indtag af biotin, men det afhænger sandsynligvis af dosis og varighed af indtag, samt af individuelle faktorer hos den enkelte patient. For eksempel er udskillelsen af biotin nedsat hos patienter med nyreinsufficiens. Der foreligger meget vari-

erende estimater af halveringstiden for biotin efter oralt indtag i mennesker. Et studie fandt en halveringstid på 1.8 time efter indtag af 600 µg biotin(9), et andet en halveringstid på 19 timer efter 300 mg biotin (10), og et tredje studie målte en effektiv halveringstid på 15 timer for biotindoser mellem 5 og 20 mg (11). Efter indtag af 20 mg biotin tog det 73 timer før serum-biotin var under den laveste koncentration, som kan medføre interferens på kommercielle assays (11). Otte timers faste (som ofte anbefales af producenter) virker, set i lyset af ovenstående studier, som utilstrækkeligt til at undgå biotin-interferens, især for patienter med længerevarende eller højdosis indtag.

Hvordan skal kliniske laboratorier forholde sig til risikoen for biotin-interferens? FDA anbefalede



Figur 1. Princip bag biotin-interferens i sandwich- og kompetitive assays. Sandwich-assay (venstre panel): prøven indeholdende antigen inkuberes med et biotinyleret antistof (Ab) og et signal-antistof (her: ruthenium-mærket) rettet imod antigenet. Immunkomplekserne bindes ved hjælp af streptavidin til en fast fase, og signalet aflæses. Signalstyrken er direkte proportional med koncentrationen af antigenet i prøven. Biotin i prøven medfører at streptavidins biotin-bindingsområder blokeres, så immunkomplekserne med ruthenium ikke kan bindes, hvilket giver en falsk for lav målt værdi af antigenet. Kompetitive assays (højre panel): prøven med antigen inkuberes med biotinyleret antigen og et signal-antistof rettet imod antigenet. Immunkomplekserne bindes ved hjælp af streptavidin, og signalet aflæses. Signalstyrken er invers proportional med koncentrationen af antigenet i prøven. Biotin i prøven medfører at bindingsområderne på streptavidin blokeres, hvilket giver en falsk for høj målt værdi af antigenet.

i deres advarsel, at hospitalslaboratorier informerer de lokale kliniske rekvirenter om problemstillingen, og at man bør spørge ind til patienters mulige indtag af biotin forud for blodprøvetagning (1). Det er dog næppe helt let at implementere i en travl klinisk hverdag. Desuden er det ikke alle patienter, der korrekt rapporterer deres indtag af biotin. Under alle omstændigheder er det vigtigt at være opmærksom på muligheden for biotin-interferens i laboratoriet, såvel som i klinikken.

Et første skridt for en klinisk biokemiker kunne være at uddanne de læger, der typisk møder patienter i særlig risiko for biotin-interferens. For eksempel fandt et nyligt randomiseret studie, at enorme biotindoser (100 mg/dag) havde en gavnlig effekt på multipel sklerose (12). Man må formode, at nogle sklerosepatienter efter at have læst dette studie tager højdosis biotin dagligt. Det ville derfor være fordelagtigt, at de behandlende neurologer kender til biotin-interferens. Endokrinologer bør også oplyses, da en stor del af de klinisk betydende tilfælde af biotin-interferens har været falsk hyperthyroidisme. Mistanken om interferens bør være skærpet hos symptomfrie patienter med biokemisk påvist hyperthyroidisme, og generelt ved diskrepans imellem klinik og biokemi.

Det er sandsynligt, at producenter i fremtiden vil udvikle nye assays, der er mindre følsomme overfor biotin. Indtil da er det vigtigt at være opmærksom på risikoen for biotin-interferens, og at informere vores kliniske kolleger om problemstillingen.

Litteraturliste

1. US Food and Drug Administration. FDA Safety Communication. <https://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm586505.htm>. Tilgængelig september 2018.
2. Li D, Radulescu A, Shrestha RT, Root M, Karger AB, Killeen AA, et al. Association of Biotin Ingestion With Performance of Hormone and Nonhormone Assays in Healthy Adults. *JAMA* 2017;318:1150-60.
3. Koehler VF, Mann U, Nassour A, Mann WA. Fake news? Biotin interference in thyroid immunoassays. *Clin Chim Acta* 2018;484:320-2.
4. Ardabilygazir A, Afshariyamchlou S, Mir D, Sachmechi I. Effect of High-dose Biotin

on Thyroid Function Tests: Case Report and Literature Review. *Cureus* 2018;10:e2845.

5. Waghray A, Milas M, Nyalakonda K, Siperstein AE. Falsely low parathyroid hormone secondary to biotin interference: a case series. *Endocr Pract* 2013;19:451-5.
6. Stieglitz HM, Korpi-Steiner N, Katzman B, Mersereau JE, Styner M. Suspected Testosterone-Producing Tumor in a Patient Taking Biotin Supplements. *J Endocr Soc* 2018;2:563-9.
7. Samarasinghe S, Meah F, Singh V, Basit A, Emanuele N, Emanuele MA, et al. Biotin Interference with Routine Clinical Immunoassays: Understand the Causes and Mitigate the Risks. *Endocr Pract* 2017;23:989-98.
8. Katzman BM, Lueke AJ, Donato LJ, Jaffe AS, Baumann NA. Prevalence of biotin supplement usage in outpatients and plasma biotin concentrations in patients presenting to the emergency department. *Clin Biochem* 2018;60:11-6.
9. Bitsch R, Salz I, Hotzel D. Studies on bioavailability of oral biotin doses for humans. *Int J Vitam Nutr Res* 1989;59:65-71.
10. Saint Paul LP, Debruyne D, Bernard D, Mock DM, Defer GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MD1003 (high-dose biotin) in the treatment of progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:327-44.
11. Grimsey PNF, Bendig G, Zitzler J, Lorenz O, Kasapik D, Zaugg CE. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *Int. J. Pharmacokinetic*. 2017;2:247-56.
12. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler* 2016;22:1719-31.

Fotokonkurranse:

Del dine beste bilder fra laboratoriemiljø med leserne i KBN

Vi lanserte i KBN nr. 1 2018 en fotokonkurranse for å finne blinkskuddene fra laboratoriene. Den opprinnelige fristen for innsending av bidrag var satt til 1. mai 2018, men utvides nå til 1. desember på grunn av manglende respons. Send inn dine beste bilder fra

laboratoriemiljø til redaksjonen i KBN. De tre beste bildene får fine premier og vil bli presentert i KBN. KBN forbeholder seg retten til å bruke alle innsendte bidrag som illustrasjoner i tidsskriftet. Juryen vil bestå av alle redaktørene og formannen i NFKK.

*Kjøleskapsroboten fasinerer barna på besøk på laboratoriet.
Foto: Helle B. Hager.*



Regler

- Motivet/motivene velger du selv, men bilde(ne) må kunne assosieres med laboratoriet.
- Angi navn på fotograf og gjerne en liten billedtekst/tittel.
- 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 "fotokonkurranse".
- Frist for innsending: 1. desember 2018.

Summary of an evaluation organised by SKUP

Grete Monsen and Marianne Risa, on behalf of SKUP
grete.monsen@noklus.no



Accu-Chek Instant

for measurement of glucose

Background

Accu-Chek Instant is an in vitro device for quantitative measurement of glucose (Figure 1). The product is intended for professional use and for self-testing by people with diabetes. The sample material is fresh capillary whole blood. Accu-Chek Instant is produced by Roche Diabetes Care GmbH and was launched into the Scandinavian market in May 2018. The SKUP evaluation was carried out in May and June 2017 at the request of Roche Diagnostics Scandinavia AB.

The aim of the evaluation

The aim of the evaluation was to assess the analytical quality and user-friendliness of Accu-Chek Instant, both when used under optimal conditions by experienced laboratory personnel and under real-life conditions by intended users (people with diabetes).



Figure 1. The Accu-Chek Instant system.

Materials and methods

A total of 90 persons with diabetes signed up for the evaluation and 88 of them completed. All the participants received the device and instructions by mail and no training was given. They used the device for approximately two weeks at home, before they attended an evaluation meeting with SKUP. Fresh capillary whole blood samples from each participant were analysed on Accu-Chek Instant under optimal conditions as well as by the participants. Three lots of test strips were used. Capillary samples from the same individuals were analysed on a comparison method (a glucose hexokinase method for measurement of glucose in plasma, implemented on Roche Cobas 6000). The analytical results were assessed according to pre-set quality goals. The quality goal for precision was a repeatability (CV) $\leq 5,0\%$. The quality goal for accuracy was set according to the International Organization for Standardization (ISO) ISO 15197:2013. This quality goal states that at least 95 % of the individual glucose results shall be $< \pm 0,83$ mmol/L of the average measured values of the reference measurement procedure at glucose concentration $< 5,55$ mmol/L or $< \pm 15\%$ at glucose concentration $\geq 5,55$ mmol/L. The user-friendliness was assessed using a questionnaire with three given ratings; satisfactory, intermediate and unsatisfactory, and the quality goal was a total rating of “satisfactory”.

Results

The CV achieved under optimal conditions was between 1,6 and 2,9 %, depending on the glucose concentration level. The intended users achieved a CV between 2,1 and 5,7 %. The higher imprecision result (5,7 %) refers to glucose concentrations < 7 mmol/L. There was a bias of $(-0,08) - (-0,65)$ mmol/L between Accu-Chek Instant and the comparison method, also depending on the concentration level. Under optimal conditions, 100 % of the results were within the allowa-

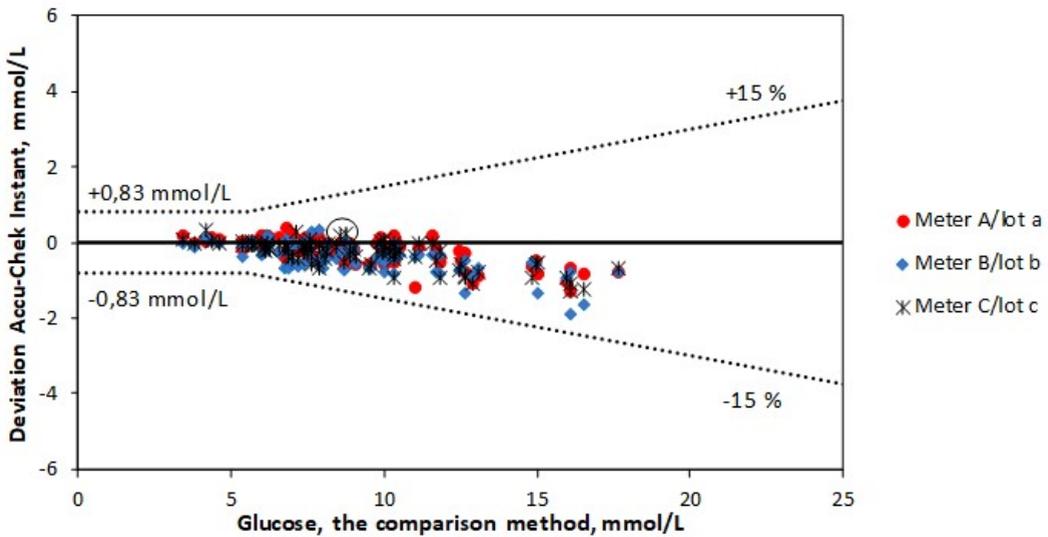


Figure 2. Accuracy of glucose results on Accu-Chek Instant under optimal conditions. The x-axis represents the mean glucose result of the comparison method. The y-axis represents the glucose deviation in mmol/L of the first capillary measurement on Accu-Chek Instant from the mean result of the corresponding sample of the comparison method. The different lots of test strips are illustrated as lot a (●), lot b (◆) and lot c (✱). Stippled lines represent allowable deviation limits set in ISO 15197:2013 (within $\pm 0,83$ mmol/L of the results of the comparison method for glucose concentrations $< 5,55$ mmol/L and within $\pm 15\%$ for glucose concentrations $\geq 5,55$ mmol/L). Number of results (n) = 85. ID 32, statistical outlier from the calculations of repeatability (lot c), is illustrated with a circle around the symbol.

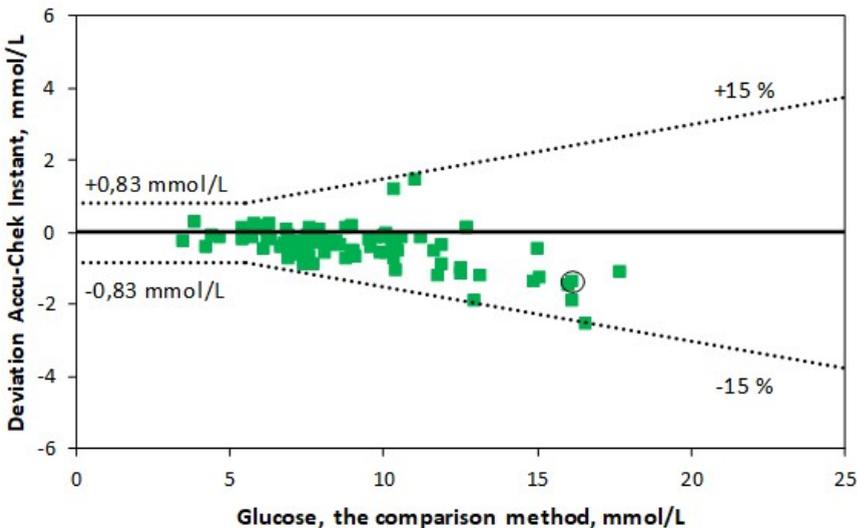


Figure 3. Accuracy of glucose results on Accu-Chek Instant achieved by intended users (three lots of test strips). The x-axis represents the mean glucose result of the comparison method. The y-axis represents the glucose deviation in mmol/L of the first capillary measurement on Accu-Chek Instant from the mean result of the corresponding sample of the comparison method. Stippled lines represent allowable deviation limits set in ISO 15197:2013 (within $\pm 0,83$ mmol/L of the results of the comparison method for glucose concentrations $< 5,55$ mmol/L and within $\pm 15\%$ for glucose concentrations $\geq 5,55$ mmol/L). Number of results (n) = 85. ID 80, statistical outlier from the calculations of repeatability, is illustrated with a circle around the symbol.

ble deviation limits for accuracy (Figure 2), and when handled by intended users, 99 % of the results were within the limits (Figure 3). Glucose measurements on Accu-Chek Instant were not affected by haematocrit in the samples, with haematocrit ranging from 29 – 50 %. The user-friendliness was rated as satisfactory.

Conclusion

The quality goal for repeatability was fulfilled under optimal conditions by experienced laboratory personnel, but not fulfilled under real-life conditions by intended users (people with diabetes), due to higher imprecision for glucose concentrations <7 mmol/L. The quality goal for accuracy was fulfilled both under optimal conditions and by intended users. The quality goal for user-friendliness was also fulfilled.

The complete evaluation report is available at www.skup.org.

Roche Diagnostics Scandinavia AB accepted the report without further comments.

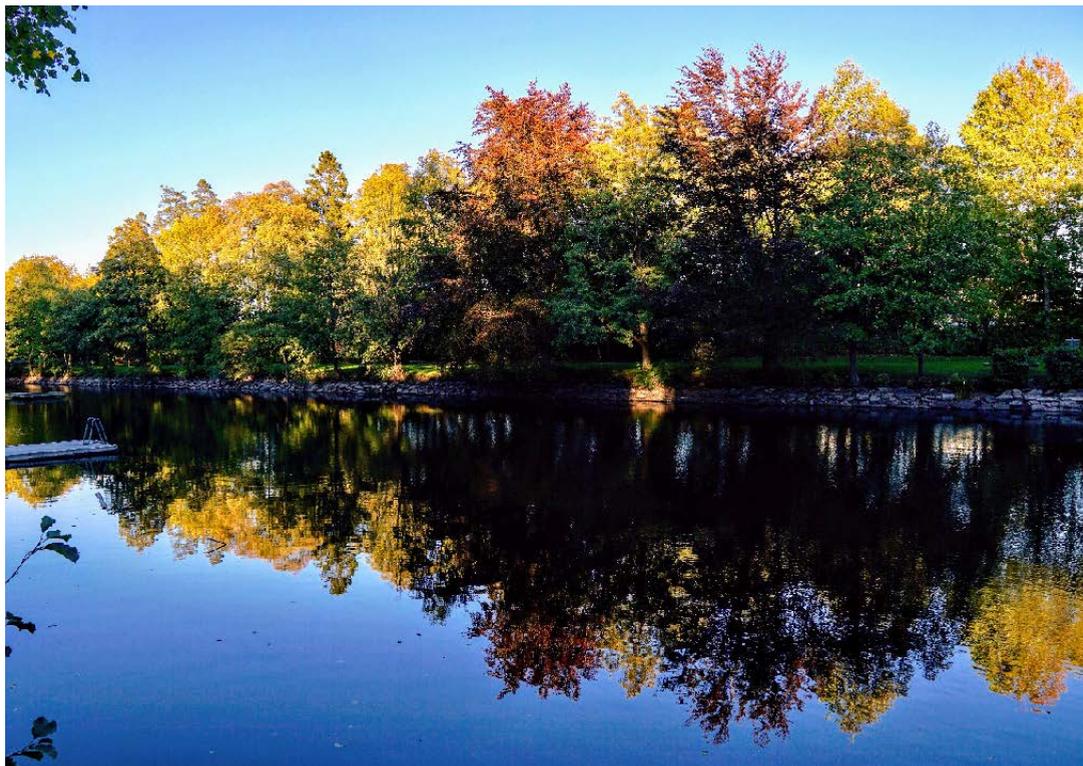
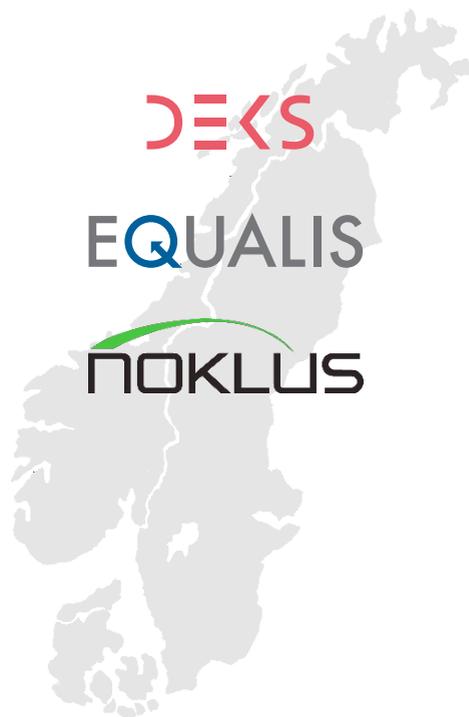


Foto: Anders Hager.

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 ₃ 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-cTnl 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	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	Hepatic Fibrosis	Immunoglobulin	EBV	Prenatal Screening	Others
FSH LH HCG/β-HCG PRL Estradiol free Estriol Progesterone Testosterone free Testosterone DHEA-S 17-OH Progesterone AMH *SHBG *Androstenedione *PLGF *sFLT-1	HA PIIIP N-P C IV Laminin Cholyglycine	IgM IgA IgE IgG	EBV EA IgG EBV EA IgA EBV VCA IgG EBV VCA IgM EBV VCA IgA EBV NA IgG *EBV NA IgA	cAFP free β-HCG PAPP-A HCG/β-HCG free Estriol	GH(hGH) IGF-I Cortisol ACTH *IGFBP-3
Drug Monitoring	Anemia	Inflammation Monitoring	Kidney Function	Glyco Metabolism	
CSA (Cyclosporine A) FK 506 (Tacrolimus) Digoxin	Vitamin B ₁₂ Ferritin Folate (FA)	hs-CRP PCT(Procalcitonin) *IL-6	β ₂ -MG Albumin	C-Peptide Insulin ICA IAA(Anti Insulin) Proinsulin GAD 65 IA-2	

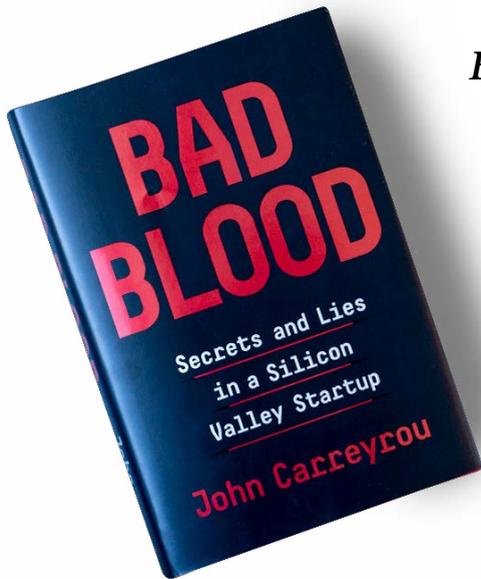
In Blue Special Assay
*Available Soon

22
1995-2017

sales@snibe.com
www.snibe.com

DiaSystem
Clinical Chemistry - our passion

DiaSystem Scandinavia AB
info@diasystem.se
+46 36 126220



Boganmeldelse til "Klinisk Biokemi i Norden" THERANOS – "Kejserindens Nye Klæder"

John Carreyrou: "BAD BLOOD: Secrets and Lies in a Silicon Valley Startup". Picador, London 2018 pp.1-339



*Jens F. Rehfeld
Klinisk Biokemisk Afd.
Rigshospitalet, Danmark
jens.f.rehfeld@regionh.dk*

I november 2014 fik jeg en mail om Silicon Valley-firmaet Theranos fra min gode ven Rolf Håkanson (professor emeritus i farmakologi ved Lunds Universitet). Rolf havde på det tidspunkt etableret et forum for møder/symposier i Sverige mellem universitetsfolk, ledere fra især farma- og diagnostika-industrien og diverse investorer. Rolf skrev, at der var stor interesse for Theranos og for svensk investering i virksomheden. Med mailen fulgte artikler om Theranos og dets grundlægger, Elizabeth Holmes, fra forretnings- og nyhedsmagasiner som FORTUNE og FORBES. Rolf skrev endvidere, at Theranos jo handlede om klinisk biokemi, og den sensation, Theranos og Holmes havde vakt i USA, måtte have givet genlyd i klinisk biokemi også i Danmark og Sverige. Han konkluderede åbenhjertigt: "Jag begriper inte vad hon gör och hur hon gör det. Kan du förklara?"

I januar 2015 svarede jeg, at hverken jeg eller nærtstående kolleger tidligere havde hørt om Theranos. Men gennemlæsning af de medsendte artikler, samt hvad jeg ellers havde kunnet finde, måtte føre til en

vurdering af Theranos som en klinisk biokemisk illustration af H.C. Andersen eventyret "Kejserens nye Klæder".

Der var ikke megen faglighed i artiklerne om Theranos. De beskrev Elizabeth Holmes (der i øvrigt nedstammer fra en dansk læge) som Silicon Valleys kvindelige svar på Steve Jobs og hævdede, at hun var den største kvindelige iværksættersucces nogensinde i USA's erhvervsliv. Holmes havde grundlagt Theranos i 2004 som 19-årig dropout fra kemistudier på Stanford University. Hendes idé var at udvikle et fikst lille apparatur, der på en enkelt dråbe blod eller to fra et smertefrit fingerprik kunne måle adskillige klinisk biokemiske parametre, som derefter via mikrochips kunne informere person og læge og stille en tidlig diagnose på alvorlig sygdom. Hun mente hermed at kunne forebygge eller diagnosticere en lang række sygdomme i tidligt stadium og dermed forbedre tilværelsen for menneskeheden (sic!).

Artiklerne gav ingen oplysninger om metoder, teknologi eller resultater. Det var angiveligt forretningshemmeligheder. Til gengæld informerede de om Theranos' imponante bestyrelse, som omfattede bl.a. Henry Kissinger, George Schultz (George Bush Sr.'s udenrigsminister), James Mattis (general og Trumps nuværende forsvarsminister), Sam Nunn (ledende senator), et par kendte rigmænd og professorer. Men ingen i bestyrelsen havde antydning af viden om eller baggrund i klinisk biokemi. Artiklerne nævnte, at markedet nu vurderede Theranos til at være 9 mia.

dollars værd, og Elizabeth Holmes selv skønnedes at være god for 4,5 mia. dollars. De nævnte også, at Theranos' apparatur var opstillet i store amerikanske supermarkeds kæder (bl.a. Walgreens), så enhver amerikaner nu kunne få tjekket diverse biokemiske parametre i forbindelse med supermarkedsindkøb. I 2016 bragte tidsskrifterne NATURE og SCIENCE imidlertid notitser om, at Theranos var i vanskeligheder; bl.a. efter dybdeborende artikler i WALL STREET JOURNAL.

Journalisten bag WALL STREET-artiklerne, John Carreyrou, har nu sammenfattet hele den bizarre historie om Theranos og Elizabeth Holmes i bogen "BAD BLOOD" med undertitlen "Secrets and Lies in a Silicon Valley Startup". Det er spændende læsning om et overordentlig fantasifuldt og uhyrligt bedrag i klinisk biokemi. Holmes' idé er jo simpelt hen uladsigelig. Historiens mange forgreninger og mængder af kendte og ukendte navne kan gøre læsningen tung. Men hold ud! Historien er lærerig og så vigtig, at den burde læses af alle speciallæger og biokemikere i klinisk biokemi. I øvrigt er Hollywood efter sigende i gang med en filmatisering med Jennifer Lawrence i rollen som Elizabeth Holmes.

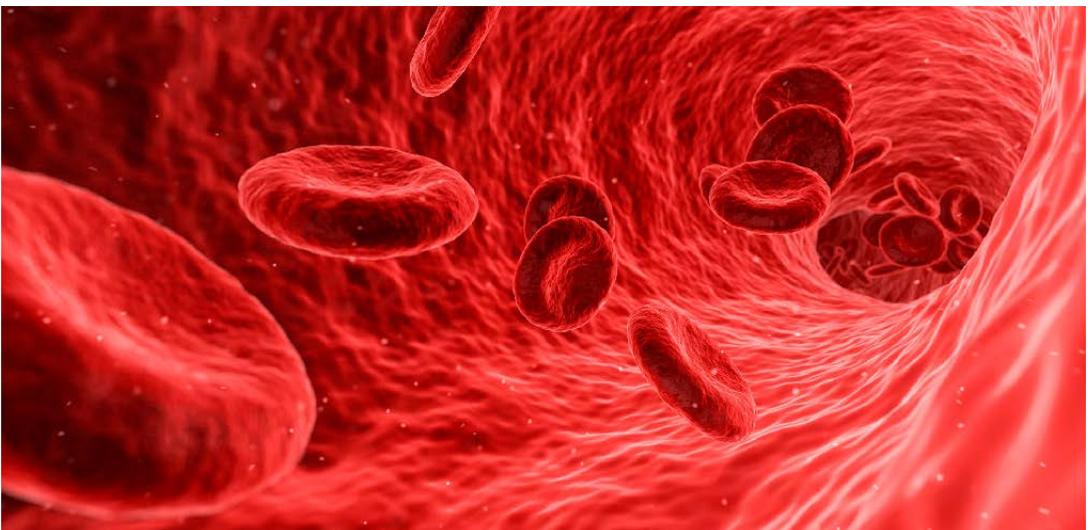
Et interessant aspekt er, at der ikke var ansat klinisk biokemikere eller anden slags laboratorielæger hos Theranos, med en enkelt undtagelse. Men denne undtagelse opdagede relativt hurtigt bedraget, den manglende etik og de risici, patienterne blev udsat for ved Theranos' virksomhed. Han forlod hurtigt

og under trusler Theranos. Det akademiske personale var hovedsageligt ingeniører, kemikere, it-folk, økonomer, forretningsfolk og advokater. På sin højde beskæftigede Theranos 800 personer. At der som antydnet ikke var et gran af fagkundskab i hverken direktion eller bestyrelse forklarer delvis, at bedraget og uredeligheden kunne fortsætte så længe.

Et andet aspekt af Theranos er den kyniske grådighed og det omfattende kvalitetssvigt, der kan indfinde sig, når klinisk biokemi skal gøres til profitskabende forretning. Det kan hverken patienter, sundhedsvæsen eller samfund være tjent med.

Københavns Universitet, Karolinska Institutet i Stockholm og Oslo Universitet har i de seneste årtier måttet slikke sårene efter alvorlige biomedicinske uredelighedssager, skabt af karismatiske og hæmningsløse yngre læger og en tandlæge. Nu har den private kliniske biokemi i USA med Elizabeth Holmes fået en betragtelig uredelighedssag på halsen. Den efterforskes p.t. af regulatoriske myndigheder og politi. Den bør vi lære af og forebygge, hvor vi kan. Så læs Carreyrou's bog!

P.S. Den 5. september 2018 har WALL STREET JOURNAL meddelt, at "The blood-testing company Theranos will be dissolving and returning its remaining cash (approximately \$5 million) to its creditors. (...) Three months ago Theranos's founder Elizabeth Holmes and former CEO Ramesh Balwani faced criminal charges."



Den vandrande vetenskapsmannen: Är tid en analyt?

Per Simonsson

Siemens Healthineers

per.simonsson@siemens-healthineers.com



”Well, I look at my watch, it says
9:25 and I think
“Oh God! I’m still alive!” ”

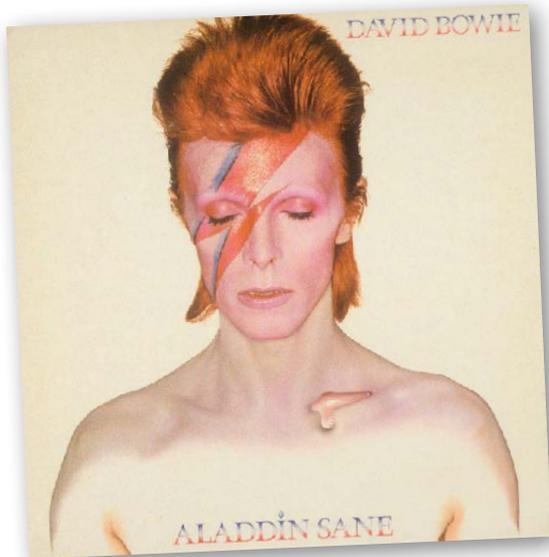
David Bowie har lämpligt nog givit sitt mästerverk titeln ”Time”. Kanske kan strofen, och Bowies lidande sång, dofta lätt av pubertal dödsångest men den rymmer en sanning: Har man överlevt natten, och kan se att klockan hunnit bli fem minuter i halv tio så skall man skänka detta faktum en tacksam tanke.

Den är en gammal sanning, som jag inte vill förstöra genom alltför mycket litteratursökande, att vargtimmen är den stund på dygnet – kall och rå – då flest människor dör. Eller, för att uttrycka det mer vetenskapligt, incidensen för *lethal end-points* är högst. Det är till exempel känt inom kardiologin att dödligheten är högst under dessa sena timmar. Och att helgmorgnarna är värst (1).

Det är då, i förgryningen, som Ingmar Bergmans dämoner lever upp, då Birger Sjöbergs blamagegud tar fram sin skioptikonapparat – forntida variant av powerpointprojektor – och visar dagens alla pinsamheter i repris. För det vet alla sömlösa; det går många program i repris om natten, och de visas i alla medier, inte bara television.

Nu har så forskare vid ansedda institut i Boston visat att också klinisk kemi påverkas (2). Eller att vi i alla fall borde beakta tiden bättre, se tiden ur ett nytt perspektiv. Vi känner redan dygnsrytmer för analyser som cortisol och järn. Men kanske skall vi lyssna än mer lyhört till klockornas tickande.

Tid används nu gärna till att beräkna svarstid, från provtagning till godkännande. Kanske finns det ytterligare applikationer. Tid är ju trots allt en storhet med egen SI-enhet, så det underlättar ju för oss. Och standardiseringen och harmoniseringen – frånsett det komplicerande faktum att jorden är rund och roterar



- blir inget problem för IFCC eller IUPAC. Provtagningsstiden som del i den medicinska bedömningen bör få en ny morgon.

Genom att göra vad forskare numera gärna gör, dvs gräver gruvgångar i *big data*, i det här fallet en databas inkluderande 8 867 400 analysresultat från 669 452 patienter, ser de tydligt att vi inte bara skall stirra oss blinda på hematologiinstrumentets primitiva svarssiffra. Vi skall också se på klockan. För det är som Bowie sjunger: ”His trick is you and me, boy”.

Den nya hypotesen är att för viktiga kliniska händelser, som risken att dö inom tre år eller återinläggas inom 30 dagar, är sjukvårdsprocesserna – som att ta ett prov – av större diagnostiskt värde än patients individuella biokemiska parametrar. Det är ju rätt uppenbart. Ingen rök utan eld. Kärnfriska individer, frånsett en och annan hypokondriker, håller sig borta från nattliga besök på akuten. Hypotesen – att systemet säger mer än komponenten – låter som

någon sorts medicinsk strukturalism, en filosofisk strömning som, likt fenomenologin, sällan gör sig hörd i våra kretsar. Det är jag rätt glad för eftersom fransk filosofi alltid varit för mig oätkomlig. Men så är det väl om man är hjärntvättad av reduktionism, ett oundvikligt slutstadium för varje klinisk kemist.

Forskarna zoomar i sin studie in på gamla hederliga B-Leukocyter. En kvarts miljon patienter fick denna analys utförd och detta blodiga ingrepp var överlag associerat med en god treårsöverlevnad på i runda slängar 93 %, även om *hazard ratio* var 1,45 jämfört med de patienter som sluppit en närmare hematologisk skärskådning. Tre år kvar att leva är inte så illa, ibland. David Bowie förfäras sig visserligen i en annan sång, "Five Years", över beskedet att alla kommer att dö inom fem år, men han var en ung man när han skrev den låten. Som gammal, med levercancer, fick han nog ett annat tidsperspektiv. Det känns i "Blackstar", samlingen som utkom några dagar före hans bortgång, där dödens dörrknackningar håller takten genom varje sång. Och i "Time",

för att återgå till dagens predikotext, är David Bowie ju trots allt glad att han överhuvudtaget överlevt natten och att han, till sin förvåning, kan titta på klockan och finna att hon är 09:25.

Våra numeriska provsvar är dock inte helt ointressanta ens i denna strukturalistiska analys. Treårsdödligheten är faktiskt dubbelt så hög om man har ett för lågt eller för högt antal leukocyter. Så visst har våra cellräknare relevans. Däremot, och här kommer vi till kärnan i studien, är ett normalt antal vita i gryningens vargtimme ett betydligt allvarigare prognosticum än ett patologiskt svar på kontorstid. Det känns lite som att svära i kyrkan att i denna tidskrift framföra en så kättisk åsikt, om än bara i referatets form. Men för den eftertänksamme är det inte så märkligt. Friska personer brukar göra annat klockan fyra på morgonen än att gå till doktorn för att få sitt hematologiska status kontrollerat. Då är det bara dämonerna och de sjuka som är på plats, omhändertagna av en sömning primärjour och laboratoriets nattpersonal. Det är enligt artikelns slutsatser en helt



klart livsfarlig situation, oavsett om svarsrapportens siffror dekorerar med en stjärna eller ej. Än farligare är det om provtagningen sker en söndag. Då har antalet riskfaktorer ackumuleras ordentligt. Oavsett vad analysresultatet visar.

Strukturalisterna i Boston drar lyckligtvis slutsatsen att det inte är den kronologiska tiden i sig som påverkar patientens hälsa – även om vargtimmens hotande dämoner nog inte är helt försumbara – utan att en så enkel parameter som B-Vita rymmer mycket dold data. Som vi på labmedicin kanske skulle kunna nyttja.

Detta gäller så klart inte bara B-Leukocyter. Att man tar en blodgas är uppenbart ett än allvarligare varningstecken. En artärpunktion mitt i natten signalerar livsfara medan en ordentlig pensionär som kontrollerar sina lipider regelbundet ger en fingervisning om ett resterande liv fyllt av hälsa och självmedicinerbara småkrämpor.

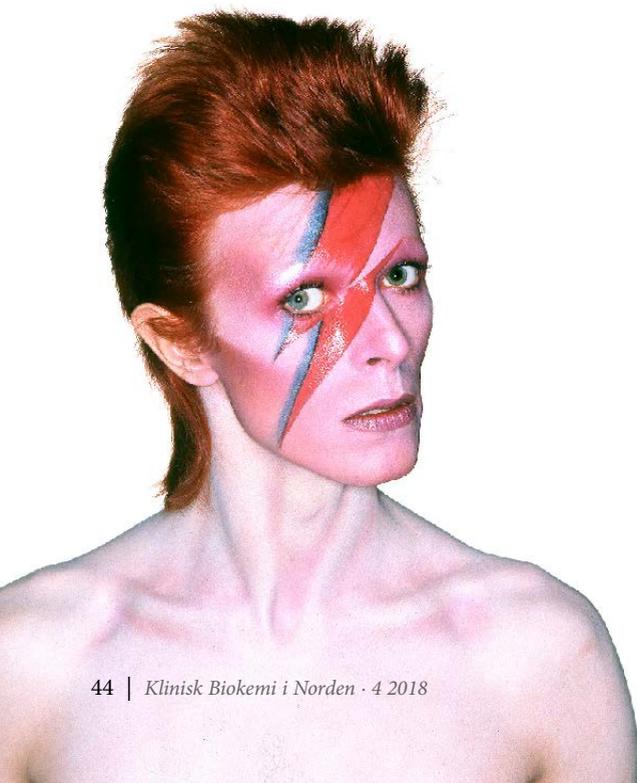
Är då inte klinisk kemis analyser i några fall bättre än rena tidsstudien? Visst säger väl i vart fall några av våra avancerade analyser mer om dödens närhet än en simpel klockas tidsangivelser? Jo, det finns några ljuspunkter att vara stolta över. Av de hundratals olika analyser de studerat är faktiskt 12 % bättre än tidstudierna. Det gäller bland annat fibrinogen och testosteron. Ja, kanske kan jag ana ett samband mellan fibrinogennivå och död men testosteron går jag

bet på. Här räcker inte min medicinska fantasi. Eller så är det de där hormonstinna hannarna på motorcykel som utgör *confounding factor*, tillsammans med en och annan våldsverkare utrustad med skjutvapen.

Så skall vi då införa Pt-Tid som en parameter? Den bör kalibreras till lokal tid, inte UTC, dagens torftiga förkortning för *Greenwich Mean Time*, för att faktoreriseras utifrån våra olika tidszoner. Det är ett avsteg som vi måste ta, väl validerat och dokumenterat, från vår generella strävan mot global standardisering. Då kan vi nog få med oss USA på tåget också. Nomenklaturgruppen kan i alla fall inte protestera. Då kan läkaren i framtiden varnas ifall det framkommer att det nyligen togs ett B-Vita på natten. Det kan utan tvekan vara ett larmvärde lika viktigt som dagens trubbiga varianter. Vi kan sätta ut en halvmåne, i stället för en stjärna, efter alla provsvar som stammar från jourtid. Om man så finner ett svar med båda dessa symboltyngda tecken – månen och stjärnan – bör varje läkare ta sig en funderare. I värsta fall kan patienten läggas in, för utredning av upprepat patologiska Pt-Tid.

Tiden träder fram, gäckande ur skuggorna, och han – för visst har Bowie rätt i sin könsbestämning - skall inte nonchaleras. Vilket de IT-smarta forskarna inte heller gör i denna studie *in the golden age of big data*. Som inte heller den gatusmarte David Bowie gjorde *in the golden age of glam rock*:

*”Time, he’s waiting in the wings
He speaks of senseless things
His script is you and me, boy”*



Referenser

1. Bowie D. Time. 1973. © BMG RIGHTS MANAGEMENT US, LLC, TINTORETTO MUSIC, Warner/Chappell Music, Inc.
2. Sorita A, Murad MH, Ting HH. Off-hours effect: does time of day or day of week influence mortality in patients with acute myocardial infarction? *Interv Cardiol* 2014;6:349–351.
3. Agniel D, Kohane IS, Weber GM. Biases in electronic health record data due to processes within the healthcare system: retrospective observational study. *BMJ* 2018;361:k1479.

The accuracy of LC-MS/MS technology with the convenience of automation



Launch your lab into the future with the IVD/CE-marked Thermo Scientific™ Cascadion™ SM Clinical Analyzer

A fully automated clinical analyzer with liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) technology:

- Designed for the clinical lab as a random access system
- Easy to use without specialized knowledge or experience
- Dedicated Cascadion assays for a complete system solution



Cascadion SM 25-Hydroxy Vitamin D Assay
Quantitative measurement of 25-Hydroxy Vitamin D₃ and 25-Hydroxy Vitamin D₂ while excluding C3 epimers

Find out more at thermofisher.com/cascadion

Product not 510(k) cleared and not yet available for sale in the U.S.

© 2018 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. **0818**

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Til manuskriptforfattere

Litteraturhenvisninger nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptteksten og skrives i Vancouver-stil. Dersom artikkelen har mer en syv forfattere listes de seks første etterfulgt av "et al". 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. Hortin GL, King C, Kopp J. Quantification of rhesus monkey albumin with assays for human microalbumin [Abstract]. *Clin Chem* 2000;46:A140-1.

Bok kapitler:

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

PhD teser:

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

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

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

Supplement:

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

Internett kilde:

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

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

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

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

Det nåværende styre består av: Lise Bathum (Kobenhavn), Line Rode (Kobenhavn), 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). **Ordförande:** Yngve Thomas Bliksrud (Oslo).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Helle Borgstrøm Hager · Tryk: Clausen Grafisk



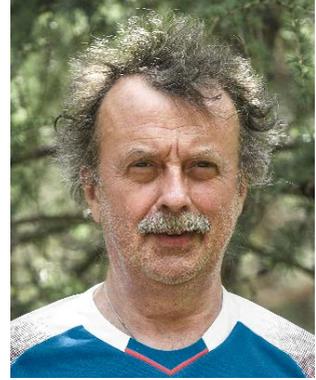
Danmark

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



Island

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



Finland

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



Norge

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



Sverige

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



NFKK

Professor Henrik L. Jørgensen
Klinisk Biokemisk Afdeling
Hvidovre Hospital/Københavns
Universitet
hlj@dadlnet.dk

Experience the power of **Atellica**



Atellica® Solution*

Flexible, scalable, automation-ready
immunoassay and chemistry analyzers.

**A new diagnostics portfolio engineered to deliver control
and simplicity so you can drive better outcomes.**



Atellica® PM 1.0 Software*

Process management
software to optimize
lab operations through
data analytics and
visualization.



Atellica® 1500 Automated Urinalysis System†

Fully automated,
streamlined urine
chemistry and
sediment analyzers.



Atellica® NEPH 630 System†

Mid-volume, dedicated
nephelometric
system to further
simplify specially
protein testing.



Atellica® MDX 160 Molecular System‡

Flexible, automated
molecular system
with maximum
productivity for
multiple sample types.

*Product availability will vary by country.

†Not available for sale in the U.S. Product availability will vary by country.

‡Under development. Not available for sale. Product availability will vary by country.

Atellica is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics Inc.

A91DX-9563-A2-4A00. © Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 2017

siemens.com/atellica

SIEMENS
Healthineers