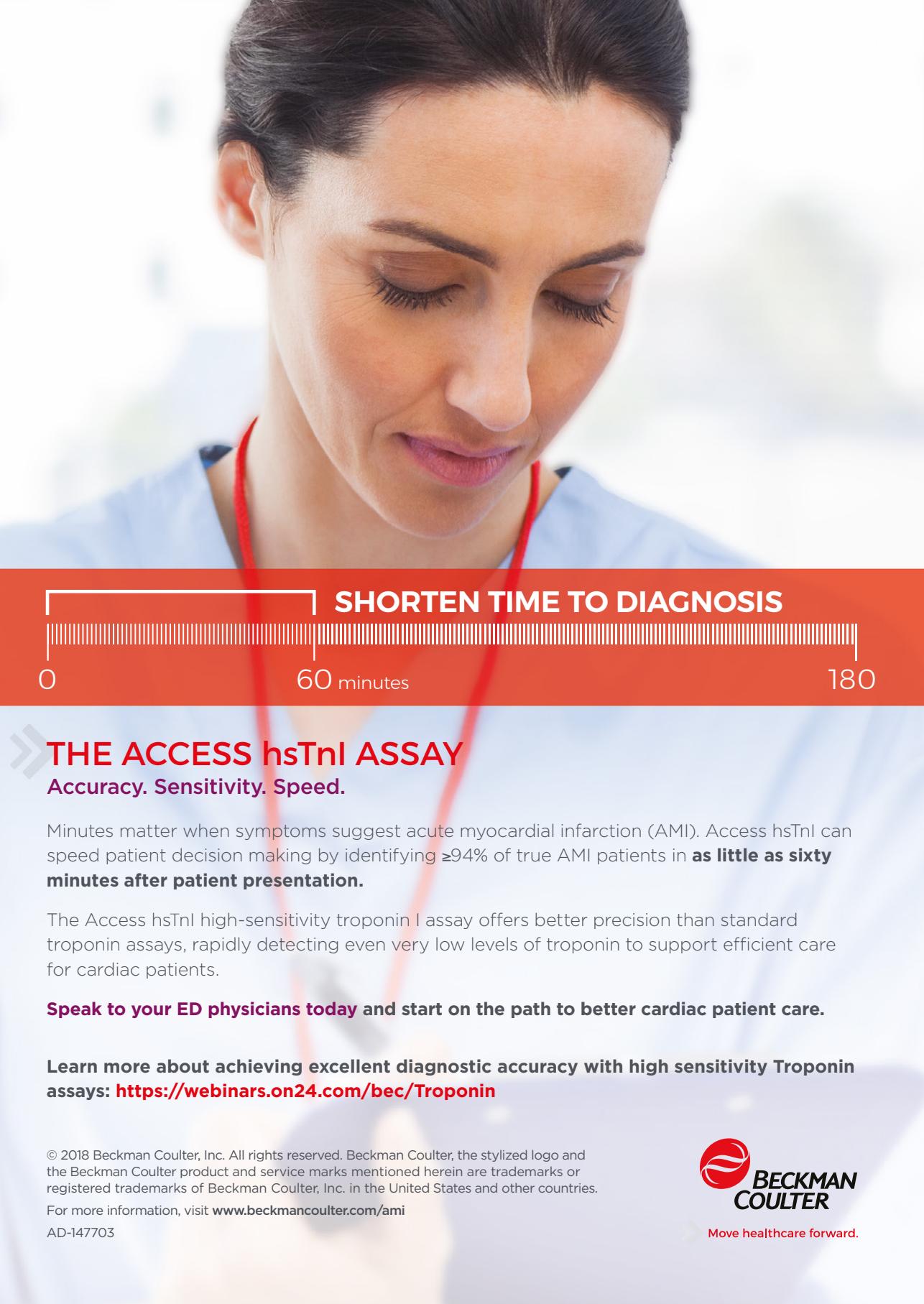


Klinisk Biokemi i Norden





THE ACCESS hsTnI ASSAY

Accuracy. Sensitivity. Speed.

Minutes matter when symptoms suggest acute myocardial infarction (AMI). Access hsTnI can speed patient decision making by identifying $\geq 94\%$ of true AMI patients in **as little as sixty minutes after patient presentation.**

The Access hsTnI high-sensitivity troponin I assay offers better precision than standard troponin assays, rapidly detecting even very low levels of troponin to support efficient care for cardiac patients.

Speak to your ED physicians today and start on the path to better cardiac patient care.

Learn more about achieving excellent diagnostic accuracy with high sensitivity Troponin assays: <https://webinars.on24.com/bec/Troponin>

© 2018 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 more information, visit www.beckmancoulter.com/ami

AD-147703



Move healthcare forward.

INDHOLD

Leder: Kan ny lov om personopplysninger true pasientsikkerheten?.....	4
<i>Helle B. Hager</i>	
Formandens spalte	6
<i>Henrik L. Jørgensen</i>	
Manuscripts wanted!.....	7
<i>The editors</i>	
The 37th Nordic Congress in Medical Biochemistry June 9-12 2020 in Trondheim, Norway.....	8
<i>Gunhild Garmo Hov, Gustav Mikkelsen</i>	
Selenium in clinical medicine and medical biochemistry	12
<i>Jan Alexander, Urban Alehagen, Anders Larsson, Jan Aaseth</i>	
The EFLM Biological Variation Database.....	20
<i>Aasne Aarsand, Sverre Sandberg</i>	
Norske anbefalinger for når det bør lages blodutstryk basert på celletellinger og/eller flagg fra hematologiinstrumenter.....	22
<i>Helle B. Hager, Anne Elisabeth Solsvik, Marthe Aune, Heidi Eilertsen, Kristin Lilleholt, Tor-Arne Hagve</i>	
Principper og udfordringer i NPU terminologi	30
<i>Young Bae Lee Hansen</i>	
The Astrup Prize 2020	37
Förordning om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik (IVD-R) – tidsplan och effekter?	38
<i>Anders Larsson</i>	

Omslagsbild: From the official launching of the The EFLM Biological Variation Database during the Euromedlab in Barcelona in May 2019 (see page 20). From left: Sverre Sandberg, chair of the EFLM Task Group on the Biological Variation Database, Michael Neumaier, president of EFLM, and Aasne Karine Aarsand, chair of the EFLM Working Group on Biological Variation. Photo: EFLM.

Leder: Kan ny lov om personopplysninger true pasientsikkerheten?

Helle Borgstrøm Hager



Alle liker vi å ha rett, enten det er å gjette riktig, huske riktig eller å tolke laboratoriesvar eller -funn på riktig måte. I mange tilfeller får det ingen andre konsekvenser enn litt såret stolthet om vi tar feil (men mange får ikke en gang det!), mens i andre tilfeller kan det at vi gir et uriktig svar få alvorlige konsekvenser for pasientens utredning og behandling.

Derfor sitter jeg nå med noen spørsmål etter å ha gjennomført et e-læringskurs som heter «Personvern og informasjonssikkerhet i praksis», et kurs som er obligatorisk for alle ansatte ved sykehusforetakene i Helse Sør-Øst i Norge og som har kommet i kjølvannet av den nye Personvernforordningen, eller GDPR, som står for general data protection regulation, en lov EU har vedtatt og som gjelder i alle EU- og EØS-land. Det meste av innholdet i kurset er lite kontroversielt og omhandler blant annet forsvarlig bruk av e-post, kommunikasjon og lagring av data. Det er den delen av kurset som omhandler «lovlig grunnlag for å gjøre oppslag i elektronisk journal og andre fagsystemer» som gjør meg litt bekymret. Delen inneholder blant annet dette spørsmålet: *Er det greit at jeg følger «min» pasient i den videre behandlingen ved helseforetaket, selv om jeg ikke deltar i videre behandling, for å både kvalitetssikre den helsehjelp jeg har gitt og lære?*

Når du klikker spørsmålet i e-læringskurset, får du opp fasitsvaret: *Det forutsetter enten at du har spurta den enkelte pasient om du kan gjøre slik oppslag, eller at ledelse har besluttet og dokumentert hvordan slik oppfølging skal gjøres for å ivareta ansvar i forbindelse med kvalitetssikring.* Hvis jeg for eksempel har sett på et blodutstryk fra en pasient og kommentert at blodbildet kan gi mistanke om en lymfoproliferativ sykdom og jeg anbefaler henvisning til hematolog, har jeg da lov til å gjøre oppslag i elektronisk journal eller eget laboratoriedatasystem for å kontrollere at dette følges opp videre og få vite hva den endelige diagnosen er? Det vil være viktig å kunne gjøre et slikt oppslag for å kvalitetssikre min «helsehjelp»

eller vurdering, men jeg kan ikke spørre pasienten om lov. Altså må ledelsen ved min avdeling eller sykehus beslutte og dokumentere at slike oppslag er lovlige. Det har de så vidt jeg vet, ikke gjort, og gjør jeg da noe ulovlig?

Jeg finner intet dokument i kvalitetssystemet ved sykehuset der det står at vi har lov til å slå opp i journal eller fagsystemer for å kvalitetssikre vår helsehjelp og bidra til læring. En telefon til lokalt personvernombud gjør ikke saken mye klarere. Men jeg får vite at det har vært flere enn meg som har stilt spørsmål til hvordan man skal forstå loven, og at Helse- og omsorgsdepartementet har sendt ut et brev til spesialisthelsetjenesten i april 2019 i den hensikt å klargjøre de viktigste reglene for informasjonshåndtering. Brevet er imidlertid ikke spesielt oppklarende, får jeg vite. Departementet har også igangsatt en vurdering av om det er behov for lov- eller forskriftsendringer. Dette gjelder særlig om helsepersonelloven § 29 c i tilstrekkelig grad ivaretar behovet for læringsarbeid og kvalitetssikring.

Enn så lenge vet jeg derfor ikke om jeg har loven på min side når jeg slår opp i pasientjournal for å kvalitetssikre den hjelpe jeg gir. Jeg fortsetter i hvert fall inntil videre å gjøre nødvendige oppslag – for å sikre god kvalitet på laboratoriets tjenester og til pasientenes beste.



JOIN OUR MISSION TO PREVENT PRE-ECLAMPSIA



ASPRE is definitive proof

First trimester screening in combination with Aspirin, results in a significant 62% reduction in the incidence of preterm pre-eclampsia¹.

PIGF 1-2-3™ kit also for 2nd and 3rd Trimester pre-eclampsia screening.

aspre.perkinelmer.com

High sensitivity
PIGF 1-2-3™ kit
the ASPRE assay



f u n d e d b y E U F P 7
ASPRE
project

1. Daniel L. Rolnik et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia.
DOI: 10.1056/NEJMoa1704559, New England J Med June 2017

PerkinElmer does not endorse or make recommendations with respect to research, medication, or treatments. All information presented is for informational purposes only and is not intended as medical advice. For country specific recommendations please consult your local health care professionals.

Products may not be licensed in accordance with their laws in all countries, such as the United States and Canada. Please check with your local representative for availability.

Formannsspalten

*Henrik L. Jørgensen
Formand i NFKK*



I starten af april blev NFKK's bestyrelsesmøde holdt i Åbo (Turku). Åbo er en by i det sydvestlige Finland med lidt under 200.000 indbyggere, hvilket gør den til den 4. største by i landet. Den blev grundlagt i det 13. århundrede og er dermed Finlands ældste by.

Det fornemmer man tydeligt, når man går igennem byen og ser de mange, smukke historiske bygninger som fx domkirken. En stor del af byen er imidlertid af nyere dato, da tre fjerdedele af byen blev ødelagt ved en brand i 1827.

Åbo var økonomisk og administrativt centrum i Finland, da landet var en del af det svenske rige. Det var en stor handelsby med livlig handel både med Sverige, men også med store hansestæder som Lübeck og Danzig. Heri finder man forklaringen på byens finske navn, idet turgu betyder torv på ældre russisk.

Vores møde blev holdt i spændende og flotte omgivelser på Aboa Vetus & Ars Nova museet. Som navnet antyder, har museet en dobbelt funktion. Det blev oprindeligt bygget som en privat villa til von Rettig

familien, en af byens rigeste, i 1928, men i 1991 blev villaen købt af Matti Koivurinta fonden med det formål at huse fondens kunstsamling. Under arbejdet med at ombygge villaen til museum fandt man imidlertid ekstensive ruiner af huse fra middelalderen og en stor mængde arkæologiske objekter fra denne periode, og det blev besluttet at udvide projektet, så de arkæologiske fund også kunne fremvises til publikum. Museet for moderne kunst, Ars Nova, blev indrettet i selve villaen, mens det arkæologiske museum, Aboa Vetus, blev åbnet under museumshaven. I 2004 blev de slæt sammen til verdens formentlig eneste museum, som kombinerer moderne kunst med arkæologiske fund fra middelalderen, Aboa Vetus & Ars Nova. Vi fik et meget spændende indblik i hverdagslivet i middelalderen under vores besøg i alt fra madlavning til legetøj til børn. Et besøg på dette museum kan varmt anbefales.

Vores møde blev holdt i biblioteket på den øverste etage, hvorfra der var en fin udsigt over byen og Aura å, der løber igennem den på sin vej til udmundingen i Åbolands Skærgård. Heraf byens svenske navn, Åbo, en bosættelse ved åen.



NFKK bestyrelsesmøde i biblioteket på Aboa Vetus & Ars Nova museet.

På dagsordenen var fire hovedtemaer: Økonomi, uddannelse, nordiske kongresser og serum X. Årsregnskabet for NFKK 2018 blev gennemgået. Økonomin er generelt god, og 2018 sluttede med et mindre overskud. Både dette regnskab og regnskabet for Eldjarnfonden blev godkendt af bestyrelsen.

Det blev besluttet, at NFKK vil bestræbe sig på, at have fælles nordiske kurser i både Finland, Norge, Sverige og Danmark delvist finansieret af NFKK. Disse kurser og andre uddannelsesmæssige emner vil blive diskuteret i detaljer på NFKK sessionen om uddannelse på den kommende nordiske kongres i Trondheim.

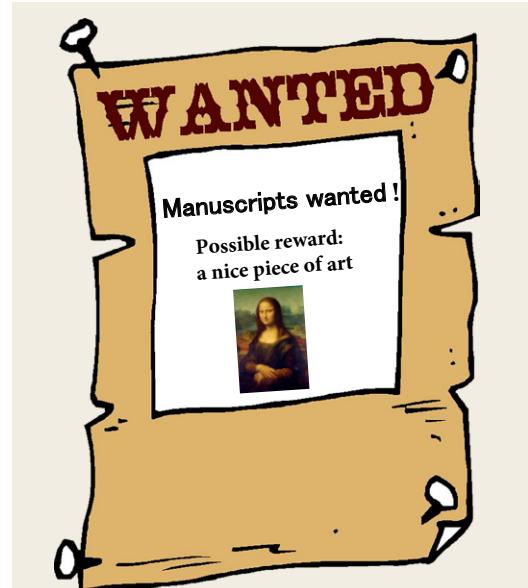
Det præliminære program for kongressen i Trondheim blev gennemgået. Det ser meget spændende ud, og bestyrelsen opfordrer til, at så mange som muligt deltager. Den nordiske kongres i 2022 vil blive holdt i Island, og planlægningen af den er allerede i gang.

Som tidligere nævnt på denne plads vil vores beholdning af serum X være opbrugt i løbet af en overskuelig årrække. På mødet blev gennemgået de (ikke så mange) tilbagemeldinger, de nationale selskaber havde modtaget vedrørende brugen af serum X i deres respektive lande. På trods af de forholdsvis få tilbagemeldinger mente bestyrelsen alligevel, at serum X har haft en stor betydning i mange år, og bestyrelsen vil derfor fortsætte med at undersøge mulighederne for at få etableret et nyt serum-Y. Udgifterne hertil er imidlertid store og kan ikke finansieres af NFKK alene. Muligheder for forskellige samarbejdspartnere blev diskuteret, og bestyrelsen vil undersøge disse yderligere.

NFKKs næste bestyrelsesmøde vil blive holdt i Västerås i forbindelse med SFKKs efterårsmøde i september.



Aboa Vetus & Ars Nova museet.



Manuscripts wanted!

KBN welcomes manuscripts from the Nordic countries covering many different aspects of clinical biochemistry. We especially encourage contributions from young professionals working in the field. By contributing to KBN, you share your knowledge with colleagues in all Nordic countries and create networking opportunities. In addition, you might win a prize: the Hellsing award for the best article of the year.

Our scope is wide:

- Original articles
- Resumés of PhD theses and other dissertations
- Case stories
- Review articles
- Tips and tricks from everyday lab life
- Contributions to "Vandrande vetenskapsmannen"
- Debate and opinion letters to the editor
- Education and training

Our style and requirements are considerably more informal than most scientific journals, but please look at our instructions to authors at n fkk.org, and send your manuscript to your national editor.

The editors of KBN



The 37th Nordic Congress in Medical Biochemistry

9-12 June 2020 in Trondheim, Norway

Gunhild Garmo Hov and Gustav Mikkelsen
gunhild.garmo.hov@stolav.no



The scientific program of the next Nordic Congress in Medical Biochemistry will focus on scientific and technological advances in medical biochemistry with potential clinical impact. Although the congress will focus on recent scientific achievements, the congress

will also include topics that are relevant for the daily work in medical laboratories, whether you have a medical or technological background. Our ambition is that all conference participants will go home with some new and useful knowledge to apply in their own laboratory or scientific community.

We are proud to present parts of the scientific program. Several prominent Nordic and international speakers will contribute to the congress, and we are confident that they will make this congress an informative and inspiring event.

We are looking forward to seeing you in Trondheim!



Trondheim in May.



Members of the Scientific Committee visiting the Euromedlab 2019 in Barcelona to pick up on the latest trends in laboratory medicine. From the right; Ketil Thorstensen (Trondheim), Lutz Schwettmann (Ålesund), Jens Petter Berg (Oslo), Gunhild Garmo Hov (Trondheim, Chair of the Organizing Committee), Maria Averina (Tromsø), Ingrid Hov Odsæter (Trondheim) and Gustav Mikkelsen (Trondheim, Chair of the Scientific Committee). Kristin Moberg Aakre (Bergen) and Arne Åsberg (Trondheim), also members of the Scientific Committee, were not present.

Photo: Helle B. Hager.

*See the program on
the next page ►*



www.nfkk2020.no/
post@nfkk2020.no

Preliminary scientific program and confirmed speakers 14.06.2019

OPENING CEREMONY		
Keynote: Menno P. Witter (Kavli Institute for Systems Neuroscience, Norwegian University of Science and Technology)		
THE ASTRUP PRIZE COMPETITION 2020		
Keynote: Dennis Lo (The Chinese University of Hong Kong)		
PARALLEL SESSION 1	PARALLEL SESSION 2	PARALLEL SESSION 3
Neurological disease markers K Blennow (Sweden) M Christiansen (Denmark) J Posti (Finland) J Kuhle (Switzerland)	The quality of POCT. R Keller (Germany) S Sandberg (Norway) A Stavelin (Norway) S Skrede (Norway)	Clinical utility of genomics A Palotie (Finland) K Hveem (Norway) K Pantel (Germany) O Spigset (Norway)
Company Sessions (speakers TBA)	Plenary Company Session	Company Sessions (speakers TBA)
Keynote: Fred Apple (University of Minnesota School of Medicine)		
PARALLEL SESSION 4	PARALLEL SESSION 5	PARALLEL SESSION 6
Emerging analytical technologies A van den Berg (The Netherlands) H Zetterberg (Sweden) U Landegren (Sweden) E S Husebye (Norway)	Inborn errors of metabolism A Wedell (Sweden) Y T Bliksrud (Norway) R Lapatto (Finland) L Frantzson (Iceland)	Cardiac troponins in the non-acute setting S Blankenberg (Germany) S Ørn (Norway) S Meex (The Netherlands) T Omland (Norway)
Keynote: Mathias Mann (Max Planck Institute of Biochemistry)		
PARALLEL SESSION 7	PARALLEL SESSION 8	PARALLEL SESSION 9
Endocrinology M Gurnell (Great Britain) J Sagen (Norway) <speakers TBA>	Proteomics O N Jensen (Denmark) M Lalowski (Finland) S Kjellstrøm (Sweden) F Berven (Norway)	Troponin testing in acute coronary artery disease B Lindahl (Sweden) N Mills (Great Britain) K M Aakre (Norway) C Hansen (Denmark)
Company Sessions (speakers TBA)	Company Sessions (speakers TBA)	Company Sessions (speakers TBA)
Poster Session (speakers TBA)	Poster Session (speakers TBA)	Poster Session (speakers TBA)
THE LORENTZ ELDJARN PRIZE COMPETITION 2020		
PARALLEL SESSION 10	WORKSHOP	PARALLEL SESSION 11
NFKK <Speakers TBA>	Ethics in the laboratory (interactive, case-discussion) B Solberg (Norway) J J Jónsson (Iceland) A Pahle (Norway) J Magnussen (Norway)	Hematology O Klingenberg (Norway) A Larsson (Sweden) <speakers TBA>
Keynote: Patrick Bossuyt (Amsterdam UMC)		
PARALLEL SESSION 12	PARALLEL SESSION 13	PARALLEL SESSION 14
Analytical performance specifications E Theodorsson (Sweden) W Oosterhuis (The Netherlands) S Sandberg (Norway) A K Aarsand (Norway)	Bleeding disorders T Lindahl (Sweden) E B Leinøe (Denmark) A H Kristoffersen (Norway) C Henriksson (Norway)	Vitamins, trace elements and environmental toxins A-L B Monsen (Norway) M Averina (Norway) J Ø Odland (Norway)

Order and title of sessions are preliminary and subject to change

Analyse samples with clarity,
precision and speed

Discover our new
modular urinalysis
solution



Selenium in clinical medicine and medical biochemistry

Jan Alexander¹, Urban Alehagen², Anders Larsson³ and Jan Aaseth⁴

¹Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

²Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden

³Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden

⁴Research Department, Innlandet Hospital Trust, Norway

jan.alexander@fhi.no

jan.aaseth@sykehuset-innlandet.no



Introduction

Selenium (Se) is an essential trace element that is critical to the normal physiology of a wide range of species, including humans (1,2). In humans, twenty-five genes have been identified that encode for selenoproteins. All of them contain selenium as the amino acid selenocysteine (SeCys) often denoted amino acid

no. 21. SeCys differs from cysteine by a single atom – Se vs. S – conferring a lower pK_a (5.2 versus 8.3) and a higher reactivity of the functional selenol group, which thereby can interact more rapidly with reactive oxygen species, why several selenoproteins are part of antioxidant enzyme system. A striking example of deficiency is the occurrence of Keshan disease, an endemic cardiomyopathy in certain areas of China with severe Se deficiency, which is prevented with large-scale Se supplementation (3). The selenoproteins have a wide range of functions in the body and are collectively essential for life, as demonstrated by the mouse model with deletion of gene encoding the tRNA for their synthesis, which results in embryonic lethality.

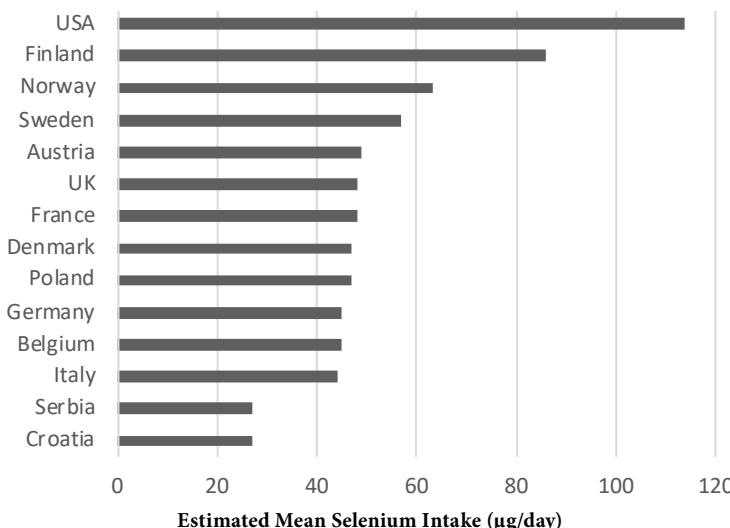


Figure 1. Average daily selenium intake in various countries (data adapted from Fairweather-Tait et al. 2011(4-9)).

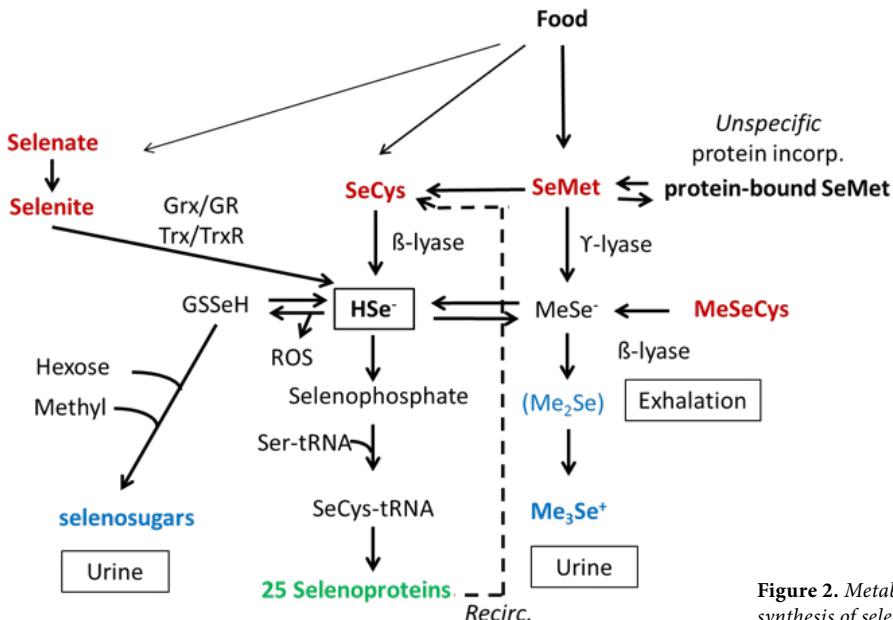


Figure 2. Metabolism of selenium and synthesis of selenoproteins.

Dietary selenium (red) are selenomethionine and selenocysteine from proteins, inorganic salts and low molecular organic selenium. The reduction of selenite requires glutathione (GSH), glutaredoxin (Grx), glutathione reductase (GSR) and/or thioredoxin (Trx)/ thioredoxin reductase (TrxR). Selenium is specifically incorporated into selenoproteins (green) via selenide and synthesis of selenophosphate by the selenoprotein selenophosphate synthase 2. SeCys from selenoproteins is degraded and reused. Selenomethionine (SeMet) can split off methylselenide or be converted to selenocysteine (SeCys) via the cystathion pathway. SeMet may also enter the "methionine pool" and unspecifically replace its sulfur analogue in proteins. Among excretory metabolites (blue) are selenosugars and at high doses trimethyl selenonium ion (Me_3Se^+). Intoxications may lead to excess dimethylselenide (Me_2Se) that may cause a garlic breath. Surplus of selenide may redox cycle and produce reactive oxygen species (ROS).

lity. Whereas overt Se deficiency in humans is rare, there are indications that suboptimal Se supply may affect aspects of human health, and thus contribute to cardiovascular disease, cancer, defective immune response, and neurodevelopmental and neurodegenerative conditions (2). The expression of selenoproteins is generally dependent on the supply of the trace element through food. The content in food varies greatly between different geographical areas, dependent on the soil content of selenium. Cereals, meat, fish, and dairy products are main sources of selenium. European soils are low in selenium and consequently, intake levels of selenium are generally low and in many cases below recommended intakes (4,5), whereas they are considerably higher in North America, where many of the studies investigating beneficial effects of selenium supplementation have been conducted (Figure 1). Higher intake levels in Finland are due to selenium addition to fertilisers and in Norway to import of wheat. The

intake level in segments of the populations in each country may vary largely.

Up till now relatively little attention has been paid to selenium intake and status in clinical medicine, even if there is accumulating evidence that selenium status might be important in various diseases. Selenium analyses in blood or serum/plasma are available in some larger medical laboratories. In European and Scandinavian laboratories, the lower end reference limits reflect the selenium status in the respective populations and are often far below values compatible with an adequate intake. In this review, we provide recent insights in the biochemical role of selenium, and an update on possible role of suboptimal intake in the pathogenesis of important diseases in our society.

Biochemistry and function of selenoproteins
Absorption, metabolism, and excretion
 Water-soluble selenomethionine, the major selenium

form in food, as well as other seleno-analogues of thio compounds and inorganic selenium are rapidly absorbed (2,10). Subsequently, dietary selenium is converted to selenides before incorporation into specific selenoproteins. In humans, selenomethionine is also incorporated unspecifically by replacing methionine in proteins. Surplus of free selenides are excreted as selenosugars, and at high doses methylated for urinary excretion.

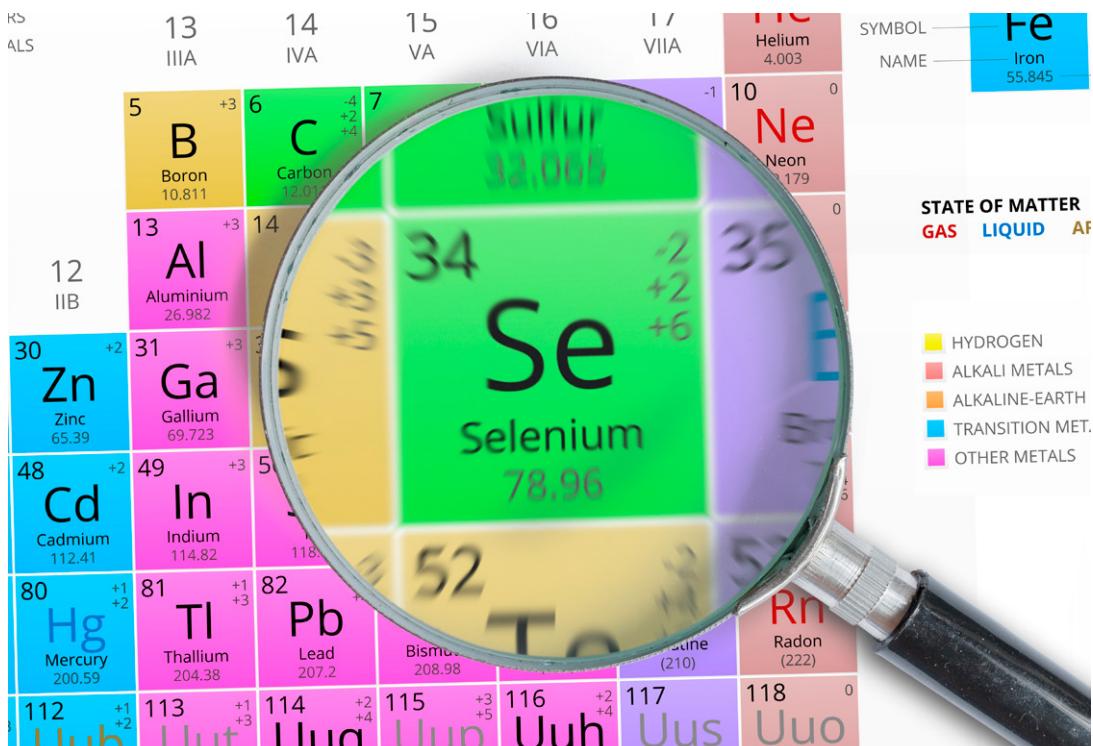
Following absorption and metabolism in the liver selenium is distributed to other organs mainly protein bound to selenoproteins P, which is taken up in other organs via a receptor-mediated mechanism. Another selenoprotein in plasma is GPx3, which is synthesized in the kidneys. About one third of plasma selenium is found *unspecifically* incorporated as selenomethionine at the expense of methionine (2,10).

Selenoproteins - synthesis and functions

The human selenoproteome consists of 25 selenoproteins, and in addition, there are isoforms of these owing to alternative posttranslational modifications

(1;2;11). SeCys is *specifically* incorporated into selenoproteins by the selenocysteine insertion machinery, which is different from the other amino acids. Before incorporation, inorganic and organic selenium from the diet have to be converted to hydrogen selenide and selenophosphate (Figure 2). The subsequent biosynthesis of selenocysteine (SeCys) takes place on its own specific tRNA, initially charged with serine that reacts with selenophosphate to form SeCys-tRNA. The insertion is in all selenoprotein-mRNAs guided by the UGA codon. The SeCys insertion sequence (SECIS) element at the end of the mRNA coding sequence of selenoproteins, recruits specific proteins and SeCys-tRNA. Compared to cysteine, a pool of free SeCys is neither desirable nor required because of its toxicity due to its reactivity towards, i.a. molecular oxygen with production of reactive oxygen species (ROS) (12).

Most of the selenoproteins contain one SeCys residue. Important exceptions are selenoprotein P (SELENOP), which contains 10 SeCys residues. The selenol group plays an important role in the bioche-



mical function of selenoproteins. Several of these proteins have functions that include antioxidative oxidoreductases, such as the five glutathione peroxidases (GPx), which protect the organism against oxidative damage by reducing lipoperoxides and hydrogen peroxide. The three thioredoxin reductases (TrxR) control redox status of thioredoxins that are key proteins involved in redox regulation of cellular processes. Methionine-R-sulfoxide reductase 1 (MSRB1) reduces oxidized methionine residues in proteins. Another important selenoprotein family controls activation and inactivation of thyroid hormones, i.e. the three deiodinases (DIO1, DIO2 and DIO3). SELENOP is a glycoprotein and the major selenoprotein in plasma transporting selenium from the liver to peripheral tissues. It can also act as an extracellular antioxidant and appears to be coupled to carbohydrate metabolism in the liver and insulin secretion (13). SELENOP synthesis is suppressed by the acute phase reaction in the liver (10). Other selenoproteins reside in the endoplasmatic reticulum and have putative functions in protein folding, endoplasmatic stress, regulation of calcium and muscle function, and there are also selenoproteins with unknown function (1).

Health effects related to suboptimal or deficient selenium status

In several European countries, the intake of selenium is below the European (5) and the Nordic nutrition recommendations (14), and substantially lower than the intakes of populations in the USA where the soil is rich in selenium (Figure 1). Here we will discuss the possible role of suboptimal intake of selenium for prevalent diseases in the Nordic populations, namely cardiovascular diseases and cancer.

Cardiovascular disease (CVD)

Two large studies have indicated that a low selenium status is an independent risk factor for myocardial infarction, with increased risk at plasma values below about 1.0 µmol/L (about 80 µg/L). Salonen and co-workers (15) observed a two-to-three-fold increase in cardiovascular morbidity and mortality for subjects with serum selenium levels less than 0.60 µmol/L (45 µg/L), compared with those with higher selenium levels at the start of the study. In a large prospective study in Denmark (16), an increased risk of ischaemic heart disease (relative risk 1.55) was observed among

subjects with serum selenium below 1.0 µmol/L (80 µg/L). This is consistent with observations that lower serum selenium 0.76 vs 0.91 µmol/L (61 vs. 71.5 µg/L) was associated with higher cardiovascular mortality (17) and a recent study from Sweden (7). The latter investigators reported significantly increased cardiovascular mortality in the quartile with lowest selenium levels, below 0.72 µmol/L (57 µg/L). Kardinaal and co-workers (18) found a significant inverse association between toenail selenium levels and risk of myocardial infarction only for the included European center with the lowest selenium levels (Germany) in their EURAMIC study from 1997. A lack of effect on CVD mortality was seen in the French SU.VI.MAX study that supplemented a population, with a mean baseline plasma selenium above this threshold (1.1 µmol/L) (19). No association between the risk of CVD and serum selenium could be detected in a study on US physicians in which very few had plasma levels below 1.0 µmol/L (80 µg/L) (20). In 2013 Rees and co-workers (21) published a Cochrane report indicating no effect of selenium supplementation on cardiovascular mortality. However, 95% of their included participants were from studies in selenium replete US populations. In a more recent meta-analysis of 16 observational studies, Zhang and co-workers (22) found a reduced cardiovascular risk, RR: 0.87 (CI 0.76-0.99) for those in the high selenium group (median 101.5 µg/L) versus those in the low selenium group (median 53.7 µg/L). The significantly reduced CVD mortality obtained in the recent Swedish KiSel study that supplemented a population with mean baseline plasma selenium of 0.85 µmol Se/L with 200 µg Se/d for 4 years is consistent with the results in the latter meta-analysis (7). Of particular interest is observation in the Swedish KiSel study that a significant protective effect of selenium supplementation was only observed among participants with baseline selenium below 1.08 µmol/L (85 µg/L). Taken together, the results from the studies on cardiovascular effects is consistent with an apparent risk threshold of around 1.1 µmol Se/L in plasma, above which further selenium supplementation appears to have little effect.

Cancer

A recent meta-analysis concluded that selenium at recommended daily intakes above 55 µg/day decreased the risk of cancer (23). In this study an inverse

relationship was observed between selenium intake and overall cancer risk after adjusting for age, body mass index, and smoking. Thus, selenium appears to protect against certain cancers at levels somewhat higher than the average intakes in several European countries. The protective effect observed in another meta-analysis appears to be restricted to certain cancers, i.e. lung, oesophagus, stomach and prostate cancer, as observed in another meta-analysis (24). In the NPC trial, conducted in the Eastern area of the US with lower baseline intake than the states in the Western US, it was found that supplemental selenium (200 µg per day as Se-enriched yeast) was associated with a significantly reduced prostate cancer risk (25). The protective effect was mainly confined to participants with PSA \leq 4 ng/L and observed particularly in subjects with baseline plasma selenium below 1.34 µmol/L (106 µg/L) that made up the lower tertile of the cohort (25). In contrast, subjects entering with

plasma levels above about 1.5 µmol/L had no cancer-protective benefits of supplementation. This finding accords with no selenium related preventive effect on prostate cancer in the later SELECT trial (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) (26). In this trial supplementation (L-selenomethionine, 200 µg per day) was given to a population from selenium-adequate regions of USA, Canada and Puerto Rico with baseline selenium plasma levels above about 1.4 µmol/L. In this case, it is likely that supplemented selenomethionine did not further increase the levels of specific selenoproteins, e.g. selenoprotein P, that are already optimized at levels above about 1.3 µmol/L. Of further interest are two studies, one from the US in blacks (27) and one from Sweden (28), both showing increased lung cancer risk in those with a premorbide low plasma concentration of selenoprotein P in comparison with those with an optimized level. We may envisage two main categories of pro-



tective mechanisms. In the nutrient mode, selenium plays a role in the catalytic center of antioxidant selenoproteins. Other modes include formation of low molecular weight “cytostatic” selenium metabolites, α -keto acid metabolites of selenium that may effectively inhibit histone deacetylases (a target used for anti-cancer pharmaceuticals) and epigenetic mechanisms, e.g. DNA methylation (12,29,30).

Lower and upper levels of tolerance – the medical biochemistry of selenium

Symptoms of toxicity has been reported, i.a. in Chinese populations with high selenium intakes, and include neurotoxicity, brittle hair and loss of hair, dermatitis and pathological nail changes and hepatotoxicity. The apparent toxicity threshold was 850 $\mu\text{g}/\text{day}$ for biochemical liver toxicity (2). Based on this and other studies a tolerable upper level of 300 $\mu\text{g}/\text{day}$ was established by the EU Scientific Committee on Food (5) using a factor of 3 to allow for uncertainties in different studies. The corresponding plasma level of selenium to an intake level of 300 $\mu\text{g}/\text{day}$ depends on the species of selenium provided. Whereas a high selenomethionine intake from food or supplements will further increase plasma levels, a high intake of most other selenium species will lead to plateau around 1.4 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (110 $\mu\text{g}/\text{L}$). Based on results from the literature, we estimate that an upper tolerable intake level of 300 $\mu\text{g}/\text{day}$ from food would correspond to a selenium concentration in plasma of around 3.0 $\mu\text{mol}/\text{L}$.

A clinical state of selenium deficiency in humans is at present not possible to define and use as a basis for determination of nutritional requirements for optimal health. Instead, decreased function of selenoproteins as a result of selenium deficiency has been considered an appropriate basis for assessing adequate requirements (5). It is reasonable to assume that when selenoprotein P in plasma levels off, the body pool of selenium is saturated and adequate physiological functions of selenium are attained. Based on supplementation studies in the literature, selenoproteins P

in plasma is optimized at plasma selenium concentrations between 1.14-1.77 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (90-140 $\mu\text{g}/\text{L}$) (5). From available data we may conclude that a plasma selenium for optimization of plasma selenoprotein P and also of platelet and plasma GPx, concentration $\geq 1.2 \mu\text{mol}/\text{L}$ ($\geq 100 \mu\text{g}/\text{L}$) is likely to be sufficient.

This approach is essentially in line with recent assessments of nutritional requirements of selenium, e.g. by EFSA (5) and the Nordic Nutrition Recommendations (14). The question as to whether deficiency signs or symptoms may occur at levels below plasma concentrations that are consistent with an optimal expression selenoprotein P is still unresolved, however, population studies indicate that increased risk of health hazards occurs in low selenium areas.

Reference ranges of plasma selenium versus an adequate nutritional status

In Norway, national reference intervals for medical laboratories are 0.8-1.6 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (63-126 $\mu\text{g}/\text{L}$)¹, and corresponding value for Sweden² is 0.7-1.2 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (55-95 $\mu\text{g}/\text{L}$) and for Denmark³ 0.89-1.65 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (70-130 $\mu\text{g}/\text{L}$). The lower ends of these reference ranges are all well below values required for a saturation of selenoprotein P and thus represent an inadequate intake of selenium from both a nutritional and medical point of view. A medical laboratory in Germany (Labor Lademanbogen, Hamburg 2017) also provides advice on adequate values: 1.27-1.77 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (100-140 $\mu\text{g}/\text{L}$)⁴, when reporting individual results from their selenium analyses. Intakes below the present recommended window characterise several segments of the European population, in particular populations in the Nordic countries. Although our understanding of the essentiality of selenium has increased substantially in recent years, there remains an urgent need for continued studies on the role of selenium and selenoproteins in health and pathophysiological conditions.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

1 <https://brukerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=7172f0e2d56100dd7a29&highlight=true>

2 <https://www.sahlgrenska.se/for-dig-som-ar/vardgivare/laboratoriemedicin/analyslista/selen/>

3 <https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&Id=2844>

4 <https://www.labor-lademannbogen.de/analysen/analysen-spektrum/analysenverzeichnis/analysis/show/alphabetisches-analysenverzeichnis/selen/>

References

1. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev* 2014;94(3):739-77.
2. Alexander J. Selenium. In: Nordberg GF, Fowler, B.A. and Nordberg, M., editor. *Handbook on the Toxicology of Metals* 4ed. II. Amsterdam: Academic Press/Elsevier; 2015. p. 1175-1208.
3. Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. *Chin Med J (Engl)* 1979;92(7):471-6.
4. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal* 2011;14(7):1337-83.
5. EFSA. NDA Panel Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium. *EFSA Journal* 2014;12(10):3846.
6. Birgisdottir BE, Knutsen HK, Haugen M, Gjelstad IM, Jenssen MT, Ellingsen DG, et al. Essential and toxic element concentrations in blood and urine and their associations with diet: results from a Norwegian population study including high-consumers of seafood and game. *Sci Total Environ* 2013;463-464:836-44.
7. Alehagen U, Alexander J, Aaseth J. Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 Reduces Cardiovascular Mortality in Elderly with Low Selenium Status. A Secondary Analysis of a Randomised Clinical Trial. *PLoS One* 2016;11(7):e0157541.
8. Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc Nutr Soc* 2005;64(4):527-42.
9. Vanderlelie J, Perkins AV. Selenium and preeclampsia: A global perspective. *Pregnancy Hypertens* 2011;1(3-4):213-24.
10. Burk RF, Hill KE. Regulation of Selenium Metabolism and Transport. *Annu Rev Nutr* 2015;35:109-34.
11. Wu S, Mariotti M, Santesmasses D, Hill KE, Baclaocos J, Aparicio-Prat E, et al. Human selenoprotein P and S variant mRNAs with different numbers of SECIS elements and inferences from mutant mice of the roles of multiple SECIS elements. *Open Biol* 2016;6(11).
12. Lu J, Berndt C, Holmgren A. Metabolism of seleno compounds catalyzed by the mammalian selenoprotein thioredoxin reductase. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790(11):1513-9.
13. Takayama H, Misu H, Iwama H, Chikamoto K, Saito Y, Murao K, et al. Metformin suppresses expression of the selenoprotein P gene via an AMP-activated kinase (AMPK)/FoxO3a pathway in H4IIEC3 hepatocytes. *J Biol Chem* 2014;289(1):335-45.
14. NNR. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. 5 ed. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2014.
15. Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkariainen J, Puska P. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet* 1982;2(8291):175-9.
16. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. *Atherosclerosis* 1992;96(1):33-42.
17. Lubos E, Sinning CR, Schnabel RB, Wild PS, Zeller T, Rupprecht HJ, et al. Serum selenium and prognosis in cardiovascular disease: results from the AtheroGene study. *Atherosclerosis* 2010;209(1):271-7.
18. Kardinaal AF, Kok FJ, Kohlmeier L, Martin-Moreno JM, Ringstad J, Gomez-Aracena J, et al. Association between toenail selenium and risk of acute myocardial infarction in European men. The EURAMIC Study. European Antioxidant Myocardial Infarction and Breast Cancer. *Am J Epidemiol* 1997;145(4):373-9.
19. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Menen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164(21):2335-42.
20. Salvini S, Hennekens CH, Morris JS, Willett WC, Stampfer MJ. Plasma levels of the antioxidant selenium and risk of myocardial infarction among U.S. physicians. *Am J Cardiol* 1995;76(17):1218-21.
21. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD009671.

22. Zhang X, Liu C, Guo J, Song Y. Selenium status and cardiovascular diseases: meta-analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2016;70(2):162-9.
23. Kuria A, Fang X, Li M, Han H, He J, Aaseth JO, et al. Does dietary intake of selenium protect against cancer? A systematic review and meta-analysis of population-based prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018;1-11.
24. Cai X, Wang C, Yu W, Fan W, Wang S, Shen N, et al. Selenium Exposure and Cancer Risk: an Updated Meta-analysis and Meta-regression. *Sci Rep* 2016;6:19213.
25. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int* 2003;91(7):608-12.
26. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301(1):39-51.
27. Epplein M, Burk RF, Cai Q, Hargreaves MK, Blot WJ. A prospective study of plasma Selenoprotein P and lung cancer risk among low-income adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(7):1238-44.
28. Persson-Moschos ME, Stavenow L, Akesson B, Lindgarde F. Selenoprotein P in plasma in relation to cancer morbidity in middle-aged Swedish men. *Nutr Cancer* 2000;36(1):19-26.
29. Pinto JT, Lee JI, Sinha R, MacEwan ME, Cooper AJ. Chemopreventive mechanisms of alpha-keto acid metabolites of naturally occurring organoselenium compounds. *Amino Acids* 2011;41(1):29-41.
30. Ho E, Beaver LM, Williams DE, Dashwood RH. Dietary factors and epigenetic regulation for prostate cancer prevention. *Adv Nutr* 2011;2(6):497-510.



Foto: Henrik Alftan.

The EFLM Biological Variation Database

Aasne K. Aarsand¹, Sverre Sandberg²

¹Chair of the EFLM Working Group on Biological Variation

²Chair of the EFLM Task Group on the Biological Variation Database

aasne.aarsand@helse-bergen.no



Biological variation (BV) data have a number of important applications in laboratory medicine and are commonly used e.g. for setting analytical performance specifications. However, many studies on BV are several decades old, and different studies have delivered widely varying BV estimates for the same measurand. Thus, concern has been raised regarding the reliability and robustness of available BV data and the consequences of using these data in diagnosis and monitoring.

Following the 1st Strategic Conference of the EFLM defining Analytical Performance Specifications in November 2014, the Task (and Finish) Group for the Biological Variation Database (TG-BVD) was established. The TG-BVD has, in collaboration with the EFLM Working Group on BV (WG-BV), developed a standard for evaluating studies on BV; the Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist (BIVAC) (1), a Minimum Dataset for BV studies and a meta-analysis approach for delivery of global BV estimates and are using these tools to deliver the EFLM Biological Variation Database.

The EFLM Biological Variation Database, available via the EFLM homepage and at <https://biologicalvariation.eu/> was launched during the Euromedlab in Barcelona in May 2019. It aims to deliver updated, evidence-based BV estimates to users worldwide.

To populate the database, systematic literature searches are performed for the measurands under review, and relevant publications are appraised by the BIVAC. The BIVAC is designed to assess the

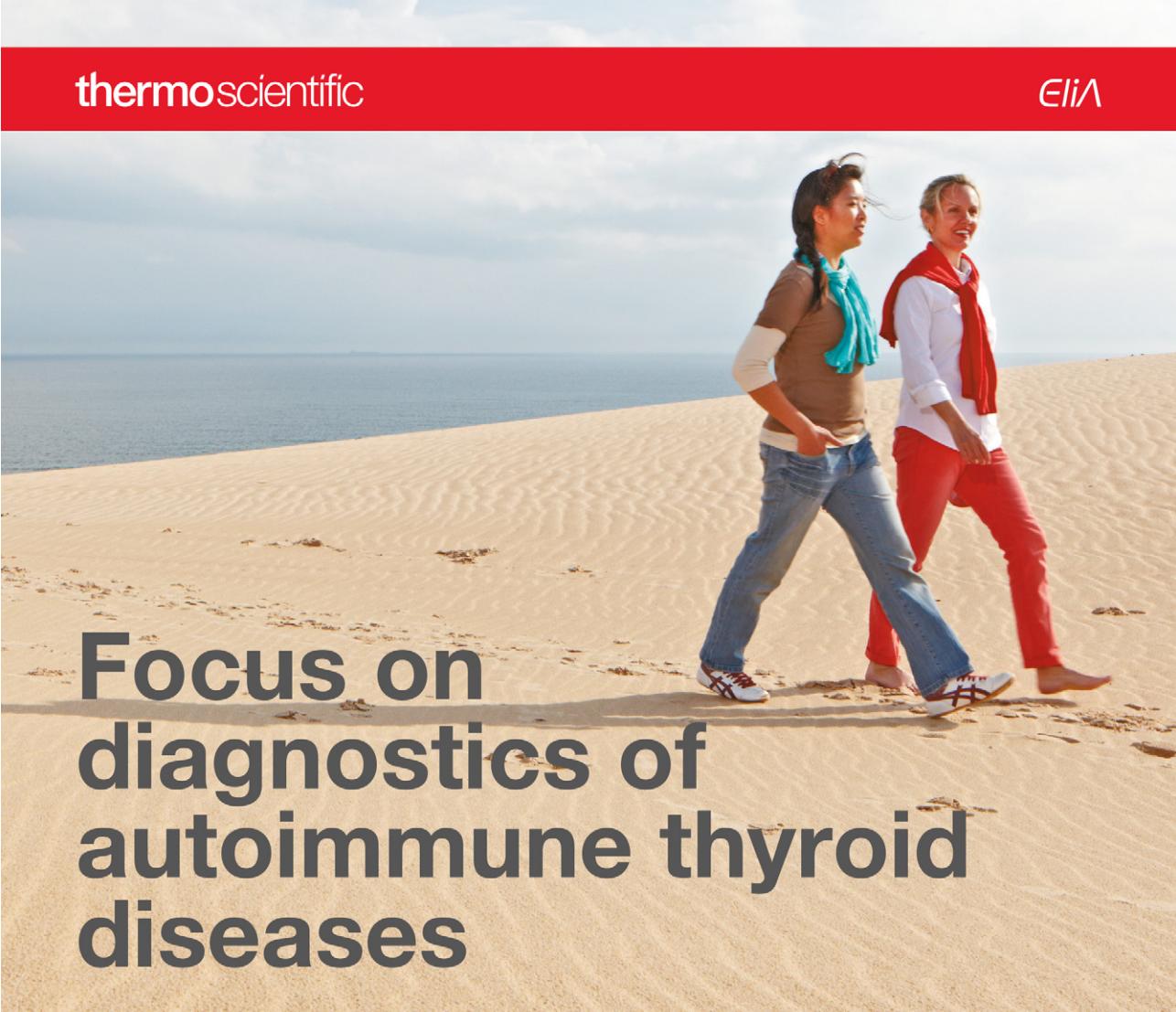
quality of BV publications by verifying whether all essential elements that may impact upon veracity and utility of the associated BV estimates are present and consists of 14 quality items. Based on the individual scores for each of these, an overall grade A, B, C or D is set for the publication under review, with studies receiving a D grade being considered unfit for use in clinical practice.

At the launch, over 1500 BV data sets for more than 130 measurands and close to 500 publications were already included in the database. The database is free for use and results from appraised studies, including the BV Minimum Dataset and the BIVAC scores, are available for review.

To deliver global BV estimates, meta-analysis is performed for BIVAC compliant studies with similar study characteristics, with the BIVAC grade and the width of the BV estimate confidence interval being used as weights in a weighted median approach. Global estimates were at the launch available for 80 measurands, with quality review and appraisal of new measurands being continuously ongoing. Meta-analysis results for additional measurands will be included once the review and appraisal process for the measurand in question is finalized.

For the future, a number of developments are planned, such as automatic calculations of analytical performance specifications, improvements to the user interface with sign-up for updates and delivery of meta-analysis results for subgroups/different sampling intervals.

1. Aarsand AK, Roraas T, Fernandez-Calle P, Ricos C, Diaz-Garzon J, Jonker N, et al. The Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist: A standard for evaluating studies on biological variation. *Clin Chem* 2018;64:501-514.



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

Norske anbefalinger for når det bør lages blodutstryk basert på celletellinger og/eller flagg fra hematologiinstrumenter

Helle Borgstrøm Hager¹, Anne Elisabeth Solsvik², Marthe Aune³, Heidi Eilertsen⁴, Kristin Lilleholt⁵, Tor-Arne Hagve⁶

¹ Sentrallaboratoriet, Sykehuset i Vestfold

² Seksjon for sykehus - og private laboratorier, Noklus (Norsk kvalitetsforbedring av laboratoriumundersøkelser)

³ Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs Hospital

⁴ OsloMet-storbyuniversitet

⁵ Avdeling for medisinsk biokjemi, Sørlandet sykehus

⁶ Tverrfaglig laboratoriemedisin og medisinsk biokjemi, Akershus universitetssykehus

helle.hager@siv.no

Mange medisinske laboratorier i Norge har mangelfull kompetanse innen morfologisk vurdering av perifert blod og reglene for når blodutstryk skal vurderes er svært varierende. Dette kom frem i forbindelse med en workshop innen analytisk hematologi arrangert av Norsk kvalitetsforbedring av laboratoriumundersøkelser (Noklus) i 2016. For eksempel ville en blastmelding fra hematologiinstrumentet automatisk føre til vurdering av bloduttryk ved ett laboratorium, mens et annet ville skrive som en kommentar til resultatet at instrumentet varslet om et blastflagg, eller ikke gjøre noe. Det ble konkludert med at det var behov for å harmonisere rutiner for når blodutstryk bør lages basert på informasjon fra hematologiinstrumenter. Noklus opprettet derfor en arbeidsgruppe med mandat til å utarbeide anbefalinger for når bloduttryk bør lages og vurderes basert på celletellinger og/eller flagg fra hematologiinstrumentene. Arbeidsgruppen fikk også i oppdrag å arrangere kurs for leger og bioingeniører for å heve kompetansen på små og store laboratorier i Norge innen morfologisk vurdering av perifert blod.



Må laboratorieansatte fortsatt kunne mikroskopere bloduttryk?

Automatiserte hematologiinstrumenter har blitt stadig bedre til å telle og klassifisere celler siden deres introduksjon for mer enn 50 år siden. Men fortsatt er manuell mikroskopi regnet som gullstandard (1). Hematologiinstrumentene teller leukocytter, erytrocytter og trombocytter og differensialteller leukocytter med høy presisjon når cellene er normale og det ikke er noen interferens. Når det er umodne celler eller interferens til stede har hematologiinstrumen-

tene ofte problemer med å klassifisere cellene, og det kan da være nødvendig å vurdere cellene i mikroskopet, enten i vanlig lysmikroskop eller i digitalt mikroskop. Vurdering av blodutstryk krever imidlertid kompetanse og tar tid, noe som lenger svartiden til rekvirent. Det er derfor viktig at undersøkelsen begrenses til et så lavt antall prøver som mulig, uten at risikoen for feil prøvesvar øker.

De siste 15-20 år har det vært økende fokus på standardisering og harmonisering innen feltet analytisk hematologi. I 2005 publiserte The International Society for Laboratory Hematology (ISLH) 41 konsensusregler for når man skal granske resultater fra hematologiinstrumenter nærmere, der vurdering av blodutstryk var det vanligste tiltaket (2). Publikasjonen inneholdt også kriterier for hva som skulle angis som positive funn i et blodutstryk. Senere har det kommet flere andre anbefalinger, blant annet publiserte en fransk ekspertgruppe i 2014 minimumsanbefalinger for når det skal lages og vurderes blodutstryk (3). ISLH har de senere år publisert mange ulike guidelines innen laboratoriehematologi, for eksempel anbefalinger for kvantitering av schistocytter (4).

Hvilke rutiner har norske medisinske laboratorier?

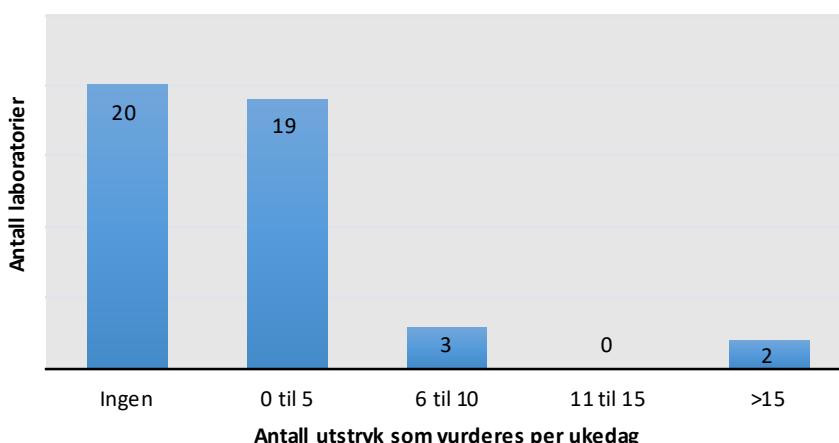
Selv om det finnes guidelines, blir de ikke nødvendigvis fulgt – og de passer kanskje ikke heller for alle instrumenter og pasientpopulasjoner. I 2016 arrangerte Noklus en workshop i hematologi for laboratorieleger og bioingeniører med fokus på morfologisk kompetanse i forbindelse med sitt årlige fagmøte. Iforkant av møtet sendte kurskomitéen ut en spør-



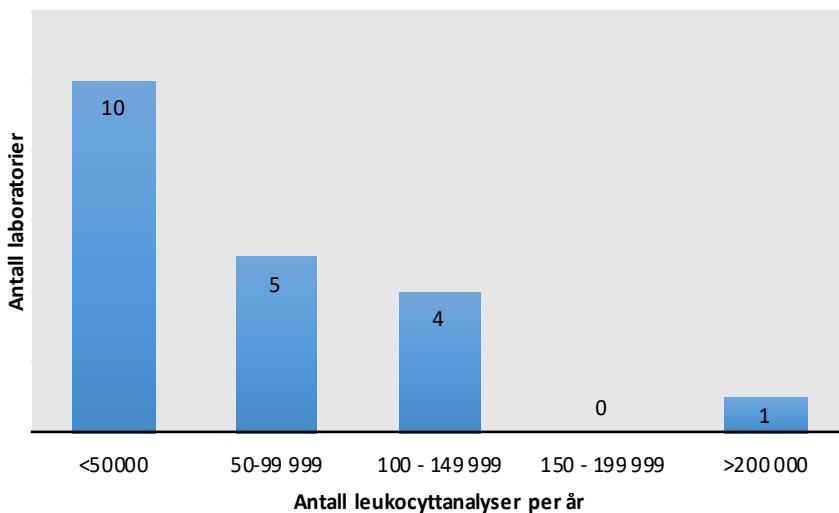
Ann Karin Bjørhus ved mikroskopet på morfologikurset.
Foto: Helle B. Hager

reundersøkelse til deltakerne for å kartlegge hvilken kompetanse og hvilke rutiner de medisinske laboratoreiene i Norge har når det gjelder å lage blodutstryk basert på funn fra hematologiinstrument.

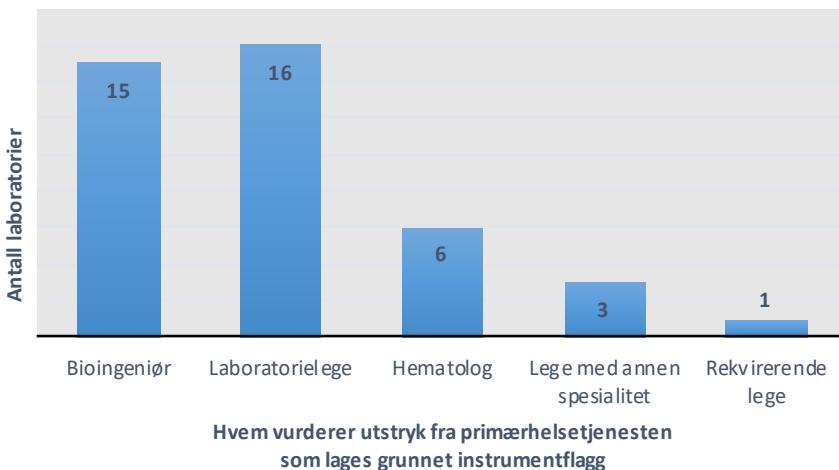
Førtifire ulike norske laboratorier ved avdelinger for medisinsk biokjemi besvarte spørreundersøkelsen. Undersøkelsen viste at det var stor variasjon i når blodutstryk blir laget og vurdert. Det var også stor variasjon i andel ansatte med morfologisk kompetanse ved norske laboratorier. Nesten halvparten av laboratoreiene vurderte aldri blodutstryk basert på flagg fra instrumentene (figur 1). De fleste av disse



Figur 1
Antall blodutstryk som beskrives av laboratoriets ansatte basert på flagg fra hematologiinstrument. I gruppen > 15 var det ett laboratorium som vurderte ca. 50 utstryk per dag.



Figur 2
Hvor mange leukocytter per år analyserer de 20 laboratoriene der ansatte ikke beskriver blodutstryk basert på flagg?



Figur 3
Hvem vurderer blodutstryk fra primærhelsetjenesten som er laget grunnet flagg fra instrumentene? Til sammen 39 laboratorier har besvart spørsmålet. I tillegg svarte 3 av disse at blodutstryk ble videresendt til andre sykehus for vurdering, ett laboratorium ba om ny prøve og ett laboratorium vurderte ikke bloduttryk når utstryk ikke var rekvirert.

laboratoriene var små vurdert ut fra antall leukocytter analysert per år, men det var også et større laboratorium som aldri laget utstryk på grunnlag av flagg (figur 2). Antall blodutstryk som beskrives per ukedag basert på flagg varierte fra ingen til mer enn 15.

Ved avdelinger som vurderer blodutstryk laget på bakgrunn av flagg fra instrumentene, er det noen steder bioingeniører som vurderer utstrykkene, andre steder laboratorieleger eller begge yrkesgrupper (figur 3). I Norge har det ved mange laboratorier i motsetning til i Sverige og Danmark, vært tradisjon for at det er laboratorielegene som vurderer blodutstryk. Norge er imidlertid et vidstrakt land og det er mange små sykehuslaboratorier. En stor andel av disse mindre

laboratoriene utfører et lite antall hematologiprøver og har ingen laboratorielege. Flere av laboratoriene har laget avtaler med leger ved andre avdelinger for å få blodutstrykkene vurdert. Mange bruker spesialist i hematologi, men ved noen laboratorier må rekvirerenten selv vurdere blodutstryk fra egne pasienter (figur 3).

Mange av deltakerne på kurset ønsket hjelp til å lage rutiner for når man skal lage blodutstryk basert på resultater fra hematologiinstrumentene. Etter kurset nedsatte derfor Noklus en arbeidsgruppe, ledet av kvalitetskoordinator i Noklus, Anne Elisabeth Solsvik, som skulle lage norske anbefalinger. Med seg i arbeidsgruppen fikk hun to bioingeniører og to leger, de samme som hadde vært med på arrangere

Tabell 1**Kriterier for oppfølging basert på antall celler**

Blodutstryk kan være aktuelt for å utelukke interferens eller som et ledd i den tekniske validering av resultatene.

Komponent	Pasient	Kriterium som utløser blodutstryk	Begrunnelse / kommentar	Referanser
Leukocytter ($\cdot 10^9$ celler/L)	Voksen / barn	$< 3,0 \cdot 10^9/L$ $> 30 \cdot 10^9/L$	Anbefaler at resultater fra maskinell differensialtelling rapporteres, vurder utstryk hvis første gang.	ISLH guidelines tilpasset (1)
Trombocytter ($\cdot 10^9$ celler/L)	Voksne	$< 100 \cdot 10^9/L$, første gangs funn $> 1000 \cdot 10^9/L$, første gangs funn	$< 100 \cdot 10^9/L$ (voksne) / $< 150 \cdot 10^9/L$ (barn) undersøk for aggregater. $> 1000 \cdot 10^9/L$ bekrefte reell trombocytose og at interferenter ikke er tilstede. Dersom aggregater, legg inn kommentar om falskt for lavt svar (blødningsfare ved uttalt trombocytose). Se etter tegn til myeloproliferativ sykdom (f.eks. umodne nøytrøfile granulocytter).	(1)
	Barn	$< 150 \cdot 10^9/L$, første gangs funn		Barn: (2)
RDW-CV (CV%)	Voksne / barn	$> 22\%$ første gangs funn, når det er kjent at pasienten ikke har mottatt erytrocyttransfusjon	Utelukke tilstedeværelse av schistocytter (erytrocyttfragmenter).	(1) (2)
NRBC (NRBC/100 leukocytter)	Voksne / barn	Voksne > 1 NRBC/100 leukocytter og ukjent funn, første leveuke > 5 NRBC /100 leukocytter	Bekrefte forekomst av kjerneholdige erytrocytter. Se etter tegn på hemolytisk anemi (kjerneholdige erytrocytter sees typisk ved blødning, hemolyse og ved beinmargsaffeksjon).	(2)

workshopen i 2016: Marthe Wedø Aune (seksjonsleder hematologi, St.Olavs Hospital i Trondheim), Heidi Eilertsen (universitetslektor, OsloMet-storbyuniversitetet), Tor-Arne Hagve (overlege, professor II, Akershus universitetssykehus) og Helle Borgstrøm Hager (avdelingsoverlege Sentrallaboratoriet, Sykehuset i Vestfold). Høsten 2018 ble også Kristin Lilleholt (avdelingsoverlege, medisinsk biokjemi, Sørlandet sykehus) med i arbeidsgruppen.

Nye norske anbefalinger

Arbeidet med anbefalingene har foregått ved fysiske møter og telefonmøter i perioden februar 2017 til januar 2019. Vi har hatt mange gode diskusjoner og det har vært stort engasjement på møtene våre. Medlemmene i arbeidsgruppen kommer fra sykehuslaboratorier med litt ulike pasientpopulasjoner. I tillegg har vi ulike erfaringer med hematologiinstrumenter. I de tilfeller vi har vært uenige om hvilke anbefalinger vi skal gi, har vi som regel blitt enige ved å vise

til eksisterende guidelines. Egne erfaringer har sammen med eksisterende retningslinjer og litteratursøk dannet grunnlag for den endelige teksten. Det er særlig konsensus guidelines fra 2005 (2) og de franske anbefalinger fra 2014 (3) vi har brukt som referanser. Anbefalingene har vært på høring hos medlemmene i Norsk selskap for medisinsk biokjemi, Biingeniørfaglig institutt og ekspertgruppen i Noklus innen medisinsk biokjemi, og de er nå tilgjengelige på hjemmesiden til Noklus, se <http://www.noklus.no/Portals/2/Sykehuslaboratorier/Anbefalinger%2029jan19.pdf>.

Anbefalingene passer ikke for alle laboratorier, og lokale retningslinjer bør utarbeides basert på egen pasientpopulasjon. For eksempel er det naturlig å ha strengere regler for å lage bloduttryk fra innlagte pasienter med kjent hematologisk sykdom enn fra pasienter i primærhelsetjenesten. Hovedtrekkene i våre anbefalinger er samlet i tre tabeller (se tabell 1-3): En tabell inneholder kriterier for oppfølging

Tabell 2**Kriterier for oppfølging basert på differensialtelling av leukocytter**

Maskinell differensialtelling bør brukes fremfor manuell differensialtelling fra blodutstryk med mindre utstryk viser helt ulike fordelinger. Hvis det sees umodne celler, kan disse rapporteres som kommentarer (f.eks. x % av leukocytene utgjøres av blastsuspekte celler), eller det kan gis ut en manuell differensialtelling med angivelse av fordeling av de ulike celleklasser.

Komponent	Pasient	Kriterium som utløser blodutstryk	Begrunnelse / kommentar	Referanser
Umodne granulocytter (IG flagg)	Voksne / barn	Vurder scatterplot, lokale regler	<i>Kan indikere tilstedeværelse av umodne celler.</i>	(2)
Atypiske lymfocytter	Voksne / barn	Vurder tillaging av utstryk	<i>Vurder om det er abnormale (malignitets-suspekte) celler eller reaktive celler.</i>	(2)
Blastflagg	Voksne / barn	Blodutstryk vurderes hvis antall leukocytter, Hb eller trombocytter er utenfor referanseområdet og/eller abnormale funn i plott.	<i>Se etter blaster og umodne celler. Lokale rutiner kan omfatte faktorer som: -Kjent pasient -Vurdering andre hematologiske parametere -Rekvirent (legekontor, sykehus, spesialavdeling)</i>	(2), (5), (6)
Abnormal leukocyttegraffikk	Voksne / barn	Ved dårlig separasjon av leukocyttopopulasjonene bør alltid blodutstryk lages, eventuelt reanalyseres med annen teknologi.	<i>Kan være tekniske problemer med definering av cellepopulasjoner eller forekomst av abnormale celler.</i>	Egen erfaring
Fragment flagg	Voksne / barn	Indikasjon for å lage blodutstryk når det er assosiert med anemi og trombocytopeni eller fall i trombocytter på minst 50 %.	<i>Utelukke eller verifisere tilstedeværelse av schistocytter (erytrocyttfragmenter). Schistocytene kan telles som trombocytter og gi falsk for høye trombocytter.</i>	(3), (4)

basert på antall celler, en annen inneholder kriterier for oppfølging basert på differensialtelling av leukocytter og en tredje tabell inneholder kriterier for oppfølging basert på kvalitative flagg og abnormal grafikk. Anbefalingene vil bli revidert regelmessig – ut fra behov og tilbakemeldinger fra brukerne på laboratoriene.

Kurs i hematologi med fokus på morfologisk vurdering

Gruppens mandat var også å arrangere et kurs som skulle gi leger og bioingeniører ved laboratoriene nødvendig kompetanse for å kunne følge anbefalingerne. Når analyseinstrumentene har problemer med å identifisere celler, eller når man mistenker interfe-

rens, må man ha nok kunnskap til å gjøre en manuell klassifisering av celler og identifisere viktige celleandringer. Vi har nå arrangert to tredagers kurs for leger og bioingeniører (2018 og 2019), som dels har bestått av forelesninger, dels av trening i klassifisering av celler ved digital mikroskopi. Kursdeltagerne har logget seg inn på sin egen PC og klassifisert celler i pasientcaser lagt inn i CellaVision sin «Proficiency Software». I tillegg fikk alle mikroskopere blodutstryk med avvikende cellemorfologi på analoge mikroskoper. En av legene som deltok på det første kurset skrev etterpå «Det var det mest lærerike og praktisk rettede hematologikurset jeg har deltatt på de siste 10 årene. Anbefales på det varmeste!».

Tabell 3**Kriterier for oppfølging basert på kvalitative flagg og abnormal grafikk**

Flagg fra instrumentene er ikke alltid pålitelige, årsaker til falske flagg kan f eks. være feil klassifisering av celler, overskredet holdbarhet osv. Det anbefales ikke at flagg fra instrumentene rapporteres direkte til rekvisenter.

Komponent	Pasient	Kriterium som utløser blodutstryk	Begrunnelse / kommentar	Referanser
Nøytrofile granulocytter ($\cdot 10^9/L$)	Voksne / barn	$< 1,0 \cdot 10^9/L$, ved ukjent funn	<i>Bekrefte reell nøytropeni, se etter ødelagte celler, agglutinater eller fibrinansamlinger med leukocytter som kan gi falsk nøytropeni. Se etter evt. umodne celler/blaster. Hvis nøytropeni ser ut til å være reell skal telletall fra instrument benyttes.</i>	(2) (3)
Eosinofile granulocytter ($\cdot 10^9/L$)	Voksne / barn	$> 2,0 \cdot 10^9/L$, ved ukjent funn	<i>For å bekrefte reell eosinofili, spesielt viktig hvis eosinofilpopulasjonen i scatterplotter ser «rar» ut. Falsk eosinofili kan skyldes interferens, f eks. ved malarainfeksjon (plasmodium vivax). Da vil det alltid være samtidig trombocytopeni.</i>	(2) (3)
Basofile granulocytter ($\cdot 10^9/L$)	Voksne / barn	$> 0,5 \cdot 10^9/L$ og / eller $> 3\%$, ved ukjent funn	<i>For å utelukke falsk basofili. Basofili kan sees ved myeloproliferative sykdommer, spesielt KML. Se etter tegn på myeloproliferativ sykdom (spesielt venstreforskyvning av nøytrofile granulocytter).</i>	(2) (3)
Lymfocytter ($\cdot 10^9/L$)	Voksne	Ved ukjent funn: $> 5 \cdot 10^9/L$	<i>Se etter abnormale (malignitetssupekte) eller reaktive celler. Hvis alder > 40 år og gjentatte målinger med lymfocytter $> 5,0$, vurder lymfoproliferativ sykdom som ved KLL. Ikke nødvendig med utstryk ved kjent KLL.</i>	(2) (3)
	Barn	Ved ukjent funn: $> 11 \cdot 10^9/L < 2$ år $> 9 \cdot 10^9/L$ 2-6 år $> 6 \cdot 10^9/L$ 6-12 år		
Monocytter ($\cdot 10^9/L$)	Voksne / barn	$> 1,5 \cdot 10^9/L$, ved ukjent funn Vurder høyere grenser for innlagte pasienter	<i>For å utelukke falsk monocytose, utelukke blaster og morfologiske avvik.</i>	(3)
Umodne granulocytter (IG) (%)	Voksne / barn	IG $> 5\%$ og ukjent funn	<i>Se etter umodne celler og rapporter venstreforskyvning til hvilket cellennivå, f eks. «venstreforskyvning til myelocyttnivå».</i>	(5)

Oppsummering

Spørreundersøkelsen som 44 norske laboratorier besvarte i 2016 viste at mange laboratorier i Norge ikke fulgte anbefalingene fra verken ISLH eller den franske gruppen for når blodutstryk bør vurderes. Noklus har forsøkt å tilrettelegge for harmonisering innen laboratoriehematologi i Norge gjennom eta-

blinger av norske anbefalinger for når det bør lages blodutstryk. Hvert enkelt laboratorium må tilpasse anbefalingene til egne instrumenter og egen pasientpopulasjon og sørge for tilstrekkelig kompetanse innen morfologisk vurdering av perifert blod. Eventuelle innspill til anbefalingene kan sendes til anne.elisabeth.solsvik@noklus.no.

Referanser

1. Institute CaLS. H20-A2-Reference leukocyte (WBC) Differential Counts (Proportional) and Evaluation of Instrumental Methods; Approved Standard-Second Edition. CLSI, Wayne, PA., 2007.
2. Barnes PW, McFadden SL, Machin SJ, Simson E. The international consensus group for hematology review: suggested criteria for action following automated CBC and WBC differential analysis. *lab Hematol*. 2005;11(2):83-90.
3. Genevieve F, Galoisy A, Mercier-Bataille O, Wagner-Ballon O, Trimoreau F, Fenneteau O, et al. Smear microscopy revision: propositions by Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire (GFHC). *Feuillets de Biologie* 2014;317:1-9.
4. Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol*. 2012;34(2):107-16.
5. Eilertsen H, Hagve TA. Do the flags related to immature granulocytes reported by the Sysmex XE-5000 warrant a microscopic slide review? *Am J Clin Pathol* 2014;142(4):553-60.
6. Eilertsen H, Vollestad NK, Hagve TA. The usefulness of blast flags on the Sysmex XE-5000 is questionable. *Am J Clin Pathol* 2013;139(5):633-40.



Kurskomitéen var også engasjert i caseløsning på kurset. Foto: Helle B. Hager.

25-Hydroxy Vitamin D testing

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



Introducing the IVD/CE-marked Cascadion™ SM 25-Hydroxy Vitamin D Assay for use on the Cascadion SM Clinical Analyzer

- Accurately quantitate Total 25-Hydroxy Vitamin D as the sum of 25-Hydroxy Vitamin D₂ and D₃ using LC-MS/MS technology without interference by C3 epimers
- Random-access analyzer usable by all qualified laboratory personnel increases productivity while reducing costs
- Satisfy certification requirements with NIST-traceable calibrators and controls



Thermo Scientific™ Cascadion™ SM 25-Hydroxy Vitamin D Assay

Find out more at thermofisher.com/cascadion

Thermo Fisher
SCIENTIFIC

*Products are IVD/CE marked but not 510(k)-cleared and not yet available for sale in the U.S. Availability of products in each country depends on local regulatory marketing authorization status.

Principper og udfordringer i NPU terminologi

Young Bae Lee Hansen

Speciallæge

ysvl@hotmail.com



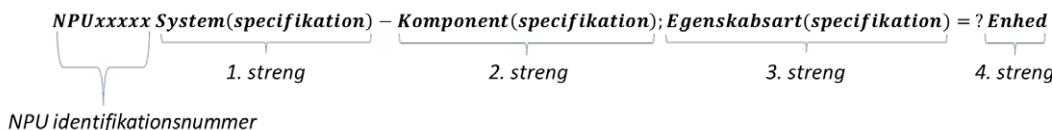
Introduktion

Nomenclature for Properties and Units (NPU) er en international laboratoriemedicinsk terminologi, som præsenterer måleresultatet af en komponent i en patient til en entydig, standardiseret og struktureret kommunikationsform med enten formelle beskrivelser eller numeriske resultatværdier, der er videnskabeligt korrekt angivet [1]. Terminologien beskriver egenskaber, der kan måles eller estimeres, ved den undersøgte patient (også kaldet patientegenskaber), således at laboratorie resultaterne er sammenlignelige på nationalt og internationalt plan.

Den er så vidt mulig uafhængig af den anvendte teknologi og metodik, hvilket gør den robust overfor den teknologiske udvikling inden for laboratorieområdet.

Fra 2001 blev NPU terminologien i Danmark det nationalt anbefalede kodesystem for elektronisk administration og kommunikation af laboratorie-information mellem organisationer, og i dag kodes størstedelen af alle patienters laboratorieresultater med NPU koder. Med dette implementeringstræk har det været muligt at etablere Laboratoriesvarportalen, som både patienter og behandelende læger fra hele landet kan tilgå via www.sundhed.dk. Norge og Sverige har tilsluttet sig NPU terminologien og er i gang (har) implementeret NPU terminologien på national plan. Det vil, på sigt, være muligt at udveksle laboratorieresultater elektronisk over de skandinaviske landegrænser.

Figur 1



Baseret på kodeønsker fra Danmark, Norge og Sverige blev der produceret 1784 NPU/DNK koder i 2016. Desværre er det ikke altid muligt at opfylde alle kodeønsker. I dette indlæg præsenteres derfor nogle af terminologiens generelle principper og der berøres et uddrag af dens begrænsninger og udfordringer, som vi møder i det daglige.

NPU terminologiens principper

Terminologen bygger på metrologiske og terminologiske principper fra en række af europæiske og internationale standarder:

- DS/ISO 80000-1 "Fysisk størrelser, måleenheder og symboler-Del 1:Generelt,"
- DS/ISO 1087-1:2000 "Terminologisk arbejde-Vocabular- Del 1: Teori og anvendelse,"
- DS/EN 12435 "Sundhedsinformatik – Måleresultaters præsentation i sundhedsvidenskab,"
- DS/ISO/IEC Guide 99 "Metrologi-Terminologi-Grundlæggende og generelle begreber (VIM)"
- Compendium of Terminology and Nomenclature of Properties in Clinical Laboratory Sciences : Recommendations 2016 (Silver book) [2].

NPU kode syntaks

Afhængigt af udfaldsrummet består NPU koden af 3-4 strenge, som er system, komponent og egenskabsart (og enhed) (Fig. 1 og Tabel 1).

Der kan være angivet en eller flere specifikationer (i parentes) for systemet, komponenten og egenskabsarten med det formål at specificere udtrykkene yderligere. Tilsammen bidrager alle elementer og specifikationer til en NPU kode med en entydig betydning.

Tabel 1

	Definition	Daglig sprog	Eksempler
System	Den afgrænsede del af universet, der er genstand for undersøgelse. System indeholder matrix og komponenten.	(Del af) patienten (prøvematerialet repræsenterer patientens tilstand på prøvetagningstidspunktet)	Blod, urin, plasma, patienten, etc
Komponent	En del af systemet der er af særlig interesse	Analyt	Na, Ca, Hæmoglobin etc.
Egenskabsart (patientegenskabsart)	Den art af egenskab ved systemet og komponenten, der beskrives		Stofkoncentration, farve, masse koncentration, stofffraktion, etc.

Derudover er der til koderne tilknyttet oplysning om resultativærdiernes skalatype (nominalt værdisæt, differentialskala, ordinalskala, ratioskala eller narrativt værdisæt). Oplysningen findes ikke i selve koden, men forefindes i publikationerne til download og i visningen på Labterms hjemmeside (www.labterm.dk). Ligeledes har hver enkel kode tilknyttet et fagligt laboratoriespeciale tilhørssforhold. Opdelingen i specialeområder er arbitreret og afspejler internationale faglige konventioner og NPU kodesystemets historiske udvikling. Klassifikationen bruges primært til intern administration og kan ikke ses på Labterms hjemmeside [3], men kun i downloadfilerne.

Term defineres som et sprogligt udtryk, der er knyttet til et begreb i et bestemt fagsprog

I NPU koderne anvendes en blanding af laboratorie, medicinske og metrologiske termer, hvor der på nuværende tidspunkt findes 8976 aktive i NPU databasen. Til termerne er der knyttet identifikationsnumre eller kodeværdier, der referer til deres definitioner i forskellige internationale referenceterminologier (anerkendte internationale nomenklaturer og terminologier), hvorfra enkelte er repræsenteret i Tabel 2. I referenceterminologier, hvor der ikke er kodeværdier, er termerne velkendte og kan agere som identifikatorer. Det er referenceterminologien, som definerer begrebet og dermed ordets betydning inden for begrebsområdet. Meningen eller definitionen af en term må aldrig ændres, idet det vil medføre, at NPU kodens betydning ændres. Men selve termen kan ændres, hvis referenceterminologien selv ændrer betegnelsen.

Eksempel

NPU04345 Urin – Amfebutammon; stofkoncentration = ? nmol/L

NPU04345 Urin – Bupropion; stofkoncentration = ? nmol/L

NPU04345 har fået ændret komponent navn fra "Amfebutammon" til "bupropion" i 2014 men bibeholder samme definition (CAS 34911-55-2). I nogle tilfælde kan det betyde, at flere koder med komponenten bliver ændret til stor gene for brugerne

NPU terminologien laver således ikke egne termer eller deres definitioner. Der kan være tilfælde, hvor det er nødvendigt at etablere en term med en definition, som ikke findes i de gængse referenceterminologier. Dette gælder især for sammensatte termer, som f.eks. "Rituximab-antistof" eller "Treponema pallidum flagellum-antistofproduktion."

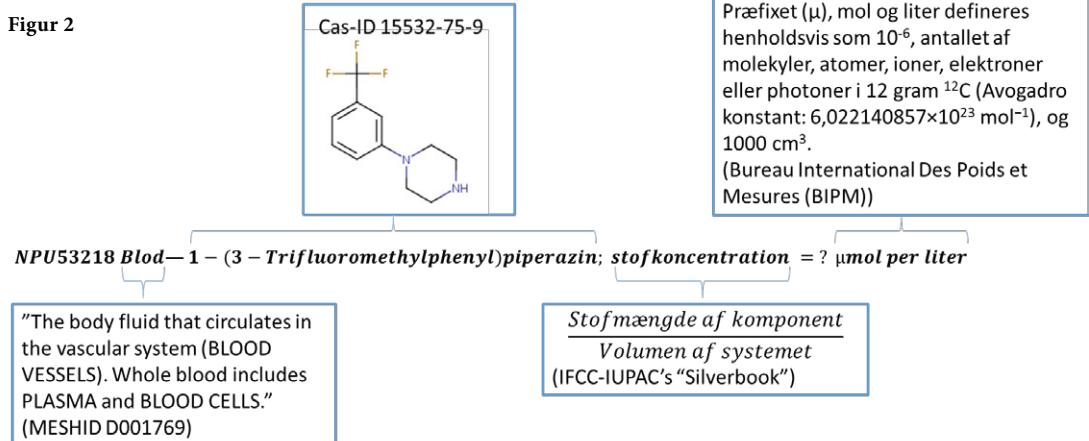


Tabel 2

Begrebsområde	Terminologi	Kilde for kodeværdi	Hjemmesider
Måleenheder	Bureau International des Poids et Mesures	Ingen individuelle kode værdier	www.bipm.org
Kemiske stoffer (ikke enzymer eller proteiner)	Chemical Abstract Services	CAS registry	https://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/ http://www.chemspider.com/
Egenskabsarter	IFCC-IUPAC	Ingen individuelle kodeværdier "Silver book" [2]	Ingen hjemmeside
Kemiske begreber	International Union of Pure and Applied Chemistry	Ingen individuelle kode-værdier	www.iupac.org
Generelle medicinske begreber, og stoffer uden kemisk definition	Medical Subject Headings NCI Thesaurus	MeSH Unique ID NCI Thesaurus ID	https://meshb.nlm.nih.gov/#/fieldSearch https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/

De inkluderede termer i en NPU kode kan illustreres i Figur 2.

Figur 2



Reference terminologi og identifikationsnumrene for de enkelte begreber kan downloades fra Labterms hjemmeside (NPU termreferencer).

Principper for enheder

SI-enheder kan angives som basisenheder (mol, kg, L) eller sammensatte enheder (mol/L, m/s, antal/L). For at mindske fortolkningsproblematikker med laboratorieresultater og for at undgå unødig brug af mange forskellige enheder følger NPU terminologien den europæiske standard DS/EN12435:2006 og Silver book ved enhedsangivelser. Tre hovedprincipper med eksempler præsenteres her. Kun SI-enheder vil blive omtalt.

Præfix i tælleren

Standarderne anbefaler, at præfix (milli-, mikro- og nano- etc) skal anvendes i tælleren og ikke i nævneren. Årsagen er, at det er uhensigtsmæssigt at have flere beskrivelser for den samme størrelse. Det kan give fortolkningsproblematik ved sammenligninger af resultater fra forskellige laboratorier.

Eksempel

$$\frac{\text{mmol}}{\text{L}} = \frac{\mu\text{mol}}{\text{mL}} = \frac{\text{nmol}}{\mu\text{L}} = \frac{\text{pmol}}{\text{nL}}$$

Enheder med faktor 1000

Brugen af "%" (10⁻²) som enhed er accepteret af f.eks. ISO, mens DS/EN12435:2006 fraråder det og foreskriver, at enheder udvekslet i medicinske informationssystemer overalt har "trin" med en faktor 1000 til forskel. Resultater kan fejtolkes, hvis forskellige laboratorier bruger enheder, der kun adskiller sig med en faktor 10 ("L" og "dL", "cm" og "mm", "× 10⁻³" og "%"), og er en potentiel trussel mod patientsikkerheden.

Eksempel med faktor 10 til forskel

Hospital (laboratorium) A og B bruger to forskellige NPU koder (som bruger samme metode) med enheder, hvori der kun er et trin med en faktor 10 i mellem enhederne.

Lab A: NPU03356 Erythrocytter(Blad) – Reticulocytter; antalfraktion = [1] × 10⁻³ (Referenceinterval: 5–22 × 10⁻³)

Lab B: NPUxxxxx Erythrocytter(Blad) – Reticulocytter; antalfraktion = [0,1] × 10⁻² (Referenceinterval: 0,5–2,2 × 10⁻²) (Lab A's svar konverteret til Lab B's resultat).

Hvis en patient får taget en prøve, som analyseres på laboratorium A, og følges af lægen på hospital B, ville vedkommende muligvis overse enheden og ikke reagere på Lab A's resultatværdi på 1. Værdien vil blive sammenlignet med det "kendte" (Lab B's) referenceinterval, og samtidig ligger den ikke forskelligt fra de (normale) resultatværdier, som lægen ser til daglig. Denne misforståelse er en potentiel trussel mod patientsikkerheden.

Risikoen for misforståelsen vil være reduceret med den nuværende konvention.

Eksempel med faktor 1000 til forskel

Lab A: NPU03356 Erythrocytter(Blad) – Reticulocytter; antalfraktion = [1] × 10⁻³ (Referenceinterval: 5–22 × 10⁻³)

Lab B: NPU xxxxx Erythrocytter(Blad) – Reticulocytter; antalfraktion = [1000] × 10⁻⁶ (Referenceinterval: 5000–22000 × 10⁻⁶) (Lab A's svar konverteret til Lab B's resultat).

Resultatværdier fra Lab A til hospital B (og omvendt)

ligger uden for det kendte referenceinterval. Størrelserne af resultatværdierne fra det "fremmede" laboratorium er markant forskellige fra de kendte resultatværdier, som lægen ser til daglig. Det vil forhåbentligt fange lægernes opmærksomhed.

I et tilfælde blev det besluttet af den internationale NPU-komité (C-SC-NPU) at anvende enheden "%" i enkelte tilfælde, hvor der forelå et internationalt behov. Indtil videre er der kun etableret én kode med denne enhed:

NPU29296 Hæmoglobin(Fe; Blod) – Hæmoglobin A1c(Fe);stoffraktion(NGSP standardiseret)= ? 10⁻²

Her skal det påpeges, at der herefter ikke kan oprettes tilsvarende NPU koder med enhederne "x 1" eller "x 10⁻³". Dette er formentlig den største begrænsning ved brug af %.

Potenser i stedet for regulære enheder

Sammensatte enheder med samme type af kvantitet i tæller og nævner, som f.eks. gram per kg, µmol per mol, bliver konverteret til respektive potenser, 10⁻³ og 10⁻⁶. Årsagen er, at enhederne er tilknyttet egenskabsarterne ratio eller fraktion, som er enhedsløse eller, mere korrekt, har enheden 1. Som et illustrativt eksempel defineres alkoholpromillen (massefraktion) som gram alkohol per kg fuldblod, og angives med enheden 10⁻³, og ikke gram per kg.

Fordelen ved denne konvention er, at flere forskellige enheder, der afspejler samme størrelse, udtrykkes i en enhed. Det er vigtigt at understrege, at enhederne altid skal ses i sammenhæng med den anvendte egenskabsart, som udtrykker hvilken kvantitet, det drejer sig om f.eks. stofffraktion, volumenfraktion eller masseratio.

Eksempel

Enheden (10⁻³) kan skrives med forskellige udtryk:

$$10^{-3} = \frac{mmol}{mol} = \frac{\mu mol}{mmol} = \frac{nmol}{\mu mol} = \frac{pmol}{nmol}$$
$$10^{-3} = \frac{mL}{L} = \frac{\mu L}{mL} = \frac{nL}{\mu L} = \frac{pL}{nL}$$
$$10^{-3} = \frac{g}{kg} = \frac{mg}{g} = \frac{\mu g}{mg} = \frac{ng}{\mu g}$$

Undtagelsesvis er følgende NPU kode blevet oprettet efter anbefaling fra IFCC:

NPU27300 Hæmoglobin beta kæde(Blad) – N-(1-deoxyfructos-1-yl)hæmoglobin beta kæde; stoffraktion = ? mmol/mol

NPU koden som definition

Ved sammensætning af de enkelte termer i syntaksen dannes NPU kodens definition eller betydning. Hele NPU betydningen kan udtrykkes på flere måder f.eks. ved en matematisk ligning eller i en sætning.

Eksmpel

NPU53218 Blod – 1-(3-Trifluoromethylphenyl)piperazin; stofkoncentration = [2,5] µmol per liter

Matematisk udtryk:

$$\frac{\text{Stofmængde af } 1 - (3 - \text{Trifluoromethylphenyl})\text{piperazin}}{\text{Volumen af patientens blod}} = [2,5] \text{ } \mu\text{mol per liter}$$

Sætning:

"I patientens blod er stofkoncentrationen af 1-(3-Trifluoromethylphenyl)piperazin [2,5] µmol per liter."



1-(3-Trifluoromethylphenyl)piperazin forkortes også som TFMPP og er et alternativ psykoaktivt stof til "Ecstasy" (3,4-Methylendioxymetamfetamin). Der er på nuværende tidspunkt ingen synonymer tilknyttet koden.

Synonymer tilknyttet NPU koder

NPU terminologien bruger de navne på termerne fra de internationale referenceterminologier. Eksempelvis for de kemiske stoffer er det en blanding af systematiske og International Nonproprietary Names (INN). Dette kan betyde, i nogle tilfælde, er komponenterne uforståelige for det kliniske miljø. Der kan efter ønske, udarbejdes et nationalt kortnavn (NKN) (et slags autoriseret fagligt synonym) til en NPU kode med det formål at give en overordnet forståelse af resultatets kliniske betydning ved skærmvisning (oprindeligt til visning på sundhed.dk). Etableringen og godkendelse af NKN foretages af de respektive laboratorievidenskabelige selskaber [4]. Det skal understreges, at et NKN ikke har 1:1 forhold til en bestemt NPU kode. Samme NKN kan være tilknyttet flere forskellige NPU koder med beslægtet betydning.

De ikke-autoriserede synonymer eller søgeord oprettes løbende efter brugernes ønsker uden systematik og kontrol. Der er ingen funktion til sikring af konsistens i synonymsamlingen.

Ved publicering af NPU koderne på Labterms hjemmeside vises en lang og en forkortet version samt tilknyttede NKN og synonymer.

Eksmpel

Lang definition	Kort definition	NKN	Synonym
NPU10767 Fæces- Opløst substans; molalitet (procedure) = ? mmol/kg	NPU10767 F-Opløst substans; molal.(proc.) = ? mmol/kg	Osmolalitet; Frysepunktsdepression	Osmolalitet Frysepunktsdepression

"Synonym eller komponent": kan bruges ved søgefunktion på Labterms hjemmeside. søges både i kodernes komponentdel og i publikationsdatabasens "synonymtabel" [3].

Begrænsning og udfordringer for NPU terminologien

Metoder og NPU terminologi

"Teknikker ændrer sig over tid - det gør de patient-egenskaber, man er interesseret i at kende til, ikke i samme grad" [5].

Jævnligt kommer der ønsker om at inkludere en metodeoplysning i koderne. Dette kan oftest ikke lade sig gøre. Eksempelvis er det den samme slags måling (egenskabsarten masse) og samme komponent, om man vejer sit legeme med svømmehallens badevægt eller en vægt på hospitalet eller lægepraksis. (Måle) Forskellen mellem de to vægte ligger i kvaliteten (kalibreringen), som gør resultatet mere eller mindre pålideligt, men dette ligger uden for NPU terminologiens område at beskrive. Resultatets kvalitet og hvordan det er fremkommet må beskrives andetsteds i f.eks. et datablad/metodeblad.

Det betyder, at forskellige metodeprincipper, beregninger, instrumenter, kalibrerings- og reagenslotangivelser, præanalytiske og analytiske procedurer ikke inkluderes i NPU koden, medmindre det bidrager til beskrivelse af egenskabsarten eller komponenten.

Målt vs estimeret LDL kolesterol

NPU01568 Plasma – Cholesterol+ester, i LDL; stofkoncentration = ? mmol/L

Ovenstående resultat kan fremkomme enten ved en beregning vha. f.eks. Friedwald beregningsformel (evt. en modifieret version) eller ved den (dyrrere) direkte måling. På grund af dette forhold har der været ønsker om at få NPU koder, som afspejler disse procedurer. Det er dog ikke muligt, idet egenskabsarten og komponenten kan defineres entydigt, og det er derfor uden betydning, om den måles direkte eller den beregnes.

Immunologiske vs massespektrometrisk metoder

NPU01787 Plasma – Cortisol;stofkoncentration= ? nmol/L

Ovenstående kode dækker målinger af cortisol foretaget med immunologiske og massespektrometrisk metoder. På trods af store måleforskel er egenskabsarten og komponenten defineret entydigt, og NPU koden kan ikke formidle oplysning om analysekvalitet. F.eks. om den ene metode har krydsreaktionsproblematik og den anden ikke. Erfaringsmæssigt ved vi, at koder med (specifikke) metode- og procedureoplysninger har en meget kort levetid pga. den hurtige udvikling af metodeprocedurer. Der er ikke nogen national

eller international standard eller reference for den type oplysninger. Valget af NPU kode til en given analyse ville blive kompliceret af utallige lignende NPU koder.

Procedureafhængige komponenter

I nogle tilfælde findes der laboratorieundersøgelser, hvor resultatet beskriver udfaldet af en procedure, uden at det er muligt at definere præcis, hvilken komponent der estimeres. Det drejer sig som regel om velkendte processer, hvor der internationalt er forståelse af resultaternes betydning set i patientsammenhæng. I disse tilfælde navngives komponenten efter processen.

Eksempel

NPU03404 Blod – Sedimentationsreaktion; længde (procedure)= ? mm

I andre tilfælde er det nødvendigt at tilføje analyseproceduren i specifikation til egenskabsarten for at præciser komponenten.

Hvor komponenten handler om eller er en del af en enzymatisk proces som koagulation eller komplemantaktivitet, giver det mening at skelne mellem metoder som 'immunologisk', 'enzymatisk' eller 'koagulation', fordi de forskellige teknikker faktisk identificerer forskellige komponenter (en koagulationsfaktor bestemt med immunologisk teknik kan fx godt være enzymatisk inaktiv), så i de tilfælde medtages metodeangivelser i NPU-koden.

Eksempel

NPU01277 Plasma–Antithrombin;
stofkoncentration(immunologisk; procedure) = ?
µmol/L

NPU57071 Plasma–Koagulation, russelaktivase X-induceret; relativ tidratio(uden/med phospholipid-inkuberet; aktuel/norm; procedure) = ?

Specifikationen "procedure" i disse koder betyder, at en procedurebeskrivelse fra laboratoriet er nødvendig for at få en fuldstændig definition af, hvad resultatet omhandler [3].

Administrative oplysninger

Formidling af administrative data falder uden for NPU terminologiens område. Det kan f.eks. være patient-administration (behandling, monitorering, diagnose, diagnostik), prøvetagning (taget af patienten eller plejepersonalet), prøvelogistik (sendeprøver til andre laboratorier) eller afregning af undersøgelser.

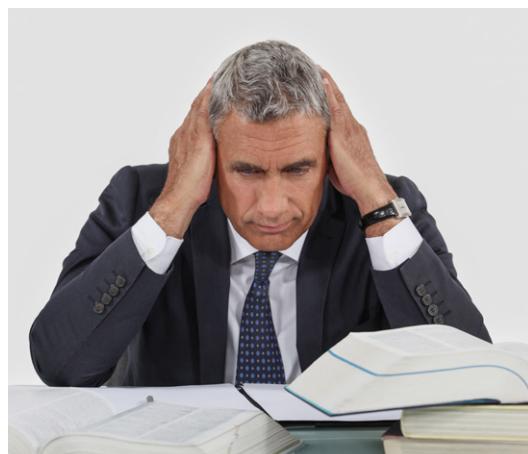
Især ved den tidligste brug af NPU kodesystemet

har der været et stort behov for at formidle andre typer information mellem laboratorieverdenen og det kliniske miljø, hvor it-udviklingen ikke gav mulighed for at formidle dette separat. Der er stadig i systemet nogle ældre koder med ekstra oplysninger, som ikke ville blive accepteret i dag.

Det er vigtigt at understrege, at NPU koder ikke er skabt til rekvisitionskoder men primært til resultat-koder. I mange tilfælde kan man bruge NPU koder til rekvisition, men decideret rekvisitionskoder for grupper af analyser kan ikke beskrives inden for NPU terminologiens rammer.

Nye ”designerdrugs”

Vi har i det seneste år haft problemer med at etablere koder for nye ”designerstoffer” og deres metabolitter, fordi de, pga. den hurtige udvikling, ikke har fået tildejt/bekræftet officielle CAS identifikationsnummer. Uden referencer til definitioner af termerne kan vi i principippet ikke oprette koder med de nye stoffer. I de tilfælde forsøger vi at bruge IUPAC International Chemical Identifier Key (InChI Key) (<https://iupac.org/who-we-are/divisions/division-details/inchi/>) som reference. InChI Key er en non-proprietær identifikator for kemiske stoffer og er udviklet af IUPAC [7]. Den består af 27 karakterer og er genereret ud fra InChI, som er en lang identifikator, der er genereret fra molekylets kemiske struktur. Fordelen er, at InChI Key er betydelig kortere end InChI og kan sammen med InChI genereres hurtigt med et open-source software. InChI Key bruges til søgning i kemiske databaser (Tabel 2) og på internettet. Brug af denne identifikator vil blive overvejet, når erfaringer er gjort.



Nomenklaturen er en anden udfordring. Vi vælger som regel det officielle/systematiske navn eller INN, men pga. problematikken med referencerne har vi valgt at benytte de proprietære navne, indtil der foreligger et INN.

Eksampel

NPU54477 Urin – JWH 203 N-4-hydroxypentyl; arbitrer koncentration(procedure) = ?

JWH 203 N-4-hydroxypentyl er en metabolit til JWH 203. Stoffet er navngivet efter forskeren John W. Huffman fra Clemson University (USA), som, i forsknings øjemed, syntetiserede en serie af syntetiske cannabinoid receptor agonister [6].

Leukocytklassifikation

Til de forskellige laboratorier specialer er der blevet oprettet principper til, hvordan NPU koderne skal beskrives inden for det givne speciale. F.eks. for enzymatiske koder skal der angives en temperatur (25 eller 37 °C) i specifikationen for egenskabsarten, og for humane genkoder bruges DNA som system. Med tiden og i takt med den teknologiske udvikling og ny viden skal det overvejes, om disse principper for hvert specialeområde skal opdateres.

Dette overvejes for tiden for trombose og hæmatologi, hvor der, ifølge vores viden, ikke er international konsensus vedrørende nomenklaturen og definitioner for celleklassifikationer.

På nuværende tidspunkt bliver celletyper præciseret i specifikation til komponenten.

Eksampel

NPU21786 Lymphocytter(Blad-T-lymphocytter(helper; virgin); antalfraktion = ?

Ved præcisering af nye undertyper vha. f.eks. flowcytometri vil disse medføre lange NPU koder, som bliver uforståelige, ulæselige og kan muligvis ikke håndteres af nogle LIS.

Eksampel

NPUxxxxx Lymphocytter(Blad) – T-lymphocytter (helper;CD?:CD??;CD??;CD????;CD?????); antalfraktion = ?

Derfor er der behov for at belyse dette område samt etablere en model, der kan beskrive de nye undertyper i NPU koder i en systematisk og konsistent måde. Forhåbentligt vil en gruppe af internationale eksperter blive etableret snarest.

Afsluttende kommentarer

NPU er en levende laboratoriemedicinsk terminologi, som overholder de metrologiske principper, der blev beskrevet for første gang for 50 år siden. På baggrund af disse principper sikrer NPU terminologien, at laboratoriedata er stabile, sammenlignelige (sporbare), overførbare og genbrugelige over tid og geografi. Den kontinuerlige etterspørgsel sørger for, at NPU terminologien altid stræber at være tidssvarende og løser de fremtidige udfordringer på international plan. Således vil løsningerne være holdbare og velfunderet.

Der er et behov, både på lokalt og nationalt plan, for at formidle oplysninger, som f.eks. analysekvalitet, analysemethode, administrative oplysninger og kliniske problemstillinger. Men disse oplysninger kan ikke medtages i en NPU kode p.g.a. NPU terminologiens fastlagte afgrænsninger. For at formidle disse ønskede oplysninger på nationalt plan, er det nødvendigt at lave et terminologisk arbejde, som sikrer, at kommunikationen er entydig og forståelig.

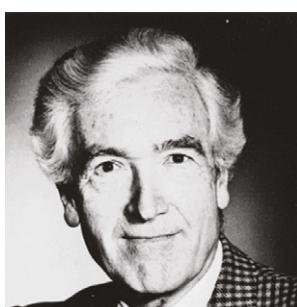
Artikkelen har tidligere vært publisert i DSKB-nyt nr. 2 2017.

Referenser

1. Magdal U, Dybkaer R , Olesen H. Properties and units in the clinical laboratory sciences, Part XXIII. The NPU terminology, principles and implementation -a user's guide (Technical Report 2011) (IFCC-IUPAC), Clin Chem Lab Med 2012;50:35-50.
2. Férand G, Fuentes-Arderiu X. Compendium of Terminology and Nomenclature of Properties in Clinical Laboratory Sciences : Recommendations 2016, Royal Society of chemistry 2016.
3. NPU Terminologien BRUGERMANUAL, Statens Serum Institut, 2014.
4. NKN retningslinjer, 2016.
5. Dybkær R, Nomenclature for Properties and Units (NPU) Fødsel - Udvikling – Fremtid, Klinisk Biokemi i Norden 2015;27:6.
6. Presley BC, Jansen-Varnum SA, Logan BK. Analysis of Synthetic Cannabinoids in Botanical Material: A Review of Analytical Methods and Findings. Forensic Sci Rev 2013;25: 27-46.
7. Leigh J, InChIs and Registry Numbers, Chemistry International – Newsmagazine for IUPAC, 2012, pp. 1.

The Astrup Prize 2020

Call for abstracts



The Astrup Prize is an educational grant, which is awarded by the Astrup Foundation and donated by Siemens Healthineers. Scientists (below the age of 40 years), who have not previously received the Astrup 1st Prize and who are working in one of the Nordic countries, are invited to submit an abstract of a recent scientific work with a maximum length of 1,000 words (incl. references) and not more than two illustrations. The prize rewards contemporary Nordic research work related to the field of clinical chemistry. The work must be either unpublished or recently published (defined as published on Pub Med after May 2019). The award presentation takes place in connection with the Nordic Congress in Clinical Chemistry in Trondheim, Norway, June 9-12, 2020.

Please note that the deadline for receipt of abstract is Monday, the 2nd March 2020.

The next two numbers of KBN will contain detailed announcement of the prize, which can also be found on the NFKK website, nfkk.org.

Förordning om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik (IVD-R) – tidsplan och effekter?

Anders Larsson

Klinisk kemi och Farmakologi

anders.larsson@akademiska.se



Vi har fått en ny lagstiftning inom IVD direktivet som kommer att påverka oss i framtiden. Den nya lagstiftningen har antagits av Europaparlamentet och Europeiska unionens råd och trädde i kraft den 26 maj 2017. Trots det har det pratats relativt lite om denna lagstiftning, och många av er är nog inte särskilt bekanta med detta nya regelverk. Inom laboratorieområdet kommer nuvarande IVD direktiv leva parallellt med den nya lagstiftningen under fem år. Från och med 26 maj 2022 kommer nuvarande IVD direktiv att upphöra och ersättas med IVD-R regelverket. Den tidigare lagstiftningen för in vitro-diagnostiska produkter benämns direktiv 98/79/EG medan den nya benämns Regulation (EU) 2017/746. IVD-R regelverket på våra olika europeiska språk kan återfinnas på <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>. Syftet med de nya förordningarna är att säkerställa att den inre marknaden för medicintekniska produkter fungerar smidigt, med utgångspunkt i en hög hälsoskyddsnivå för patienter och användare och med hänsyn taget till små och medelstora företag verksamma inom denna sektor.



Enligt Läkemedelsverket, som är den svenska granskande myndigheten, är ”avsikten att stärka de viktigaste delarna av det befintliga regelverket, t.ex. övervakning av anmälda organ, förfaranden för bedömning av överensstämmelse, kliniska prövningar och klinisk utvärdering, säkerhetsövervakning och marknadskontroll. För att förbättra hälsa och säkerhet har bestämmelser införts gällande öppenhet och spårbarhet beträffande medicintekniska produkter. Unik produktidentifiering, allmänna krav på säkerhet och prestanda, teknisk dokumentation och klassificeringsregler har varit ytterligare viktiga frågor att hantera vid framtagnings av den nya lagstiftningen”.

Förordningarna täcker även produkter som inte har omfattats av den tidigare lagstiftningen. En annan väsentlig förändring är att inte bara tillverkare omfattas av den medicintekniska lagstiftningen utan även importörer, distributörer och auktoriserade representeranter. IVD-R innebär en hel del nyheter. Det ställs betydligt större krav på godkännande enligt IVD-R än under IVD. Det finns en hel del nya definitioner som ”companion diagnostics, near-patient testing m.m. som kommer behöva definieras. Inhouse framställda metoder kommer att kräva motivering att det inte finns kommersiellt tillgängligt.

Mycket av texten kan säkert tolkas på en mängd olika sätt. Hur kommer tex ”clinical performance” tolkas? Jag översätter detta närmast med kliniska prestanda.

(61) To ensure a high level of safety and performance, demonstration of compliance with the general safety and performance requirements laid down in this Regulation should be based on clinical evidence. It is necessary to clarify the requirements for the demonstration of the clinical evidence, that is based on data on scientific validity, and the analytical performance and clinical performance of the device. To allow for a structured and transparent process, generating reliable and robust data,

sourcing and assessment of available scientific information and data generated in performance studies should be based on a performance evaluation plan.

Enligt Annex XIII skall Clinical performance baseras på en eller flera av källorna clinical performance studies, scientific peer-reviewed literature och published experience gained by routine diagnostic testing. Enligt direktivet är diagnostiska studier inte tillräckligt utan det måste också finnas kliniska prestanda studier. Kliniska prestanda studier innebär att man sannolikt kommer behöva ha patientidentiteter i studierna vilket gör att vi då kommer att behöva kombinera IVD-R med GDPR. Utöver kraven enligt IVD så finns det i IVD-R även krav på dokumentation av bias och klinisk utvärdering av positivt och negativt prediktivt värde och förväntade värden i frisk population och i olika patientgrupper.

Enligt IVD-R skall laboratoriemetoderna registreras i EUDAMED databasen. När man går in på den hemsidan så finner man följande information: data i EUDAMED databasen kommer att innehålla:

- Data related to registry of manufacturers, authorised representatives and devices.
- Data related to certificates issued, modified, supplemented, suspended, withdrawn or refused according to established procedures.
- Data obtained in accordance with the vigilance procedure on incidents or near-incidents which occur during the use of the medical device.

”The vigilance module will report to EU Member States on incidents and near-incidents using electronic mail.” Det här är alltså vad databasen skall innehålla. Det verkar dock inte som den innehåller något alls för närvaraende.

Mycket av de tekniska valideringarna kommer precis som idag att baserad på överblivna patientmaterial. Enligt IVD-R måste detta dock stämmas av mot övrig lagstiftning.

(73) It is necessary to clarify that performance studies using left-over specimens need not be authorised. Nevertheless, the general requirements and other additional requirements with regard to data protection and the requirements applicable to procedures that are performed in accordance with national law such as ethical review should continue to apply to all performance studies, including when using left-over specimens.

(57.3) Performance studies shall be designed and conducted in such a way that the rights, safety, dignity and well-being of the subjects participating in such performance studies are protected and prevail over all other interests and the data generated are scientifically valid, reliable and robust.

En annan intressant fråga är om metodvalideringar enligt IVD-R kan anses vara vetenskapliga studier. I GDPR regelverket finns det en hel del undantag för vetenskapliga studier vilket skall underlätta forskning, men vad kommer gälla för metodvalideringar? IVD-R innebär också ett fortsatt ansvar att följa upp metoderna efter att de introducerats/godkänt så kallad post-market övervakning. Det innebär att diagnostikabolagen behöver bygga upp ett övervakningssystem för befintliga analyser enligt IVD-R.

(75) Manufacturers should play an active role during the post-market phase by systematically and actively gathering information from post-market experience with their devices in order to update their technical documentation and cooperate with the national competent authorities in charge of vigilance and market surveillance activities. To that end, manufacturers should establish a comprehensive post-market surveillance system, set up under their quality management system and based on a post-market surveillance plan. Relevant data and information gathered through post-market surveillance, as well as lessons learned from any implemented preventive and/or corrective actions, should be used to update any relevant part of technical documentation, such as those relating to risk assessment and performance evaluation, and should also serve the purposes of transparency.

I både det gamla och nya regelverket finns det ett begrepp som heter Notified Bodies (NB). Det är oberoende organisationer som skall bistå och övervaka tillverkarnas arbete med att verifiera att de produkter som släpps ut på marknaden uppfyller de regler som gäller inom den europeiska gemenskapen. I Sverige utses och/eller ackrediteras anmälda NB av Swedac. Inom EU samarbetar de utseende myndigheterna i Notified Body Organisations Group. Enligt det tidigare IVD direktivet behövde ca 10% av analyserna godkänna av NB men i det nya systemet uppskattas det att ca 85% av analyserna kommer kräva godkännande från NB, dvs en kraftig ökning. Vi börjar nu nära oss halvtid till det definitiva införandet av IVD-R och

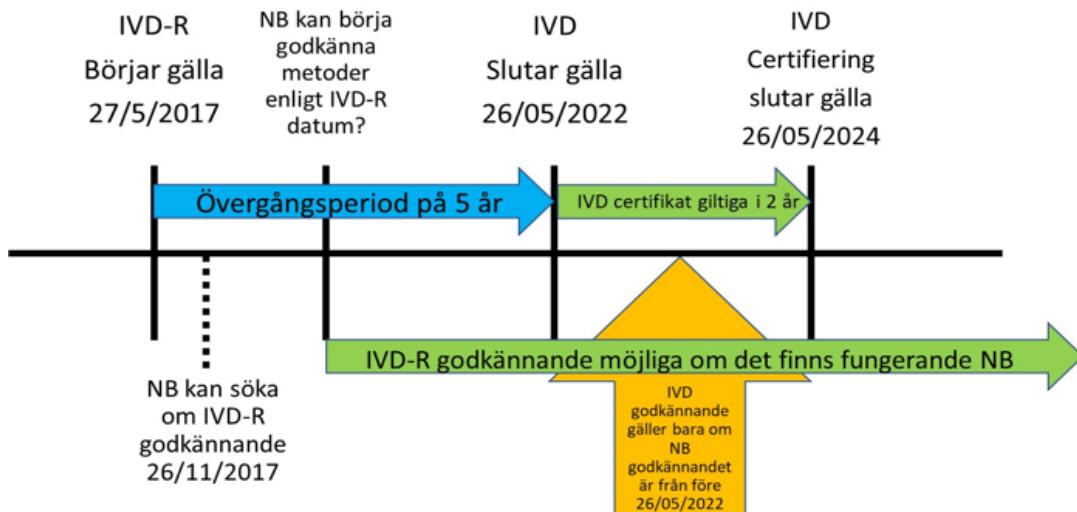
alla firmor är säkert i full gång med att ta fram dokumentation för sina analyser enligt IVD-R. När dokumentationen sedan skall granskas och godkännas lär det behövas betydligt större NB resurser än idag. Här har vi ett litet problem, för det finns för närvarande en enda godkänd NB, och den ligger i England. Det innebär att det kommer påverkas av Brexit, och enligt uppgift skall den engelska organisationen enbart ta sig an engelska ansökningar. Vi kan väl räkna med att det blir en Brexit före 2022, vilket innebär att det inte finns någon Europeisk NB som för närvarande skulle kunna godkänna enligt IVD-R. Som jämförelse kan nämnas att man planerat för 58 NBs som kan godkänna metoder enligt IVD-R. Betydligt mycket mer att göra och ingen som kan göra jobbet! Enligt MedTech Europe så räknar man med att det tar 3-9 månader att få en metod re-certifierad enligt IVD och sannolikt längre enligt IVD-R då det är mer omfattande. Man räknar också med att det är tiotusentals metoder som skall godkännas.

Det läter som om det kan bli en spänande tid efter den 26 maj 2022. En möjlighet som företagen har är att se till att man får alla analyser godkända enligt gamla IVD direktivet. Då köper man sig lite tid, för existerande godkännanden enligt IVD kommer att gälla fram till 26 maj 2024. Det kommer dock inte omfatta nya metoder eller den stora andelen analyser

som tidigare ej omfattades av NB kravet. Ett annan temporär möjlighet är vad som beskrivs som "warehousing" provision, dvs lagerhållning av reagens och instrument som enligt regelverket kan användas fram till 27 maj 2025. Problemet är att många av våra reagens har en begränsad hållbarhet och klarar inte av lagring under flera år. Enligt EU kommer man inte ge undantag/förlängningar vad gäller införandet av det nya regelverket. Medtech Europe påpekade nyligen dessa problem för EU (1).

Jag tycker det förefaller osannolikt att alla firmor kommer att ha fått alla sina produkter godkända av Notified Bodies till 26 maj 2022. Det innebär i sin tur att vi troligen kommer få problem med reagens leveranser efter det datumet. En naturlig konsekvens av detta är att beställa hem så man har fulla (överfulla) lager av reagens den 25 maj 2022 för att köpa oss tid. Problemet är väl att alla laboratorier kommer göra på samma sätt vilket innebär att det sannolikt också blir leveransproblem för firmorna. Att sluta analysera patientprover pga reagensbrist orsakat av att reagenset inte är IVD-R certifierat uppfattar jag inte som ett alternativ. Det kanske innebär att vi får köpa reagens för "research purposes only" och använda dessa?? Inget bra alternativ, men nöden har ingen lag. En följdfråga, kommer firmorna vara villiga att leverera reagens för "research purposes only"?

Figur 1. Tidsplan för IVD-R



https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2019/04/MedTech-Europe_VP-Katainen_MDR-implementation-status_15-April-2019.pdf



Tailored for emergency use

B·R·A·H·M·S PCT direct: Whole blood
Procalcitonin test at point of care

The new **Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S PCT™ direct** test facilitates a fast diagnosis of bacterial infection and sepsis at point of care from just one drop of blood – at any time, independent of lab service availability or internal logistics.¹



References: 1. Kutz A et al., Clin Chem Lab Med 2016; 54(4); 577-84

Find out more at thermoscientific.com/procalcitonin

This product is not FDA cleared. Availability is related to the registration status in the countries.

© 2018 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. B·R·A·H·M·S PCT and all other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.

Til manuskriptfattere

Litteraturhenvisninger (maksimalt 15 - med mindre annet er avtalt spesielt) 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. Journalforsiden forkortes som angitt i Pubmed, liste over forkortelser finnes i LinkOut Journals. Etter journalforsiden følger et mellomrom, års-tall for publikasjonen, et semikolon, volum nummer, et kolon og sidetall. Overflødige sidetall fjernes, som vist i eksempelet 1989;49:483-8. Personlige meddelelser (inkludert fullt navn og årstall) og produkt informasjon skal ikke stå i referanselisten men refereres i manuskriptteksten.

Eksempler

Journal artikkel med inntil syv forfattere:

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

Journal artikkel med mer enn syv forfattere:

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

Abstrakt:

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

Bok kapitler:

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

PhD teser:

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

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

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

Supplement:

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

Internett kilde:

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

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

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

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

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

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Helle Borgstrøm Hager · Tryk: Clausen Grafisk



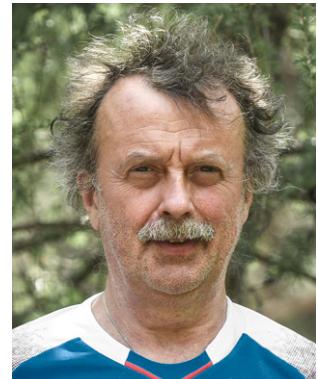
Danmark

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 32
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
Avdelningen 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

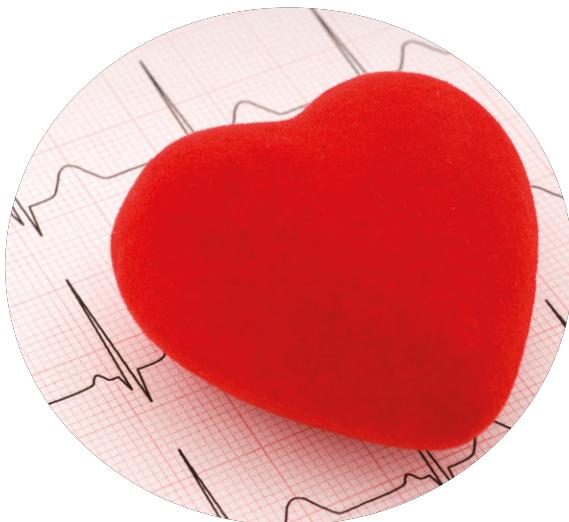


Siemens High Sensitive Troponin I Meeting Universal Guidelines

Offer improved cardiac patient care with a true high-sensitivity troponin I assay that meets the current guideline recommendations ^(1, 2, 3).

Have confidence in patient results at the low end of the assay range with precision that provides the ability to measure slight, yet critical, changes between serial troponin I value. The assay can be used with 1-, 2- and 3-hour algorithm.

siemens-healthineers.com



*1 Roffi M, et al./Task Force. Eur Heart J. 2015 ;37:267-315.

*2 Amsterdam EA, et al. Circulation. 2014 ;130 :e344-426.

*3 Apple FS, et al. Clin Biochem. 2015 ;48 :201-3.