

# Klinisk Biokemi i Norden





## Cascadion SM Immunosuppressants Panel

A CE IVD kit enabling testing of Cyclosporin A, Everolimus, Sirolimus, and Tacrolimus simultaneously

- Dedicated for use on the Thermo Scientific™ Cascadion™ SM Clinical Analyzer using gold standard LC-MS/MS technology
- Whole blood primary sample tube loading without manual pre-treatment for one to four ISD analytes simultaneously
- Comprehensive and complete automation from primary tube loading to result delivery
- Priority sample results available in <90 minutes

Read the peer reviewed article in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), Hörber S, et al. *Evaluation of the first immunosuppressive drug assay available on a fully automated LC-MS/MS-based clinical analyzer suggests a new era in laboratory medicine.*

Discover more at [thermofisher.com/cascadion](https://thermofisher.com/cascadion) or contact us at [cascadion.info@thermofisher.com](mailto:cascadion.info@thermofisher.com)



**Cascadion SM Immunosuppressants Panel**  
comes in a ready to use kit with pre-defined parameters for use on the Cascadion SM Clinical Analyzer

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

## INDHOLD

Leder: Klinisk Biokemisk Identitet – er vi ved at blive overflødige?.....	4
<i>Linda Hilsted</i>	
Formandens spalte .....	7
<i>Henrik L. Jørgensen</i>	
XXXVIII Nordic Congress in Clinical Biochemistry 2022.....	10
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Præanalytiske kvalitetsindikatorer – et holdningspapir .....	12
<i>Mads Nybo</i>	
Risikoscores for demens – implikationer for målrettet forebyggelse .....	18
<i>Ida Juul Rasmussen, Ruth Frikke-Schmidt</i>	
Kan man udvikle anæmi af at blive indlagt på hospital?.....	23
<i>Margrethe Foss Hansen</i>	
Absolut GFR som rutinanalys – uppföljning .....	28
<i>Peter Ridefelt, Anna-Karin Hamberg</i>	
Norsk nasjonal brukerhåndbok i medisinsk biokjemi – som app og nettside.....	30
<i>Morten Lindberg</i>	
Koncentrering av RIA-metoder till färre laboratorier.....	32
<i>Anders Larsson, Mats Gåfvels, Torbjörn Åkerfeldt</i>	
PhD-avhandling: Biomarkörer för vaskulär struktur och funktion hos unga friska vuxna.....	34
<i>Paul Pettersson-Pablo</i>	

**Forsiden:** Hjernealdring. Les om demens risikoscore i dette nummeret av KBN.

# Leder: Klinisk Biokemisk Identitet – er vi ved at blive overflødige?

Linda Hilsted



Dette var temaet, da Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) holdt sit årsmøde nr. 541 d. 24. juni. Bestyrelsen havde sammensat et vældig spændende program (1), med indlæg fra specialet, både fra læger og biokemikere, ældre såvel som yngre, fra Sundhedsstyrelsen (SST) og fra vicedirektør på Rigshospitalet, Per Jørgensen. Det var det første fysiske årsmøde siden Corona-epidemiens start, et møde som mange havde set frem til og tydeligvis med et velvalgt emne, for der var masser af debat undervejs og masser af engagement. Det korte svar på spørgsmålet er, at vi ikke mener vi er overflødige, snarere tværtimod. Selvfølelsen iblandt os er stor. Vi mener – sat lidt på spidsen – at Klinisk Biokemi har meget at byde på, og at bidrage med. Bl.a. fra Mads Nybo (ny formand for DSKB) og fra Lise Bathum (afgående formand for DSKB) kom mange relevante eksempler på områder, hvor vores speciale har mangeårig ekspertise. Der kom også eksempler på områder, hvor det havde være helt oplagt at samarbejde mere, end tilfældet var, ikke mindst i Coronakrisens forløb. Per Jørgensen talte om emnet ”Skal Klinisk Biokemi sammenlægges med de øvrige laboratoriespecialer?”, og fulgte dermed op på indlægget i KBN (2). Budskabet var, at det kender han ikke svaret på (= der foreligger ingen ud melding fra Sundhedsstyrelsen om dette), men at laboratoriespecialerne i Danmark skal blive meget bedre til at samarbejde, og hvis vi ikke selv kan finde ud af det, vil vi få hjælp til det.

Der var ikke inviteret repræsentanter fra de andre specialer, det kunne ellers have været interessant at høre deres synsvinkler. Vi kender alle til bekymringer om at miste stillinger og driftsbudget, men er Klinisk Biokemi også det irriterende ældste medlem af søskendeflokken, der kan alt, ved alt og har styr på det hele?

## Hundeslagsmål og stammekrige

Jeg tænkte tilbage til dengang jeg som formand i

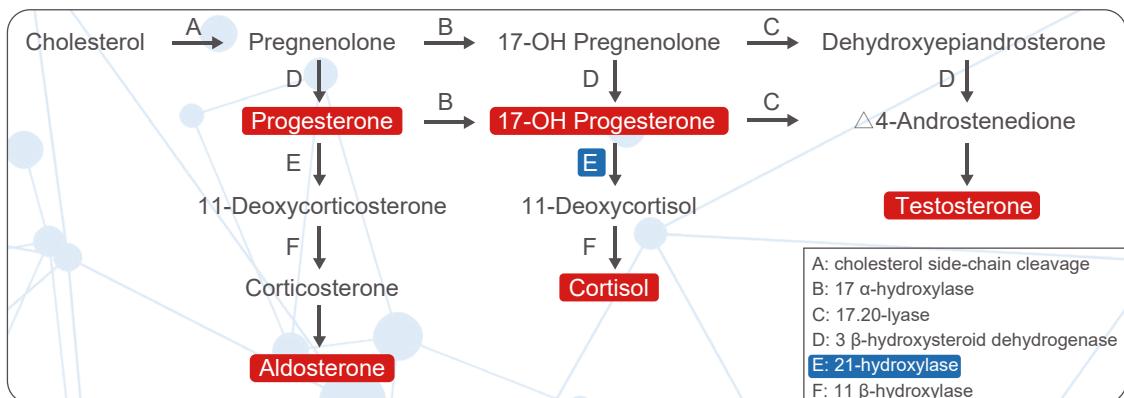
DSKB var med til at udarbejde specialeplanen i 2006. Det var første gang Sundhedsstyrelsen (SST) indførte, at specialerne i samarbejde med SST skulle definere hvilke funktioner, der skulle være højt specialiserede- (udføres få steder i landet) og regions- (udføres få steder i hver region). Alle skulle ikke kunne udføre alt, blot fordi de syntes, det var en spændende opgave. Skræmmeksemplet var operation for ovariecancer, der dengang blev udført mange steder i landet, med stærkt varierende resultat. Arbejdsgruppen i Klinisk Biokemi lagde et stort arbejde i den nye specialeplan, og kom frem til et godt og gennemarbejdet resultat. Men da vi efterfølgende mødtes med de andre laboratoriespecialer i SST, udbrød der stammekrig. Klinisk Genetik mente, at de skulle udføre alle de molekylærgenetiske analyser, Klinisk Immunologisk flowcytometri og thrombocytundersøgelser (og infektionsserologi på donorer), Klinisk Mikrobiologisk infektionsserologien, Patologi alle undersøgelser på væv, etc. Disse stridigheder fortsatte også under følgende revisioner af specialeplanerne, og SST var grundigt trætte af disse diskussioner. Det var tydeligt, at de andre laboratoriespecialer følte, at vi var invasive og truede deres eksistens. Og på den anden side havde vi svært ved at forstå, at analyser/undersøgelser, vi i forvejen udførte, nu skulle tilhøre andre specialer.

Det var derfor med stor interesse, vi så frem til at høre Sundhedsstyrelsens repræsentant, sektionsleder Agnethe Vale Nielsen, der skulle tale om ”Har vi for mange laboratoriespecialer?”. Det svarede hun (man kunne næsten sige selvfølgelig) ikke på, men fortalte i stedet om det eftersyn speciallægeuddannelsen i Danmark generelt er ved at gennemgå. Om tanker om at udbygge mulighederne for at lave en common trunk i laboratoriespeciallægeuddannelserne og om mulighederne for at flytte ubesatte uddannelsesstiller mellem regionerne og mellem specialerne.

Specialets yngre læger (Yngre Læger i Klinisk Biokemi) havde lavet en spørgeskemaundersøgelse, der viste, at man som yngre lege gerne vil lære om og have uddannelsesforløb i andre laboratoriespecialer. De ønsker kendskab til kolleger og arbejdsopgaver i de

## Assisting diagnosis and evaluation of CAH: 17-Hydroxyprogesterone & Related Hormonal Markers

The most common enzyme deficiency that accounts for more than 90% of all Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) cases is 21-hydroxylase deficiency.



Application	Method
Assist diagnose CAH in adolescent and adult	17-OHP, Aldosterone, Androstenedione, ACTH, Cortisol
Differential diagnosis of CAH and NCCAH	Assist diagnose Non-classic CAH (NCCAH) 17-OHP, DHEA-S, Testosterone
	Salt-wasting CAH 17-OHP, Testosterone, ACTH, Plasma renin activity (PRA), DHEA-S, Aldosterone, Na+, K+
	Simple virilizing CAH
Differential diagnosis of PCOS and Non-classic CAH (NCCAH)	Early morning baseline serum 17-OHP and ACTH stimulation test
Monitoring treatment of CAH	17-OHP, Androstenedione, Testosterone

Assays involved in the table are available in Snibe test menu.



andre laboratoriespecialer. Undersøgelsen viste også, at yngre læger finder det svært at komme ind i vores speciale og finde deres identitet. De vil gerne være en del af et større fællesskab og få et større netværk tidligt i speciallægeuddannelsen.

### Så hvordan kommer vi videre?

I flere af regionerne i Danmark er analyseudstyr en mangelvare, bevillingerne er utidssvarende små, og laboratorierne konkurrerer ind i mellem om at få samme udstyr, samtidig med at behovet reelt er stigende. Med andre ord – set ud fra de bevigende myndigheders synspunkt: apparatur skal kunne deles! Corona-situationen viste, at det mange steder i landet var meget vanskeligt at få laboratoriespecialerne til at arbejde sammen. Der var fx mangel på bioanalytikere i Klinisk Mikrobiologi, så set fra bevigende myndigheders synspunkt: personale skal kunne deles! Laboratoriespecialerne bliver mødt med stigende svartidskrav – og man skal selvfølgelig gå i dialog med klinikerne for at afklare det reelle behov – men det ændrer ikke på at hensigtsmæssige patientflow og forløb nødvendiggør, at vi ikke er flaskehalse. Det ligger i essensen af vores speciale, lab tests matter. Båndløsninger til delt apparatur, fælles prøvemodtagelse, og næsten sværest af alt, et fælles Laboratorieinformationssystem, til rekvirering er

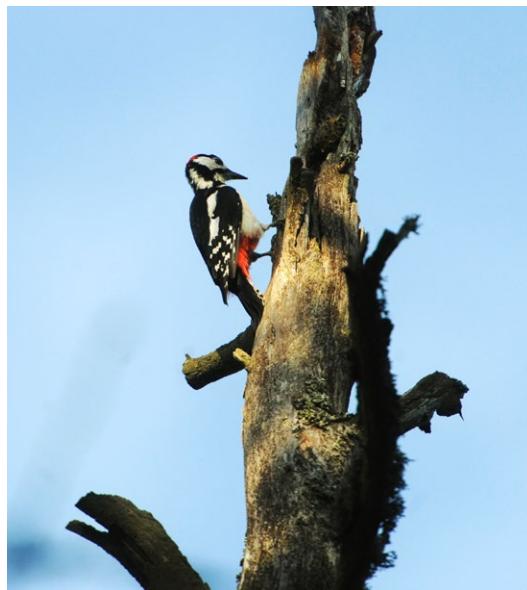


Foto: Henrik Alftan.

vigtige forudsætninger, hvis alt dette skal lykkes. Ofte vil dette kræve en ombygning/nybygning af laboratorier. For et par år siden var vi på initiativ af vores Centerledelse i Diagnostisk Center på Rigshospitalet sammen med de øvrige laboratoriespecialer på site visit i et mindre norsk laboratorium, hvor meget af dette var implementeret. En stor bulk af analyser fra de forskellige specialer blev udført på fælles udstyr af fælles personale, mens selve analyseopsætningen, fastsættelse af relevant kvalitetsovervågning, og opfølgning og fejludredning på patientresultater m.v. blev udført af de respektive specialer. Det virkede som om det fungerede godt. Det kan altså lade sig gøre, det ved vi også fra Den Diagnostiske Enhed i Vejle (Sygehus Lillebælt).

Skal vi så også tage skridtet videre og lave fælles speciallægeuddannelse? Bioanalytikeruddannelsen i Danmark har allerede taget skridtet. Hvad med speciallæger og biokemikere? Jeg er sikker på at ALLE laboratoriespecialerne vil mene, at det vil være en meget dårlig ide, med videnstab og af-akademisering til følge. Det mener jeg i alt fald. Vi skal i stedet finde ud af at samarbejde også på det uddannelsesmæssige plan, uden at det går ud over fordybelsen og forskningen, som er en helt nødvendig forudsætning for udviklingen. Og som alle, også de yngre læger, sætter stor pris på. Hvad med de ældre læger i laboratoriespecialerne? Håbet er at, når vi lærer hinanden at kende omkring de forskellige nødvendige samarbejder, så vil det fremgå, at vi kan både støtte og lære af hinanden, uden at det udvander vores specialers hjerteblod. Det er måske naivt, men det er en vej vi er nødt til at gå. Beslutningstagerne, inkl. hospitalslederne, skal udvise god ledelse i processen, inkl. vise forståelse for, at fællesskabsfølelsen skal have rod i en fælles opgaveløsning, der giver mening, ikke som en spareøvelse. Og så skal vi nok også selv lære at lytte mere og tromle mindre. Og som Lise Bathum siger: Måske kunne der være behov for en fælles efteruddannelse for laboratoriespeciallægerne?

### Referencer:

1. <https://dskb.dk>
2. Jørgensen PE. Tanker om laboratoriemedicinens fremtidige organisering – med inspiration fra Covid-19 pandemien. Klinisk Biokemi i Norden 2020;3:8-12.

## *Formandens spalte*

*Henrik L. Jørgensen*

*Formand i NFKK*



Vores seneste fysiske NFKK bestyrelsesmøde var i efteråret 2019 i Västerås på et tidligere Kraftværk omdannet til hotel- og konferencecenter (The Steam Hotel). Gennem tiderne har andre spændende bygninger som fx et ombygget fængsel i Helsingfors (Hotel Katajanokka), den højeste bygning i Norden (Turning Torso) med flere dannet rammen om møderne.

Møderne har bestemt ikke altid været henlagt til hovedstæderne, men har også ligget i andre byer, som har været med til at vise mangfoldigheden i Nordisk kultur, sprog og natur, fx Turku, Rønne, Uppsala og

mange andre. Møderne er vigtige for at styrke samarbejdet mellem vores fem nationer, som jo denne mangfoldighed til trods har mange værdier til fælles.

På grund af corona har de to seneste års bestyrelsesmøder desværre kun foregået virtuelt via ZOOM. Som jeg tidligere har skrevet om på denne plads, er videomøder gode, når man skal diskutere konkrete dagsordenspunkter og at få truffet beslutninger, hvorimod den kollektive kreativitet, som kan opstå i et rum med mange engagerede personer, har væsentligt vanskeligere vilkår. Mange af de konkrete beslutninger i perioden har desværre drejet sig om aflysninger - af møder, af kurser og ikke mindst af kongressen i Trondheim.



*Solnedgang over Slottsfjellet i efteråret. Foto: Anders M. Hager.*

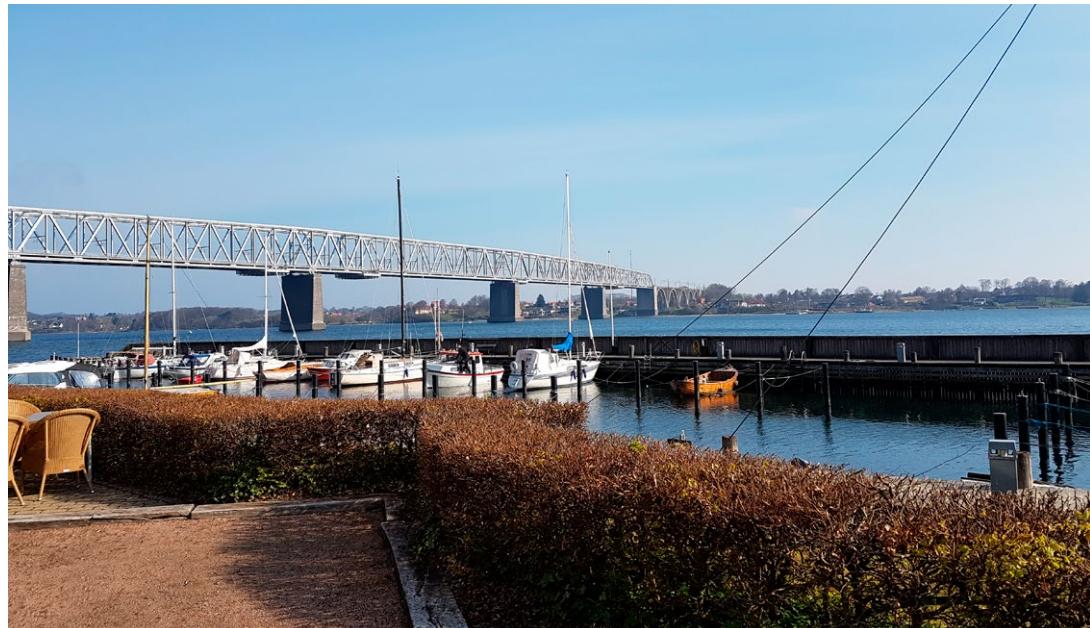
Vores næste møde bliver heldigvis igen et fysisk møde i Middelfart. Jeg håber, at det kan blive startskudtet til, at vi igen både kan åbne for NFKKs normale aktiviteter og iværksætte nye, fællesnordiske initiativer. Vi skal blandt andet tale om den næste nordiske kongres, et nyt kursus i Finland, Quality Hike, valg af ny formand og kasserer for NFKK mm. Mere om dette følger her i næste udgave af KBN

Middelfart ligger næsten midt i Danmark ved to broer, den nye og den gamle Lillebæltsbro, der forbinder Fyn med Jylland, og har dermed til alle tider været en vigtig by for rejsende på tværs af Danmark. Byens oprindelige navn, Melfar, betyder da også ”farvandet man rejser mellem” eller ”den mellemste overfart” og henviser dermed til den tidligere færge-trafik mellem Jylland og Fyn. Denne centrale placering har i vore dage betydet, at der findes adskillige gode konferencehoteller i og omkring byen. Således også hotellet, indrettet i en tidligere hospitalsbygning, som denne gang danner rammen om NFKK bestyrelsesmødet.

Jeg vil slutte denne spalte med at minde om, at alle medlemmer af de nationale foreninger er velkomne til at skrive NFKKs bestyrelse, hvis man har forslag til emner, som NFKK kan tage op.



*Steam Hotel, Turning Torso og hotel Katajanokka.*



*Den gamle Lillebæltsbro set fra Fyn siden.*

# Refine your view!

NEW: Serum CgA test  
in prostate cancer



## Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S™ CgA II KRYPTOR™

The automated immunoassay for Chromogranin A is not only indicated in neuroendocrine tumors but also provides a monitoring tool to **early identify neuroendocrine differentiated prostate cancer and treatment-emergent resistance to hormonal therapy.**

- More safety for the patient
- Earlier change of therapy
- More confidence in follow-up



Find out more at [thermoscientific.com/brahms](http://thermoscientific.com/brahms)

Product is CE marked but not 510(k)-cleared and not available for sale in the U.S. Availability of products in each country depends on local regulatory marketing authorization status.

©2020 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. KRYPTOR is trademark of Cisbio Bioassays, licensed for use by B-R-A-H-M-S GmbH, a part of Thermo Fisher Scientific. 901107.1

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

# XXXVIII Nordic Congress in Clinical Biochemistry

## 10-13th May 2022, Reykjavik, Iceland

Ingunn Þorsteinsdóttir

Nästkommande Nordiska kongress i Klinisk kemi äger rum 10-13 maj 2022 Reykjavik. Tyvärr kunde Nordiska kongressen i Klinisk kemi i Trondheim planerad till våren 2020 inte bli av p.g.a. Covid. Arrangörerna hade lagt ner ett synnerligen förtjänstfullt arbete både med den vetenskapliga och sociala delen av kongressen.

Covid-pandemien har också medfört att organisationskommittén för Nordiska Kongressen 2022 på Island först nu på allvar vågar börja ta tag i förberedelserna. Trots att den största delen av Islands befolkning är fullt vaccinerade för Covid, har vi förutom några veckor i sommar, haft strikta sociala restriktioner i samhället och i skrivande stund är sammankomster med högst 200 personer tillåtna. Om inte en meters avstånd kan hållas, finns ett krav om användande av mundbind.

Vi hoppas och tror att Covid-situationen i hela Norden successivt blir bättre och har därför efter

grundlig eftertanke beslutat att satsa och att initiera konkreta förberedelser inför kongressen. Vi avser självklart att kontakta arrangörerna för kongressen i Trondheim och be om tillstånd att använda några av deras planerade vetenskapliga inslag. Enligt god tradition kontaktar vi förstås även de nationella föreningarna i Norden angående föreslag till vetenskapliga sessioner och föreläsare. Den starka biomedicinska forskning som drivs på Island kommer också att belysas.

Samtliga i organisationskommittén har en viss erfarenhet och förbereder nu den tredje eller fjärde Nordiska kongressen i Klinisk kemi. Kongressen 2022 planeras på liknande sätt som tidigare. Pensionärer undantas från registreringsavgift som traditionen varit på tidigare kongresser på Island.

*Vi ser fram emot att träffa er alla i Reykjavik kommande vår!*



## Fully automated HbA<sub>1c</sub> analysis for optimised workflow



## Integration at its best – it's as simple as that

Fully automated HbA<sub>1c</sub> analysis by integrating the Tosoh analyser with the Sysmex XN solution allows you to:

- Optimise your workflow
- Reduce turnaround times and costs
- Improve patient management

Want to know more about how you can automate your HbA<sub>1c</sub> testing, minimise the hands-on time and scale the solution to your needs? Read and discover from our customers' experience.

[www.sysmex.dk/lovisenberg](http://www.sysmex.dk/lovisenberg)

# Præanalytiske kvalitetsindikatorer – et holdningspapir

Mads Nybo, formand for Den Nordiske Præanalytiske Arbejdsgruppe under NFKK  
mads.nybo@rsyd.dk



## Baggrund

Der har de seneste 10-15 år været en betragtelig udvikling på det præanalytiske område. Inden da var der således ikke mange, der havde godt styr på den påvirkning, som forskelle i prøvetagning, prøveforsendelse og prøvemodtagelse kunne have på analyseresultatet.

Det vil sige: Vi vidste, at der var en betydnende påvirkning (se f.eks. 1,2,3), men overblikket og kontrollen af dette var mangelfuld, ligesom konsekvensbeskrivelserne i laboratoriet lod noget tilbage at ønske.

Dette har ændret sig i takt med it-udviklingen og med det faktum, at flere og flere laboratorier har fået mere automatiserede arbejdsgange, som har givet et mere strømlinet, overskueligt forløb, der muliggør et langt bedre digitalt overblik over produktionen. Hvad der således tidligere var baseret på erfaring, kvalificeerde gæt eller en-dags-optællinger, kan i dag afgøres meget præcist ved at trække produktionstal fra LIMS eller et givet middleware. Hvor mange prøverør har vi modtaget i dag? 8.961. Hvor mange kom fra almen praksis? 4.230. Hvor mange skulle analyseres på "automatløsningen"? 82,1%. Hvor mange var fejlbehæftet (dvs. med en *error code at arrival registration*)? 7,3%. Og så videre.

Spørgsmålet er, om vi kan benytte denne dataaffinering til noget – udover at lide den berygtede data-død, hvor man drukner i for mange tal, uden at det gavner nogen. For en laboratorieleddelse kan det helt sikkert bruges til administration, overblik, økonomisk styring, etc. Men hvad med kvalitetssikring? Er disse data relevante, umiddelbart brugbare, konsekvensberettigede og i det hele taget umagen værd?

## Behov?

Som udgangspunkt skal vi huske, at akkrediterede laboratorier iht. ISO 15189:2013 (4.14.7) skal opstille kvalitetsindikatorer for hhv. det præanalytiske, analytiske og postanalytiske område. De eksempler, der

nævnes i ISO-standarden, er antal prøver, der ikke kan accepteres, antal fejl ved registrering og/eller tilgang samt antal korrigerede rapporter. Men dette er hverken en påkrævet eller udtømmende liste, og det står derfor hvert laboratorium frit for at vurdere, hvilke kvalitetsindikatorer der er vigtige, der giver bedst mening, og som det selvfølgelig er muligt at skaffe. Hvis man kigger i det snart 5 år gamle *opinion paper* fra IFCC's arbejdsgruppe om dette (4) så er der utallige valgmuligheder – så hvor skal man starte og slutte? Der er ingen tvivl om, at det kun er fantasien, der sætter grænser for, hvad vi kan få at vide:

- Hvor mange patienter var IKKE fastende, men burde have været det?
- Var ventetiden inden prøvetagning for lang – eller måske for kort?
- Med hvor mange g blev prøverne sendt via rørpostsystem til laboratoriet? Og hvad med de håndbårne?
- Var tryksværtet på alle pågældende labels kraftig nok?
- Hvor mange af prøverne var underfyldte/hæmolyserede/andet?

Og så videre.

Pointen er, at vi bliver nødt til at begrænse, hvad vi ønsker at belyse, for at bevare overblik og reaktionsevne. Og her kan man med fordel lave en kvalitetsindikator-strategi, som understøtter (eller bliver understøttet af) en aktuel, specifik udvikling på laboratoriet (prøverørsforsendelse, automatiseringsgrad i prøvemodtagelse, hurtigere svartider, etc.). Man kan således med fordel have få kvalitetsindikatorer, som man benytter til at stramme op om udvalgte processer. Og når de er i mål (og det SKAL de komme!), kan man udskifte dem med nye indikatorer. Hvorvidt man også vil bevare de tidlige indikatorer, kommer an på, hvad de belyser – man kan måske lave en turnus med de indikatorer, der "er i mål", samtidig med at man finder nye indikatorer, som belyser nye, relevante områder. Alternativt

kan man benytte dem fortløbende i forbindelse med intern audit?

### **Holdning?**

Det skal ikke være nogen hemmelighed, at medlemmerne af Den Nordiske Præanalytiske Arbejdsgruppe (nedsat under NFKK i 2015) ikke er helt enige indbyrdes i deres holdning til brug af kvalitetsindikatorer på det præanalytiske område. Årsagen er mest, at det stiller store krav til organisationen, it-administratørerne og fagligheden, når man skal agere på resultaterne. Og man skal som anført være meget klar over, hvad man kan bruge det til, da det også kan være en sovepude. Med det sidste tænkes på, at man kan overse vigtige aspekter i processen, som nu i vid udstrækning er automatiseret og derfor kan være meget vanskeligt at få indblik i. Og netop erfaringen og den daglige ”kontakt” med prøvehåndtering etc. er det, der sætter os i stand til at vælge de rigtige kvalitetsindikatorer – eller i hvert fald at spotte det område, hvor der er mest brug for dem. Så det må IKKE blive et administrativt greb, som ”blot” opfylder krav fra en ekstern kvalitetsorganisation. Og det må heller ikke ende som tal på et kvalitetsmøde, hvor ingen kender den virkelighed, tallene beskriver. Hvis man kan undgå dette – og samtidig agere rettidigt på skæve kvalitetsindikatorer og bevare den nævnte fluktuation i brug af dem – så er der helt sikkert meget at hente.

### **Hvilke?**

Man kan opdele de præanalytiske kvalitetsindikatorer på mange forskellige måder, men det er vigtigt at benytte en opdeling, som understøtter det lokale prøveflow og lige så vigtigt følger ens håndtering af fejlkilderne. Et godt eksempel på dette er beskrevet fra et kroatisk laboratorium (5), hvor de har opdelt deres præanalytiske kvalitetsindikatorer efter fejl relateret til *rekvisitionen* eller *prøven*. Dette viser hurtigt, at langt de fleste fejl opstår i relation til rekvisitionen (110.368, svarende til 36% af det samlede antal rekvisitioner). Det lyder umiddelbart som et utroligt højt antal, hvilket igen understreger vigtigheden af at vælge sine kampe: De mest betydnende fejl må menes at være ukendt patient-ID (23.5% af alle fejl), ukendt prøvetager (46.5% af alle fejl) og ukendt prøvetagningstidspunkt (17.9% af alle fejl). Nu må det formodes, at de langt de fleste nordiske laboratorier ikke har så store fejlrater på **så** essen-

tielle parametre – men det ved man jo først, når man kigger efter. Så et godt sted at starte er at lave en meget bred oversigt over fejlkilder på rekvisitionsiden og så udvælge de vigtigste og måske også de hyppigste. Mange af de nævnte kategorier vil man formentlig/forhåbentligt finde fuldt tilfredsstilende – og så kan man roligt gå videre på listen. På prøvesiden var der kun 1.12% fejlbekæftede prøver, hvorfra hæmolyse (47%), lipæmi (13.9%) og koaguleret prøve (13.3%) var de hyppigste.

Generelt set er ingen af disse opgørelser overraskende. Spørgsmålet er, om tallene er repræsentative og valide – og hvad man kan og vil bruge dem til. Som anført tidligere, er der sket meget på området, og da rapporten fra det kroatiske laboratorium er 10 år gammel, ser det nok noget anderledes ud i dag, også i Kroatien. Mht. validitet er det vigtigt at skelne mellem, om de enkelte prøvers fejlkode indtastes manuelt, eller om det foregår automatisk via middleware. Manuel indtastning har desværre tendens til at underrapportere antallet – nok primært fordi folk har indtastet fejlkoder i årevis, uden at de er blevet benyttet til noget særligt (bl.a. en lokal erfaring).



*Præanalytisk sektion, Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet. Foto: Linda Hilsted.*

Og ofte indtastes disse også forskelligt på samme laboratorium (med stavfejl, særtegn etc.). Det er derfor vigtigt at få ryddet op i hhv. koder og vaner, inden man begynder at benytte data til ovenstående.

### Hvordan?

Som nævnt er det blevet betydeligt lettere at indsamle prøveregistreringsdata, få dem opdelt på fejlkategorier, rekvisition/analyse, eller hvordan man ønsker at benytte data. Tabel 1 er et meget enkelt eksempel på, hvad middleware tilknyttet en båndløsning (her et GLP-bånd) kan tilbyde uden det helt store arbejde. Et sådant enkelt output kan suppleres med data fra eget LIMS, som kan tilbyde yderligere kulegravning af, hvor problemet stammer fra etc. Den *egentlige* opgave består som tidligere beskrevet dog i at sikre fortolkning, handling og senere opfølgning på de valgte kvalitetsindikatorer, og jo flere data man får, desto større og mere uoverskuelig kan denne opgave blive. Det er derfor vigtigt at vælge sine kampe, og så kæmpe dem til ende. Valget kan som anført også ske ud fra andre snitflader: Ønsker fra de kliniske afdelinger (ofte svarstider, men også problemer med mange hæmolyserede prøver), fra andre laboratorier (mikrobiologiske, genetiske eller eksterne laboratorier, man sender prøver til

med henblik på specielle analyser) – eller som tidligere nævnt ønsker i relation til særlige indsatsområder på laboratorium eller hospital. Det vigtigste er, at man træffer nogle synlige, velbegrundede og aktive valg, og så revurderer dem løbende.

### Sammenfattende

#### Hvorfor?

Gør ikke dette for bureaucratiets og den nationale kvalitetsorganisationens skyld, men fordi det giver mening for patienten, klinikeren og laboratoriet. Med øgede muligheder (it, automatisering) følger øgede krav.

#### Hjem?

Da det skal understøtte den generelle kvalitetsstrategi på laboratoriet, bør det komme fra afdelingsledelsen og skal forankres i Kvalitetsorganisationen. Men det skal implementeres af de grupper, som tager sig af prøvemodtagelse, analysering og svarafgivelse. Og den løbende opfølgning og senere revurdering bør ske i disse fora i samarbejde med Kvalitetsorganisationen.

#### Hvad?

Udvælg 5 præanalytiske kvalitetsindikatorer, som

ERROR Statistic_ March 2021														
Days	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14
ERROR_ALIQUOT	0	16	87	97	66	67	6	4	72	68	72	99	38	4
ERROR_BARCODE	32	50	218	191	112	130	23	23	198	170	134	191	159	30
ERROR_GENERAL	4	8	219	186	289	154	18	10	377	339	234	317	34	5
ERROR_LOOPING	13	11	137	111	51	48	11	15	202	130	76	94	68	28
ERROR_SENSOR	5	5	56	36	40	33	11	7	18	24	42	29	34	5
ERROR_TAC	33	26	115	93	70	83	11	12	86	96	82	73	76	11
TAM_3 ERROR ORDER	24	66	176	143	119	147	11	55	174	138	158	164	144	29
<b>Error total</b>	<b>111</b>	<b>182</b>	<b>1008</b>	<b>857</b>	<b>747</b>	<b>662</b>	<b>91</b>	<b>126</b>	<b>1127</b>	<b>965</b>	<b>798</b>	<b>967</b>	<b>553</b>	<b>112</b>
<b>Input total</b>	<b>1718</b>	<b>1708</b>	<b>9478</b>	<b>8304</b>	<b>8049</b>	<b>7764</b>	<b>1604</b>	<b>1488</b>	<b>9280</b>	<b>9047</b>	<b>8468</b>	<b>8591</b>	<b>7350</b>	<b>1411</b>
<b>Error %</b>	<b>6,5</b>	<b>10,7</b>	<b>10,6</b>	<b>10,3</b>	<b>9,3</b>	<b>8,5</b>	<b>5,7</b>	<b>8,5</b>	<b>12,1</b>	<b>10,7</b>	<b>9,4</b>	<b>11,3</b>	<b>7,5</b>	<b>7,9</b>

Tabel 1. Formaliseret statistikudtræk fra GLP-systemet, som viser prøver modtaget de 14 første dage i marts 2021.

Fejlkoderne er prædefinerede i systemet og beskriver forskellige områder, som man efterfølgende kan zoome ind på og nærmere studere årsagen til. Nederst ses de totale antal af fejlbehæftede prøver. F.eks. blev der d. 3. marts modtaget 9.478 prøver, hvoraf 1.008 (10,6%) var fejlagtige af den ene eller anden grund.



IgM

IgA

IgG

## Standardized autoimmunity testing – on a robust automated platform

With autoantibody tests for more than 20 clinical indications in a fully automated system, EliA™ assays allow you to measure autoantibodies as an aid in the diagnosis of autoimmune diseases and reduce the workload of your lab personnel.

### EliA™ Autoimmunity tests



#### Connective tissue diseases

CTD Screen, Symphony®, dsDNA, ssDNA, U1RNP, RNP70, Ro, Ro52, Ro60, La, CENP, Scl-70®, Jo-1, SmD®-S, Rib-P, PCNA, RNA Pol III, Fibrillarin, PM-Scl, Mi-2, DFS70



#### Inflammatory bowel diseases

Calprotectin 2, ASCA IgG, ASCA IgA



#### Rheumatoid arthritis

CCP IgG, CCP IgA, RF IgM, RF IgA, RF IgG



#### Pernicious anemia

Intrinsic Factor, Parietal Cell



#### Vasculitis and goodpasture syndrome

PR3®, MPO®, GBM



#### Thyroid diseases

Anti-TG, anti-TPO, anti-TSH-R



#### Antiphospholipid syndrome

Cardiolipin IgG, IgM, IgA, β2-Glycoprotein I IgG, IgM, IgA  
Gliadin IgA, Gliadin<sup>DP</sup> IgG, Gliadin IgA, Gliadin IgG



#### Liver diseases

Primary biliary cholangitis Mithochondria M2, Autoimmune Hepatitis LKM-1



#### Celiac disease

Celikey IgA, Celikey IgG (tissue transglutaminase), Gliadin<sup>DP</sup> IgA, Gliadin<sup>DP</sup> IgG, Gliadin IgA, Gliadin IgG



#### Immunodeficiency

Anti-IgA

Find out more at [thermofisher.com/phadia](http://thermofisher.com/phadia)

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

understøtter aktuelle processer i laboratoriet. Bliv eventuelt inspireret af listerne i Sciacovelli et al. (4,6), eller vælg de fem hyppigste problemstillinger I møder i prøvemodtagelsen. Prøv eventuelt at lave et meget bredt udtræk og sortér ud fra dette.

### Hvordan?

Benyt enten middleware fra laboratoriets modtage-system, det lokale LIMS, eller en blanding af disse. Opstil kvalitetskrav som ved validering af analyser (se evt. igen Sciacovelli et al.) og læg en plan for, hvem der følger op på afgivelser, samt hvornår man skal revurdere de valgte kvalitetsindikatorer.

Og så er der jo også hele det postanalytiske område at kaste sig over – se bl.a. mere om dette i Mrazec et al. (7). God fornøjelse.



Foto: Henrik Alfthan.

### Referencer

1. Statland BE, Winkel P. Effects of preanalytical factors on the intraindividual variation of analytes in the blood of healthy subjects: consideration of preparation of the subject and time of venipuncture. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1977;8:105-44.
2. Statland BE, Winkel P, Bokelund H. Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents. 2. Effects of exercise and diet on variation of serum constituents in healthy subjects. *Clin Chem* 1973;19:1380-3.
3. Felding P, Petersen PH, Hørder M. The stability of blood, plasma and serum constituents during simulated transport. *Scand J Clin Lab Invest* 1981;41:35-40.
4. Sciacovelli L, Panteghini M, Lippi G, et al. Defining a roadmap for harmonizing quality indicators in Laboratory Medicine: a consensus statement on behalf of the IFCC Working Group "Laboratory Error and Patient Safety" and EFLM Task and Finish Group "Performance specifications for the extra-analytical phases". *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1478-88.
5. Simundic AM, Nikolac N, Vukasovic I, et al. The prevalence of preanalytical errors in a Croatian ISO 15189 accredited laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1009-14.
6. Sciacovelli L, Lippi G, Sumarac Z, et al. Preanalytical quality indicators in laboratory medicine: Performance of laboratories participating in the IFCC working group "Laboratory Errors and Patient Safety" project. *Clin Chim Acta* 2019;497:35-40.
7. Mrazek C, Lippi G, Keppel MH, et al. Errors within the total laboratory testing process, from test selection to medical decision-making - A review of causes, consequences, surveillance and solutions. *Biochem Med (Zagreb)* 2020;30:020502.



**UNIVANTS™**  
OF HEALTHCARE EXCELLENCE

# LAB-MEDICINE IS TRANSFORMING HEALTHCARE!

Submit Your Success Story to the UNIVANTS  
of Healthcare Excellence Award Program

**LEARN MORE**

[www.univantshce.com](http://www.univantshce.com)



IN PARTNERSHIP WITH



AACC



European Health Management Association



Modern  
Healthcare



HIMSS



NAHQ  
National Association for Healthcare Quality



IHE  
INSTITUTE OF  
HEALTH ECONOMICS

# Risikoscores for demens – implikationer for målrettet forebyggelse

*Ida Juul Rasmussen, Ruth Frikke-Schmidt*

*Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, København, Danmark*



## Baggrund

Globalt lever 50 millioner mennesker nu med demens, et antal der forventes at tredobles i 2050, hvilket gør demens til en betydende sundhedsmæssig og socioøkonomisk udfordring (1,2). Aldersstandardiserede incidensrater af demens er faldet i høj-indkomst lande gennem de sidste 20 år (3,4). Dette skyldes højst sandsynlig forbedret uddannelse, og tidlige diagnose og behandling af hjertekarmæssige risikofaktorer (5). Disse faldende incidensrater understreger det uudnyttede potentiale for forebyggelse. En nylig rapport fra Lancet Commission 2020 estimerer, at 40 procent af demens er forebyggelig (1), og ved at reducere hjertekarmæssige risikofaktorer med 10 procent, kan 9 millioner demenscases forebygges i 2050 (6). I lyset af gentagne fejslagne randomiserede kliniske undersøgelser af ny demens medicin, bliver forebyggelsesstrategier tiltagende vigtige (7). Selv om der er et stort potentiale for forebyggelse, er evidensen for effekt dog stadig begrænset (8). Kun omfattende multidomæne interventioner, der inkluderer tæt monitorering af hjertekarmæssige risikofaktor, kognitiv og fysisk træning, og kontinuerlige fysiske opfølgningsbesøg, er effektive for at fastholde eller øge de kognitive evner blandt personer i risikogruppen (9-11). Sådanne omfattende og personalekrævende interventioner vil udgøre urealistiske økonomiske byrder for de fleste samfund, og vil være mere effektive, hvis de målrettes mod høj-risiko personer. Derfor vil en risikoscore, der identificerer høj-risiko personer være et brugbart redskab indenfor personlig medicin, og dermed være

med til at målrette en krævende forebyggelsesintervention mod de rette personer (8).

## Demens risikoscore

Inspireret af de velkendte Systematic Coronary Risk Estimator (SCORE) risikoscores, implementeret siden 1990erne i kardiologisk klinisk praksis med løbende opdaterede behandlings- vejledninger (12), udregnede vi 10-års absolut risikoscores for demens baseret på hjertekarmæssige risikofaktorer og en polygen risikoscore. Vi kunne vise, at en sund hjertekarmæssig livsstil er associeret med en omtrentlig halvering af demensrisikoen for begge køn, for alle aldre mellem 50 og 80+ år, og for alle niveauer af genetisk risiko (13) (Figur). Dette er i fin overensstemmelse med estimaterne fra Lancet Commission 2020 rapporten, som konkluderede at 40 procent af demens er forebyggelig (1). Seniore forfattere fra Lancet Commission 2020 rapporten understregede at sådanne risikoscores er vigtige for at identificere høj-risiko personer, og at disse risikoscores kan medvirke til at målrette forebyggelse mod dem med størst behov (8), som netop er den gruppe der vil få den største fordel (14).

Vores aktuelle forskning fokuserer på at generere risikoscores med øget præcision for de hyppigste typer af demens, såsom Alzheimers sygdom og non-Alzheimers sygdom – den sidste gruppe er karakteriseret ved en høj frekvens af hjertekarmæssige risikofaktorer (15). Dette vil sikre den bedst mulige diskrimination for plasma biomarkører og risikofaktorer, idet nogle biomarkører måske kun har indflydelse på Alzheimers sygdom, for eksempel komplementfaktorer (16), mens andre, for eksempel lipider og lipoproteiner og hjertekarmæssige risikofaktorer primært har indflydelse på non-Alzheimers demens (17). De genererede risikoscores vil blive valideret i prospektive cohorte indenfor vores samarbejde med European Alzheimers & Dementia Biobank og i UK Biobank, og rekalibreret i forhold til regionale aldersstandardiserede incidensrater, som gjort for hjertekarsygdomme (12).

## 10-års absolut risiko for demens

### 70-årige KVINDER

Antal GWAS risiko alleller	Ingen diabetes og rygning, lang uddannelse						Diabetes, rygning, kort uddannelse						
	22-31	5	6	8	11	15	30	22-31	10	11	14	19	25
20-21	4	5	6	9	12	26		8	10	11	16	21	42
18-19	4	5	5	8	10	22		7	8	10	13	18	36
8-17	3	4	5	6	9	19		6	7	8	11	15	31
	ε22	ε32	ε33	ε42	ε43	ε44		ε22	ε32	ε33	ε42	ε43	ε44

Antal GWAS risiko alleller	Ingen diabetes og rygning, lang uddannelse						Diabetes, rygning, kort uddannelse							
	22-31	5	5	6	9	12	26	22-31	8	10	11	16	21	42
20-21	4	5	5	8	10	22		7	8	10	13	18	36	
18-19	3	4	5	6	9	19		6	7	8	11	15	31	
8-17	3	3	4	5	7	16		5	6	7	10	13	27	
	ε22	ε32	ε33	ε42	ε43	ε44		ε22	ε32	ε33	ε42	ε43	ε44	

**APOE genotype**

**Sund hjertekarmæssig livsstil halverer demens risikoen for begge køn og for alle aldersgrupper, selv blandt dem med højest genetisk risiko**

Det vil være vigtigt at generere både ikke-genetiske og genetiske risikoscores, da muligheden for at implementere risikoscores med genetisk information vil afhænge stærkt af det økonomiske og logistiske system i hvert land (8). Selv om aldersrelateret demens har en stor genetisk komponent i forhold til andre hyppige sygdomme (18), forudser vi, at det vil være muligt at inkludere valide plasma biomarkører som proxy for de vigtigste gener involveret i demens. Vi har adgang til plasma biomarkører målt på store befolkningsstudier, som sandsynligvis kan bruges, eksempelvis komplementfaktorer, C-Reaktivt Protein, og vigtige lipid- og lipoprotein klasser. Af største vigtighed er det, at vi har målt det direkte plasma product af apolipoprotein E (APOE) genet – det mest betydnende gen for aldersrelateret demensrisiko - i alle deltagere i Herlev-Østerbroundersøgelsen og Østerbroundersøgelsen (19). Niveauer af apoE i plasma er i udstrakt grad genetisk bestemt,

og vil derfor fungere som en god proxy for effekten af APOE genet (19).

### Perspektiver

Samlet set forventer vi, at disse genetiske og ikke-genetiske versioner af risikoscores for de vigtigste undergrupper af demens vil forbedre risikoprædiktionen væsentligt for de personer med højest risiko, som samtidig også forventes at få den største fordel af en tidlig intensiv forebyggende intervention. Vigtigt er det, at disse risikoscores vil være realistiske at implementere, da de er intuitive at følge, og da klinikeren kender designet fra det kardiologiske SCORE system. De vil være et vigtigt redskab for at opnå den 40 procents reduktion af demens som forventes at være til at forebygge (1). Der foreligger et stort potentiale for Klinisk Biokemi til at udvikle, validere og implementere plasma biomarkører for risikoprædiktion (16,17,19), men også for diagnostik (20).

# cobas® pro integrated solutions

## *Simplicity meets Excellence*



**Automated  
maintenance**



**Predictive  
loading list**



**cobas®  
SonicWash**

---

Roche Diagnostics A/S  
Industriholmen 59  
DK - 2650 Hvidovre  
Tlf. 36 39 98 98

[www.roche.dk/diagnostics](http://www.roche.dk/diagnostics)

MC-DK-00084



 **Loading  
on the fly**

 **cobas<sup>®</sup>  
AutoCal**

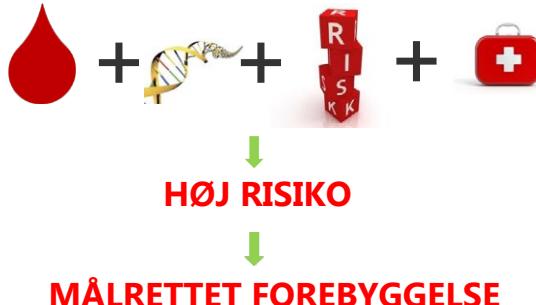
 **cobas<sup>®</sup>  
mobile solution**

**cobas<sup>®</sup>**

## Referencer

1. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396:413–46.
2. Nichols E, Szoекe CEI, Vollset SE, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:88–106.
3. Wu Y-T, Beiser AS, Breteler MMB, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time—current evidence. *Nat Rev Neurol* 2017;13:327–39.
4. Taudorf L, Nørgaard A, Islamoska S, et al. Declining incidence of dementia: A national registry-based study over 20 years. *Alzheimers Dement* 2019;15:1383–91.
5. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, et al. A comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med* 2017;177:51–8.
6. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014;13:788–94.
7. Cummings J, Lee Gitter A, Sabbagh M, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimers Dement* 2019;5:272–93.
8. Sommerlad A, Mukadam N. Evaluating risk of dementia in older people: a pathway to personalized prevention? *Eur Heart J* 2020;41:4034–6.
9. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255–63.
10. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, et al. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimers Dement* 2018;14:263–70.
11. Coley N, Ngandu T, Lehtisalo J, et al. Adherence to multidomain interventions for dementia prevention: Data from the FINGER and MAPT trials. *Alzheimers Dement* 2019;15:729–41.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88.
13. Juul Rasmussen I, Rasmussen KL, Nordestgaard BG, et al. Impact of cardiovascular risk factors and genetics on 10-year absolute risk of dementia: Risk charts for targeted prevention. *Eur Heart J* 2020;41:4024–33.
14. Richard E, Moll van Charante EP, Hoevenaars-Blom MP, et al. Healthy ageing through internet counselling in the elderly (HATICE): a multinational, randomised controlled trial. *Lancet Digit Health* 2019;1:e424–e34.
15. Benn M, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG, et al. Glucose and causal risk of Alzheimer's disease, vascular dementia and unspecified dementia: Mendelian randomization studies in 125,875 individuals. *Diabetologia* 2020;63:1151–61.
16. Rasmussen KL, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, et al. An updated Alzheimer hypothesis: Complement C3 and risk of Alzheimer's disease – A cohort study. *Alzheimers Dement* 2018;14:1589–1601.
17. Nordestgaard LT, Christoffersen M, Afzal S, et al. Triglycerides as a shared risk factor between dementia and atherosclerotic cardiovascular disease: a study of 125,727 individuals. *Clin Chem* 2021;67:245–55.
18. Bellenguez C, Kucukali F, Jansen I, et al. New insights on the genetic etiology of Alzheimer's and related dementia. *MedRxiv* 2020.10.01.20200659; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.01.20200659>.
19. Rasmussen KL, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG, et al. Plasma levels of apolipoprotein E, APOE genotype, all-cause and cause-specific mortality in 105,949 individuals from the general population. *Eur Heart J* 2019;40:2813–24.
20. Palmqvist S, Tideman P, Cullen N, et al. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. *Nat Med* 2021;27:1034–42.

## Risikoscore for demens



# Kan man udvikle anæmi af at blive indlagt på hospital?

Margrethe Foss Hansen

margrethe.foss.hansen.02@regionh.dk



## Baggrund

Hospitalserhvervet anæmi (HA) er defineret ved en normal hæmoglobin ved indlæggelse, og at patienten under hospitalsforløbet udvikler anæmi (1). Det er en hyppig tilstand, og prævalensen varierer fra 45-74% afhængig af de enkelte studiers definition og metode (2, 3). I et større studie er det angivet, at af de 45% som udviklede anæmi under indlæggelse drejede det sig hos 25% om modera-rat til svær anæmi (2).

Ætiologien er multifaktorielt betinget og blandt medvirkende årsager angives hæmodilution fra intravenøse væsker, kirurgisk blodtab, forværret erythropoisis associeret med kritisk sygdom og hyppige blodprøvetagninger (3). Sidstnævnte har vist sig at være en stærk uafhængig prædiktor for HA, hvor daglige blodprøver med et volumen på ca. 50 ml er tilstrækkeligt til at forårsage anæmi (1).

Der er i de senere år internationalt skabt øget fokus på udvikling af HA, hvilket afspejles i en stigende forekomst af litteratur på området. Begrebet er dog ikke af nyere dato, idet Rosenzweig for godt 40 år siden sammenlignede praksis med hyppige blodprøvetagninger med tidligere tiders ritual med at årelade folk (4). Han observerede, at patienten typisk kunne få taget 30 ml blod ved indlæggelse, og at daglige tests blev bestilt uden, at der blev observeret nogen klinisk ændring. Han observerede, at klinikeren syntes at have lidet interesse i de store mængder blod, som blev smidt ud pga. overflødige blodprøver. Han mente derimod, at der ville være blevet interveneret mere aggressivt, hvis blodet var kommet fra patientens mund eller per rektum (4).

## Overforbrug af blodprøver

Der er flere årsager til, at der i de senere år er sket en stigning i antallet af blodprøvetagninger både nationalt (5, 6) og internationalt (7-9). Noget tyder på, at

stigningen skyldes mere, end hvad der kan tilskrives en aldrende befolkning (9). Et større populationsbaseret studie viste, at blodprøver, der blev gentaget inden for en måned udgjorde 30% af hele forbruget (9). Blandt årsager til de hyppige blodprøver angiver lægerne som årsag: Holdninger ”som patienter bør have blodprøver taget dagligt under indlæggelse og udskrivelse”, det øger patientsikkerhed, andre relaterer sig til defensiv medicin, vane/træning, letheden hvormed de bestilles etc. (10).



Forberedelse i laboratoriet før prøvetagning af en patient i endokrinologiadelen, hvor så mange forskellige prøver blev bestilt, at der skulle tages 22 prøverør.

Foto: Helle B. Hager

## Konsekvenser af hospitalserhvervet anæmi

Der er risici ud over HA, som er relateret til de overflødige blodprøver. Det drejer sig blandt andet om ængstelse hos patient, risiko for falsk positive/negative resultater og yderligere unødige undersøgelser (8). Om end risikoen ved transfusion er lille, er den tilstede og kan have alvorlige konsekvenser for patienten (kredslobsshock, død, m.m.) (3). De færreste er dog klar over, at HA er forbundet med en øget risiko for død, forlænget indlæggelse og genindlæggelse inden for 30 dage (2, 3, 11).

Tre store studier på området har samstemmigt vist, at patienter med moderat til svær HA er i øget risiko for død (2, 3, 11). Studiet af *Salisbury et al* med 2909 patienter viste en øget dødelighed inden for 12 måneder hos patienter med moderat-svær HA i forhold til patienter uden HA, Hazard ratio 1.82 (95%

CI 1.11-2.98) (2) . *Koch et al* dokumenterede for 188 447 indlagte patienter et dosis-respons afhængigt forhold (3). Således havde patienter med moderat HA en risiko for død under indlæggelse, der var 1,5 gange større, og de med svær HA havde en risiko, der var 3 gange større sammenlignet med patienter uden HA (9). Dette var efter justering for adskillige komorbidte tilstande. *Makam et al* (n= 11,309) viste ligeledes efter justering for adskillige confoundere, at der for patienter med moderat-svær HA var en øget risiko på 39% for enten at være genindlagt eller død inden for 30 dage efter udskrivelse (11).

## Risikofaktorer for udvikling af hospitalserhvervet anæmi

De tre studier viste yderligere, at patienterne i den ældre aldersgruppe (60-65 år) var i øget risiko for at



Foto: Henrik Alfthan.

Studier	Outcomes	Antal studier	Pooled effekt (95% estimat)	Evidens	Kommentar til intervention
Pædiatriske blodprøverør	Blodvolumen tab Anæmi/Hgb fald Transfusion	2 2 1	Mangler Mangler Mangler	Svag	Blodvolumen tab reduceret Anæmi/Hgb fald reduceret Transfusion reduceret
Blood conservation device	Blodvolumen tab Hgb fald Transfusion	3 6 4	24,66 (12,05-37,27) til favør for intervention 0,48 (-0,69-1,65) til favør for intervention 0,92 (0,60-1,42) til favør for intervention	Moderat	Blodvolumen tab Reduceret  I 4 studier hgb fald, i 2 studier øget  I 2 studier øgning i transfusion og i 2 studier mindsket behov
Point of care	Blodvolumen tab Transfusion	2 2	Mangler Mangler	Insufficient	Blodvolumen tab reduceret Behov for transfusion mindsket
Kombination af interventioner	Blodvolumen tab Hgb fald	3 2	22,7 (10,3-35,1) Mangler	Svag	Blodvolumen tab reduceret
Uddannelse/politik	Flere forskellige	2	Mangler	Insufficient	Et studie rapporterede blodvolumen tab og behov for transfusion. Begge studier rapporterede reduceret antal test rekvizitioner.

udvikle moderat til svær HA, idet gruppen af patienter uden anæmi typisk var omkring 55 år (2, 3, 11). Det virker paradoksalt, at gruppen som er ældst med dårligst erythropoiesis blev ramt hårdest. Det kunne muligvis hænge sammen med, at der i denne gruppe også var størst komorbiditet, som medførte indlægelse og dermed udredning med diverse blodprøver.

Studierne tydede alle på, at kvinderne var i øget risiko for udvikling af HA, 1,16 (1,08-1,24) (2, 3, 11) og særligt gruppen af patienter med moderat-svær anæmi udgjordes i betydeligt højere grad af kvinder (3, 11).

Betydningen af afdeling for udvikling af HA er forsøgt belyst, og her peger noget i retning af, at patienterne i høj grad har været indlagt på kirurgisk (2, 3, 11). Koch *et al*, 2013 fandt således, at hos patienterne med svær HA havde 67% af dem været

indlagt på kirurgisk afdeling og kun 33% af dem på medicinsk afdeling (3).

*Salisbury et al* fandt at blødning under indlæggelse forekom hyppigere hos patienter med HA, og at hos gruppen med svær HA havde 50% haft en blødning under indlæggelse, særligt gastrointestinalt eller urologisk betinget (2). *Makam* fandt ligeledes, at det at have gennemgået en større procedure var forbundet med en fem gange højere risiko for HA efter justeret for confounding (11). Yderligere havde gruppen med svær HA ud over at have gennemgået et større indgreb, også en diagnose ved udskrivelse, der relaterede sig til blødning/koagulationsforstyrrelse. Studiet antydede, at for gruppen med svær HA var de hyppige blodprøvetagninger ikke den eneste medvirkende årsag til HA (11).

## Hvad kan der gøres ved hospitalserhvervet anæmi – og hvad virker?

Et større amerikansk systematisk review og metaanalyse fra 2019 har overordnet opgjort interventioner rettet mod at nedbringe risikoen for HA i fem grupper: 1) Pædiatriske blodprøverør 2) "Blood conservation device" 3) Point of care 4) Kombination af interventioner 5) Uddannelse eller politiske interventioner (12). Der indgik 21 studier og evidensen blev inddelt i høj, moderat, svag og insufficient.

Der var moderat evidens for, at "blood conservation devices" kunne reducere tabet af blodvolumen med ca. 25%, dvs. et device som returnerer blod venøst eller arterielt tilbage til patienten. Det er svært at besvare spørgsmålet omkring hvilke interventioner, der virker, idet evidensen synes utilstrækkelig (12).

En væsentlig bias ved flere af studierne var, at de manglede at tage højde for transfusion i outcomes. De ekskluderede enten alle patienter, som fik transfusion, ignorerede betydningen af transfusion på outcomes eller rapporterede på outcome før transfusion.

Interventionerne i reviewet er ikke umiddelbart til at overføre til nordiske forhold. Blood conservation devices har ikke vundet indpas i Norden. Pædiatriske blodprøverør vil muligvis kunne være en vej frem, da mange analyser vil kunne laves på mindre materiale; men det vil kræve umiddelbart store udgifter til nyt apparatur. Et er tydeligt med reviewet: Der mangler solid forskning på området, og uddannelse synes umiddelbart at være vejen frem.

I USA og andre dele af verden har man ved et større samarbejde mellem flere specialer "Choosing Wisely campaign" indført retningslinier for at tage blodprøver med omtanke (13). The Association for Clinical Biochemistry og Laboratory Medicine har udgivet "The National Minimum Re-testing Interval", hvor man for en lang række organsystemer har forsøgt at opsætte minimumsintervalle for næste blodprøve ud fra evidens (14). Her vil der være blod at spare; særligt for de ikke akutte prøver.

Internationale populations-baserede studier viser, at hvis man overholdt visse minimumsgrænser for nye blodprøver, så ville der være betydelige mængder blod sparet (7-9, 15). For de ni hyppige analytter (TSH, HbA1C, lipider m.fl.) blev 6-20% angivet som værende overflødige (15). Tallene estimeres til at være i samme størrelsesorden i en dansk population i et studie, der endnu ikke er publiceret.

Så for at svare på spørgsmålet, om man kan udvikle anæmi af at blive indlagt på hospital, så er svaret ja. Der bør skabes opmærksomhed på problemstillingen på de kliniske afdelinger og være et on-going samarbejde med de klinisk biokemiske afdelinger. En vej frem kunne være en pop-up besked i rekvisitions-systemet: Der er nu tappet 1 liter blod fra patienten - din bestilling medfører yderligere et blodtab på 50 ml. Ønsker du at fortsætte?

## Referencer

- Shander A, Corwin HL. A Narrative Review on Hospital-Acquired Anemia: Keeping Blood where It Belongs. *Transfus Med Rev* 2020;34:195-9.
- Salisbury AC, Alexander KP, Reid KJ, et al. Incidence, correlates, and outcomes of acute, hospital-acquired anemia in patients with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:337-46.
- Koch CG, Li L, Sun Z, et al. Hospital-acquired anemia: prevalence, outcomes, and healthcare implications. *J Hosp Med* 2013;8:506-12.
- Rosenzweig AL. Iatrogenic anemia. *Arch Intern Med* 1978;138:1843.
- Munk JK, Lind BS, Jørgensen HL. Change in HbA(1c) concentration as decision parameter for frequency of HbA(1c) measurement. *Scand J Clin Lab Invest* 2019;79:320-4.
- Munk JK, Bathum L, Jørgensen HL, et al. A compulsory pop-up form reduces the number of vitamin D requests from general practitioners by 25 percent. *Scand J Prim Health Care* 2020;38:308-14.
- van Walraven C, Raymond M. Population-based study of repeat laboratory testing. *Clin Chem* 2003;49:1997-2005.
- Morgen EK, Naugler C. Inappropriate repeats of six common tests in a Canadian city: a population cohort study within a laboratory informatics framework. *Am J Clin Pathol* 2015;144:704-12.
- Lanzoni M, Fornili M, Felicetta I, et al. Three-year analysis of repeated laboratory tests for the markers total cholesterol, ferritin, vitamin D, vitamin B(12) , and folate, in a large

- research and teaching hospital in Italy. *J Eval Clin Pract* 2017;23:654-61.
10. Korenstein D, Husain S, Gennarelli RL, et al. Impact of Clinical Specialty on Attitudes Regarding Overuse of Inpatient Laboratory Testing. *J Hosp Med* 2018;13:844-7.
  11. Makam AN, Nguyen OK, Clark C, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Hospital-Acquired Anemia. *J Hosp Med* 2017;12:317-22.
  12. Whitehead NS, Williams LO, Meleth S, et al. Interventions to prevent iatrogenic anemia: a Laboratory Medicine Best Practices systematic review. *Crit Care* 2019;23:278.
  13. Cassel CK, Guest JA. Choosing wisely: helping physicians and patients make smart decisions about their care. *JAMA* 2012;307:1801-2.
  14. The Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine (ABC) National Minimum Re-testing Interval Project 2013. 2013.
  15. Chami N, Simons JE, Sweetman A, et al. Rates of inappropriate laboratory test utilization in Ontario. *Clin Biochem* 2017;50:822-7.



# Absolut GFR som rutinanalys – uppföljning

Peter Ridefelt, Anna-Karin Hamberg

Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

peter.ridefelt@akademiska.se

*Klinisk kemi och farmakologi vid Akademiska sjukhuset har sedan slutet av 2019 gjort det möjligt att beställa absolut GFR direkt i den elektro-niska patientjournalen. Men hur många utnyttjar möjligheten? Vi har gjort en uppföljning av de första 18 månaderna.*



## Bakgrund

För att kunna jämföra njurfunktionen mellan individer med olika kroppsstorlek (och därmed olika njurstorlek) brukar värdet normeras till kroppsytan  $1,73 \text{ m}^2$ , s.k. relativt GFR ( $\text{mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ ). Relativt GFR används för att värdera och gradera njurfunktionen genom att jämföra med ett referensintervall. Hos de flesta vuxna är skillnaden inte så stor mellan relativt och absolut GFR, men vid avvikande kroppsstorlek och hos barn kan den vara betydande.

Problem kan uppstå om våra kliniker använder formler som man hittar på internet för att räkna fram ett absolut GFR. Viktiga detaljer, t ex om formeln är anpassad för kreatininmätning enligt Jaffe eller enzymatisk metod kan då tappas bort. Därför blir det säkrare om laboratoriet sköter omräkningen och rapporterar ut resultatet för absolut GFR i enheten  $\text{mL/min}$ . Dessutom finns då mätvärdet lagrat i patientjournalen. Absolut GFR används främst som ett hjälpmittel vid dosering av läkemedel. Vi har därför lagt till ordet ”läkemedel” i rapportsnamnet; Pt-eGFR, absolut, läkemedel (krea) respektive Pt-eGFR, absolut, läkemedel (CysC) för att göra det tydligt för beställaren.

## Utvärdering

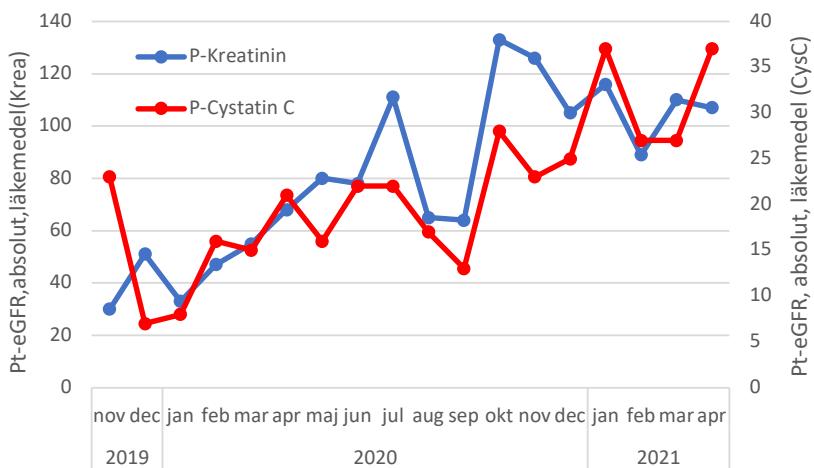
Projektet har tidigare presenterats (1). Uppföljningen visar en stadig ökning av antalet beställningar av absolut eGFR, fig 1. Dock skall man observera att andelen beställda absolut eGFR fortfarande utgör en mycket liten andel, ca 0,3% resp 0,6% av det totala antalet analyser vi utför på kreatinin och cystatin C.

Beräkningarna av absolut GFR på barn görs på samma åldersgrupper som de där laboratoriet beräknar relativt eGFR, från 8 års ålder och uppåt för kreatinin, och från 2 års ålder för cystatin C. En nylig publikation från Björk et al har givit alternativ för att kunna beräkna eGFR även på yngre barn (2). För barn är andelen remisser som inkluderar önskan om absolut eGFR högre än hos vuxna; 0,5% resp 1,5% för kreatinin resp cystatin C i de åldersgrupper där eGFR beräknas.

Beställande kund bland vuxensjukvården fördelar sig relativt jämnt, men en liten överrepresentation kan noteras från geriatrik och psykiatri. En utmaning är dock att få beställare att ange längd och vikt på beställningen. Ungefär en av fyra beställningar saknar den ena eller andra av dessa uppgifter varför svar på absolut GFR inte kan beräknas. Kunderna erbjuds också en mer utförlig information om absolut GFR via våra hemsidor (3).

## Klinisk användning

Som nämnts ovan används absolut GFR främst som hjälpmittel vid dosering av läkemedel. För de flesta vuxna patienter med normal kroppsstorlek är skillnaden mellan absolut och relativt eGFR ganska liten, men för personer med avvikande kroppsstorlek (kroppsytan som skiljer sig från  $1,73 \text{ m}^2$ ) uppstår en diskrepans. En kortvuxen individ med låg vikt kan ha ett väsentligen normalt relativt eGFR, men samtidigt ett absolut eGFR som motiverar dosjustering av ett läkemedel. Tvärtom har en storvuxen individ ett högre absolut än relativt eGFR och kan därför ha ett absolut eGFR som inte motiverar dosjustering, trots att relativt eGFR är lågt. Beslut om dosjustering bör därför göras baserat på absolut eGFR.



**Figur 1.** Antal beställningar per månad för absolut GFR beräknat från P-Kreatinin och P-Cystatin C.

Hos barn kan skillnaden mellan relativt och absolut GFR vara betydande. Här är det dock betydligt vanligare att doseringsrekommendationer uttrycks i mg/kg eller mg/m<sup>2</sup>. Därmed är njurstorlekens påverkan på dosen redan omhändertagen, vilket annars är det man vill uppnå vid omvandlingen från relativt till absolut GFR. I denna situation kan relativt eGFR vara tillräckligt. Dessutom saknas ofta specifika doseringsrekommendationer för barn utifrån absolut GFR.

För personer med kraftig övervikt finns rent allmänt en större osäkerhet vid estimering av relativt GFR. Vid omräkning till absolut GFR ökar denna osäkerhet ytterligare, dels för att de ekvationer som används för skattning av kroppsyta (BSA) inte är anpassade för personer med övervikt, dels för att sambanden mellan kroppsyta och njurstorlek inte är detsamma hos överviktiga som hos normalviktiga (4).

## Konklusion

Möjligheten att beställa ett absolut GFR i en elektronisk patientjournal är ett viktigt verktyg för att kunna individanpassa läkemedelsbehandlingar. Vi ser ett ökande antal beställningar; men i absoluta tal är mängden fortfarande mycket blygsam. Ett fortsatt arbete med att informera om i vilka situationer detta har störst värde behövs.

## Referenser

- Ridefelt P, Åkerfeldt T, Hamberg AK, et al. Möjlighet att beställa absolut GFR som rutinanalys i Uppsala. Klinisk Biokemi i Norden 2020;32:16-7.
- Björk J, Nyman U, Delanaye P, et al. A novel method for creatinine adjustment makes the revised Lund–Malmö GFR estimating equation applicable in children. Scand J Clin Lab Invest 2020;80:456-63.
- <https://regionuppsala.se/samverkanswebben/for-vardgivare/kunskapsstod/lakemedel/sarskilda-patientgrupper/nedsatt-njurfunktion/>.
- Lópes-Martínez M, Luis-Lima S, Morales E, et al. The estimation of GFR and the adjustment for BSA in overweight and obesity: a dreadful combination of two errors. Int J Obes 2020;44:1129-40.

# Norsk nasjonal brukerhåndbok i medisinsk biokjemi – som app og nettside

Morten Lindberg, Sentrallaboratoriet, Sykehuset i Vestfold,  
Leder av redaktørgruppen for brukerhåndboken, morten.lindberg@siv.no



Den norske nasjonale brukerhåndboken i medisinsk biokjemi har fått en vesentlig oppgradering i layout denne sommeren for å gjøre innholdet mer oversiktlig, konsistent og tilgjengelig. Det faglige innholdet oppdateres kontinuerlig under ledelse av en redaktørgruppe med uvurderlig hjelp fra et stort antall kolleger på laboratorier og i kliniske spesialiteter. Brukerhåndboken er tilgjengelig på nett, <https://www.bruker->



**MyMedicalBooks**

Sunnsoft

ÅPNE

handboken.no/ og som en app i appstore/google play under «MyMedicalBooks».

Den nasjonale brukerhåndboken for medisinsk

**Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk Biokjemi**

Søk i analyselisten ...

Analyser som begynner på ... ABCDEFGHIJKLMNOPQRSTUVWXYZÆØÅÅ125

**Analyseoversikt** > Oppdatert 02.09.2021

**Tolking av prøvesvar** > Oppdatert 03.09.2021

**Prøvetaking og -håndtering** > Oppdatert 30.07.2021

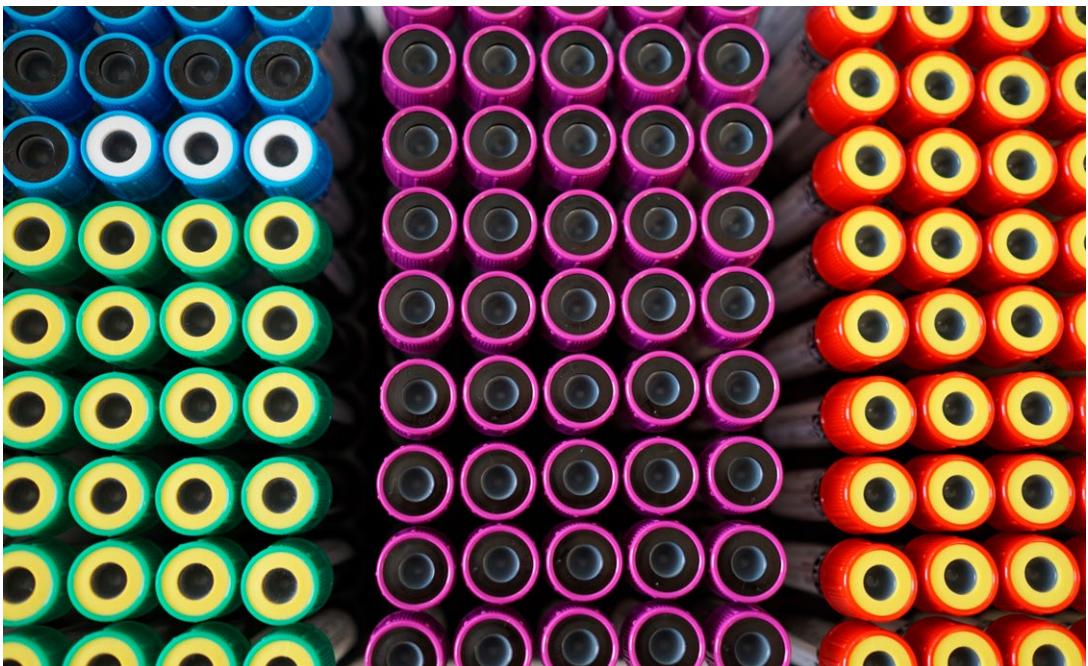
**Om analysebeskrivelsene** > Oppdatert 09.09.2014

**NYHETER**

**Redaktørgruppen**  
Morten Lindberg (leder), Sykehuset i Vestfold  
Gunnel Garmo Hov, St.Olavs hospital  
Ingrid Hardang, Akershus universitetssykehus  
Anne-Lise Bjørke Monsen, Haukeland universitetssykehus

> Bidragsytere til boken > Les redaktørgruppens forord

Forsiden på nettsiden til brukerhåndboken.



biokjemi er en videreføring av «Brukerhåndbok i Klinisk Kjemi», utgitt første gang i 1996 med Jacob Stakkestad og Arne Åsberg som redaktører. Boken i papirformat ble revidert flere ganger, sist i 2009. I 2007 ble boken tilgjengelig på nett, først ved hjelp av IT-løsningen ved Ullevål Universitetssykehus under ledelse av Petter Urdal. Så i 2009 var det Tor-Arne Hagve som dro lasset da boken ble flyttet til nettstedet [www.brukerhandboken.no/](http://www.brukerhandboken.no/) i en applikasjon utviklet og drevet av Sunnsoft AS. Norsk Forening for Medisinsk Biokjemi (NFMB) har eierskap til teksten og det redaksjonelle ansvaret for alt innhold i boken. NFMB støtter også arbeidet økonomisk.

#### **For hver analyse finner vi avsnittene:**

- Bakgrunn
- Indikasjoner
- Prøvetakingsrutiner
- Veiledende referanseområder
- Kliniske beslutningsgrenser (hvis relevant)
- Tolkning
- Analytisk og biologisk variasjon
- Referanser

I løpet av høsten 2021 vil vi legge til ytterligere et avsnitt «For laboratoriet». Her vil det bli lagt infor-

masjon som er mindre relevant for klinikere, men som kan være nyttig for laboratoriet. Eksempler på dette kan være spesielle forbehold ved metodevalg og utfyllende opplysninger i forbindelse med referanseområder/beslutningsgrenser. All informasjon skal understøttes med referanser. På denne måten vil boken kunne bli en bedre informasjonskilde også for laboratoriet.

Den tekniske løsningen har stor fleksibilitet og medforfattere kan selv gå inn og redigere tekstene for enkeltanalyser etter at tilgang er gitt av redaktør. Det er også mulig for sykehus å abonnere på boken og lage sin lokale versjon med tilpasset innhold (prøvetakingsrutiner og referanseområder). Brukeren vil da kunne velge sitt sykehus og få informasjon tilpasset lokale forhold.

Arbeidet med boken har vært og er basert på dugnad (volontærarbeide/frivilligt arbeide). Den største belastningen faller på redaktørene, men vi er helt avhengig av tilbakemelding fra brukere for å vedlikeholde og utvikle boken. Dersom dere har forslag til forbedringer, oppdager feil eller mangler; sendt en e-post til redaktørgruppen og vi vil ta med oss innspill i det videre arbeidet!

# Koncentrering av RIA-metoder till färre laboratorier

Anders Larsson, Mats Gåfvels, Torbjörn Åkerfeldt

Klinisk kemi och farmakologi, Uppsala

[anders.larsson@akademiska.se](mailto:anders.larsson@akademiska.se)



Radioimmunoanalys (RIA) utvecklades på 1950-talet och var föregångaren till de högkänsliga icke-radioaktiva immunmetoder som vi använder idag. Tekniken bygger på att man märker en detektionsantikropp eller antigen med radioaktiv isotop, oftast används  $I^{125}$ . Ursprungligen märkte man antigenet (insulin) med  $I^{131}$  och använde en antikropp bunden till en fast fas (1). Det radioaktiva insulinet blandades med patientprovet och det omärkta antigenet från serumet att konkurrera med det radiomärkta antigenet om bindningen till antikropparna. När koncentrationen av antigen i patientprovet ökar, binder mer av det till antikroppen, och mindre av den radioaktivt märkta varianten binds. Efter att bundet och icke-bundet antigen separerats mäts radioaktiviteten. Den typen av metod kallas ofta för kompetitiv RIA då den märkta och den omärkta formen tävlar om bindningen till antikroppen. Senare har man mer och mer gått över till att märka en detektorantikropp och istället för den kompetitiva metoden använder man en icke-kompetitiv sandwich RIA där antigenet bildar ett mellanskikt mellan de två antikropparna (uppfångande respektive detekterande antikropp).

RIA metoden utvecklades ursprungligen av Solomon Berson och Rosalyn Sussman Yalow vid Veterans Administration Hospital i Bronx, New York för att mäta insulin i patientprover. Rosalyn fick Nobelpriset i Medicin 1977 för denna upptäckt. Hon delade Nobelpriset med Roger Guillemin, och Andrew Schally som fick priset för sin forskning om produktion av peptidhormoner i hjärnan. RIA-metodiken

vidareutvecklades sedermera av Leif Wide i Uppsala, som tillsammans med Pharmacia introducerade färdiga test kit under tidigt 70-tal.

I dag har de flesta RIA-metoder ersatts med andra typer av detektion (enzymatisk, luminiscens, fluoroscens m.fl.). Vissa analyter som t.ex. vasoaktiv intestinal peptid (VIP) och pankreaspolypeptid (PP), som återfinns i extremt låg koncentrationer, har varit svåra att hitta bra icke-radioaktiva alternativ vilket gör att RIA-metoderna för dessa neuropeptider lever kvar. Även om RIA-metodiken är extremt känslig och specifik, så kräver den särskilda försiktighetsåtgärder och licensiering, eftersom radioaktiva ämnen används.  $I^{125}$  har också en halveringstid på knappt 60 dagar vilket innebär att kiten har en klart begränsad hållbarhet jämfört med många moderna detektor-system.

Den begränsade hållbarheten på kiten gör att man vill förbruka kiten snabbt, vilket talar för att man bör koncentrera dessa relativt sällsynta metoder till färre sjukhuslaboratorier. RIA-metoderna försvann först från laboratorierna på länssjukhusnivå i Sverige, men för närvarande ser vi en andra våg där universitetssjukhusen också upphör med användning av RIA-metoder. Det innebär att det sker en koncentrering av metoderna till kanske bara ett laboratorium i Sverige.

I dagsläget koncentreras RIA metoderna för VIP och PP till Uppsala, och övriga laboratorier i Sverige förefaller lägga ner sina RIA metoder. Det innebär att antalet VIP och PP analyser som utförs i Uppsala har ökat trefalt. Eftersom det är relativt få analyser per region och år är inkomstbortfallet litet för de skickande laboratorierna, samtidigt som de kan minska sina kostnader genom att avveckla sina särskilda RIA lokaler och slipper de specifika rutinerna kopplade till hantering av radioaktiva isotoper. Vidare saknas bra mjukvaror och IT-lösningar för instrumenteringen, vilket ställer till problem och ökar kompetensbehovet på laboratoriet. Det förefaller därför som att det är

kostnadseffektivt att koncentrera RIA-metodiken till några enstaka laboratorium för att på så sätt minska ytor och kostnader för hantering av RIA-metoder. På sikt kanske vi går mot en utveckling där vi ytterligare minskar antalet laboratorier som kör RIA till kanske något enstaka laboratorium i Norden istället för något enstaka laboratorium per land (?).

### Vasoaktiv intestinal peptid (VIP)

Vasoaktiv intestinal polypeptid (VIP) är ett peptidhormon som produceras i och frisätts från endokrina celler i tarmslemhinnan. VIP stimulerar till sekretion av vatten och bikarbonat från tarmen. Vid VIP-producerande tumör, s k Verner-Morrison syndrom, ses förhöjda plasmanivåer av VIP. Används som del i utredningen av patienter med diarréproblematik och vid misstanke om hormonproducerande tumörer.

Typ av provrör och tillsatser: Na-heparinrör, PST och EDTA-rör går att använda.

Provberedning och förvaring: Provet kylcentrifugeras, plasma avskiljs och bör vara infryst senast inom 30 minuter efter provtagning. Frystransport. OBS! VIP är mycket känslig för nedbrytning. De angivna provtagningsanvisningarna bör följas strikt för att undvika falskt för låga värden.

Referensintervall för VIP: <20 pmol/L (fastevärde).

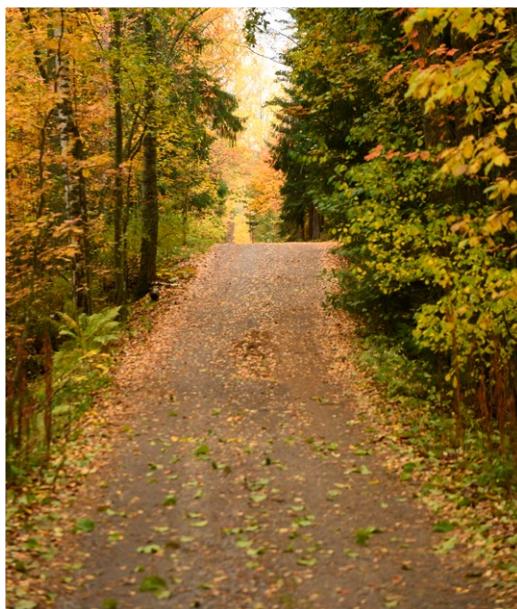


Foto: Henrik Alftan.

### Pankreaspolypeptid (PP)

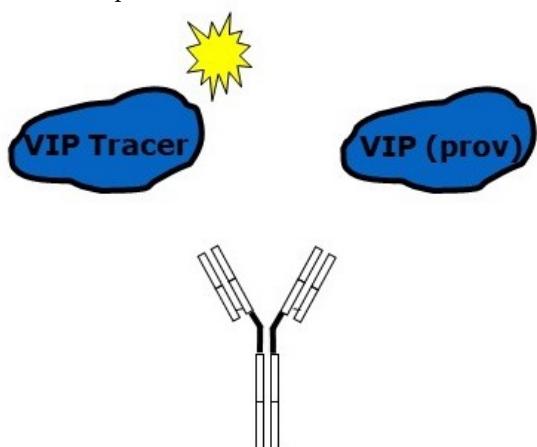
Pankreaspolypeptid (PP) är en peptid som produceras i och frisätts från PP-cellerna i pankreas cellöar (Langerhans öar). Den fysiologiska funktionen av PP är ej helt känd, men det finns ett samband mellan nervus vagusaktivitet (parasympaticus) och PP i serum. PP är förhöjt inte bara vid PP-producerande pankreas-tumörer utan även vid andra endokrina pankreas-tumörer och ibland hos patienter med carcinoidtumörer. Sänkta värden ses däremot hos patienter med kronisk pankreatit. PP frisätts snabbt efter födointag, speciellt fett- och proteinrika måltider. Proverna skall därför tas fastande.

Typ av provrör och tillsatser: Rör utan tillsats, SST-rör.

Provberedning och förvaring: Röret bör centrifugeras snarast och fryses inom 4 timmar från provtagningen. Frystransport.

Referensintervall för PP: <100 pmol/L (fastevärde)

Kompetitiv RIA. Vasoaktiv intestinal peptid (VIP) i standard och prov tävlar med jodmärkt VIP om bindningsplatserna på kanin-antikroppar mot ett VIP albumin konjugat. Separation sker med polyetylenglykolfällning. Fällningen mäts i gamma-räknare. Radioaktiviteten är omvänt proportionell till mängden VIP i provet.



### Referenser

- Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest 1960;39:1157-75.

# PhD-avhandling. Biomarkörer för vaskulär struktur och funktion hos unga friska vuxna

Paul Pettersson-Pablo

Laboratoriemedicin, Klinisk kemi. Universitetssjukhuset Örebro.

paul.pettersson-pablo@regionorebrolan.se

Paul Pettersson-Pablo försvarade sin avhandling vid Örebro universitet 29 januari 2021 med titeln "Biomarkers of vascular function and structure in healthy young adults".



## Bakgrund

Ateroskleros är en i de flesta fall långsamt progredierande sjukdom vars ofullständigt kända patofysiologiska mekanismer debuterar i barndomen, men den ger sig inte tillkänna som symptomatisk sjukdom förrän i älderdomen. Under tiden har en successiv ackumulering av ogynnsamma faktorer, såsom infiltration av fett, fibrotisering och rekrytering av immunceller, ägt rum i artärväggen. Evidensen för att inflammation spelar en huvudroll i sjukdomens uppkomst har vuxit sig stark och baseras på aterosklerosforskning som genomförts de senaste årtiondena [1].

I egenskap av den vanligaste dödsorsaken idag, i Sverige såväl som globalt, har kardiovaskulär sjukdomsprevention en hög potential till att minska en betydlig mängd mortalitet och morbiditet. Särskilt angelägen är tidig upptäckt av riskindivider, personer som riskerar prematur sjukdomsdebut (före 55 åå hos män och 65 åå hos kvinnor). De tidigaste tecknen till aterosklerotisk kärlväggssjukdom, s.k. fatty streaks hos unga, har visat sig kunna reverseras med riktad intervention [2].

I den här avhandlingen, som är del av forskningsprojektet Livsstil, biomarkörer och ateroskleros (LBA), har vi använt kärlfysiologiska undersökningsmetoder för att mäta kärlstruktur och -funktion hos unga, friska vuxna. Dessa kärlfysiologiska variabler har jämförts med inflammationsrelaterade plasma- och serummarkörer för att utreda vilka markörer som har en relation till de allra tidigaste,

asymptomatiska stadierna av aterosklerotisk kärlförfärdring.

## Avhandlingen baseras på följande fyra studier:

1. *Body fat percentage is more strongly associated with biomarkers of low-grade inflammation than traditional cardiometabolic risk factors in healthy young adults – the Lifestyle, Biomarkers, and Atherosclerosis study.* Pettersson-Pablo P, Nilsson TK, Breimer LH, Hurtig-Wennlöf A. Scand J Clin Lab Invest. 2019 May;79(3):182-187.
2. *Body fat percentage and CRP correlates with a composite score of vascular risk markers in healthy, young adults - The Lifestyle, Biomarkers and Atherosclerosis study.* Pettersson-Pablo P, Cao Y, Bäckström T, Nilsson TK, Hurtig-Wennlöf A. BMC Cardiovasc Disord. 2020 Feb 11;20(1):77.
3. *Pulse wave velocity, augmentation index, and carotid intima-media thickness are each associated with different inflammatory protein signatures in young healthy adults - The Lifestyle, Biomarkers and Atherosclerosis study.* Pettersson-Pablo P, Cao Y, Breimer LH, Nilsson TK, Hurtig-Wennlöf A. Atherosclerosis. 2020 Nov;313:150-155.
4. *IGFBP-1 and IGFBP-2 are associated with a decreased pulse-wave velocity in young, healthy adults.* Pettersson-Pablo P, Nilsson TK, Breimer LH, Hurtig-Wennlöf A. BMC Cardiovasc Disord. 2021 Mar 11;21(1):131.

## Material och metoder

LBA-populationen består av unga, friska vuxna som var mellan 18-26 år vid datainsamlingstillfället. Rekryteringen ägde rum på Örebro universitet och skolor och arbetsplatser i Örebro. 840 individer rekryterades totalt, varav 69% kvinnor. Försökspersonerna fasteprovtnas och genomgick klinisk fysiologiska kärlundersökningar. De fyllde in en enkät där uppgifter om allmänt hälsotillstånd, läkemedelsbe-

Kärlfysiologisk variabel	Fullständigt namn	Uppmätt egenskap	Mätprincip och engagerade kärl	Enhets	Mätsäkerhet
PWV	Pulse-wave velocity	Kärlstyvhet	Tonometribaserad mätning av pulsvägens fortplantnings-hastighet mellan carotis- och femoralisarterna	m/s	CV%: 8,3
AIX	Augmentation index	Kärlstyvhet	Tonometribaserad pulsvågs-analys utförd på radialisarterna	%	SD: 2,15
cIMT	Carotid-intima media thickness	Kärlstruktur/tjocklek	Ultraljudsledd mätning av intima-mediatjockleken i carotis communis	mm	CV%: 3,4

**Tabell 1.** LBA-projektets kärlfysiologiska variabler och deras egenskaper.

handling, inklusive preventionsmedel, efterfrågades. De som angav att de led av dålig hälsa eller hade läkemedelsbehandling för kronisk sjukdom exkluderas – ambitionen var att rekrytera friska individer som endast uppvisade de allra tidigaste stadierna av kärlpåverkan.

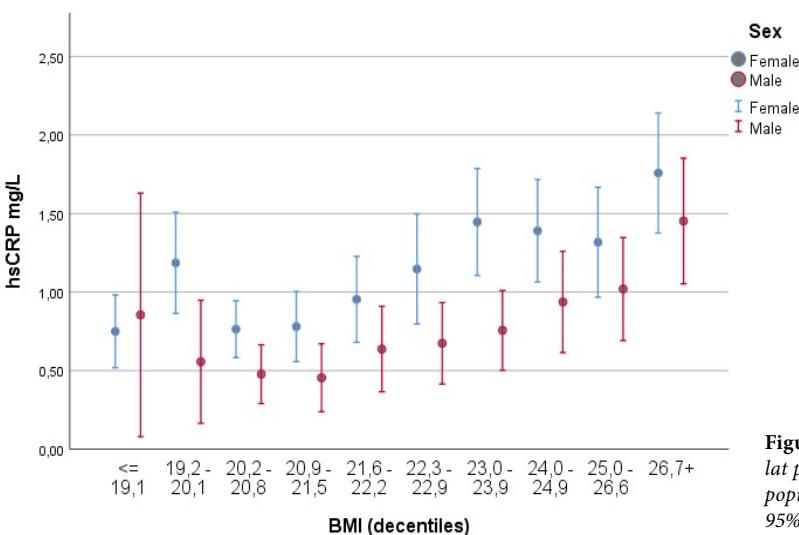
I serum och plasma mätte vi bland annat blodfetter, glukos och insulin som vi betraktade som etablerade riskfaktorer och som justerades för i multivariabelmodeller. Studie 3 och 4 bygger på två proteomicspanaler, CVD III och Inflammation panel (OLINK Proteomics, Uppsala) som samtidigt mäter 92 proteiner vardera.

För att värdera graden av kärlpåverkan användes tre kärlfysiologiska undersökningar som alla mäter

olika egenskaper i olika delar av kärlträdet: carotid intima media thickness (cIMT) som mäter carotisväggstruktur och kärlfunktionsundersökningarna augmentation index (AIX) och pulse-wave velocity (PWV) (Tabell 1).

## Resultat och diskussion

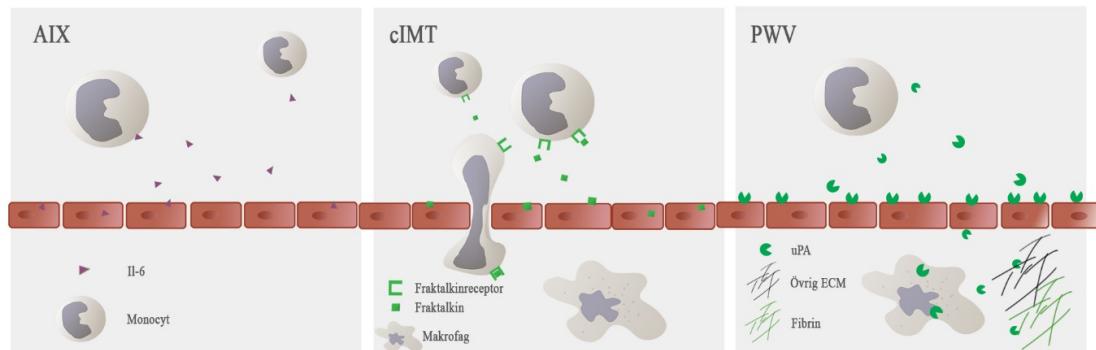
I första studien fann vi en korrelation mellan kropps-fett-% och BMI och inflammation, mätt som CRP eller orosomukoid. Korrelationen kvarstod efter justering för etablerade riskfaktorer. Ökningen av inflammationsmarkörerna ses trots ett smalt intervall bestående av företrädesvis normala BMI-resultat hos LBA-populationen (endast 19% uppvisade BMI överstigande 25 kg/m<sup>2</sup> eller hög kropps-fett-%) (Figur 1). En ten-



**Figur 1.** Högkänsligt CRP, uppdelat på decentiler av BMI i LBA-populationen. Morrhären motsvarer 95% konfidensintervall.

Protein	Fullständigt namn, alternativt namn	Huvudsaklig funktion	Föreslagen roll vid ateroskleros
<b>Il-6</b>	Interleukin-6	Cytokin med proinflammatoriska och antiinflammatoriska egenskaper	Spela en huvudroll i initieringen av akutfasreaktionen och utlöser en aktivering nedströms av multipla signalvägar som associerats med ateroskleros
<b>Fraktalkin</b>	CX3CL1, chémokine (C-X3-C motif) ligand 1	Kemokin som attraherar och aktiverar monocyter och T-celler	Aktiverade endotelceller uttrycker fraktalkin som leder till adhesion och migration av monocyter till den aterosklerotiska lesionen. Tidig lesion, fatty streaks, består av monocytdervative makrofager som huvudsakligen är immuncell
<b>uPA</b>	Urokinas, urokinase-type plasminogen activator	Serinproteas som aktiverar plasminogen och medför fibrinolys	Involverad i fibrinclearance och remodellering av extracellulärmatris. Endotel och makrofager i lesioner uppvisar ökat uttryck av uPA.

**Tabell 2.** Il-6, fraktalkin och uPA, funktion och relation till ateroskleros.



**Figur 2.** Il-6, fraktalkin och uPA och deras roll i förändringen av artärväggens sammansättning och egenskaper, mätt som AIX, cIMT och PWV.

dens till en J-formad kurva kan tala för att undervikt är associerad med systemisk inflammation. Detta samband liknar det som observerats i studier på äldre populationer, där man misstänkt sarkopeni, muskelbrist, som huvudsak till en ökad risk i de subgrupper som har lågt BMI [3]. Samma starka korrelation mellan kroppsfeft och inflammationsmarkörer sågs hos p-pilleranvändarna, även om de uppvisade högre medelkoncentration av CRP och lägre orosomukoid.

Resultaten från proteomicspanelerna behandlades med principal komponentanalys, en datareduktionsmetod som reducerar ett datamaterial till färre variabler, komponenter, genom att eliminera kolonjäritet i samvarierande variabler. Vi jämförde komponenterna med våra tre kärlnstatusvariabler för

att undersöka skillnader i sambanden mellan proteinerna och mellan olika kärnbäddar och kärlegenskaper. Högre cIMT, AIX eller PWV, var alla associerade med olika komponenter, dvs olika mönster av inflammatöriska proteiner. cIMT var associerat med CSF-1, fractalkine och IL10RB. PWV var inverst associerad med TWEAK, LIF-R, uPA och IGFBP-1 och IGFBP-2. AIX var associerat med Il-6, Il-10 och CXCL9. I multivariabel regressionsanalys med justering för etablerade riskfaktorer kvarstod korrelationen mellan PWV och uPA, AIX och Il-6 och cIMT och fraktalkin. I Tabell 2 och Figur 2 åskådliggörs den tänkta relationen mellan dessa proteiner och aterosklerosprocessen baserat på rådande kunskapsläge.

En korrelation som genomgående kunde obser-

veras i det här projektet, mellan ökad kropps fett-% (eller BMI) och försämrat kärlnstatus talar för att den relation mellan kropps fett och inflammation som åskådliggjordes i Figur 1 även gäller andra inflammationsmarkörer utöver CRP och orosomukoid i vår unga population. En proinflammatorisk aktivitet hos adipocyter vid obesitas, såsom en ökad leptinfri sättning, vilket kopplats till ökade IL-6-koncentrationer, kan förklara fenomenet [4]. De stora skillnaderna mellan de tre kärlnvariablerna och deras uttryck av inflammatoriska proteiner beror sannolikt på skillnaderna i fysiologiska egenskaper mellan olika kärlnbäddar – något som tidigare observerats i djurmödeller [5]. Medan proteomicspanelerna vi använder omfattade proteiner som alla betraktas ha en relation till inflammation, skiljer sig dessa proteiners egenskaper åt och de anses ingå i både överlappande och skilda signalvägar. I vår population korrelerade kärlnstrukturen med proteiner relaterade till rekrytering och differentiering av inflammatoriska celler och kärlnstyrheten till proteiner relaterade till hemostas och omsättning av extracellulär matrix.

### Slutsats och framtidsperspektiv

I studierna som utgör grunden för det här avhandlingsarbetet fann vi att det även hos unga och friska individer går att uppmäta subtila förändringar i kärlegenskaper, och att ogynnsamma sådana är associerade med varierande uttryck av inflammatoriskt relaterade proteiner involverade i skilda signalvägar. Inflammationen är starkt associerad med de allra tidigaste fysiologiska kärlförändringarna och kan tala för en större potential hos denna typ av inflammationsmarkörer än exempelvis blodfetter för att upptäcka ökad risk hos unga individer. Utfallsvariablerna, cIMT, PWV och AIX, uppsävade en mycket liten varians i denna friska population, vilket generellt innebar svagare korrelationer och få signifikanta fynd. I uppföljande studier på samma population torde vi finna en högre varians och starkare samband. Uppföljningen skulle också medge slutsatser om kausalitet gällande vilka av proteinerna som positivt eller negativt kan influera kärlnstatus.

En implementering av förbättrade prediktionsmodeller, riktade mot yngre individer, har stor folkhälsofrämjande potential. De flesta nyupptäckta biomarkörer för kardiovaskulär sjukdom har varit en diagnostisk besvikelse i kliniska studier och tillför liten nytta i riskprediktionsmodeller [6]. Man

har anfört att det kan vara dags att överge jakten på enskilda markörer, till förmån för forskningssträvanden orienterade kring större paneler där fler analytiker ingår [7]. Det är dessa som kan komma att ge möjlighet till att identifiera de individer vars risk inte upptäcks eller felklassificeras i traditionella prediktionsmodeller. Tidig upptäckt av risk, med preventiv intervention utförd i tidigt skede hos dem som behöver den mest, har större klinisk effekt och är nyckeln till en förbättrad kärnhälsa på individ- och populationsnivå.

### Referenser

1. Krams R, Bäck M. The ESC textbook of Vascular Biology. Cardiology Eso. Great Clarendon Street, Oxford, UK: Oxford University Press; 2017.
2. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. Nat Immunol 2011;12:204-12.
3. Seino S, Shinkai S, Iijima K, et al. Reference Values and Age Differences in Body Composition of Community-Dwelling Older Japanese Men and Women: A Pooled Analysis of Four Cohort Studies. PLoS One 2015;10:e0131975.
4. Fulop P, Harangi M, Seres I, et al. Paraoxonase-1 and adipokines: Potential links between obesity and atherosclerosis. Chem Biol Interact 2016;259:388-93.
5. Dinardo CL, Venturini G, Zhou EH, et al. Variation of mechanical properties and quantitative proteomics of VSMC along the arterial tree. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;306:H505-16.
6. Wang TJ. The Evolution of the Cardiovascular Biomarker Study. Circulation 2020;142:1422-4.
7. Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. Circ Res 2012;110:658-62.

# Til manuskriptforfattere

Utfyllende forfatterinstruksjoner finnes på hjemmesiden, <http://www.nfkk.org/klinisk-biokemi-i-norden/instruktioner>. Litteraturhenvisninger (maksimalt 20) nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptteksten og skrives i Vancouver-stil, men med bare de tre første forfatterne. Dersom artikkelen har mer en tre forfattere listes de tre første etterfulgt av "et al". Forfatternes etternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skiller ved komma og punktum settes etter siste forfatters initialer evt. etter "et al". Punktum brukes også etter tittel på artikkelen. Journalnavn forkortes som angitt i Pubmed, liste over forkortelser finnes i LinkOut Journals. Etter journalforkortelsen følger et mellomrom, 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. Dersom det er flere enn 20 referanser, må forfatteren velge ut de 20 viktigste som skal stå i bladet. De øvrige skal nummereres kronologisk i teksten, men leserne må kontakte forfatteren for å få dem.

## Eksempler

### *Journal artikkel med inntil tre 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 tre forfattere:*

- Fiechtner M, Ramp J, England B, 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. <https://www.aacc.org/education-and-career/continuing-education> (Tilgjengelig april 2020).

**Se også NFKK's og KBN's hjemmeside: [www.nfkk.org](http://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), Ólöf Sigurdardottir (Akureyri), Leifur Franzson (Reykjavík), Yngve Thomas Bliksrud (Oslo), Per Bjellerup (Västerås), Ivar Tjernberg (Kalmar), Maria Averina (Tromsø). **Formann i NFKK:** Henrik L. Jørgensen (København).

# Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktör: 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

# A vital leap forward in cardiac testing

Speed meets accuracy where it matters most - the wait is over for hs-cTnI at the point of care.



When ruling out a potential myocardial infarction (MI), every minute spent waiting on test results comes at a cost. Patients and their families are anxious, and clinicians and laboratory professionals are pressured to identify the problem quickly and accurately. Increased time to results adds congestion to an already busy emergency department. But what if ED staff had access to high-sensitivity troponin right at the point of care?

Consider the value of adding a new tool at the clinician's disposal that can provide high-sensitivity troponin I (hs-cTnI) results in just 8 minutes from a single fingerstick and patient interaction.

The solution is intuitive, easily integrates into the existing workflow, and gives laboratory partners centralized control over decentralized testing, so ED throughput can be improved for efficiency and confidence.

The Atellica® VTLi Patient-side Immunoassay Analyzer, powered by Magnotech® Technology, will transform your chest pain assessment process to benefit patients, clinicians, and your operational workflow. Because when it comes to assessing patients with symptoms of an MI in the ED, trust, time, and resources aren't just valuable—they're vital.

[siemens-healthineers.com/cardiac](http://siemens-healthineers.com/cardiac)

**SIEMENS**  
**Healthineers**