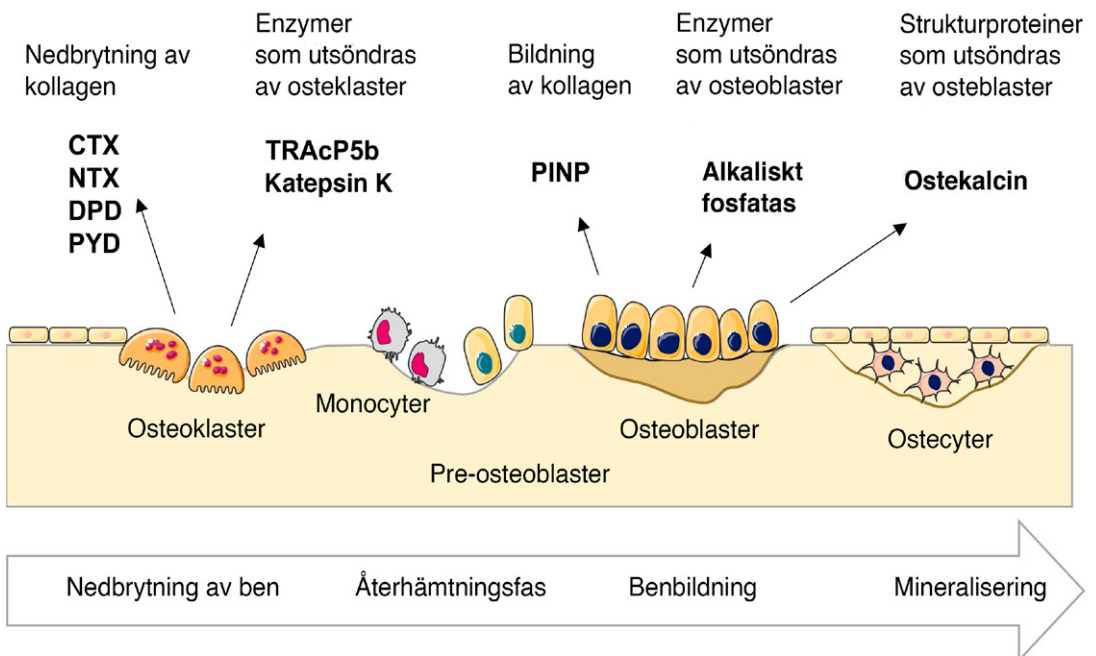


Klinisk Biokemi i Norden



Clinical Mass Spectrometry

Simplifying accuracy every day

Our proven platforms Enable your work

Confidently expand the scope of your clinical laboratory's capabilities with a portfolio of analyzers and LC-MS/MS medical devices from Thermo Fisher Scientific. Analytical instrument performance data can be demonstrated for a range of compounds in the following areas of laboratory medicine:

- Endocrinology
- Transplant diagnostics
- Clinical toxicology
- Therapeutic drug monitoring
- Bone metabolism
- Clinical metabolomics
- Steroid analysis
- Inborn errors of metabolism
- Clinical biomarkers
- Special vitamins



Find out more at thermofisher.com/simplifcms

thermoscientific

IVD In Vitro Diagnostic Medical Device

© 2021 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries. Thermo Fisher Scientific products are distributed globally so uses, applications, and availability of product in each country depend on local regulatory marketing authorization status. **D22358-02-EN 1221M**

INDHOLD

Leder: Verlden vi lever i	4
<i>Henrik Alfthan</i>	
Formandens spalte	6
<i>Henrik L. Jørgensen</i>	
Nordic Course for MD's in Specialist Training.	8
<i>Nete Hornung, Linda Hilsted</i>	
Svensk Förening för Klinisk Kemi presenterar rekommendationer för den postanalytiska fasen	10
<i>Frida Gregoriusson, Ivar Tjernberg, Göran Brattsand, Mats Ohlson</i>	
Blodprøvetagning på børn: kapillærprøver eller venepunktur?	15
<i>Lis Lene Nielsen, Peter Plomgaard</i>	
Non omnia possumus omnes	18
<i>Anders Kallner, Emma Strage, Ola Hammarsten, Damiano Ognissanti, Elvar Theodorsson</i>	
Ben som endokrint organ: skelettets samverkan med övriga vävnader kan ge benmarkörer nya innebörder	32
<i>Kaisa Ivaska</i>	
Bokanmeldelse: Hva betyr prøvesvaret? Rasjonell tolking av svar på medisinske analyser.	37
<i>Søren A. Ladefoged</i>	
Henry Bence Jones och äggvitan	38
<i>Anders Larsson</i>	
Summary of an evaluation organised by SKUP: NADAL COVID-19 Ag Test	40
<i>Joakim Hekland</i>	

Forsiden: Figur 1 fra artikkelen side 32 om ben som endokrint organ.

Leder: Världen vi lever i

Henrik Alfthan



I vanliga fall och under goda förhållanden fungerar laboratorieverksamheten som den bör. Vi beställer reagens från Tyskland, Norge, Frankrike, Japan, paketen sänds per post eller kurir, logistiken tar emot varorna och sätter dem prydligt på sin plats i kylrummet eller på arbetsbordet. Så gäller det bara att ta pipetten i vacker hand och börja jobba.

Men vad händer om den oändligt långa kedjan av olika aktörer brister, en länk faller bort? Bara en av många? Denna länk betyder inte enbart någon med direkt anknytning till analytiken utan i vidare bemärkelse självklart också stödfunktionerna. Tömning av skräpkorgarna, påfyllning av handtvättmedel, reparation av kylrummets kompressorer, avfallstransport av analyserat biologiskt material. Råvarubrist, flygförbuds zoner, strejker. Saker man kanske inte i vardagen reflekterar över under arbetets hektiska gång.

I och med koronapandemin och kriget i Ukraina har också de mer avlägsna och världsomfattande händelserna visat sig kunna ha potentiellt allvarliga följdverkningar. De flesta av oss torde ha blivit berörda av leveranssvårigheter av bl.a. helt vanliga provrör. Ärendet låter kanske inte som ett större problem då man i princip kunde tänka sig ersätta det ena provröret med ett annat liknande. Nödvändigtvis är detta inte en brukbar lösning i ett automationslaboratorium, där provrörens dimensioner inte kan varieras särdeles mycket.

För serum- och plasmaprover har valet av provrörens plastmaterial, må det sedan vara PET, PP, PE eller PS, i de flesta fall ringa betydelse. Däremot är somliga analyter i t.ex. urin och spinalvätska stort beroende av val av plastmaterial. Urinprover för externa kvalitetsomgångar av graviditetstester är dömda att misslyckas vid val av polystyrenrör då adsorption av glykoproteinet hCG till provröret börjar omedelbart efter att provet pipetteras i röret. För övrigt så gäller samma effekt även flera andra polypeptider. En vidare aspekt är att graden av adsorption är långtgående oförutsägbar och hänger ihop med provets

sammansättning, vilket närmast är en sammansatt funktion av protein- och elektrolytkoncentration. Liknande mönster av felkälla kan ses vid fel val av provrörens plastmaterial för analys av amyloid β peptiderna 1-40 och 1-42 i Alzheimerdiagnostiken. I det här fallet gäller endast och enbart polypropylenrör.

Ett ytterligare och för tillfället i Finland aktuellt brott i den långa kedjan från preanalytik till postanalytik är bioanalytikernas strejkvarsel och de redan delvis infunna strejkerna. Då verksamheten i laboratorierna går på sparlåga eller tidvis helt körs ner behöver man tampas med andra frågor. Med bristande resurser gäller det ytterst att ta ställning till: vad lämnas ogjort?

Fastän en hel del av de ovannämnda problemen löser sig av sig själva kan en del bestå en kortare eller längre tid. Må det luta mot det ena eller andra så kan det nog vara värt att ägna en del tankar också på vad som kan hända utanför ens egna "bekvämlighetsområde".



Grankotte på våren. Foto: Henrik Alfthan.

MAGLUMI® X3

Save Your Space without Compromise

Compatible with Small and Medium-sized Hospitals and Labs

 **200** Tests/Hour

 **72** Sample Positions

 **Single** Reaction Cup

 Space occupied < **0.68** m²

 **20** Reagent Positions



Small but strong

The throughput per unit area is 294 T/h/m².

Compatible with all MAGLUMI® reagents with perfect compatibility (181 parameters).



Convenient and efficient

No-pause loading/unloading of reagents/samples/reaction cups without waiting or interrupting tests. Intuitive indicator lights make no need to check reagents and consumables frequently.



Low failure rate and accurate result

The single reaction cup can avoid light pollution and increase cuvette utilization, its integrated packaging can avoid the stuck of the cuvette, cuvette blockage and scratches.



Cost-efficient and intelligent

TEFLON-coated pipetting needle is equipped with independent washing unit to avoid carry-over (Small workload analyzer have higher consumable costs when using disposable Tips).



Excellent performance

The comprehensive advanced design of MAGLUMI® X3 ensures excellent performance, such as the latest intelligent washing technology and bidirectional temperature control measurement.



DiaSystem
Clinical Chemistry – our passion

Distributor in Scandinavian
Diasystem Scandinavia AB Datorgatan 3, 561 33 Huskvarna, Sweden

Telephone
+46-36-126220

Website
www.diasystem.se

E-mail
info@diasystem.se

www.snibe.com

sales@snibe.com



Formandens spalte

Henrik L. Jørgensen

Formand i NFKK



Igenennem snart 33 år har Klinisk Biokemi i Norden bragt faglige artikler, nyheder, reportager mm. om klinisk biokemi i de nordiske lande på de nordiske sprog og har dermed medvirket til at styrke og promovere det nordiske samarbejde i vores speciale. Jeg kender ikke til andre medicinske specialer, som har tilsvarende, fællesnordiske tidsskrifter. Jeg opfordrer alle til fortsat at bidrage med materiale til KBN, så vi i mange år fremover kan fortsætte denne unikke tradition. På NFKKs hjemmeside (NFKK.org) kan alle tidligere udgaver af KBN læses, og der kan fremsøges artikler via sidens søgefunktion.

NFKK selv går endnu længere tilbage og havde faktisk 75-års jubilæum sidste år, hvilket pandemien desværre ikke har givet os mulighed for at fejre på behørig vis. Sin høje alder til trods er NFKK stadigvæk et meget aktivt selskab med afholdelse af

kongresser og kurser, prisuddelinger, støtte til fællesnordiske projekter mm.

Man kan læse om NFKKs historie helt tilbage til den første kongres i Finse i Norge i 1946 i flere numre af KBN og på NFKKs hjemmeside (<https://www.nfkk.org/nfkk/historik/>), hvor der blandet andet findes en liste over alle tidligere formænd, startende med Svein Lunde Sveinsson fra Norge, som var en af hovedkræfterne bag stiftelsen af selskabet. Selskabet hed oprindeligt Nordisk Forening for Klinisk Kemi og Klinisk Fysiologi (NFKKKF), men i 1979 dannede fysiologerne deres egen nordiske forening, hvorefter vores forening fortsatte som Nordisk Forening for Klinisk Kemi, NFKK.

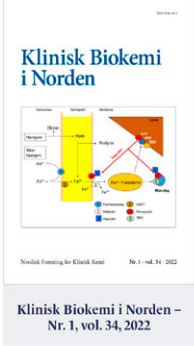
NFKKs bestyrelse består af formanden for hvert af de 5 nordiske, nationale selskaber og yderligere en national repræsentant fra hvert land. Dertil kommer NFKKs formand, som vælges for en periode for 4 år ad gangen, og KBNs chefredaktør. Bestyrelsen mødes under normale omstændigheder 1 til 2 gange årligt på



Nordisk Forening
for Klinisk Kemi

AktueltNFKK ▾Nordiska KongressenKurserStipendier & priserArbetsgrupperKBN ▾

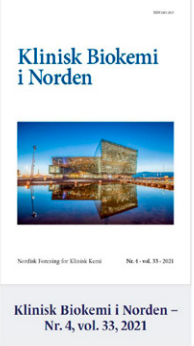
Alla2022202120202019201820172016201520142013201220112010200920082007200620052004200320022001200019991998199719961995199419931992199119901989Supplement



Klinisk Biokemi
i Norden

Nordisk Forening for Klinisk Kemi Nr. 1 - vol. 34 - 2022

Klinisk Biokemi i Norden –
Nr. 1, vol. 34, 2022



Klinisk Biokemi
i Norden

Nordisk Forening for Klinisk Kemi Nr. 4 - vol. 33 - 2021

Klinisk Biokemi i Norden –
Nr. 4, vol. 33, 2021



Klinisk Biokemi
i Norden

Nordisk Forening for Klinisk Kemi Nr. 3 - vol. 33 - 2021

Klinisk Biokemi i Norden –
Nr. 3, vol. 33, 2021



Klinisk Biokemi
i Norden

Nordisk Forening for Klinisk Kemi Nr. 2 - vol. 33 - 2021

Klinisk Biokemi i Norden –
Nr. 2, vol. 33, 2021

Alle tidligere udgaver af KBN findes på NFKKs hjemmeside.

6 | Klinisk Biokemi i Norden · 2 2022

skift i de fem medlemslande, og vi forsøger at mødes mange forskellige steder i de nordiske lande, så det ikke altid bliver i hovedstæderne.

NFKKs opgaver var fra starten og er fortsat at fremme fagligt internordisk samarbejde indenfor klinisk biokemi. Flagskibet i dette samarbejde er helt klart de nordiske kongresser, som siden den første kongres har været afholdt først hvert år og siden hvert andet år med stor regelmæssighed frem til og med kongressen i Helsingfors i 2018. Desværre satte pandemien midlertidigt en stopper for kongresserne, som i 2020 skulle have været afholdt i Trondheim og i år i Reykjavik. Vi glæder os derfor meget til den næste kongres i 2024, som skal afholdes i Sverige. Rotationen mellem de 5 nordiske lande har de seneste

mange år ligget fast, kun afbrudt af pandemien, og ifølge den skal kongressen i 2026 være i Danmark. Sidste gang vi var i Danmark, var i 2016 i Odense, HC Andersens hjemby.

Det bliver også Sverige, som overtager formandskabet af NFKK, da det som tidligere nævnt her overgår til Per Bjellerup fra maj måned 2022. Per er virksomhedschef for Laboratoriemedicin i Västmanland, han har haft flere tillidsposter i SFKK, Svensk Forening for Klinisk Kemi, som han tillige er udnævnt til æresmedlem af, og han har gennem mange år været meget engageret i det nordiske samarbejde i klinisk biokemi, blandt andet som bestyrelsesmedlem i NFKK af flere omgange. Jeg giver Per mine bedste ønsker om held og lykke med på vejen som vores nye formand.



Fra åbningssermonien på nordisk kongress i Odense i 2016.

Nordic Course for MD's in Specialist Training

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

October 3rd - 5th 2022 in Copenhagen

Nete Hornung, Linda Hilsted

Content of the course

1. Goldmining in Clinical Biochemistry,
2. Laboratory operation: How to run and improve
3. Communication, dialogue, teaching and leadership

Practical information

Dates

Registration deadline: August 21st 2022.

Course dates: October 3rd - 5th, 2022.

Arrival for participants October 2nd or in the morning on October 3rd 2022.

Registration by e-mail

The course is intended for MD's in specialist training for clinical biochemistry. Depending on the number of participants there may be openings for PhD students or (bio)chemists. The course is not approved in the specialist education for (bio)chemist in Denmark.

Please send the following information by e-mail to Debbie Norring-Agerskov
(debbie.agerskov@gmail.com)

Name:

MD: yes/no

If not MD, please specify:

E-Mail address:

Position:

Department:

Hospital:

Country:

Hotelroom: Please note if accommodation is needed on all three days:

October 2nd – 3rd

October 3rd – 4th

October 4th – 5th

Location

Comfort Hotel Vesterbro

Vesterbrogade 23 - 29

DK- 1620 Copenhagen V

www.choice.dk

Tel: +45 3378 8000

groups.vesterbro@choice.dk

Price

Dkr 6500,- including breakfast, lunch and accommodation (Dkr 3000 for accommodation and Dkr 3500 for the course)

Questions

Please contact course coordinators:

Nete Hornung

Department of Clinical Biochemistry

Gødstrup Hospital

DK-7400 Herning

Denmark

e-mail: netehorn@rm.dk

Linda Hilsted

Department of Clinical Biochemistry

Rigshospitalet

DK-2100 Copenhagen Ø

Denmark



Liljekonvalj (Convallaria majalis). Foto: Henrik Alfthan.

GLP SYSTEMS AUTOMATION

Automation Reinvented, Flexibility Redefined

To help your laboratory thrive now and in the future, Abbott is pleased to introduce GLP Systems – An innovative total laboratory automation solution, offering you proven technology with more flexibility and options to meet your goals.



FREEDOM TO CHANGE

Reduce the risk of implementing a long-term solution with an innovative track design.



SIMPLICITY THROUGH

Relieve the pain of change that often comes with adopting a new automation system.



EXCELLENCE IN PERFORMANCE

Focus on critical laboratory tasks, not maintaining uptime.

Learn more about how proven, innovative automation technology can help your laboratory thrive.

corelaboratory.abbott/glp-systems

© 2021 Abbott. All rights reserved. All trademarks referenced are trademarks of either the Abbott group of companies or their respective owners. Any photos displayed are for illustrative purposes only. Any person depicted in such photos may be a model.
ADD-133635-EMEA-EN 07/21



Svensk Förening för Klinisk Kemi presenterar rekommendationer för den postanalytiska fasen

Frida Gregoriusson, Klinisk kemi, Laboratoriemedicin, Region Dalarna

Ivar Tjernberg, Klinisk kemi och transfusionsmedicin, Region Kalmar län

Göran Brattsand, Klinisk kemi, Region Västerbotten

Mats Ohlson, Klinisk kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

frida.gregoriusson@regiondalarna.se



De senaste decenniernas snabba tekniska utveckling har på många sätt förändrat vårt samhälle och revolutionerat vår vardag. Framstegen märks också inom hälso- och sjukvården, men takten varierar och inom vissa fält går utvecklingen mycket långsamt, inte minst när det gäller beslutsstöden för analysresultat i elektroniska journalsystem.

Att enbart kunna presentera analysresultat i långa tabeller utan egentliga möjligheter till grafisk presentation ter sig undermåligt i modern sjukvård. Dessutom riskerar det att leda till ett underutnyttjande av den diagnostiska information som finns. I takt med att allt fler analysresultat kan återfinnas i nationella digitala system för patientlaboratoriedata ökar också behovet av standardisering och kodning. Mot denna bakgrund har Svensk förening för Klinisk Kemi (SFKK) tagit fram en nationell rekommendation för den postanalytiska fasen gällande kliniskt kemiska analysresultat. Begreppet postanalis innefattar här allt från registrering av provsvar till överföring av resultat till laboratorieinformationssystem och patientdatajournalssystem. Vidare hantering av resultatet såsom signering och medicinska åtgärder baserade på tolkningen av resultatet innefattas också. Rekommendationen syftar till standardisering och

förbättrad svarshantering av kliniskt kemiska analysresultat. Synpunkter på rekommendationen har inhämtats från övriga medlemsföreningar/sektioner i Svenska Läkaresällskapet liksom från Equalis AB.

Rekommendationen riktar sig till ett flertal målgrupper:

- Kliniskt kemiska laboratorieorganisationer i Sverige
- Leverantörer av Laboratorieinformationssystem (LIS)
- Leverantörer av Patientdatajournalssystem
- Ansvariga för integration mellan ovan digitala system
- Ansvariga för nationella digitala system för patientlaboratoriedata
- Övriga privata och offentliga aktörer med inflytande över den kliniskt kemiska postanalytiska processen

Dokumentet återfinns i sin helhet på SFKKs hemsida. Se referens 1 och nedan följer rekommendationerna uppdelade utifrån målgrupp.

Kliniskt kemiska laboratorieorganisationer:

1. Analysresultat ska alltid tekniskt godkännas innan de lämnas ut till beställare – antingen enligt förutbestämda automatvalideringsprotokoll eller genom manuell granskning enligt det lokala laboratoriets rutiner. Automatvalideringsgränser beslutas av medicinskt ansvarig och baseras på medicinskt relevanta gränser i förhållande till normala nivåer och fördelning av historiska patientresultat hämtade från LIS. Gränser väljs och kan justeras över tid så att volymen analyser som manuellt granskas blir hanterbar och leder

Allergy and autoimmunity testing – on a robust automated platform

Phadia™ Laboratory Systems offers LAS* connection of Phadia™ 250 and Phadia™ 1000 instruments to the main LAS suppliers

Regardless of your choice, our fully automated systems increase your operational efficiency in every way.

- 550+ ImmunoCAP™ allergen sIgE tests
- 100+ ImmunoCAP™ allergen component sIgE tests
- 20+ EliA™ autoimmunity tests
- ImmunoCAP™ Tryptase
- ImmunoCAP™ Specific sIgG
- ImmunoCAP™ Specific IgG4



We can connect with
major LAS suppliers*

Find out more at thermofisher.com/phadia

ThermoFisher
SCIENTIFIC

*Consult your local Thermo Fisher Scientific representative for information about availability of specific connections in your market.

© 2020 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. 121619.SY.EU6.EN.v1.2020

- till att analysfel upptäcks och att meningsfulla åtgärder vidtas.
- Resultatrapportering i LIS och vidare överföring till patientdatajournalssystem ska ske genom användning av standardiserad nomenklatur (NPU) i den mån det är möjligt. Det är också önskvärt att analysresultat är kodat enligt Snomed CT (<https://www.snomed.org/snomed-ct/why-snomed-ct>) inkluderande minst provtyp och metodprincip. Ytterligare kodning kan också vara aktuell avseende provtagningskärl, anatomisk lokal, analysstatus och tolkning.
 - Då referensintervall finns tillgängliga, bör dessa åtfölja rapporterade resultat och vara representativa för patienten i fråga t.ex. när det gäller ålder och kön. Referensintervall för andra specificerade grupper av patienter (t.ex. gravida, menstruationsfas, BMI, funktionstest) bör anges i kommentar, provtagningsanvisningar eller på annat sätt som är tillgängligt för beställaren. För analyser där referensintervall saknas är det viktigt att dessa presenteras på särskilt sätt eftersom resultat aldrig kommer att kunna märkas som avvikande.
 - Beslutsgräns/intervall kan i förekommande fall vara mer fördelaktigt att rapportera istället för referensintervall. Om beslutsintervall används ska detta tydliggöras i rapporteringssystemet för beställaren liksom exempelvis i laboratoriets provtagningsanvisningar.
 - För de analyser som regelbundet används för uppföljning av sjukdom eller monitorering av behandling bör reference change value (RCV) beräknas och visas för beställarna i syfte att tydliggöra det rapporterade resultatets osäkerhet och för att värdera om en förändring i analysvärde är statistiskt signifikant eller inte. RCV beräknas med hjälp av laboratoriets uppgifter om analytisk variation (CV_A) samt inom-individuell biologisk variation (CV_I) som t.ex. kan hämtas från www.biologicalvariation.eu

$$RCV \text{ beräknas enligt } RCV (\%) = 2^{1/2} \cdot 1.96 \cdot (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} \text{ (för 95\% konfidensintervall).}$$
För CV_A kan den genomsnittliga analytiska variationen på flera kontrollnivåer användas som mått hämtat från respektive laboratorieorganisations LIS. Laboratoriet bör också tydligt på sin hemsida förklara begreppet RCV.
 - Om LIS och patientdatajournalssystem saknar förmåga att hantera och visualisera RCV inom patientdatajournalens provsvarsmödel ska laboratoriet som ersättning publicera rådgivning ifråga om hur resultat ska tolkas och jämföras över tid med hänsyn till analytisk och biologisk inom-individvariation. Det är då lämpligt att redovisa laboratoriets analytiska variation samt även hänvisa till källa för biologisk variation, se ovan.
 - Reflextestning kan vara ett effektivt sätt att förbättra diagnostiken av vissa tillstånd. Detta kräver dock noggrant övervägande och att tydlig vinst i värden uppnås t.ex. i form av minskat behov av omprovtagning, snabbare väg till diagnos samt ekonomisk besparing. Tydlig information till beställaren bör finnas. Varje laboratorium bör undersöka förutsättningar och etablera rutiner för reflextestning tillsammans med beställare.
 - Varje laboratorium ska sammanställa och för beställarna tillgängliggöra en så kallad larmlista med gränsvärden för de analyser där resultatet är avgörande för att akut medicinsk åtgärd ska hinna vidtas. Sådana resultat ska omgående meddelas till beställaren exempelvis per telefon eller på annat sätt liksom att mottagandet också bekräftas och dokumenteras. Referenser till föreslagna larmgränser för ett antal vanligt förekommande analyser återfinns i den fullständiga rekommendationen (1).
 - Laboratoriet bör ha tydliga rutiner för att enkelt kunna mäta och rapportera svarstider för de analyser som tillhör akutsortimentet och utförs dygnet runt. Svarstid, eller s.k. turnaround tid (TAT), kan definieras på olika sätt varav det vanligaste betyder tiden från när laboratoriet mottar prov till tidpunkten då svarsresultat rapporteras. Det är även viktigt att möjlighet finns att mäta andra tider såsom från provtagning till svarstid liksom från rapporterat till signerat resultat.
 - Laboratoriet bör ha tydliga kvalitetsindikatorer för den postanalytiska fasen. Målvärden som eftersträvas bör anges med tillhörande åtgärdsplan i de fall de ej uppnås. Förslag på kvalitetsindikatorer inkluderar:
 - Turn around time (TAT)
 - andel felaktigt rapporterade resultat där nytt resultatersättande resultat rapporterats
 - andel larmvärden som faktiskt telefonrapporterats i förhållande till totalt antal larmvärden

- tidsfördröjning för telefonrapportering i förhållande till tidpunkt för tekniskt godkännande av analysresultat
11. Laboratoriet ska erbjuda en lista på de analyser som är ackrediterade och denna lista ska förmedlas till leverantörer av LIS och patientdatajournalssystem så att ackrediterade analyser framgår i resultatvyn och i svarsutskriften för beställare.
- Övriga målgrupper (se inledning):**
1. Utformning av resultatvyer i patientdatajournalssystem ska utformas i samråd med specialister inom klinisk kemi och beställare.
 2. Resultatrapportering i LIS och vidare överföring till patientdatajournalssystem ska ske genom användning av standardiserad nomenklatur och kodering (NPU- och Snomed CT-koder) i den mån det är möjligt.
 3. Beslutsgräns/intervall kan i förekommande fall vara mer fördelaktigt att rapportera istället för referensintervall. Om beslutsintervall används ska detta tydliggöras i rapporteringssystemet för beställaren liksom exempelvis i laboratoriets provtagningsanvisningar.
 4. Reference change values (RCV) skall kunna hanteras av LIS och kommuniceras och visualiseras i patientdatajournalssystemets modul för kliniskt kemiska analysresultat och i andra förekommande beslutsstöd. På så vis kan det rapporterade resultatets osäkerhet tydliggöras och beställarna enkelt värdera om en förändring i analysvärde är statistiskt signifikant eller inte.
 5. Digital svarsrapportering ska enkelt kunna visualiseras med olika typer av valbar teknik för att underlätta att viktiga analysfynd och analysmönster presenteras tydligt och inte förbises.



Koralltaggvamp (*Hericium coralloides*). Foto: Henrik Alfthan.

Presentation av resultat och utfall i text och sifferform ska enkelt kunna kompletteras med rika möjligheter att skräddarsy grafiska presentationer såväl parameter för parameter såsom i kombinationer där samvariationer kan tydliggöras. Det ska vara möjligt att välja och hantera s.k. signifikanta siffror/värdesiffror i såväl LIS som patientdatajournalssystem. Resultat bör inte endast jämföras med populationsreferensintervall och tidigare värde (RCV) utan även med en större kohort av patientresultat för gällande parameter och laboratorium.

6. Presentation av resultat i olika grupper och ordning bör vara enhetligt i beställnings- och svarsvy och bör följa den nationella tjänsteplattformen Nationell Patientöversikt/Journalen genom Equalis (www.equalis.se). Samma symboler, färger, markeringar bör användas konsekvent i olika presentationsvyer.



Foto: Henrik Alfthan.

7. Det skall tydligt framgå om en resultatvy är filtrerad eller komplett.
8. Patientdatajournalssystem ska kunna hantera och visa följande uppmärksamhetssymboler med färg och/eller symbol: Resultat utanför referensintervall inklusive för icke-numeriska resultat, resultat där referensintervall saknas, resultat som har en kommentar, resultat utanför terapeutiskt intervall, resultat utanför beslutsgräns, separat markering för larmresultat samt slutligen indikering om ett svar har signerats av beställare.
9. Svarssignering av analysresultat bör inte tillåtas utan att all väsentlig information som krävs för tolkning av resultatet har visats. Detta kan innebära att särskilt utpekade beställarkommentarer, analyskommentarer och andra laboratoriekommentarer och medicinsk information måste visas tillsammans med resultat för att kunna signeras. Alla analyser i beställningen bör samtidigt visas vid signering, dvs även tidigare signerade resultat och obesvarade analysresultat.
10. Preliminärsvar bör kunna rapporteras för särskilt kritiska analyser där medicinsk handläggning omgående måste kunna fortgå i väntan på uppdaterade analysresultat. Exempelvis är det angeläget att kunna preliminärbesvara analysresultat som ligger utanför ordinarie mätområde och därefter lämna ytterligare svar efter vidare laboratorieåtgärder såsom provspädning.
11. Uppgift om analysresultatets ackrediteringsstatus ska diskret finnas tillgängligt i patientdatajournalssystemet.

Ett sammandrag av dessa rekommendationer är tidigare publicerat i Läkartidningen.

Referenser

1. Tjernberg I, Brattsand G, Zelvyté I et al. Rekommendationer för postanalytiska fasen-klinisk kemi ver 3.4 [Internet] Stockholm: Svensk förening för klinisk kemi; 2021 [uppdaterad 2021-07-21, citerad 2021-12-14] Hämtad från: <https://www.kliniskkemi.org/wp-content/uploads/2021/08/Postanalytiska-rekommendationer-SFKK-ver-3.4.pdf>

Blodprøvetagning på børn: kapillærprøver eller venepunktur?

Lis Lene Nielsen, Peter Plomgaard

Afdelingen for Klinisk biokemi, Rigshospitalet, København, Danmark

lis.lene.nielsen@regionh.dk eller peter.plomgaard@regionh.dk



Omstændigheder omkring blodprøvetagning på børn giver anledning til nogle særlige problemstillinger, som ikke gør sig gældende for voksne. Hos voksne er den primære prøvetagningsform venepunktur fra albuebøjningen, hvilket også er en mulighed hos børn i alle aldre (Figur 1). Dog oplever vi ofte, at der anvendes kapillærprøvetagning som et alternativ til venepunkturen. På Afdelingen for klinisk biokemi, Rigshospitalet, København, har der i mange år været den holdning, at de to prøvetagningsformer kvalitetsmæssigt var ligeværdige, hvorfor barn/forældre kunne være med i beslutningen om, hvordan blodprøven skulle udtages. Statistisk så vi dog, at der var langt flere prøver taget kapillært, som af en eller anden årsag aldrig blev besvaret med et resultat og i forbindelse med revision af blodprøvetagningsproceduren på børn blev prøvetagningsformen genovervejet.

Udtagning af blodprøver på børn skal foregå så skånsomt som muligt, med mindst mulige smerter og et så minimalt psykologisk stress som muligt. For at opnå dette er erfarent personale, der har tid til at skabe de bedste rammer om proceduren, en nødvendighed. Om prøvetagningen skal være ved venepunktur eller kapillærprøvetagning betinges af flere faktorer. Visse forhold vil diktere, at prøvetagningen skal være som venepunktur. Dette gælder eksempelvis til nogle koagulationsanalyser, analyser der kræver en større mængde blod, eller analyser hvor kontaminering af blodet skal undgås,

eksempelvis bloddyrkninger til Afdeling for Klinisk Mikrobiologi afdeling.

Er der ikke tekniske krav, som afgør om prøvetagningen skal udføres som venepunktur, har det ofte været barnet/forældrene, som har besluttet om prøvetagningen skal være som venepunktur eller som kapillærprøvetagning. Er barnet skeptisk eller ængstelig ved at skulle have taget blodprøve bliver kapillærprøven typisk i tale sat som "et lille prik" i fingeren af både bioanalytikere og sygeplejersker på



Figur 1. Udtagning af blodprøve ved venepunktur i børne blodprøvetagningsambulatoriet afsnit 5002 på Rigshospitalet, Blegdamsvej, København.

afdelingerne. "Et lille prik" i fingeren virker umiddelbart mindre voldsomt og faretruende for barnet end at skulle have stukket en nål ind i en blodåre i albuebøjningen.

WHO guideline på området (1) anbefaler venepunktur selv ned til nyfødte. Dette er primært baseret på et randomiseret, dobbeltblindet og placebo-kontrolleret Japansk studie (2), hvor kapillærprøvetagning i hælen sammenlignes med venepunktur i kombination med sukkervand eller placebo til smertelindring. Børnenes ansigtsudtryk blev video optaget og smerten blev efterfølgende vurderet "blindet" af en enkelt investigator ved hjælp af "neonatal facial coding system" (NFCS). Resultatet viste, at sukkervand reducerer smerteoplevelsen ved både kapillærprøvetagning og venepunktur, men venepunktur var mindst smertefuldt. Overraskende var det, at venepunktur uden anvendelse af sukkervand, endda var mindre smertefuldt end kapillærprøve med anvendelse af sukkervand. Studiet konkluderer at venepunktur er den anbefalede prøvetagningsmetode hos nyfødte. Studiet indgår også i en senere Cochrane meta-analyse, som når samme konklusion, at venepunktur er mindre smertefuldt end kapillærprøvetagning hos nyfødte (3).

Ved venepunktur er der ydermere mulighed for anvendelse af lokalbedøvende creme/gel, som ikke kan anvendes ved kapillærprøvetagning. Videncenter for Børnesmerter på Rigshospitalet i København har udarbejdet "4 obligatoriske" trin, der skal overvejes i forbindelse med stik-procedurer hos børn og unge. Disse er baseret på: "National vejledning i analgesi og sedation til akutte procedurer hos børn", hvor stik-procedurer er inkluderet (4). Det første trin er anvendelse af lokalbedøvende creme/gel og til børn mindre end 1 år anvendes som andet trin yderligere også sukkervand eller amning under stik-proceduren. Tredje trin er en god positionering og fjerde trin er distraktion det vil sige aflede barnet i forbindelse med stik-proceduren (5). Videnscenter for børnesmeters holdning er, at der som udgangspunkt kun stikkes i bedøvet hud, hvilket komplicerer planlægningen af blodprøvetagning, da den lokalbedøvende creme/gel afhængig af produkt skal påføres ½ til en 1 time før prøvetagningen. Herved kræves det, at blodprøvetagningen er koordineret med sygeplejerskerne på børneafdelingen eller med forældrene, når barnet kommer til blodprøvetagning ambulant. Øvrige forhold vedrørende prøvetagningen i overvejelsen

mellem venepunktur og kapillærprøvetagning er anvendelsen af åbent versus lukket system. Kapillærprøvetagning kan kun foregå som et åbent system. Det lukkede blodprøvetagningssystem foretrækkes da kontaminering af det udtagne materiale mindskes og der er en mindsket risiko for at der kan overføres smitsomme sygdomme til prøvetager. Derudover kræver kapillærprøvetagning at prøvetagningsrørene først mærkes efter prøvetagningsrørene er fyldte, hvilket øger risikoen for, at prøverne mærkes med en forkert patient id.

I forsøget på at vende den kultur, der er på Rigshospitalet omkring kapillærprøvetagning versus venøs prøvetagning afholdte vi i afdelingen undervisning for de medarbejdere, der deltager i prøvetagningen på børn. I undervisningen indgik dokumentationen for den kvalitetsmæssige forskel, der er på prøver taget kapillært og venøst. Desuden havde vi deltagelse af en sygeplejerske fra Videncenter for Børnesmerter, som gennemgik "de 4 obligatoriske" og ikke mindst fortalte om vigtigheden af ikke at tage prøver på børn, der ikke er smertedækket inden prøvetagningen. Vi som bioanalytikere har derfor en opgave i at få vendt "det lille stik" uden smertedækning til en venøs prøvetagning, hvor barnet er smertedækket.

I forbindelse med en prøvetagning forventer vi som udgangspunkt, at det er en venepunktur, der tages. Bliver prøven taget kapillært skal dette noteres og vi monitorer månedligt den procentvise andel af koagulerede og hæmolyserede prøver taget på børns dels som kapillært og dels som venøst. I 2021 har vi observeret at andelen af hæmoglobin analyser, der havde fået svaret "Koaguleret" var 3,5 %, hvis prøven blev taget som kapillærprøve på et barn, men 1,4 % hvis prøven blev taget ved venepunktur. For venepunktur på voksne var andelen af koagulerede hæmoglobin analyser 0,2 %, (figur 2a). For hæmolyse har vi observeret ved måling af kalium, at 18 % af prøverne får svaret "Hæmolyse" når prøven blev taget kapillært, hvorimod andelen hos børn hvor prøven blev taget som venepunktur, var 6 %. Til sammenligning var andelen af hæmolyserede kalium analyser hos voksne 1,2 % (figur 2b). Der opnås således en betydelig bedre kvalitet af prøvematerialet når prøven udtages som venepunktur sammenlignet med kapillærprøvetagning og risikoen for at prøven skal tages om, med nyt stik til følge mindskes. Der observeres ydermere en øget andel af koagulerede og hæmolyserede prøver når venepunktur sammen-

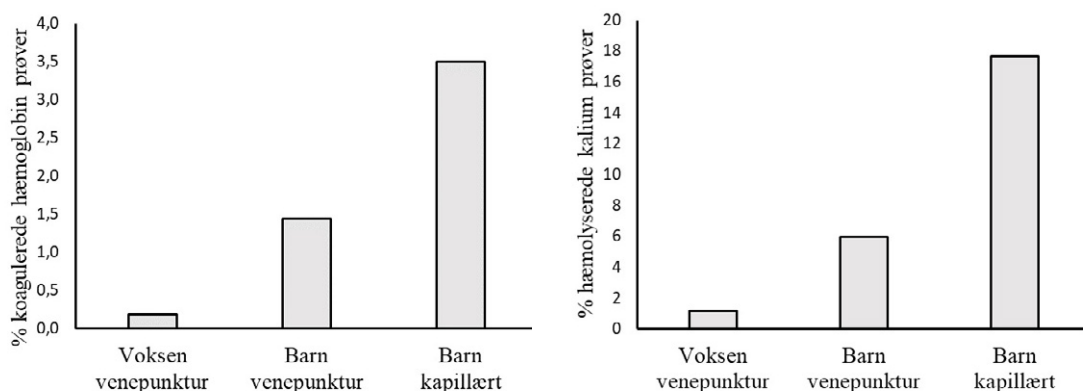
lignes mellem barn og voksen. Dette understreger at udtagning af blodprøver på børn er vanskelig og der er en øget risiko for kvaliteten af det udtagne materiale er nedsat.

Konklusion

I overvejelsen mellem venepunktur og kapillærprøvetagning hos børn må hensynet til barnets smerteoplevelse veje tungt. Venepunktur er den blodprøvetagningsform der er mindst smertefuld for barnet. I modsætning til kapillærprøvetagning kan der ved venepunktur ydermere anvendes lokalbedøvende creme/gel. Da lokalbedøvende creme/gel skal have tid til at virke og der dermed sættes et tidsvindue for hvornår prøven kan tages, kræver anvendelsen af venepunktur et større krav til planlægning af prøvetagning mellem børneafdelinger/forældre og Afdeling for Klinisk Biokemi. Ændring af prøvetagningsprocedure hos børn er derfor et tværfagligt anliggende ikke kun involverende Afdeling for Klinisk Biokemi, men også børneafdelinger, børneambulatorier og forældre.

Referencer

1. "WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy", 2010: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/268790/WHO-guidelines-on-drawing-blood-best-practices-in-phlebotomy-Eng.pdf
2. Ogawa S, Ogihara T, Fujiwara E, et al. Venepuncture is preferable to heel lance for blood sampling in term neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005 Sep;90(5):F432-6.
3. Shah VS, Ohlsson A. Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2011;2011(10):CD001452.
4. National vejledning i analgesi og sedation til akutte procedurer hos børn: <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/videnscenter-for-boernesmerter/til-fagfolk/Sider/national-vejledning-i-analgesi-og-sedation-til-akutte-procedurer-hos-boern.aspx>
5. Videnscenter for Børnesmerter Rigshospitalets 4 obligatoriske: <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/videnscenter-for-boernesmerter/til-fagfolk/Sider/de-fire-obligatoriske.aspx>



Figur 2. Opgørelse af koagulerede og hæmolyserede prøver på Rigshospitalet, Blegdamsvej, København i 2021 fordelt på prøvetagningstype. 2a) Procent prøver til hæmoglobin måling der er besvaret "Koaguleret". 2b) Procent prøver til kalium måling der er besvaret med "Hæmolyse". (Kalium blev analyseret på Cobas 8000, Roche. Ved et H-indeks > 40 mg/dL besvares prøven med "Hæmolyse").

Non omnia possumus omnes

Om beslutsvärdet i mätningar

Anders Kallner¹, Emma Strage² Ola Hammarsten³, Damiano Ognissanti⁴, Elvar Theodorsson⁵

¹ Klinisk kemi, Karolinska universitetssjukhuset, MMK, KI, Stockholm, Sverige

² Klinisk kemiska laboratoriet, Universitetsdjursjukhuset och Institutionen för kliniska vetenskaper, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala

³ Avdelningen för Laboratoriemedicin Göteborgs Universitet, Klinisk Kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

⁴ Institutionen för Matematiska vetenskaper, Chalmers tekniska högskola och Göteborgs universitet. Göteborg

⁵ Klinisk kemi, Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper, Linköpings universitet, Linköping

anders.kallner@ki.se



Bakgrund

Nyligen aktualiserade Helle Borgström Hager i en ledare i KBN (1) den gamla men viktiga frågan om laboratorier överutnyttjas. Vad som menas med "överutnyttja" är inte helt klart, det förutsätter att man definierat vad som är optimalt. Det kan både beröra laboratoriernas design och dimensionering men också beställaren och den situation som beställaren befann sig i när beställningen gjordes. "...det är lätt att vara efterklok.." Kan man närma sig ett rationellt ställningstagande med utgångspunkt i hur olika undersökningar presterar? Vi försöker besvara den frågan genom att gå igenom hur mätningars prestanda kan beskrivas.

En undersökning måste uppfylla vissa krav, i första hand kunna skilja mellan att en viss situation föreligger eller inte. Man skulle kunna hävda att allt levande ställs inför ett behov att kunna undersöka sin omgivning och välja mellan olika alternativ. Mycelet väljer vilka träd det skall gynna, insekten vilket blad den skall fästa sina ägg på och hunden vilken stolpe som passar för att märka sitt revir. Basala val är sannolikt förutbestämda och kodade i generna. De enkla alternativen är binära dvs. "ja eller nej". Det mänskliga valet är mer sofistikerat och baserat på upplevda erfarenheter kan vi kvantifiera risken att göra fel.

Ett sätt att systematisera erfarenheten är att uttrycka den i en storhet som går att mäta (Lord Kelvin: "When you can measure what you are speaking about, and express it in numbers, you know something about it...") och att sammanfatta hur ofta ett visst mätvärde inträffar under en viss tidsrymd, i en viss situation eller i en viss population. Representerar man antalet förekomster med staplar och arrangerar dem på en tallinje får man ett histogram dvs. en bild av hur ofta vissa värden av storheten förekommer (sannolikheten). Om storhetens värden är slumpvis fördelade närmar sig histogrammet den klockformade bild som vi förknippar med Gaussfördelningen eller normalfördelningen. Även om storheten är en biomarkör, dvs. en storhet som är relaterad till ett biologiskt tillstånd, är det inte en naturlag att värdena skall följa en "normal" fördelning eller att de skall vara fördelade på något specifikt sätt.

Histogrammet beskriver sannolikheten för förekomsten av ett visst värde i populationen.

Men gäller det omvända dvs. att ett visst värde anger sannolikheten för ett visst tillstånd?

Mätning av koncentrationen av biomarkörer görs med baktanken att värden inom ett intervall representerar ett visst medicinskt tillstånd dvs. stöder eller förkastar en diagnos. Ofta ligger någon form av sannolikhetsresonemang bakom tolkningen av resultat men det är inte okomplicerat att förutse nyttan av en undersökning och därför om den skall genomföras eller ej. Resonemang kring sannolikhet och tolkning av svar är inte intuitiva (2).

I denna framställning uppmärksammar vi inte mätproceduren utan fokuserar på testens diagnostiska prestanda. Mätprocedurens karaktäristika t.ex. riktighet och precision samt analytiska sensitivitet och specificitet har betydelse för ett tests praktiska användbarhet men påverkar inte diskussionen om testets diagnostiska prestanda.

Referensintervall och enheter

Länge talade man om "normalvärden" till dess Ralph Gräsbeck och Nils-Erik Saris (3) fick internationellt

gehör för att begreppet "normal" är alldeles för oprecist. Istället introducerades begreppet referensvärde som sedan utvecklades av Helge Erik Solberg inom ramen för IFCC med de fem publikationerna under samlingsrubriken "Theory of Reference Values": en serie publikationer (4) som ännu har relevans. Referensvärden kräver – och tillåter – att referenspopulationen definieras noga. Det innebär att inte bara friska kan utgöra referensgruppen utan även individer med viss diagnos, lika väl som definierade ålders- eller etniska grupper. Referensgruppen kan definieras godtyckligt och ju snävare gruppen definieras och ju fler individer den omfattar desto närmare en normal fördelning av resultaten kan man förvänta sig.

Mätvärden saknar betydelse och innebörd om de inte kan jämföras med något känt och mätetalen måste relateras till något väldefinierat, säkert och stabilt för att kunna jämföras mellan användare. Det bästa vi har är SI-enheterna som numera (efter 2019) kan återföras på "naturliga egenskaper" (se exempel https://en.wikipedia.org/wiki/SI_base_unit) och som definitionsvis saknar osäkerhet. Mätetalet beskriver hur många enheter ett storhetsvärde motsvarar.



Skogslönnens sköra bladknoppar på våren. Foto: Henrik Alfthan.

Referensintervall och beslutsgräns

I många sammanhang uppfattas referensintervallets 2,5 resp 97,5 percentiler som beslutsgränser och värden utanför referensgränserna som patologiska. Men det vore ett missförstånd att göra detta till en allmän regel; referensintervall *beräknar* man medan man *bestämmer* beslutsgränser, de senare vanligen efter en omfattande utredning och konsensusdebatt. Referensintervallets gränser är därför behäftade med en osäkerhet som kan återföras både på populationens sammansättning och mätosäkerhet. Beslutsgränsen saknar osäkerhet och dess värde är baserat på erfarenhet och riskbedömning.

Diskussionen om var beslutsgränsen skall ligga är nära förknippad med den om analytiska mål (5, 6) och biologisk variation. Med de definitioner och antagande som gjorts i samband med referensintervall är det ganska klart hur mätresultat skall tolkas. Att bedöma utfallet i en referenspopulation är emellertid inte detsamma som i ett skarpt läge dvs. inför en patient.

Validitet av referensintervall

Jämförelser kräver att objekten är jämförbara, tänk äpplen och päron! I vår värld betyder det att patienten skall vara jämförbar med referenspopulationen, dvs. testresultaten skall överensstämma med de man finner i en referenspopulation av icke-sjuka. Men kanske tillhör patienten en grupp – i övrigt friska – som kännetecknas av att vissa värden avviker från referenspopulationen. Ålder, kön, etnicitet, diet, kronisk sjukdom kan vara några exempel. Skall en sängbunden äldre ha en biokemi som en vältränad ungdom?

Det är dyrbart och omständligt att etablera referensintervall. Ackrediteringsstandarden 15189 och EU-direktivet kräver att tillverkaren av reagenssatser etablerar referensintervall men att det är det lokala laboratoriets ansvar att verifiera och eventuellt anpassa det till lokala förhållanden. Litteraturen befattar sig vanligen med olika urvalskriterier och försök att "normalisera" referenspopulationens mätvärden, vanligen genom logaritmering eller Box-Cox transformering. Andra ansatser finns beskrivna men många väljer en icke-parametrisk modell med 120 referensindivider i överensstämmelse med IFCC rekommendationer (4). För att publicerade referensintervall skall vara av generellt intresse fordras "överförbarhet" av både referenspopulationens definition och mätproceduren.

Referensintervallets storlek bestäms av mellan-individvariationen, U_G . Osäkerheten i upprepade mätningar av samma markör från samma individ sammanfattas i inom-individvariationen, U_I , med tillägg av mätosäkerheten, U_A . När inom-individvariationen är liten i förhållande till mellan-individvariationen säger man att individualiteten är hög (7). Motsatsen att individualiteten är låg innebär att inom-individ variationen närmar sig mellan-individvariationen dvs. referensintervallet. Förhållandet uttrycks som individualitets index $IxI =$

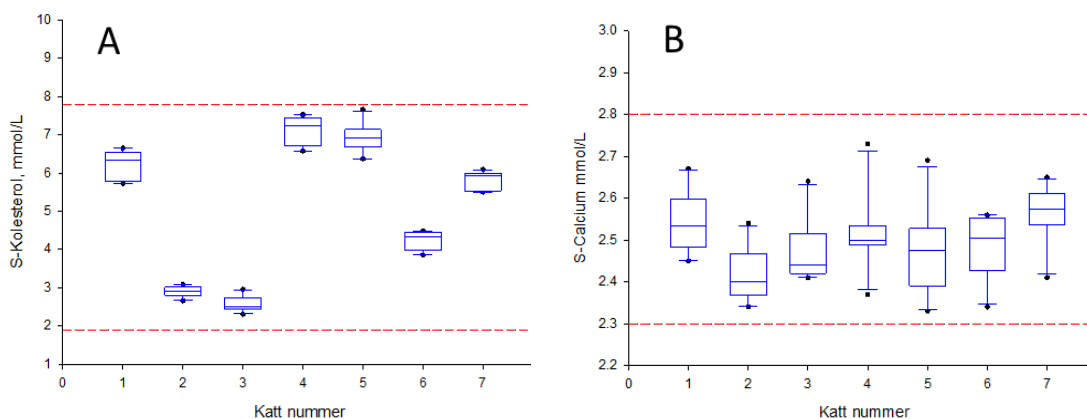
$$\frac{\sqrt{U_I^2 + U_A^2}}{U_G}$$

Låga IxI värden (riktvärde $<0,6$) tolkas som att populationsbaserade referensintervall inte är tillfredsställande utan man bör jämföra individuella variationer över tid. För IxI värden $\geq 1,4$ gäller referensintervall baserade på populationsstudier. Exemplet i figur 1 avser S-Kolesterol och S-Calcium hos katt (8), inom humanmedicin är P-Kreatinin välkänt med ett IxI av 0.3 och P-Järn 1,4 (9). The European Biological Variation Study (EuBIVAS): publicerade nyligen (10) en tabell över analytisk och biologisk variation för 80 vanliga measurander. För 73 % var $IxI \leq 0,6$, 24 % var IxI 0,6-1,4 och endast 1 % var $IxI > 1,4$. Den låga frekvensen av undersökningar där populationsreferensintervall vore att föredra har länge påtalats av Fraser men aktualiserar också värdet av referensintervall och all den möda som läggs på att definiera dem. Någon referens behövs och sannolikt är en kombination av "vanliga värden" exempelvis 95-percentilen av alla värden valda i ett laboratorieinformationssystem (LIS) lika bra som något annat (11).

Genom att "partitionera" referenspopulationen (12) med hänsyn till variabler som kännetecknar vissa patientgrupper, minskas inom-gruppvariationen och därmed ökar IxI ; referensintervallet blir mer representativt. Priset är att användaren måste ha tillgång till en "partitioneringsnyckel" som beskriver partitionerna. Informationen, om den vore tillgänglig, blir omfattande och måste göras tillgänglig i LIS.

Biologisk variation

Att det föreligger en biokemisk variation mellan individer (interindividual variation, ofta betecknad U_G) är kanske överraskande; kroppen är ju en finstämd funktion som inte borde kunna tillåta nämnvärda avvikelser i grundkonstruktionen. Eugen Harris,



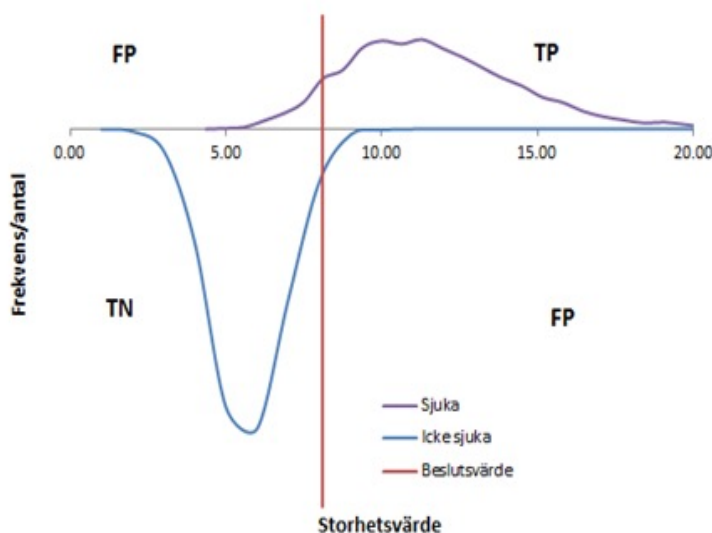
Figur 1. Variation av S-Kolesterol (A, $IxI=0.2$; $uA=3.1$ %) och S-Calcium (B, $IxI=2.0$; $uA=2.8$ %) bland sju friska katter. Proverna samlades en gång i veckan under fem veckor. (8). Begränsningslinjerna markerar laboratoriets referensintervall.

Callum Fraser och Per Hyltoft-Petersen var de första som på allvar började diskutera och kvantifiera inom- och mellanindivid variationer och Carmen Ricos med kollegor sammanställde litteraturen och presenterade en tabell över biologisk variation vid Stockholmsmötet 1999 (13). Den biologiska variationen är svår att bestämma men Ricos tabell har accepterats som normgivande om än med viss tvekan. Biologisk variation har på nytt blivit föremål för revision och Sverre Sandberg och Aasne Aarsand inom EFLM (10, 14) publicerar fortlöpande nya data på EFLM hemsida (<https://biologicalvariation.eu/>). I huvudsak sammanställer och bedömer gruppen

litteraturen. Det kan vara svårt att beräkna, bedöma och därmed använda biologisk variation i kliniken.

Fyrfältstabellen – beslutsgränser

En undersökning kan bara vara vägledande om de tillstånd som man önskar karaktärisera ger olika utfall i undersökningen. fP-Glukos används som indikator för kolhydratmetabolism, där höga värden förknippas med diabetes. Om exempelvis en individ har fP-Glukos koncentrationen 5,0 mmol/L betraktas vederbörande som icke diabetiker till skillnad mot om koncentrationen är 8 mmol/L. Förhållandena blir annorlunda om man betraktar en grupp individer



Figur 2. Tänkbar fördelning av mätvärden av sjuka (övre fördelningen) och icke-sjuka i en patientgrupp. Det kritiska intervallet är där fördelningarna överlappar varandra.

cobas® pro integrated solutions

Simplicity meets Excellence



**Automated
maintenance**



**Predictive
loading list**

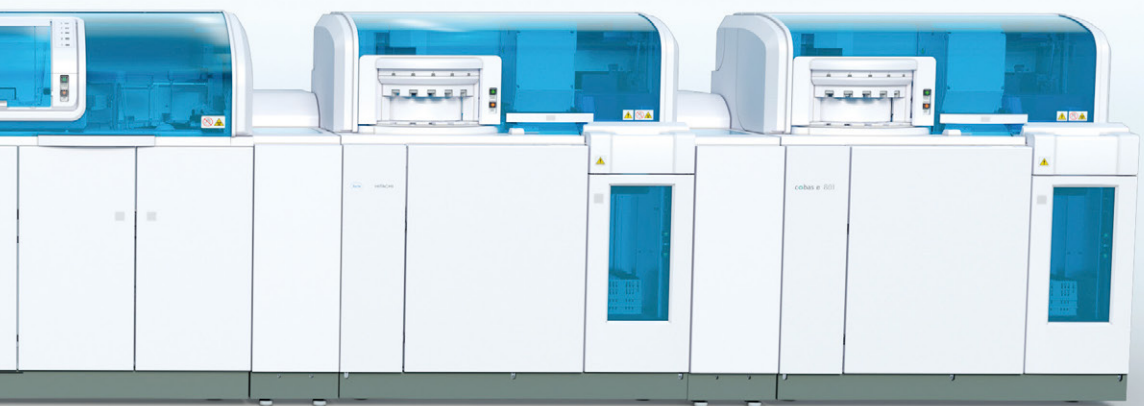


**cobas®
SonicWash**

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

www. Roche.dk/diagnostics

MC-DK-00084



**Loading
on the fly**



**cobas®
AutoCal**



**cobas®
mobile solution**

som omfattar både diabetiker och icke diabetiker och mäter fP-Glukos. Man kommer sannolikt att finna att vissa låga värden alltid är förknippade med icke diabetes och höga med diabetes medan de flesta värden däremellan kan vara förknippade med antingen det ena eller det andra tillståndet. fP-Glukos för diabetiker och icke-diabetiker överlappar varandra (Figur 2).

Ett tests diagnostiska förmåga kan bara bedömas i relation till en oberoende bedömning av tillståndet, i regel någon form av "endpoint". Ofta jämförs testet med en referensmetod (gold standard) eller sjukdomsförloppet. För att beräkna ett nytt tests förmåga att exempelvis korrekt diagnosticera diabetes kan man använda utfallet av HbA1c på samma individer som referensmetod.

Låt oss diskutera ett ensidigt utfall t.ex. att höga värden är förknippade med sjukdom. Låt oss också diskutera en storhet i taget och att beslutet är binärt, fria eller fälla, antingen frisk med ett "negativt" resultat eller sjuk med ett "positivt" resultat. Man kan ha rätt eller fel i relation till referensmetoden dvs. fyra situationer kan uppstå (15): sant positiv (TP), falskt positiv (FP), sant negativ (TN) och falskt negativ (FN).

	Neg	Pos	
Sjuka	FN	TP	TP/(TP+FN) Sn
Icke-sjuka	TN	FP	TN/(TN+FP) Sp
	TN/(TN+FN) NPV	TP/(TP+FP) PPV	

Figur 3. Fyrfältstabell. Den vertikala linjen representerar beslutsgränsen och den horisontella linjen avskiljer friska och sjuka med en annan metod. Förkortningar förklaras i texten.

Utfallen kan sammanfattas i en "fyrfältstabell" (Figur 3). I den övre raden anger man antalet sjuka i den studerade populationen som bedömts negativa (FN, första kolumnen) respektive positiva (TP andra kolumnen). I den undre raden anger man motsvarande för de friska, TN resp FP. I vårt exempel är mätvärden över ett visst värde "positiva". Detta värde är "beslutsgränsen", symboliserad av den vertikala linjen i figurerna 2 och 3.

Frekvensen (andelen) av TN bland de friska kallas specificitet (Sp) $TN/(TN+FP)$. Om beslutsgränsen sammanfaller med den övre referensintervallsgre-nsen och referenspopulationen består av friska indivi-der, kommer specificiteten därför att definitionsvis vara 0,975.

Frekvensen TP bland de sjuka $TP/(TP+FN)$ utgör sensitiviteten (Sn). Den kan man bara komma åt experimenterat. I en referenspopulation, som definierats som friska (icke sjuka) individer, finns inga sjuka och man kan då inte tala om sensitivitet. I regel vet vi inte så mycket om de sjuka individerna i en patientkohort men i den förekommer både sanna och falska svar.

På samma sätt kan man beräkna frekvensen falska svar men dessa är inte av samma intresse som Sn och Sp eftersom noll-hypotesen är att värdet är under beslutsgränsen (värdet är negativt, individen är inte sjuk) och diagnosen ställs i relation till sannolikheten för att utfallet är positivt.

Om markören avses användas för att diagnostisera två olika tillstånd t ex hyper- och hypo glykemi med fS-Glukos, duger inte den enkla modellen.

När beslutsgränsen ändras påverkas både Sn och Sp. Höjer vi gränsen kommer Sn att minska; vi får färre TP. Genom att det blir fler TN kommer Sp att öka. Sänker vi gränsvärdet kommer Sn att öka och Sp att minska. Man kan inte öka eller minska båda storheterna samtidigt; ökar den ena, minskar den andra. Man kan därför välja hur ett test skall pre-steras. Är det angeläget att finna alla potentiellt sjuka t.ex. för att finna ev. smittobärare av Covid 19 i en screeningundersökning, sänker man beslutsgränsen. Om den tänkta behandlingen medför eller riskerar svåra biverkningar och komplikationer kan det vara befogat att höja beslutsgränsen för att undvika FP.

För att få en sann uppfattning av ett tests prestanda i en verklig situation bör man begränsa inkluderade värden till ett intervall där mätvärdena kan ha betydelse för utfallet. Ta t ex S-Natrium med ett referens-intervall av 137-142 mmol/L. Om beslutsgränsen för "dehydrering" är satt till 144 mmol/L bör man sannolikt begränsa observationer till mätvärden mellan 139 och 147, alla andra värden är antingen helt säkert "inte dehydrering" eller lika säkert "dehydrering". Inkluderar man dem i beräkningarna gör man en överskattning av prestanda genom att inkludera mätresultat där falska svar inte kan föreligga. En beskrivning av undersökningars prestanda måste därför innehålla information om det mätområde som avses.

Även om Sn formellt beräknas från enbart sjuka och Sp från enbart friska skall storheterna beräknas från ett gemensamt patientmaterial av sjuka och friska.

Det är en fördel att välja ett standardiserat utse-ende på fyrfältstabellen som i figur 3 Med sjuka i övre raden och positiva utfall i den högra kolumnen

kommer sanna värden att placeras längs den positiva diagonalen vilken överensstämmer med hur vi brukar illustrera jämförelser i ett Kartesiskt koordinations-system. Höga värden av den oberoende variabeln motsvaras av höga värden av den beroende variabeln (den första kvadranten) medan den fjärde kvadranten innehåller höga värden av den oberoende variabeln och låga av den beroende (Figur 2 och 3). Falska värden placeras längs den negativa diagonalen, genom den andra och fjärde kvadranten.

Att beskriva ett tests prestanda

Bayes' teorem innebär att beräkna sannolikheten för en händelse före och efter att ett test för händelsen utförts. Testen kan vara vad som helst som kan skilja mellan positivt och negativ dvs. att händelsen inträffar och att den inte gör det. Ett udda exempel vore att leta efter vatten med en slagruta, ett mer näraliggande fP-Glukos hos en medvetlös. Man talar om "post test probability" och "pre-test probability" och kvoten mellan dem som "Likelihood ratio" LR. Man kan beskriva en positiv och en negativ "likelihood ratio" LR(+) respektive LR(−). Kvoten kallas också Bayes' faktor.

Likelihood ratio beräknas som

$$LR(+) = \frac{\text{post-test probability (+)}}{\text{pre-test probability (+)}} \\ = \frac{\text{true positive rate}}{\text{false positive rate}} = \frac{S_n}{1-S_p} \quad LR(-) = \frac{1-S_n}{S_p}$$

LR(+) kan uppfattas som ett mått på hur mätvärdena för en sjuk (positiv) och icke sjuk (negativ) population överlappar varandra (Figur 2).

Det finns andra prestationsmått t.ex. Index of Clinical Utility (CUI), som lanserats av Åsberg och medarbetare (16). Detta index avser kvantifiera nyttan av en viss undersökning i relation till en idealisk undersökning, sedan båda korregerats för utfallet om ingen undersökning utförts.

Sannolikhet och odds

Sannolikhet uppfattas som antalet händelser av visst slag bland alla tänkbara händelser. Exempelvis antalet sjuka i hela befolkningen eller antalet "klave" (tails) när man singlar slant ett antal gånger. Det finns ett annat sannolikhetsbegrepp, "odds". Odds uttrycker kvoten mellan händelsen och "icke-händelsen" dvs. "återstoden" upp till 100 %.



Klibbticka (*Fomitopsis pinicola*). Foto: Henrik Alfthan.

Antag att man bedömer sannolikheten för åska som 80 % givet den meteorologiska situationen. Det innebär att i 80 fall av 100 kommer vi att få åska under motsvarande förhållanden. Men det kan också uttryckas som kvoten mellan att det blir åska och att det inte blir åska dvs. i 80 fall blir det åska men i 20 fall blir det inte åska, kvoten 80/20 kallas odds. Det är 4 gånger vanligare att det åskar än att det inte åskar, vilket innebär att det kommer att åska med 80 % sannolikhet. Odds kan beskrivas med ordet "mot", för åska: 80 för mot 20 emot; sannolikhet med "av" dvs. 80 av 100 möjliga.

Skillnaden mellan sannolikhet och odds framgår av dessa formler:

Sannolikhet (P) = (pos obs)/(alla obs); om sannolikheten för händelsen betecknas med Y är $P=Y/(alla)$ medan

Odds (O) = (pos obs)/(neg obs) dvs. $O = Y/(1-Y)$

Därför gäller $P = \frac{O}{1+O}$ dvs. $O = \frac{P}{1-P}$

Numeriskt är alltid $O > P$ (Figur 4).

Sannolikheten, P, kan anta värden mellan 0 och 1 ($0 \leq P \leq 1$), odds (O) kan anta alla värden ≥ 0 .

Som framgår av formlerna och figur 4 närmar sig de numeriska värdena varandra när odds är mindre än omkring 0,4 och sannolikheten 0,3 eller 30 %. De olika tolkningarna består och det är viktigt att ange vilket mått som avses.

För att ytterligare belysa vikten av att hålla isär

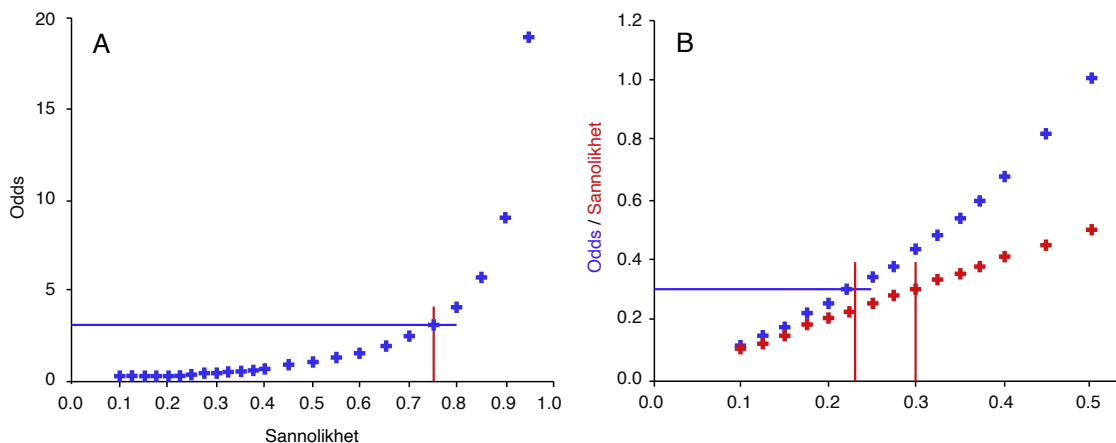
odds och sannolikhet kan ett exempel vara på sin plats. Sn kan förstås som "frekvensen sant positiva" och Sp detsamma som "1- (den sant negativa frekvensen)" dvs. "frekvensen falskt positiva" eller "de positiva som inte är sanna". Likelihood ratio uttrycker därför oddsen att för sjukdom efter testen. Det innebär att om $LR(+)$ är 3, är oddsen för händelsen (t ex sjukdom) tre gånger större efter ett positivt test än före testet. Om oddsen varit 1 för att individen är sjuk före testet blir oddsen efter ett positivt test 3. För att uttrycka detta i sannolikheter räknar vi om oddsen 1 (ett) till sannolikheten = 0,5 och efter ett positivt test är sannolikheten 0,75 ($O=3$). Kvoten mellan sannolikheten (P) efter och före ett positivt test blir 1,5. (Figur 4, A dvs. tre (3) ggr större)

$LR(-)$ beräknas som $(1-Sn)/Sp$; ju lägre $LR(-)$ är desto större är sannolikheten för att testet "friar från" händelsen.

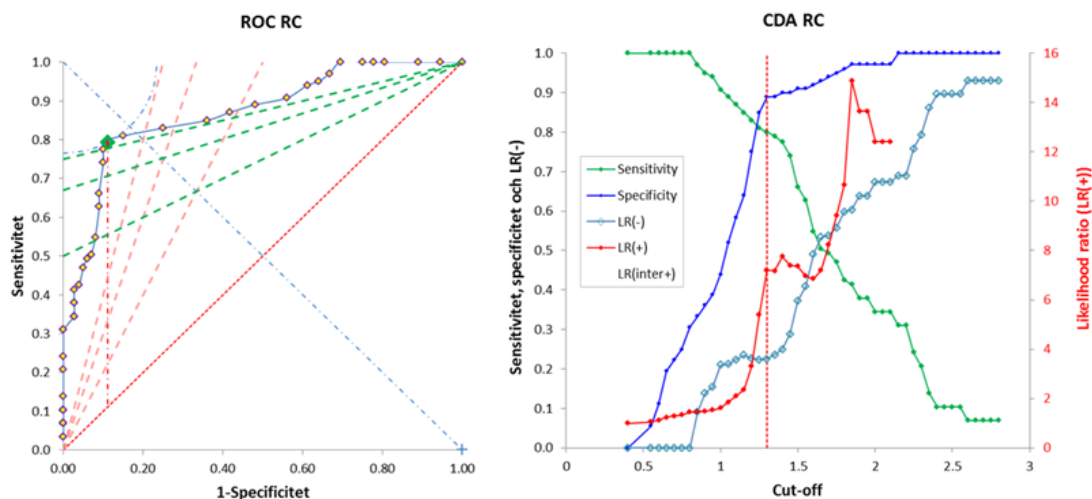
Ofta anges ett $LR(+)$ = 3 och $LR(-)$ = 0,3 som det lägsta respektive högsta acceptabla värdena för ett användbart test (se nästa avsnitt, ROC).

ROC-kurvan

Om undersökningen är binär dvs. "fria eller fälla" med ett givet beslutsvärde, räcker Sn och Sp för att beskriva prestanda. De ger också $LR(+)$ och $LR(-)$. Har man istället en undersökning där beslutsgränsen kan ändras t ex från låga till höga värden (Figur 2) illustrerar man relationen mellan Sn och (1-Sp) i



Figur 4. Sambandet mellan sannolikhet (röd) och odds (blå). Notera att siffervärdena för odds går mot dem för sannolikhet vid låga värden. Innebörden består, som beskrivs i texten t.ex. sannolikheten 0,3 innebär 3 av 10 (30 %) och odds 0,43 ($0,3/(1-0,3)$) medan odds 0,3 motsvarar 2,3 mot 10 eller 23 % ($0,3/(1+0,3)$).



Figur 5. ROC- och CDA diagram. De röda hjälplinjerna motsvarar $LR(+)=1, 2, 3$ och 4 , de gröna $LR(-) 0,5, 0,4$ och $0,3$ nerifrån räknat. Endast fem punkter på ROC-kurvan når upp över $LR(+)=3$ och samtidigt $LR(-)$ under $0,3$ i den deltaformade fyrhörningen. Den vertikala streckade linjen i ROC grafen motsvarar Youden-index (vid beslutsvärdet) och den markerade kvartscirkeln K-index. I CDA diagrammet visas de olika storheternas förhållande till koncentrationen. Den vertikala linjen motsvarar beslutsvärdet i ROC-diagrammet.

ett diagram; "true positive rate" som en funktion av "false positive rate". Sn och Sp varierar oberoende av varandra men alltid så att om den ena ökar minskar den andra och vice versa. Vanligen specificerar man inte funktionen. I stället räknar man ut Sn och $1-Sp$ för så många värden på beslutsgränsen som möjligt och prickar in värdena i ett diagram med Sn längs Y-axeln och $(1-Sp)$ längs X-axeln. Detta är ROC-kurvan (förkortningen står för Receiver Operation Characteristics (17)), som idealiskt utgör en bågformad linje som "står" på den positiva diagonalen.

Eftersom Sn och $(1-Sp)$ bara kan anta värden mellan 0 och 1 kommer "ROC-ytan" att begränsas till en kvadrat med sidan 1 eller 100%. Diagonalen representerar en linje $Sn=(1-Sp)$ och alla punkter på linjen utgör kvoten

$$\frac{Sn}{1-Sp} = LR(+) = \frac{1-Sn}{Sp} = LR(-) = 1$$

Tolkingen är att ett test vars Sn och $(1-Sp)$ ligger på linjen dvs. $LR(+)=LR(-)=1$, inte leder till någon vinst genom testet, och att värden över linjen ökar värdet av både negativa och positiva tester dvs. att maximal prestanda placerar kvoten uppe i vänstra hörnet av ROC-ytan, koordinaterna 0/1. Den punkten kan också tolkas som att värden bland sjuka och friska antingen fullständigt eller inte alls överlappar varandra.

Vi kan lägga in linjer i diagrammet för intressanta värden på $Sn/(1-Sn) = LR(+)$. De kommer att solfjadersformat breda ut sig från origo, koordinaterna 0/0. På samma sätt kan linjer motsvarande $LR(-)$ ritas in. De kommer att breda ut sig solfjadersformat från det över högra hörnet av ROC-ytan, koordinaterna 1/1. (Figur 5).

För målvärdena $LR(+)$ och $LR(-) = 3$ resp $0,3$ krävs att $Sn \geq 0,67$ och samtidigt $(1-Sp) \leq 0,33$. Det innebär att ROC-kurvan för en test måste nå upp till denna fyrhörning som begränsas av respektive hjälplinjer för att uppfylla kraven.

En storhet som ofta anges när en mätning beskrivs är ytan under ROC kurvan, AUC. Ett logiskt mått eftersom prestanda blir bättre ju högre upp mot punkten 0/1 den välver sig. AUC ger inte något direkt mått på en undersöknings prestanda och används därför mest i jämförelser mellan metoder. AUC kan beräknas genom integrering av ROC funktionen men eftersom denna vanligen inte är känd uppskattar man AUC genom att summera ytan av staplar (parallelltrapetser) under kurvan (18).

Välj beslutsgränser

Eftersom man kan påverka Sn och Sp genom att flytta beslutsgränsen (den vertikala linjen i fyrfältstabellen och Youden index i ROC-diagrammet) kan man välja

beslutsgräns för att uppnå en viss funktion. Man kan göra olika strategiska prioriteringar t ex sänka gränsen för att öka Sn och minska Sp om det är angeläget att inte missa några fall. Man kan omvänt höja beslutsvärdet för att öka Sp av sociala eller medicinska skäl.

Om man bedömer att de diagnostiska kraven väger lika för Sn och Sp väljer man den koncentration som ger ett högsta värde på "Youden's Index" eller J-index, beräknat som $Sn + Sp - 1$. J-index motsvarar det vertikala avståndet mellan en punkt på ROC-kurvan och den positiva diagonalen dvs. ROC-punktens avstånd till diagonalen.

Man kan också beräkna avståndet mellan en punkt på kurvan och punkten 0/1. Det går under många namn; för enkelhets skull K-index. Ju mindre detta avstånd är dess bättre prestanda. Alla mätvärden som

skulle representeras av punkter utanför den kvartscirkel som K-index avgränsar inom ROC ytan innebär sämre prestanda.

Vare sig J-eller K-index används för att karaktärisera en mätning men kan användas för att bedöma och välja en beslutsgräns.

ROC-kurvan kompletteras av CDA-diagram

ROC-kurvan ger en god bild av hur Sn och $1 - Sp$ relaterar till varandra. Men man kan inte direkt avläsa koncentrationen av storheten som motsvarar en given punkt på kurvan. Därför skapar man CDA "Cumulative Data Analysis" diagrammet. I detta avsätter man Sn, Sp, LR(+) och LR(-) längs Y-axeln mot koncentrationen längs X-axeln. (Figur 5) dvs. illustrerar dessas beroende av koncentrationen. CDA-diagrammet länkar valda prestanda till koncentrationen av en beslutsgräns och CDA diagrammet kompletterar därför ROC-diagrammet (18).

Användarens perspektiv

Vi har beskrivit olika sätt att karaktärisera ett tests prestanda. Kärnfrågan för användaren är emellertid hur tillförlitligt det individuella svaret är, hur många av positiva svar är sanna dvs. sannolikheten för att ett positivt svar från en individ verkligen är sant, inte sannolikheten att sjuka har ett positivt svar (Sn). För att kunna ge patienten/läkaren de svar de önskar måste vi väga in sjukdomsfrekvensen i den grupp, (kohort/sample/population), som, i det här fallet patienten, tillhör. Den utgör prevalensen; $(TP+FP)/(TP+TN+FP+FN)$.

Det "prediktiva värdet" av ett positivt eller negativt svar. $PPV = TP/(TP+FP)$ resp. $NPV = TN/(TN+FN)$ beräknas ur fyrfältstabellen (Figur 3). Om Sn och Sp beräknas ur raderna (sjuka resp. friska) i fyrfältstabellen beräknas de prediktiva värdena ur kolumnerna för negativa resp. positiva utfall. Den aritmetiska relationen mellan prediktiva värden och sensitivitet, specificitet och prevalens är

$$PPV = \frac{Sn \times Prev}{Sn \times Prev + (1 - Sp) \times (1 - Prev)}$$

respektive

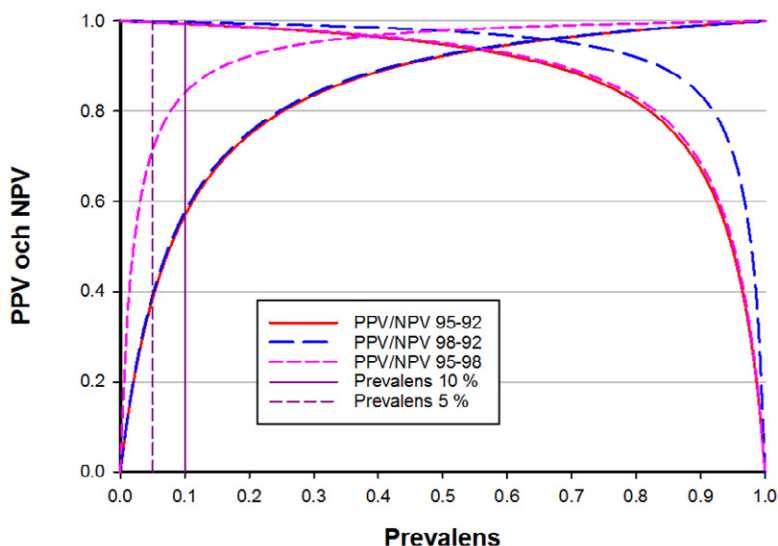
$$NPV = \frac{Sp \times (1 - Prev)}{Sp \times (1 - Prev) + (1 - Sn) \times Prev}$$

Man får inte förväxla t ex Sn och PPV.

Antag att $Sn = 0,95$ och $Sp = 0,92$. Detta skall utläsas som att sannolikheten för att en sjuk patient har ett



Spindelväv och frömjöl från tallen på odon (*Vaccinium uliginosum*). Foto: Henrik Alfthan.



Figur 6. Sambanden mellan prevalens och PPV resp NPV. Tre situationer illustreras, PPV 95 % och 98 % samt NPV 92 % och 98 % i de tre kombinationer som "legenden" redovisar. PPV ökar med prevalensen. Vid aktuell prevalens 5 % och 10 % visas PPV och NPV.

positivt test är 95 % och sannolikheten för att en frisk person har ett negativt test är 92 %. Vid prevalensen 5 % blir PPV 0,38 och NPV 1,00; om prevalensen är 10 % blir PPV= 0,57 och NPV 0,99. För just detta test och prevalensen 5 % är bara 38 % av de positiva resultaten sanna, medan alla negativa är sanna. För den oinitierade kan Sn (i exemplet 95 %) förväxlas med det prediktiva värdet (PPV) = 38 % dvs. att sannolikheten för att ett positivt test verkligen indikerar sjukdom är 38 %. Sambanden illustreras i figur 6. Som framgår av diagrammet vinner man just ingenting i PPV om Sn ökar från 0,95 till 0,98, däremot om Sp ökar från 0,92 till 0,98. En ökning av prevalensen från 5 till 10 % ökar PPV med faktorn 1,5, vilket belyser vikten av att tester väljs med omsorg och i relation till frågeställningen.

Detta är nyckeln till att optimera antalet prover i vården!

Det är teoretiskt omöjligt att uppnå 100 % sannolikhet att ett negativt test är sant dvs. att NPV är 100 %. Anledningen är att man kan alltid "leta litet mer", dvs. det kan finnas FN som man inte hittat. Därför kan man ifrågasätta värdet av att kräva ett "negativt test" för frikännande, det är ingen garanti utan måste kopplas till sannolikheten för FN, som ev. kan bedömas. En låg prevalens, t ex symptomfria Covid-misstänkta utan känd exponering och en metod som ger ett högt värde på NPV kan motivera att acceptera ett negativt antigen test för frikännande.

Behovet av att kunna kombinera prevalens och Sn och Sp är ett ytterligare argument för att alltid

bestämma prestanda från en population med både sjuka och friska.

Betydelsen av ett tests prestanda blir olika för olika användningsområden, i första hand kan vi skilja mellan ett epidemiologiskt scenario och ett individuellt. I samband med corona pandemin kan provtagningen närmast liknas vid en screeningundersökning. Man har haft en snabb och billig metod för att mäta antigen och en dyrbar och metod med relativt begränsad kapacitet att påvisa virus RNA (PCR). Båda avser indikera smitta med coronavirus. Den förra kännetecknas av begränsad Sn och Sp medan PCR metoden har hög känslighet och mycket hög Sp. Snabbtesterna ger ett binärt svar. Antigentesternas prestanda kan beskrivas i Bayes' termer. För flera av de marknadsförda snabbtesterna angavs Sn=0.65 och Sp=0.98 men försöksbetingelserna vid upprättande av specifikationer är ofta otillfredsställande. Ett krav som lanserades var att ovaccinerade skulle testas en till två ggr/vecka, även symptomfria. Man kan förmoda att prevalensen var låg, om 5 % blir PPV 63% och NPV 98%. Lägg därtill en svår provtagning som ytterligare sänker Sn och man kan ha skäl att ifrågasätta rekommendationen.

Epidemiologiskt är ett positivt svar inte mycket värt men för individuella tester är det rationella att tro på resultatet.

Varför uppstår falska svar?

Falska positiva och falska negativa svar innebär att

svaren inte är representativa för individens tillstånd. Bakgrunden till att falska svar uppträder kan vara dels analytiska fel och karaktäristika, t ex interfererande substanser som läkemedel, hemolys, lipidemi, dels den biologiska variationen.

Analytiska fel är laboratoriets ansvar, vi förutsätter att laboratoriet uppfyller de specifikationer som beslutats både avseende precision och riktighet (trueness). Precisionen avser slumpmässiga avvikelser vilket yttrar sig i en osäkerhet kring det rapporterade värdet. Osäkerheten har naturligtvis betydelse för tolkningen av mätresultatet men vi kan inte kompensera för den och inte förutse vilken effekt den kan ha på tolkningen. Trots att beslutsgränsen inte har någon osäkerhet måste man inkludera mätosäkerheten när man beräknar MD dvs. "minimal difference" och även inom-individvariationen för beräkning av RCV "reference change value" (19).

Det är annorlunda med riktigheten som kan uttryckas som avvikelse från det sanna värdet, bias. Vi mäter vanligen inte storheten direkt utan en egenskap som är relaterad, t ex färgutveckling, och

räknar om mätresultatet till den önskade measuranden genom en kalibrering. I de komplexa system vi arbetar, helblod, serum, plasma är det svårt att finna kalibratorer som reagerar exakt som den biologiska storheten. Med en kalibrators "kommutabilitet" menas i vilken utsträckning den ger samma kvantitativa utslag i mätsystemet som measuranden ifråga (20). Det är en egenskap som är specifik för substansen (kalibratoren) i den specifika mätproceduren. Kommutabiliteten kan vara olika för samma kalibratorsubstans i olika mätprocedurer.

Valet av kalibrator är avgörande. Det finns kalibratorer som är certifierade av olika organisationer och det finns en övergripande "Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine" (JCTLM). Den arbetar på uppdrag av EU och både internationella (BIPM, IFCC och ILAC) och nationella organisationer deltar. Hittills har JCTLM inventerat vad som finns och publicerat en databas (<https://www.bipm.org/jctlm/>).

Laboratoriets viktigaste möjlighet att övervaka bias är externa kvalitetssäkringar och att mäta



Foto: Henrik Alfthan.

oberoende, certifierade kontrollmaterial. En konstaterad bias kan leda till att laboratoriet genomför en anpassning, korrigering eller rekallibrering för att uppnå överförbarhet av resultaten, vilket är en förutsättning för att allmänna eller internationella rekommendationer och vårdprogram och hållbara forskningsresultat skall kunna upprättas. En bias kan också leda till lokalt anpassade beslutsgränser och referensintervall.

En bias får effekt på testets prestanda genom att, formellt, beslutsgränsen flyttas. Klinikern upplever att det blivit fler alternativt färre "sjuka". Det är inte ovanligt att en uppkommen bias först uppmärksammas av klinikern.

Det känns rätt att avsluta med ett annat citat från Virgilius "Felix, qui potest rerum cognoscere causas."

Referenser

1. Hager HB. Kampen mot överförbruk av laboratoriepröver fortsetter. *Klin Biokem Norden* 2022;37:4-6.
2. Hall GH. The clinical application of Bayes' theorem. *Lancet* 1967;2:555-7.
3. Gräsbeck R, Saris N-E. Establishment and use of normal values. *Scand J Clin Lab Invest* 1969;26, Suppl. 110:62-3.
4. Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *Clinica chimica acta* 1987;170:S13-S32.
5. Kenny D, Fraser CG, Petersen PH, et al. Consensus agreement. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:585.
6. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:833-5.
7. Harris EK. Effects of intra- and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges. *Clin Chem* 1974;20:1535-42.
8. Falkeno U, Hillstrom A, von Bromssen C, et al. Biological variation of 20 analytes measured in serum from clinically healthy domestic cats. *J Vet Diagn Invest* 2016;28:699-704.
9. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington, D.C.: AACC Press; 2001.
10. Carobene A, Aarsand AK, Bartlett WA, et al. The European Biological Variation Study (EuBIVAS): a summary report. *Clin Chem Lab Med* 2022;60(4):505-17.
11. Kallner A, Gustavsson E, Hendig E. Can age and sex related reference intervals be derived for non-healthy and non-diseased individuals from results of measurements in primary health care? *Clin Chem Lab Med* 2000;38:633-54.
12. Lahti A. Partitioning biochemical reference data into subgroups: comparison of existing methods. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:725-33.
13. Ricós C, Alvarez V, Cava F, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(7):491 - 500.
14. Aarsand AK, Roraas T, Sandberg S. Biological variation - reliable data is essential. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(2):153-4.
15. Galen RS, Gambino SR. Beyond normality: The predictive value and efficiency of medical diagnoses. John Wiley and Sons. 1975.
16. Åsberg A, Mikkelsen G, Odsæter IH. A new index of clinical utility for diagnostic tests. *Scand J Clin Lab Inv.* 2019;79(8):560-5.
17. Kallner A. Bayes' theorem, the ROC diagram and reference values: Definition and use in clinical diagnosis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018;28(1):1-7.
18. CLSI. EP24-A2 Assessment of the Diagnostic Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristic Curves; Approved Guideline - Second Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
19. CLSI. EP29-A Expression of Measurement Uncertainty in Laboratory Medicine; Approved Guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
20. CLSI. EP30-A Characterization and Qualification of Commutable Reference Materials for Laboratory medicine: Approved Guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.

Ben som endokrint organ: skelettets samverkan med övriga vävnader kan ge benmarkörer nya innebörder

Kaisa Ivaska

Åbo universitet, Institutionen för biomedicin

kaisa.ivaska@utu.fi



Ben är en metaboliskt aktiv vävnad vars nybildningstakt kan mätas genom markörer för benomsättning i blodet eller urinen. Utöver sin strukturella roll fungerar ben också som endokrint organ och utsöndrar faktorer i blodet vars betydelse har identifierats först de senaste åren. Osteokalcin är ett litet protein som frigörs från osteoblaster och vars serumhalt länge använts som markör för benbildning. En ny endokrin uppgift har också identifierats för osteokalcin, då en viss form av det (underkarboxylerat osteokalcin ucOC) har funnits delta i regleringen av sockeromsättningen. Det har varit svårt att utveckla en ucOC-specifik bestämningsmetod, då den strukturella skillnaden mellan aktiv och inaktiv form är liten. Tillräckligt specifika antikroppar kunde produceras med rekombinanta antikroppsbibliotek, vilket gjorde det möjligt att utveckla en immunanalys av ucOC. Antikroppsbibliotek kan främja arbetet med att utveckla specifika antikroppar i situationer där exakt identifiering av antigenens finstrukturer eftersträvas.

Nybildning av ben

Ben är en levande vävnad som nybildas hela tiden. Den gamla benvävnaden bryts ner och ersätts med nytt ben, och i genomsnitt nybildas ca 10 % av skelettet varje år. Aktiv nybildning av ben är en nödvändighet för att trygga benvävnadens normala funktion, struktur och frakturmotstånd. Nybildning, eller remodelering, sker i s.k. flercelliga enheter (Figur 1), där osteoklast bryter ner benet med hjälp av proteaser och surt pH. Därefter utsöndrar osteoblasterna nytt

kollagen och andra benmatrixproteiner för att ersätta det nedbrutna benet. En del av osteoblasterna blir kvar inne i den nya matrixen och differentieras till osteocyter, celler som reglerar bennybildningen och sköter om skelettet. I den nya cellmatrixen, eller osteoiden, bildas ett hydroxiapatitmineral bestående av kalcium och fosfat, och med tiden mineraliserar det nya benet. Nybildningen äger huvudsakligen rum på benbalkarnas ytor och är därmed aktivare i poröst spongöst ben än i kompakt kortikalt ben.

Markörer för benomsättning

Bennedbrytnings- och nybildningstakten kan bedömas genom att mäta faktorer som frigörs från benet i ett blod- eller urinprov. Biokemiska markörer för benomsättning (*bone turnover markers*) kan utsöndras i blodet direkt från cellerna eller kan vara strukturella benkomponenter som frigörs i samband med nedbrytning och nybildning (Figur 1). Molekylära markörer för benomsättning beskriver delvis aktiviteten hos olika celler och olika steg i bennybildningscykeln.

Många markörer är nedbrytningsprodukter av det vanligaste benproteinet, kollagen typ I. Propeptid som utsöndras i biosyntesen av kollagen används allmänt sett som markör för benbildning (N-terminal propeptid av kollagen typ I, PINP) och fragmentet som frigörs vid nedbrytningen av kollagen används i sin tur som indikator för bennedbrytning (C-terminal telopeptid av kollagen typ I, CTX). Förutom av CTX beskrivs bennedbrytningen även av många andra nedbrytningsprodukter av kollagen typ I (N-terminal telopeptid, NTX; och korsbindningar av kollagen, pyridinolin (PYD) och deoxypyridinolin (DPD), som mäts i urinprov). Information om funktionen hos osteoklast, som bryter ner benet, inhämtas genom att mäta enzymerna som cellerna utsöndrar (tartratresistent syrafosfat 5b, eller TRAcP5b, katepsin K). Icke-kollagena markörer för benbildning är alkaliskt fosfat som förekommer i osteoblaster och speciellt den form som är specifik

för ben (*boneALP*) samt osteokalcin som utsöndras av mogna osteoblaster (OC). (1)

Bildningen och nedbrytningen av ben är tätt sammankopplade, vilket innebär att förändringar i markörer för bildning och nedbrytning ofta går i samma riktning. Markörer återspeglar den totala skelettomsättningen och förhöjda markörhalter påvisar ökad skelettomsättning redan innan benmassan nödvändigtvis hunnit försvinna. Markörer kan användas bl.a. för att följa upp effekten av osteoporosmedicinering. Höga markörhalter förutspår också förhöjd frakturrisik. (2)

De många olika mätmetoderna och variationerna mellan dem har delvis bromsat en bred klinisk användning av markörer för att diagnosticera sjukdomar i benomsättningen. För att få jämförbara resultat är den internationella rekommendationen (*International Federation of Clinical Chemistry & International Osteoporosis Foundation*) att i första hand använda två markörer för att bedöma benbildningstakten (PINP) och nedbrytningstakten (CTX) (2). Båda markörerna baseras på omsättningen av kollagen typ I. I vissa situationer kan en annan icke-kollagen markör ge en annan bild av skelettets hälsotillstånd.

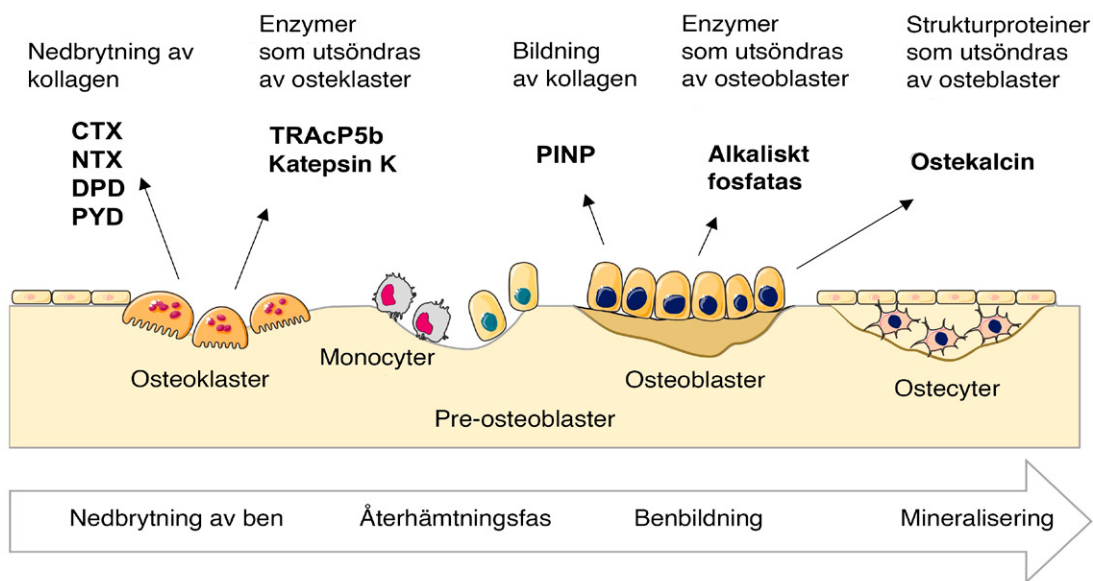
Ben som endokrin vävnad?

Skelettet har betraktats som en huvudsakligen passiv stödkonstruktion som måste förnyas framför allt för att bevara sin stödjande uppgift och för att trygga kalciumomsättningen. De senaste åren har förståelsen för skelettets uppgifter ökat. Benceller samverkar med andra celler i benmärgsmiljön och ben tycks dessutom fungera som ett endokrint organ som utsöndrar hormonliknande faktorer i blodet (Figur 2) (3, 4).

Fibroblasttillväxtfaktor 23 (FGF23) utsöndras från benbildande osteoblaster och osteocyter. FGF23 påverkar regleringen av kroppens fosfat- och D-vitaminomsättning i njurarna och är förhöjd bl.a. vid vissa ärftliga sjukdomar (5). Osteokalcin (OC) har länge använts som markör för benbildningsaktiviteten och anses idag delta i regleringen av energiomsättningen bl.a. i bukspottkörteln och fettvävnaden. Hos möss har OC påvisats stimulera insulinutsöndringen från bukspottkörtelns betaceller och en låg OC-nivå är kopplad till högt blodsocker, övervikt och insulinresistens. OC har också påvisats öka muskelvävnadens insulinkänslighet och utsöndringen av adiponektin från fettvävnaden. (6) Den tredje endokrina faktorn som identifierats är lipokalin-2,



Sångsvanar (*Cygnus cygnus*). Foto: Henrik Alfthan.



Figur 1. Bennedbrytnings- och nybildningstakten kan undersökas genom att mäta faktorer som frigörs från benet i ett blod- eller urinprov. Markörer beskriver de olika stegen i bennybildningscykeln och aktiviteten hos olika celler. Markörer frigörs då kollagenet i benmatrixen bildas (PINP) eller bryts ner (CTX, NTX, PYD, DPD) eller till följd av bencellernas utsöndringsfunktion (alkalisk fosfatas, osteokalcin, TRAcP5b, katepsin K). Bilden har skapats med hjälp av webbplatsen Servier Medical Art (smart.servier.com, Servier, Frankrike).

som produceras i fettvävnaden och i benet och som påverkar regleringen av energiomsättningen av allt att döma genom att dämpa hungerkänslan (4). Sklerostin som produceras av osteocyter har preliminärt också funnits ha effekter utanför benet, speciellt i fettvävnaden. Skelettet utsöndrar därmed flera faktorer i blodet. Målvävnaderna för dessa endokrint påverkande molekyler (s.k. osteokiner) varierar. För OC, lipokalin-2 och sklerostin är data från kliniska prövningar på människor fortfarande bristfälliga.

Endokrint osteokalcin mäts med rekombinanta antikroppar

Osteokalcin (5.9 kDa) produceras endast i mogna osteoblaster och osteocyter. Efter biosyntesen ombildas tre glutaminsyraenheter i OC till en gamma-karboxylerad form i en K-vitaminberoende reaktionsserie som påminner om karboxylering av blodets koaguleringsfaktorer. Karboxylerat protein (cOC) binder till benmineralet och blir en strukturell komponent i skelettet. En del av OC-proteinet som skapas karboxyleras inte, utan utsöndras i blodet som underkarboxylerat osteokalcin (ucOC). Detta ucOC har i studier på möss visat sig fungera som en endokrin faktor och reglera bl.a. utsöndringen av insulin och

proliferationen av insulinproducerande betaceller (7). Det har varit svårt att producera specifika antikroppar för ucOC-formen, då den strukturella skillnaden mellan aktiv (ucOC) och inaktiv (cOC) form är liten. Dagens kommersiella mätmetoder för osteokalcin mäter den totala halten (total-OC) och det har inte varit möjligt att mäta den aktiva ucOC-formen i mänskliga prov. Bristen på specifika mätmetoder har saktat ner verifieringen av resultaten från studier på möss hos människor.

I en studie vid Åbo universitet utvecklade vi en specifik metod för att mäta ucOC i serum- och plasmaprov (8). Vi lyckades utveckla specifika antikroppar genom att kombinera syntetiska antikroppsbibliotek och fagdisplay, vilket möjliggjorde en planlig utveckling av en rekombinant antikropp (single-chain antikropp, scFv) som identifierar den önskade strukturella skillnaden (9, 10). Vid sällningen av potentiella antikroppar använde vi såväl positiv (ucOC) som negativ (cOC) selektion, vilket gjorde att vi kunde berika och välja antikroppar som binder till just karboxyleringspunkten. Hållbarhetsegenskaperna hos enkedjiga scFv-fragment visade sig i praktiken vara otillräckliga, men vi kunde förbättra antikroppsfragmentens stabilitet avsevärt genom att kлона den anti-

genidentifierande delen till ett större Fab-fragment. Vi valde ut det bästa Fab-fragmentet bland flera kandidater och utvecklade en immunanalys för att mäta ucOC i blodprov från människor (8).

Rekombinanta antikroppsbibliotek erbjuder ett snabbare och mer planerligt sätt än traditionell hybridomateknik att utveckla antikroppar mot nästan vilken antigen som helst. Rekombinanta antikroppsfragment är mindre (scFv ca 25 kDa, Fab ca 50 kDa) än hela antikroppsmolekyler (ca 160 kDa), vilket gör att de kan klonas och produceras i stora mängder, snabbt och förmånligt vid odling av bakterieceller. Antikroppsfragment kan användas till exempel vid immunanalys eller som terapeutiska antikroppar. (11)

Vilken ny information kan mätning av endokrina benfaktorer ge?

Vid testningen av ucOC-mätning upptäckte vi att typ 2-diabetiker har lägre ucOC-nivåer i blodet än friska kontroller och att halterna står i omvänd proportion till blodets glukoshalt. Därefter analyserade vi ett bredare plasmaprovmaterial, som införskaffades från en lokal biobank (Auria Biobank, Åbo). Med biobankpersonalens expertis och tillstånd från etiska utskottet valde vi ut personer med diabetes typ 2 från provsamlingsarna och ålders- och könsstandardiserade friska kontroller åt dem. Detta bredare biobanksmaterial bekräftade att det finns en omvänd

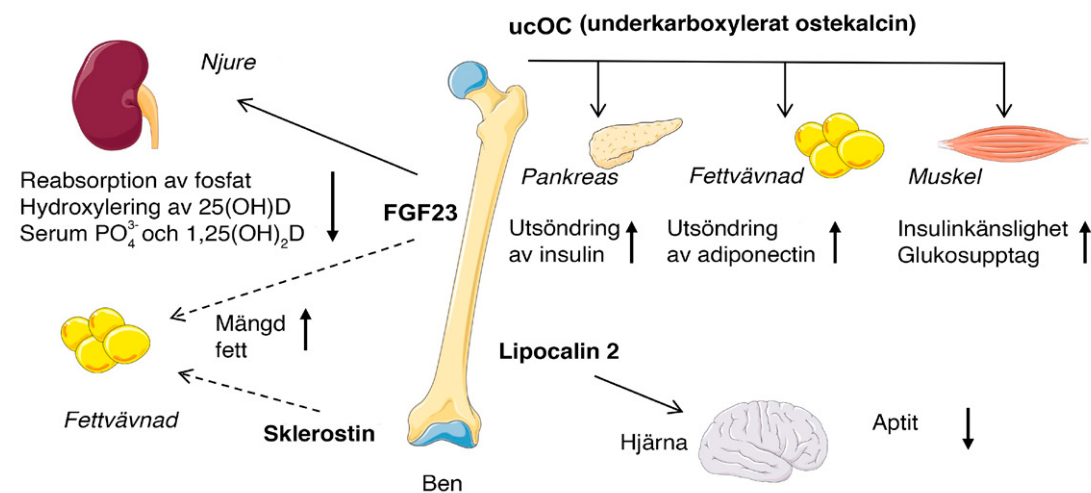
korrelation mellan plasmans ucOC-halt och glukoshalt ($p=0.007$). En ny mätning skulle kunna visa om det finns en störning i sockeromsättningen och visa diabetesförloppet ur en tidigare helt förbisedd, skelettbaserad synvinkel. Mätning av ucOC-halten skulle i framtiden kunna bidra till att till exempel förutspå diabetes och följa upp behandlingsresponsen på ett sätt som kompletterar den traditionella diabetesdiagnostiken.

Slutligen

Skelettet utsöndrar endokrint påverkande faktorer i blodet. Mätning av dessa i blodet kan i framtiden ge nya synvinklar på omsättningsstörningar och deras diagnostik. Förståelsen för sambandet mellan skeletthälsa och diabetes har ökat de senaste åren, då det kommit nya data om olika former av OC, som sedan länge är känt som benmarkör, och deras uppgifter.

Rekombinanta antikroppsbibliotek och serum- och plasmaprovsamlingar från biobanker kan i sin tur främja utvecklingen och testningen av nya bestämningsmetoder. Fördelarna med antikroppsbibliotek betonas speciellt i situationer där det är svårt att utveckla tillräckligt specifika antikroppar mot antigenen genom traditionell immunisering.

Artikeln har tidigare publicerats på finska i Klinlab nr. 2 2021.



Figur 2. Ben anses idag fungera även som ett endokrint organ som utsöndrar faktorer med hormonliknande funktion i blodet. Den mest kända av dessa faktorer är fibroblasttillväxtfaktor 23 (FGF23), som påverkar fosfatmetabolismen. Andra endokrina faktorer som utsöndras av benet är underkarboxylerat osteokalcin (ucOC) och lipokalin-2. Sklerostin, som reglerar bennybildningen lokalt, kan också påverka andra vävnader.

Referenser

1. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. Clin Chem 2017;63:464-74.
2. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. Osteoporos Int 2011;22:391-420.
3. Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. Trends Endocrinol Metab 2009;20:230-6.
4. Mera P, Ferron M, Mosialou I. Regulation of Energy Metabolism by Bone-Derived Hormones. Cold Spring Harb Perspect Med 2018;8:a031666. doi: 10.1101/cshperspect.a031666.
5. Vervloet M. Renal and extrarenal effects of fibroblast growth factor 23. Nat Rev Nephrol 2019;15:109-20.
6. Karsenty G, Oury F. Biology without walls: the novel endocrinology of bone. Annu Rev Physiol 2012;74:87-105.
7. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell 2007;130:456-469.
8. Arponen M, Brockmann EC, Kiviranta R, et al. Recombinant Antibodies with Unique Specificities Allow for Sensitive and Specific Detection of Uncarboxylated Osteocalcin in Human Circulation. Calcif Tissue Int 2020;107:529-42.
9. Brockmann EC, Akter S, Savukoski T, et al. Synthetic single-framework antibody library integrated with rapid affinity maturation by VL shuffling. Protein Eng Des Sel 2011;24:691-700.
10. Huovinen T, Syrjänpää M, Sanmark H, et al. Two ScFv antibody libraries derived from identical VL-VH framework with different binding site designs display distinct binding profiles. Protein Eng Des Sel 2013;26:683-93.
11. Hoogenboom HR. Selecting and screening recombinant antibody libraries. Nat Biotechnol 2005;23:1105-1116.



Gul näckros (*Nuphar lutea*). Foto: Henrik Alfthan.

Boganmeldelse:

Hva betyr prøvesvaret? Rasjonell tolking av svar på medisinske analyser

Søren A. Ladefoged

soelad@rm.dk



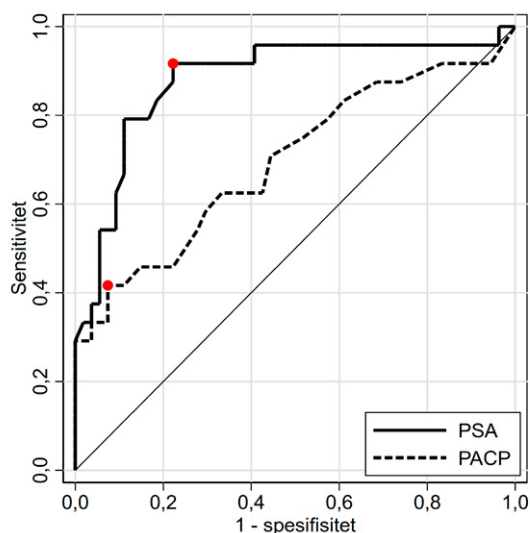
Arne Åsberg og Bjørn Johan Bolann: Hva betyr prøvesvaret? Rasjonell tolking av svar på medisinske analyser. Cappelen Damm Akademisk, 2022 er en nyudgivelse skrevet for læger, medicinstuderende og andre, der vurderer (biokemiske) analyseresultater.

Bogen beskriver på tværs af analyser og kliniske tilstande de overvejelser, man bør gøre sig, når man som klinisk arbejdende læge/sundhedsprofessionel står over for en patient og skal tolke en række biokemiske analyseresultater. Bogen er på 112 sider og indeholder 6 kapitler samt en litteraturliste. Kapitlerne 1 til 4 er en indføring i anvendelse af biokemiske test til *diagnostik*. Kapitel 1 omtaler diagnostiske egenskaber ved dikotome test som diagnostisk nøjagtighed, sensitivitet, specificitet, prætest- og posttestsandsynlighed, positiv og negativ prædiktiv værdi og sandsynlighedsratio (likelihood ratio). I kapitel 2 behandles diagnostiske egenskaber ved semikvantitative og kvantitative test herunder ROC-kurver og fastsættelse af sandsynlighedsratio ved logistisk regressionsanalyse. I kapitel 3 gennemgås principperne for estimering af sandsynlighed for sygdom ved brug af flere samtidige testresultater, udvikling og brug af diagnostiske algoritmer, herunder betydningen af at bruge uafhængige test. Kapitel 4 afslutter delen om biokemiske test til diagnostik med at diskutere klinisk nytteværdi af diagnostiske test herunder diagnostiske prøvesvar, testing threshold, beslutningsgrænser og begrænsninger ved anvendelse af referenceintervaller i forbindelse med diagnostik. Kapitel 5 beskriver anvendelse af biokemiske analyser til *monitorering* med udgangspunkt i analytisk og biologisk variation, beregning og brug af kritisk forskel og trends ved serier af målinger. Efter hvert kapitel findes 2 til 4 opgaver, der understøtter læringsprocessen.



Løsningerne på de enkelte opgaver gennemgås på pædagogisk vis i kapitel 6.

Den statistiske teori, der omtales i nærværende bog kan findes i mange større lærebøger inden for både epidemiologi og klinisk biokemi. Man kan derfor spørge, hvilken berettigelse nærværende bog har. Bogens styrke ligger i, at den statistiske teori i rigt mål sættes ind i en klinisk kontekst ved brug af cases tæt på den kliniske hverdag suppleret med gode regneeksempler og opgaver, der understreger væsentlige pointer. Jeg vil tro, at netop dette gør det lettere for mange læsere at omsætte den lidt tørre statistik til overvejelser, der kan bruges i en klinisk hverdag over for den enkelte patient.



Figur fra bogen, ROC-kurver for PSA og PACP.

Hvilken test har A) best sensitivitet, B) best spesifisitet og C) best diagnostisk nøjagtighed?

Henry Bence Jones och äggvitan

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi, Uppsala



De flesta av oss som arbetar på laboratorier har säkert hört begreppet Bence Jones proteinuri och associerar det med utsöndring av monoklonala fria lätta kedjor hos patienter med tex myelom eller Waldenströms makroglobulinemi.

Personen bakom Bence Jones proteinuri var en engelsk läkare som levde 1813-1837. Han beskrev upptäckten av Bence Jones proteinuri i en artikel från 1848, dvs upptäckten är mer än 150 år gammal. Henry Bence Jones beskrev det ursprungligen som en patologisk beståndsdel i urinen som bildade en grumlighet runt 45-60°C och som sedan löstes upp vid högre temperatur (Jones, 1848).

Historien om Bence Jones proteinuri började med Thomas Alexander McBean, en 38-årig man, som under en semester i Skottland 1844, plötsligt utvecklade smärta i bröstet i samband med fysisk ansträngning. McBean beskrev smärtan som något som knäppte till eller gav vika i bröstet. Han sökte sjukvård och behandlades då med de traditionella metoderna för den tiden, dvs blodiglar och åderlätning, järncitrat, kinin, opium, rabarber och apelsinskal m.m. Han blev något bättre under en period men smärtan återkom. Patienten märkte också att

“Kroppslinnet förstärktes av hans urin”. Fredagen den 30 oktober 1845 drabbades McBean av ihållande smärta och utmattning och hans allmänläkare remitterade honom till doktor William MacIntyre i London. MacIntyre noterade den svåra skelettvärken och förekomsten av betydande perifer svullnad. Då han misstänkte att patienten led av nefros bestämde sig MacIntyre för att testa urinen för förekomst av albumin (albuminuri). Den tidens test för albuminuri baserades på att man värmden urinen till strax under kokpunkten och lät sedan urinen svalna, ett så kallat kokningsprov, och med hjälp av Hellers prov kan man sedan kontrollera om äggvitan fallit ut kvantitativt. I motsats till vad man normalt fann vid albuminuri så gjorde tillsatsen av salpetersyra att det tidigare grumliga urinprovet blev klart igen. Provet var transparent i ca en och en halv timme varefter det bildades en fast gul substans. Denna substans återupplöstes sedan vid uppvärmning. William MacIntyre skickade ett prov av patientens urin till Henry Bence Jones, kemisk patolog vid St George's Hospital, London. Han bifogade i ett personligt brev till Henry Bence Jones den 1 november 1845:

Kära Dr Jones, [...] röret innehåller urin med mycket hög specifik gravitation. När det kokas blir det något ogenomskinlig. Vid tillsats av salpetersyra brusar det, antar en rödaktig nyans och blir ganska tydlig, men



Urinprov från patient med Bence Jones proteinuri.



Henry Bence Jones.

när det svalnar, antar konsistensen och utseendet som du ser. Värme gör om det. Vad är det?

Doktor Bence Jones bekräftade först MacIntyres observationer av det värmefällida proteinet. Efter en rad ytterligare experiment så fann Bence Jones att urinprovet hade ett något surt pH och att sedimentet bestod av kristallint kalciumfosfat och kalciumoxalat. Han kunde också säga att det var annorlunda än vanligt albumin och ansåg att det rörde sig om oxiderat albumin.

Efter en längre tid av lidande avled McBean i början av 1846. Vid obduktionen fann man mjuka och spröda revben som smulades sönder under skalpellen. Man fann också ett stort antal "kärnbildande celler" i de drabbade benen. Det tog ytterligare 30 år innan begreppet plasmaceller myntades. Trots dessa anmärkningsvärda fynd fastställdes dödsorsaken till Atrofi från Albuminuri.

I en artikel från 1847 skrev Bence Jones: *I need hardly remark on the importance of seeking for this oxide of albumen in other cases of mollities ossium*. Det som här beskrevs var ett av de första kända fallen av myelom. Det första dokumenterade fallet var sannolikt från 1844. Det var först 1926 som den första större studien av myelom publicerades och M-komponenten i serum beskrevs först 1939, dvs nästan 100 år efter Bence Jones proteinurin. Sedan tog det till 1956 innan man identifierade de lätta immunglobulinkedjorna som ingår i Bence Jones proteinurin.

Med tanke på att det som Bence Jones beskrev var en fällning som löstes upp och det var 100 år före vi visste något mer om M-komponenter så kan man ju undra lite vad som gav upphov till reaktionen. Ofta sätts ett likhetstecken mellan Bence Jones proteinuri och fria lätta kedjor i urinen. Man kan dock inte utesluta att det tex även kunde ha funnits med dimerer av lätta kedjor eller även inslag av mer intakt M-komponent. Eftersom begreppet funnits så länge så har det använts på lite olika sätt över tid och även för metoder som inte kunde skilja mellan fria lätta kedjor och intakt M-komponent. Det gör begreppet Bence Jones proteinuri svårhanterat. Vi använder idag fortfarande begreppet Bence Jones proteinuri trots att så vitt jag vet ingen idag använder värmningsmetodiken. Se nedan beskrivning av kokningsprovet vid Bence Jones äggvita från Boklunds Kliniska Laboratoriemetoder, 1954.

Eftersom ingen längre använder kokningsprov för Bence Jones proteinuri kanske det är dags att inte bara pensionera metoden, men även namnet Bence Jones proteinuri?

Jones HB. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 1848; 138:55–62.

Kokningsprovet vid Bence-Jones äggvita (Boklund, 1954)

Detta protein, vilket stundom uppträder som patologisk beståndsdel i urinen (ofta t. ex. vid myelom), karakteriseras konstitutionskemiskt sett av sin höga halt aromatiska aminosyror, särskilt fenylalanin och tyrosin.

Äggvitan ifråga har egenskapen att vid en temp. av 45–60° utfälla ur svagt sur lösning (lämpligt pH c:a 4,6–4,8), att därefter vid kokning lösas samt att sedan vid avsvälning ånyo utfalla.

Utförande

I ett provrör försättes 9 ml av den filtrerade provurinen med 1 ml ättiksyra-acetatbuffert innehållande ekvivalenta mängder av komponenterna varefter röret placeras i en bägare med vatten och långsamt uppvärms. Temperaturen följes under omrörning kontinuerligt medelst termometer direkt i provröret. Vid positivt utfall uppstår till en början en lätt mjölkig grumling, vilken sedan tättnar och eventuellt avsätter ett precipitat som flyter upp eller klibbar fast vid provrörsväggen. Temperaturgränserna för precipiteringen skall som ovan nämnts ligga mellan 45–60°C. Uppvärmningen fortsättes nu direkt över fri låga, varvid fällningen skall lösas vid kokpunkten. Finnes efter ett par minuters koktid fortfarande olöst äggvita kvar, tillsätter man 8–10 droppar utspädd ättiksyra, kokar upp på nytt och filtrerar genom varmrätt eller förvärm� vanlig rätt. Filtratet får svalna och skall då avsätta precipitat, som åter skall gå i lösning vid förnyad kokning.

Reagenser

Ättiksyra-acetatblandning

1-n Ättiksyra: 60 g isättika spädes till 1 liter

1-n natriumacetat: 136 g kristallin natriumacetat, CH₃COONa, 3H₂O löses i vatten, varefter man späder till 1 liter.

Utspädd ättiksyra.

Boklund U. Kliniska Laboratoriemetoder, Del IV, 5:e omarbetade upplagan. Esselte, Stockholm 1954.

Summary of an evaluation organised by SKUP

Joakim Hekland, on behalf of Scandinavian evaluation of laboratory equipment for point of care testing (SKUP)

joakim.hekland@noklus.no



NADAL COVID-19 Ag Test

Background

The NADAL COVID-19 Ag Test (Figure 1) is an in vitro diagnostic point of care (POC) device for detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 antigen (SARS-CoV-2 Ag) in nasal, nasopharyngeal and oropharyngeal swab specimens. The product is intended for professional use. The system is manufactured by Nal von Minden GmbH, and the test was launched into the Scandinavian market August 2020. This SKUP evaluation was carried out from December 2020 to September 2021 at the request of Nal von Minden GmbH in Norway.

The aim of the evaluation

The aim of the evaluation was to assess the diagnostic performance and user-friendliness of NADAL COVID-19 Ag Test when using nasopharyngeal swab specimens under real life conditions by intended users in dedicated COVID-19 testing centres.

Materials and methods

The evaluation was carried out at Lillestrøm municipal test centre and at Dr.Dropin test centre in Oslo,

Norway. In total, 679 subjects (≥ 16 years) exposed to individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection were included within 10 days of exposure. Two nasopharyngeal swab samples from separate nostrils, or one nasopharyngeal swab sample from one nostril and one nasal swab sample collected from both nostrils, were taken from each participant. One nasopharyngeal swab was sent to real time polymerase chain reaction (RT-PCR) comparison method at Først Medical Laboratory in Oslo and one swab sample (either a nasopharyngeal or a nasal swab sample) was measured directly on the NADAL COVID-19 Ag Test. The diagnostic sensitivity and specificity of the NADAL COVID-19 Ag Test were calculated by comparing the test results with the RT-PCR results for the total population and stratified on clinical subgroups and relevant cycle threshold (ct) values. The overall diagnostic performance was compared with the World Health Organization (WHO) minimum performance requirements of ≥ 80 % sensitivity and ≥ 97 % specificity [1]. User-friendliness was assessed using a questionnaire with three ratings: satisfactory, intermediate and unsatisfactory, and with the quality goal of a total rating of “satisfactory”.

Results

The prevalence of SARS-CoV-2 among the participants was 11 % (78 out of 679). The overall diagnostic sensitivity of the NADAL COVID-19 Ag Test was 74 % with a 90 % confidence interval (CI) of 65-82 %. Out of 20 false negative results, six had ct values ≥ 30 . When only the participants with ct values below 30 were considered, the sensitivity increased to 80 % (CI: 71- 87 %). Symptoms were reported by 45 % of the participants. Among those with symptoms, the sensitivity was 77 % (CI: 68-84 %). For participants without symptoms the sensitivity was 50 % (CI: 25-75 %). The diagnostic specificity was 99,7 % (CI: 99,0-99,9 %). Both the positive and negative predictive



Figure 1. NADAL COVID-19 Ag Test

Table 1. Diagnostic sensitivity of NADAL COVID-19 Ag Test. Overall results for both nasal and nasopharyngeal specimens and stratified on clinical subgroups and relevant ct values. Results achieved by intended users.

	Number of positive RT-PCR results	Number of true positive results	Number of false negative results	Diagnostic sensitivity, % (90 % CI)
Total	78	58 ¹	20 ²	74 (65-82)
Symptomatic				
No	8	4	4	50 (25-75)
Yes	70	54	16	77 (68-84)
≤5 days	33	26	7	79 (65-88)
>5 days	2	1	1	*
Unknown onset	35	27	8	77 (64-87)
Ct values				
<33	76	57	19	75 (66-82)
<30	70	56	14	80 (71-87)
<25	63	53	10	84 (75-90)

*n <8; not reported due to high degree of uncertainty in the estimated sensitivity.

¹Median ct value for the true positive results = 17,0 (13,6-33,1).

²Median ct value for the false negative results = 25,8 (18,0-34,0). Unpaired t test (Excel) p-value <0,001 when comparing the means for the true positive and false negative results.

Table 2. Diagnostic specificity of NADAL COVID-19 Ag Test. Overall results for both nasal and nasopharyngeal specimens and stratified on clinical subgroups. Results achieved by intended users.

	Number of negative RT-PCR results	Number of true negative results	Number of false positive results	Diagnostic specificity % (90 % CI)
Total	601	599	2	99,7 (99,0-99,9)
Symptomatic				
No	363	363	0	100 (99,5-100)
Yes	238	236	2	99,2 (97,4-99,9)
≤5 days	115	113	2	98,3 (94,6-99,7)
>5 days	11	11	0	100 (84,6-100)
Unknown onset	112	112	0	100 (98,3-100)

values (PPV and NPV, respectively) of the test were 97 %. The user-friendliness was rated as satisfactory.

Conclusion

In this evaluation, WHO's suggestion of minimum performance requirement of ≥80 % sensitivity compared to a nucleic acid amplification test reference assay was not met by NADAL COVID-19 Ag Test when used under real-life conditions and with a prevalence of 11 %. WHO's suggested minimum performance requirement of ≥97 % specificity was met. The quality goal for user-friendliness was fulfilled.

The complete evaluation report (SKUP/2022/125) is available at "www.skup.org".

Reference

1. WHO. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Interim guidance, 6 October 2021, <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2-infection-using-rapid-immunoassays> (accessed 2021-11-04).

Til manuskriptforfattere

Utfyllende forfatterinstruksjoner finnes på hjemmesiden, <http://www.nfkk.org/klinisk-biokemi-i-norden/instruksjoner>. 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". Forfatterens etternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skilles ved komma og punktum settes etter siste forfatters initialer evt. etter "et al". Punktum brukes også etter tittel på artikkelen. Journalnavn forkortes som angitt i Pubmed, liste over forkortelser finnes i LinkOut Journals. Etter journalforkortelsen følger et mellomrom, årstall for publikasjonen, et semikolon, volum nummer, et kolon og sidetall. Overflødige sidetall fjernes, som vist i eksempelet 1989;49:483-8. Personlige meddelelser (inkludert fullt navn og årstall) og produkt informasjon skal ikke stå i referanselisten men refereres i manuskriptteksten. 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:

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

Journal artikkel med mer enn tre forfattere:

2. 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:

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

Bok kapitler:

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

PhD teser:

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

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

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

Supplement:

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

Internett kilde:

8. American Association for Clinical Chemistry. AACC continuing education. <https://www.aacc.org/education-and-career/continuing-education> (Tilgjengelig april 2020).

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

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

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

Det nåværende styret består av: Mads Nybo (Odense), Nikki Have Michell (København), Anna Linko-Parvinen (Turku), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ólöf Sigurdardóttir (Akureyri), Leifur Franzson (Reykjavík), Yngve Thomas Bliksrud (Oslo), Per Bjellerup (Västerås), Mads Ohlson (Göteborg), Bess Margrethe Frøyskov (Larvik). **Formann i NFKK:** Henrik L. Jørgensen (København).

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 Tönsberg
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



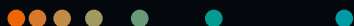
NFKK

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

Count on the Enhanced Liver Fibrosis (ELF™) Test

Assess the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH) progression and liver-related events with a simple blood test.

siemens-healthineers.com/elf



The ELF test is not available for sale in the U.S. Product availability may vary from country to country and is subject to varying regulatory requirements. ELF is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 30-19-14233-01-76. © Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 2020



Scan and
read more