

Klinisk Biokemi i Norden





With our EliA™ autoimmunity assays, we are the leading supplier in this field

Autoimmune disorders are rare and difficult to diagnose. We have developed more than 50 clinically relevant tests which have been produced to improve diagnostics and make better informed treatment decisions.

EliA™ Autoimmunity Test



Connective tissue disorders



Inflammatory bowel disease



Rheumatoid arthritis



Pernicious anaemia



Vasculitis and Goodpasture syndrome



Metabolic disorders



Antiphospholipid syndrome



Autoimmune liver diseases



Coeliac disease



Immune deficiencies

Read more
about our
EliA auto-
immunity
assays here



Find out more at thermofisher.com/phadia

thermoscientific

INDHOLD

Leder: In Vitro Diagnostic Regulation (IVD-R). Hur går vi vidare och hur hanterar vi kompetensbehoven vad gäller IVD-R? <i>Anders Larsson</i>	4
Ordförandespalten <i>Per Bjellerup</i>	6
Welcome to Stockholm 17-20 September 2024 <i>Charlotte Gran</i>	8
”The Arctic Experience 2024” A course in Scientific Writing and Publishing <i>Anne Stavelin</i>	10
Register for Quality Hike <i>Anna Linko-Parvinen</i>	12
Evaluering af første trimester screening for præeklamps i en dansk population <i>Line Rode, Charlotte K Ekelund, Iben Riishede, Ann Tabor, Martin Overgaard</i>	14
Justering av barns kreatininvärden till vuxennivåer - ett sätt att utnyttja väletablerade referensintervall för vuxna även för barn <i>Anders Larsson, Jonas Björk, Magnus Hansson, Karin Littmann, Ulf Nyman</i>	20
IVD-R med inriktning på egentillverkade metoder <i>Anders Larsson</i>	28
Review a manuscript for SJCLI <i>Jens Petter Berg</i>	34
Doktorsavhandling: Homocystein och dess determinanter i relation till kardiovaskulära riskfaktorer och hjärtinfarkt <i>Elisabet Söderström</i>	37

Forsiden: *Vippefyret på Verdens Ende, et karakteristisk landemerke på Tjøme, hvor NFKK-møtet ble avholdt.*

Ledare:

In Vitro Diagnostic Regulation (IVD-R). Hur går vi vidare och hur hanterar vi kompetensbehoven vad gäller IVD-R?

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi, Uppsala

anders.larsson@akademiska.se



Vem skall se till att vi har tillräcklig kompetens vad gäller alla aspekter kring IVD-R? Traditionellt har vi inom klinisk kemi ordnat kurser på nationell och nordisk nivå. Kurserna har då mer varit tekniskt inriktade som tex proteanalyser, läkemedel, koagulation m.m. Där har vi en lång tradition och kurserna har ett tydligt innehåll. Inriktningen mot tex valideringar av nya metoder har också ingått, men kanske i mindre utsträckning. Kurserna har hållits av personer som varit specialiserade inom respektive område. Nu kommer helt plötsligt behov av ny typ av fortbildning. Vi kommer att behöva fortbildning för att kunna hantera IVD-R på ett bra sätt. Att ha någon jurist som ansvarar för utbildningen kommer sannolikt inte vara särskilt lyckat ur laboratorieperspektivet. Vi hade en liten trevare med det svenska Läkemedelsverket, men i princip sade de att de inte hade några egna åsikter utan bara följde EU regelverket. Det skulle innebära att de läste innantill ur IVD-R regelverket vilket inte är direkt vad vi behöver. Då kan vi lika gärna läsa regelverket själva. Personligen tycker jag att det är svårt att definiera när det är en modifiering av en IVD-R godkänd metod och när det är en vidareutveckling av befintlig IVD-R produkt som skulle definieras som en egentillverkning. Ett exempel: Tillverkarens metod avviker från medelvärdet i externa kvalitetssäkringsprogram och avviker även från övriga metoder på sjukhuset. Jag skulle därför vilja faktorisera upp metoden med 12% för att våra metoder på sjukhuset skall ge likartade resultat. Skillnaden i kalibreringar innebär en ökad risk för feltolkningar av analysresultat, vilket i sin tur innebär en ökad patientrisk. Jag skall i det läget väga patientrisk mot IVD-R regelverket. Är en faktorisering på 12% (6%, 3%) något som innebär att det är

en egentillverkad metod? Troligen borde det baseras på variationen hos originalmetoden. Om vi har 5% batchskillnad från leverantören och de fortfarande är IVD-R godkända, så borde jag ha rätt att faktorisera med motsvarande värde och samtidigt hävda att det inte är en egentillverkning (?). Om min faktorisering överstiger batchvariationen är det då en egentillverkning? Ett annat exempel är att på kemiinstrumentet använder jag mig av provvolymen av typ R1 150 µl, prov 3 µl och R2 50 µl. Om jag ändrar en av dessa volymer så är det sannolikt en egentillverkning. Om jag inte kontrollerar pipettvolymer och provnålen konstant ger 2,7 µl så är det väl inte egentillverkning? Vi har egna metodbeskrivningar som är anpassade till laboratoriets rutiner. Det är sannolikt per definition egentillverkning. Det här är en glidande skala där den ena extremen är att man lägger in firmans metodbeskrivning som PDF med laboratoriets logotype som brevhuvud till att vi skriver om all text. Var går gränsen för att det är en egentillverkning? Vad händer om vi sätter IVD-R mot patientsäkerheten? Vilket väger tyngst. Om vi faktorerar eller anpassar metodbeskrivningarna för att minimera risker för fel så är det åtgärder för att öka patientsäkerheten. Om vi hårdrar det riktigt så kan man i ovanstående exempel sätta IVD-R regelverket mot ökad risk för patientdöd. Vad väger tyngst? Det här är den typ av frågor som jag tror vi behöver bearbeta på nationell/nordisk nivå.

Jag ser egentligen inga andra rimliga alternativ än att vi inom klinisk kemi får gå ihop och göra riktade utbildningsinsatser. Det kanske är en fråga för NFKK (?) eller möjligen de nationella föreningarna. Problemet är väl att hitta några personer som känner att de kan fungera som lärare när det gäller IVD-R. Jag kan bara avsluta med att efterlysa lärare till NFKK kurser om IVD-R!

Fully-automatic era of Electrolyte Analyzer



Biossays® E6 Plus

- Fully-automatic Era of iCa^{2+} Solution
- Throughput: 360 T/H
- Ion selective electrodes: iCa^{2+} , Na^+ , K^+ , Li^+ , Cl^- , pH
- Connectable to Total Laboratory Automation System



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



Ordförandespalten

Per Bjellerup

Ordförande i NFKK



Kära KBN-läsare!

Hallå Våren!

Vart tog du vägen? Åter är det snöigt och kallt i våra nordiska länder, typiskt aprilväder men lite mer ihållande kyla än vanligt. Detta efter en varm och solig period som precis tog slut efter NFKK:s styrelsemöte den 21 april i Tjøme, en mycket vacker plats vid den vackra kusten några mil sydväst om Oslo. Allt var mycket välordnat av våra norska värdar Helle, Bess och Yngve Thomas. Mötesmiddagen avhölls på *Engø Gård* där det serverades en fantastiskt god femrätters middag och ett litet vinpaket innehållande bland annat ett gott norskt mousserande vin och en *Barbaresco 1997*. En restaurang väl värd en extra omväg!

Vad ska NFKK göra då?

Ja, vad gör vi i NFKK egentligen? Det finns en hel del att arbeta med utifrån vår vision, vårt uppdrag, som beskrivs i våra stadgar i §3: *The purpose of the NFKK is to advance the field of clinical chemistry with an emphasis on Nordic co-operation in research, development, and education*. Det är stort och brett och lite löst i kanterna. Du hittar våra stadgar på <https://www.nfkk.org/nfkk/stadgar/> om du vill läsa mer.

Ok, men vad gör vi då? Jag tycker att det blir en hel del när man summerar och som väl följer våra stadgar. Det är våra nordiska kurser, våra nordiska priser, vår tidskrift KBN och vår vetenskapliga skrift SICLI. Därtill blir det återstart för vår nordiska kongress 2024 i Stockholm. Det är hel del att hantera med stor hjälp av många duktiga medarbetare i alla delar.



Efter en heldag styrelsemöte har vi nu samlats i vårkvällen på Engø Gård för middag. Från vänster Per, Leifur, Helle, Mads, Nikki, Anna, Yngve Thomas, Eeva-Riita och Bess. Ólöf och Mats är inte på plats.

Våra nordiska kurser

Kanske allra roligast är att vi nu har fyra kurser i gång parallellt och som är planerade att genomföras vart tredje år. Kurserna är främst riktade till våra nyare medarbetare, såväl läkare som kemister och ingenjörer. Dessa kurser uppfyller väl målen *Nordic co-operation och education* i §3.

- *Quality Hike 2023*, är en helt ny kurs som anordnas av SKKY/FKKF i samarbete med NFKK under ledning av *Anna Linko-Parvinen*. Kursen genomförs hösten 2023, och som namnet antyder, i de vida finska skogarna och med fokus på kvalitetsfrågor inom Klinisk kemi.
- *The Arctic Experience 2024*, blir en nystart för kursen som *Tor-Arne Hagve* så förtjänstfullt drog igång redan 2008 och handlar om hur man skriver ett vetenskapligt arbete. Kursen genomförs i januari 2024 i Finse, i den norska fjällvärlden och är ett samarbete mellan Noklus, SICLI och NFKK under ledning av *Anne Stavelin*.
- *The Helene Course 2024*, är en kurs om kommunikation, ledarskap och nätverkande som *Per Simonsson*, vår ”old sailor” i samarbete med NFKK, med stor framgång startade tidigt 2000-tal och nu övertas av *Charlotte Gran* tillsammans med *Finn Thormark Fröst*, båda verksamma på Karolinska Universitetslaboratoriet. Kursen genomförs på galeasen *Helene af Ystad* seglande i de numera så fredliga svensk-danska farvattnen.
- *The Nordic Course in Specialist Training*, är inplanerad 2025 att hållas för fjärde gången och, hoppas jag, under fortsatt eminent ledning av *Nete Hornung* och *Linda Hilsted*. Kursen är ett samarbete mellan DSKB och NFKK och har hitintills varit förlagd till ”Dronningens by”, det vill säga Köpenhamn, numera även känd som världens kulinariska huvudstad.

I det här numret av KBN kan du läsa mer om Quality Hike och skrivarkursen på Finse. Information om kurserna hittar du också på hemsidan, <https://www.nfkk.org/kurser/>

The XXXIX Nordic Congress in Clinical Chemistry

Det är Sveriges tur och Karolinska Universitetslaboratoriet som arrangerar den första nordiska kongressen sedan 2018. Planeringen är på rull med full fart framåt och *Charlotte Gran* är precis utsedd

till *Organising Committee Chair*. Mycket bra tycker NFKK och vi ser fram mot ett fint och kreativt samarbete. Du kan läsa mer om kongressen i detta nummer.

Fortsättning följer om vad vi arbetar med i NFKK. I skrivande stund är det Valborg och Första maj i helgen.

Tillönskar dig en fortsatt fin ”sköna maj”! Bästa hälsningar Per.



En utflykt till Færder nationalpark på Verdens Ende hann vi också med.

Welcome to the XXXIX Nordic Congress in Clinical Chemistry 2024 in Stockholm

Charlotte Gran

Organising Committee Chair

Clinical Chemistry, Medical Diagnostics Karolinska University Hospital

charlotte.gran@regionstockholm.se



Welcome to the Nordic Congress 2024 for Clinical Chemistry 17-19 September 2024!

Our goal is to create a meeting place for all professions within laboratory medicine to promote internordic knowledge exchange and collaboration, ultimately improving our discipline for the benefit of patient care.

We are pleased to offer a comprehensive

scientific program including three exciting areas within laboratory diagnostics: coagulation, lipids, and neurodegenerative diseases. Within the field of coagulation, participants will learn about the latest research and technology in thrombosis and hemostasis, which is critical to understanding and treating blood and vascular diseases. Lipids are another important component of laboratory diagnostics, and an increased understanding of their biochemistry and function can contribute to improved prevention



A view of Riddarholmen and Gamla Stan in Stockholm, captured from the serene waters of Lake Mälaren, where history meets modernity.

and treatment of cardiovascular disease, obesity, and diabetes. Neurodegenerative diseases are a growing challenge, and we are happy to provide a platform for discussing the latest advances in diagnosis, treatment, and opportunities for therapeutic interventions for Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. Through these programs, we share the latest research and developments in clinical chemistry and laboratory medicine, which will contribute to increased knowledge and improved patient care.

Sessions will also be arranged by the Nordic Federation of Clinical Chemistry (NFKK), the Swedish Society for Clinical Chemistry (SFKK), the Swedish Association of Clinical Biochemists (SSKF), and the Institute of Biomedical Laboratory Science (IBL). These sessions will offer you to meet and discuss with experts in each organization's specific area.

Stockholm is an exciting and beautiful city located between the Baltic Sea and the lake Mälaren with a unique archipelago, and interesting cultural and art scenes.

The Karolinska University Hospital has an advanced laboratory medicine program and Clinical chemistry at Karolinska University Laboratory is dedicated to developing and improve diagnostic methods for the benefit of the patients. The Karolinska University Hospital is part of an academic cluster with research institutions such as SciLifeLab, the Karolinska Institute and KTH, the Royal Institute of Technology, to promote collaborations and exchanges between medical and technical research and clinic.

On behalf of NFKK, SFKK, SSKF and IBL, and the Congress Organizing Committee, we are delighted to invite you to the 39th Nordic Congress of Clinical Chemistry in Stockholm 2024. We welcome participants from all laboratory medicine professions to attend and contribute to increase understanding and knowledge in our field. Collaborations and sharing of experiences are crucial to promote patient care and health in our region and worldwide.



New Karolinska University Hospital in Solna is strategically located just a stone's throw away from the congress venue, Aula Medica (building on the left). Photo: Danish Saroee.

”The Arctic Experience 2024”

A course in Scientific Writing and Publishing

The Arctic Experience is finally back! It is our great pleasure to announce that the popular course in scientific writing and publishing is back after several years. We invite you to experience the unique climate at Finse while you learn how to write and publish scientific papers.

The course is hosted by the Nordic Federation of Clinical Chemistry (NFKK), the Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI), and the Norwegian Organization for Quality Improvement of Laboratory Examinations (Noklus). The aim of the course is to increase awareness of the importance of scientific writing and to train the participants in writing a scientific manuscript.

The course will be organized in both structured

lectures and in groups writing a scientific manuscript based on given data and literature.

When and where

January 23rd-26th, 2024, Finse, Norway.

Finse is located in the southernmost part of Europe with an arctic climate at 1222 meters above sea level and only accessible by train, from either Bergen or Oslo (www.finse.no and www.finse1222.no). This remote location has been selected in order to find the necessary calm and tranquility for maximal focus on the activities during the course as well as for team building and network forming.

Who can participate?

The course is open to all members of the five Nordic national societies (NSMB in Norway, DSKB in Den-



Foto: Ingrid Marie Hardang.

mark, SFKK in Sweden, SKKY/FKKF in Finland, and KKLÍ in Iceland). The course is aimed at Nordic colleagues within the field of medical biochemistry/clinical chemistry, primarily those in postgraduate specialist training and/or involved in research projects. The maximum number of participants is 20. The official language is English or a language understandable for all participants.

Participant fee

The course is financially supported by NFKK and SJCLI, the fee is therefore only **5000 NOK**. The fee includes roundtrip train tickets Bergen/Oslo – Finse, accommodation for three nights at Finse Hotel, breakfast/lunch/dinner, congress facilities, course materials and social activities.

Registration

Information about the registration will be announced in the next issue of *Klinisk Biokjemi i Norden*. For more information, contact anne.stavelin@noklus.no.

If you want to read about the previous courses, see issues 2/2008, 2/2010, 2/2012, 3/2014 and 2/2016.

Organizing committee:

Anne Stavelin (Noklus), Sverre Sandberg (Noklus, SJCLI), Elvar Theodorsson (SJCLI), Ann Helen Kristoffersen (Noklus, SJCLI), Per Bjellerup (NFKK), Jens Petter Berg (SJCLI).



Foto: Elvar Theodorsson.



Foto: Anne Stavelin.



Foto: Ingrid Marie Hardang.

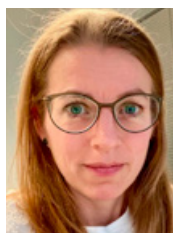
QualityHike

REGISTRATION IS OPEN!

Anna Linko-Parvinen

Tyks Laboratories, Clinical chemistry, Turku University Hospital

anna.linko-parvinen@tyks.fi



It is our great pleasure to announce the very first QualityHike, hosted by the NFKK and the Finnish Society of Clinical Chemistry (FSCC). We invite all of you to participate in the academic workshops while hiking in the wilderness in this unique scientific event, taking place in the national park of Oulanka, Finland.

September 7-10, 2023 at Oulanka national park in Kuusamo, Finland www.nationalparks.fi/oulankanp.

QualityHike will focus on quality of the preanalytical, analytical and postanalytical phases in laboratory medicine and clinical chemistry. The theme of the first QualityHike will be Risk management and responsibility in laboratory processes.

QualityHike aims to bring together Nordic clinical chemistry professionals to enable practical and scientific exchange and advancement. Therefore, this course is best suitable for those with at least four years of training or experience in laboratory medicine. QualityHike will feature innovative education opportunities in led workshops while hiking in the magnificent views of the national park and discussing the day's topics. Bring your rainproof gear and comfortable walking shoes! At the end of the day, we gather to sum up the conclusions. We have planned an exceptional social program including white-water rafting for those who wish and a dinner in Kammi, which was chosen as the most romantic restaurant in the world in 2010 (<https://rukapalvelu.fi/en/petajavaara-kammi>). The language in the course is English. The participants must be members of a national society. The agenda will be updated at <https://www.skky.fi/qualityhike/>.

The preliminary program and preliminary topics:

Thursday 7th Sep	Friday 8th Sep	Saturday 9th Sep	Sunday 10th Sep
Transport from Oulu (3.5 h) according to flights	8-9 Breakfast	8-9 Breakfast	8-9 Breakfast
Info of the assignments (in the bus)	9-12 Assignments and hiking	9-12.30 Assignments and hiking	9-10 Transport to Oulu
Grouping	12-13 Lunch	12.30-13.30 Lunch in the wilderness	
Accommodation	13-15 River rafting	13.30- Hiking, assignment summaries with a coffee break	
Dinner	15-18 Walk back to camp, snack with coffee and assignment summaries	-16 Hike back to camp	
	18- Sauna	16- Sauna	
	20- Dinner	19- Transport to dinner in Kammi (transportation back)	

Each participant selects one favorite topic for Friday and for Saturday before the course. Preliminary documents (publications, pre-questions) will be provided beforehand according to the preferred choice whenever possible.

In the beginning of the course, participants are divided into groups for Friday and Saturday, with one or two groups per topic and a moderator. Groups will not be the same each day. During the hikes the topics will be discussed, ideas shared, best practices evaluated. Discussions are guided by moderators.

All topics under the theme “risk management and responsibility in laboratory processes”

Friday:

- Group 1 and 2: Overuse and underuse of laboratory tests. Moderator TBA
- Group 3 and 4: Analytical interference. Moderator TBA
- Group 5 and 6: Quality indicators, practical implementation. Moderator TBA
- Group 7 and 8: Key performance indicators in POC-testing. Moderator TBA

Saturday:

- Group 1 and 2: Autoverification in chemistry. Moderator TBA
- Group 3 and 4: Autoverification in haematology. Moderator TBA
- Group 5 and 6: Quality of sample preparation, stability and storage. Moderator TBA
- Group 7 and 8: Modern methods in quality management. Moderator TBA



HOW TO GET THERE

Bus transportation back and forth from **Oulu airport and railway station** to Oulanka Basecamp (about 3,5 h) is included. On September 7, the bus leaves around 16 to Oulanka, according to flight and train schedules. On September 10, the bus arrives around 13:30 at Oulu. The participants need to book their transportation to and from Oulu **by themselves**.

ACCOMMODATION

There are nine single rooms and nine double rooms available at Basecamp Oulanka (<https://www.basecampoulanka.fi/en>). In addition, we have the possibility to accommodate six persons in Jussi's Chalet nearby in double rooms (www.jussinmatkailu.fi/en/). The rooms will be booked according to the registration order.

PRICES

350 € / double room at Basecamp Oulanka
400 € / single room at Basecamp Oulanka
500 € / double room at Jussi's Chalets

The prices include transportation back and forth from Oulu, accommodation, all meals and coffee/tee, white-water rafting with all needed equipment, saunas, and the best company ever! The course is financially supported by NFKK and FSCC.

REGISTRATION

Registration is now open at <https://www.skky.fi/qualityhike/> till **June 11, 2023**. A maximum of 35 participants can be admitted.

FURTHER INFORMATION

For further information please contact Outi Itkonen outi.itkonen@hus.fi.



Evaluering af første trimester screening for præeklamsi i en dansk population

Line Rode¹, Charlotte K Ekelund², Iben Riishede², Ann Tabor², Martin Overgaard³

¹ Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet, København

² Afdeling for Graviditet, Fødsel og Barsel, Rigshospitalet, København

³ Blodprøver og Biokemi, Odense Universitetshospital, Odense

line.rode@regionh.dk



Baggrund

Præeklamsi (svangerskabsforgiftning) defineres som hypertension opstået efter graviditetsuge 20 med ledsagende organpåvirkning og er en af de mest alvorlige graviditetskomplikationer. Tilstanden forekommer hos mellem 3% og 8% af gravide og er associeret med øget morbiditet og mortalitet for både moder og barn (1). Svær præeklamsi, der fører til forløsning før graviditetsuge 37 (også kaldet præterm præeklamsi), kan forebygges ved behandling med lav-dosis (75-150 mg) acetylsalisylsyre, såfremt behandlingen gives til høj-risiko gravide og iværksættes før graviditetsuge 16 (2). På nuværende tidspunkt anbefales profylaktisk behandling med lav-dosis acetylsalisylsyre derfor mange steder til høj-risiko gravide defineret ud fra oplysninger om kvindens tidligere graviditeter og sygdomme (maternelle faktorer), dvs. til kvinder der har haft svær præeklamsi i en tidligere graviditet, har kendt kronisk nyresygdom, autoimmun sygdom såsom systemisk lupus erythematosus (SLE) eller antiphospholipidsyndrom (APS), prægestationel diabetes eller

behandlingskrævende essentiel hypertension (3). I nogle lande tilbydes lav-dosis acetylsalisylsyre til kvinder med mere end én af følgende moderate risikofaktorer: Førstegangsfødende, alder ≥ 40 år, mere end 10 år siden sidste graviditet, prægravid body mass index ≥ 35 kg/m², familiær disposition til præeklamsi samt flerfoldsgraviditet.

I henhold til den aktuelle danske nationale præeklamsi-guideline (www.dsog.dk/obstetrik) anbefales behandling med 150 mg acetylsalisylsyre (Magnyl) til kvinder med mindst én af ovenstående maternelle høj-risiko faktorer. En nylig dansk national opgørelse har vist, at ca. 3,5% af alle danske gravide kvinder opfylder disse kriterier (4). Opgørelsen viste, at detektionsraten for præterm præeklamsi dog var mindre end 30% baseret på disse kriterier. Tilsvarende har vi i Danmark, trods ændringer i anbefalingerne for forebyggelse af præeklamsi, set en uændret forekomst af præterm præeklamsi fra 2008 til 2017, som den seneste opgørelse er baseret på (4).

Første trimester screening ud fra FMFs algoritme

Fetal Medicine Foundation, London (FMF) har udviklet en algoritme, der kombinerer information om maternel anamnese med data fra blodtryksmåling, flowmåling i arteriae uterinae og koncentrationen af de biokemiske markører Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) og Placental Growth Factor (PIGF) i graviditetsuge 11-14 (5). Internationale studier har nu vist, at det er muligt at prædikere op til 80% af tilfældene af præterm præeklamsi for en 10% screen-positiv rate ud fra denne algoritme (6), samt at præterm præeklamsi effektivt kan forebygges ved at give acetylsalisylsyre til de screen-positive gravide kvinder (7).

Før en sådan første trimester screening for præeklamsi implementeres, er det vigtigt at vurdere den aktuelle svangreomsorg i en given population. I

Danmark har vi siden 2004 tilbudt alle gravide første trimester screening for kromosomanomalier ud fra en ultralydsskanning i graviditetsuge 11-14 kombineret med en blodprøve (dobbeltesten) taget i graviditetsuge 8-14 (8). Mere end 90% af alle danske gravide tager imod dette tilbud, og vi har en høj detektionsrate for trisomi 21 på >90% for en screen-positive rate på ca. 5% (9). Da tidligere danske studier har vist bedst performance af dobbelttesten, hvis blodprøven tages tidligt (10), anbefales danske gravide så vidt muligt at komme til blodprøvetagning i graviditetsuge 8-10. Implementering af første trimester screening for præeklamsi ville skulle lægges oven i den nuværende screening for kromosomanomalier og ville derfor indebære stillingtagen til, om det anbefalede tidspunkt for dobbelttesten skulle ændres, da PAPP-A og PlGF i screening for præeklamsi anbefales målt i graviditetsuge 11-14. Desuden ville første trimester ultralydsskanningen skulle udvides med måling af flow i arteriae uterinae, og der ville skulle foretages en standardiseret blodtryksmåling i forbindelse med skanningen i graviditetsuge 11-14. For at kunne afklare betydningen af disse forhold valgte vi at planlægge et implementeringsstudie, der ville kunne bidrage til at vurdere, om og evt. hvordan første trimester screening for præeklamsi bør tilbydes i Danmark.

PRESIDE (Preeclampsia Screening in Denmark)

PRESIDE (Preeclampsia Screening in Denmark) studiet er et multicenter prospektivt studie, der har til formål at undersøge performance af første trimester screening for præeklamsi ud fra FMF algoritmen i en dansk population. PRESIDE studiet blev udført i samarbejde mellem føtalmedicinsk/obstetrisk afdeling og klinisk biokemisk afdeling på seks danske hospitaler: Aarhus Universitetshospital, Københavns Universitetshospital Herlev, Københavns Universitetshospital Hvidovre, Københavns Universitetshospital Nordsjælland, Københavns Universitetshospital Rigshospitalet og Odense Universitetshospital (Figur 1). I perioden fra maj 2019 til december 2020 blev singleton gravide kvinder inviteret til at deltage i PRESIDE studiet i forbindelse med deres første trimester screening for kromosomanomalier. Prænatale oplysninger om materielle faktorer (dvs. materielle karakteristika og medicinsk sygehistorie) blev indsamlet, og blodtrykket blev målt via en automatisk blodtryksstation, udviklet til dette formål af ingeniører på Aarhus Universitet i samarbejde med føtalmedicinsk afdeling, Aarhus Universitetshospital. Desuden blev flow i arteriae uterinae målt af sonografer, der alle var blevet uddannet og certificeret til denne undersøgelse. De gravide fik taget en projektspecifik blodprøve i graviditetsuge

Figur 1 Samarbejdspartnere i PRESIDE fra seks universitetshospitaler i tre danske regioner



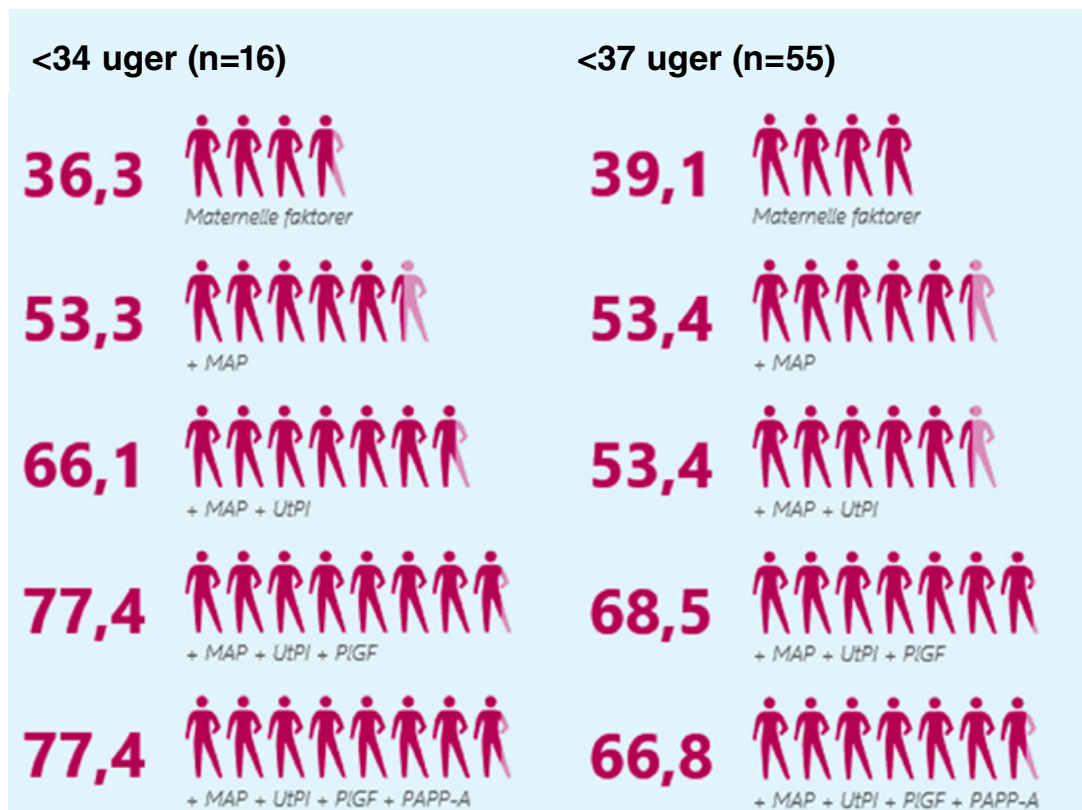
11-14, der blev gemt i en forskningsbiobank og analyseret for PIGF og PAPP-A i foråret 2021. Disse data blev indsamlet uden at udføre en risikoberegning for præeklamsi ud fra FMF algoritmen, idet dette først blev udført, da alle inkluderede kvinder havde født, men blindet for præeklamsi outcome. Udover prøver gemt i forskningsbiobanken blev der oprettet en biobank til fremtidig forskning, der indeholder serum og plasma fra de inkluderede gravide.

I alt blev 8783 kvinder inkluderet i PRESIDE studiet, og heraf havde 8156 (93%) af kvinderne oplysninger om alle risikoparametre (maternelle faktorer, blodtryk, flow i arteriae uterinae samt koncentration af PAPP-A og PIGF), dvs. en fuld risikovurdering kunne foretages

og screeningsperformance af FMF algoritmen vurderes (11). Blandt disse kvinder udviklede 303 (3,7%) præeklamsi, herunder 55 (0,7%) præterm præeklamsi og 16 (0,2%) meget præterm præeklamsi (før uge 34). Detektionsraten for præterm præeklamsi var 67% (95% konfidensinterval (KI) 54-79) for en screen-positiv rate på 10% (Figur 2). Vi fandt således en performance af første trimester screening for præeklamsi, der var sammenlignelig med den tidligere rapporterede for en primært kaukasisk population, som den danske, idet Tan et al. fandt en detektionsrate på 69% for en screen-positiv rate på 10% (12). Detektionsraten for meget præterm præeklamsi var 77% (95% KI 58-97).

Til sammenligning resulterede den aktuelle

Figur 2 Første trimester præeklamsi screening i Danmark: Detektionsrate for en 10% screen-positiv rate.



Maternelle faktorer indeholder: familiær disposition til præeklamsi, rygning under graviditet, tidligere præeklamsi, kronisk hypertension, type 1 eller type 2 diabetes, systemisk lupus erythematosus, antiphospholipid syndrom, etnicitet, paritet og konceptions måde.

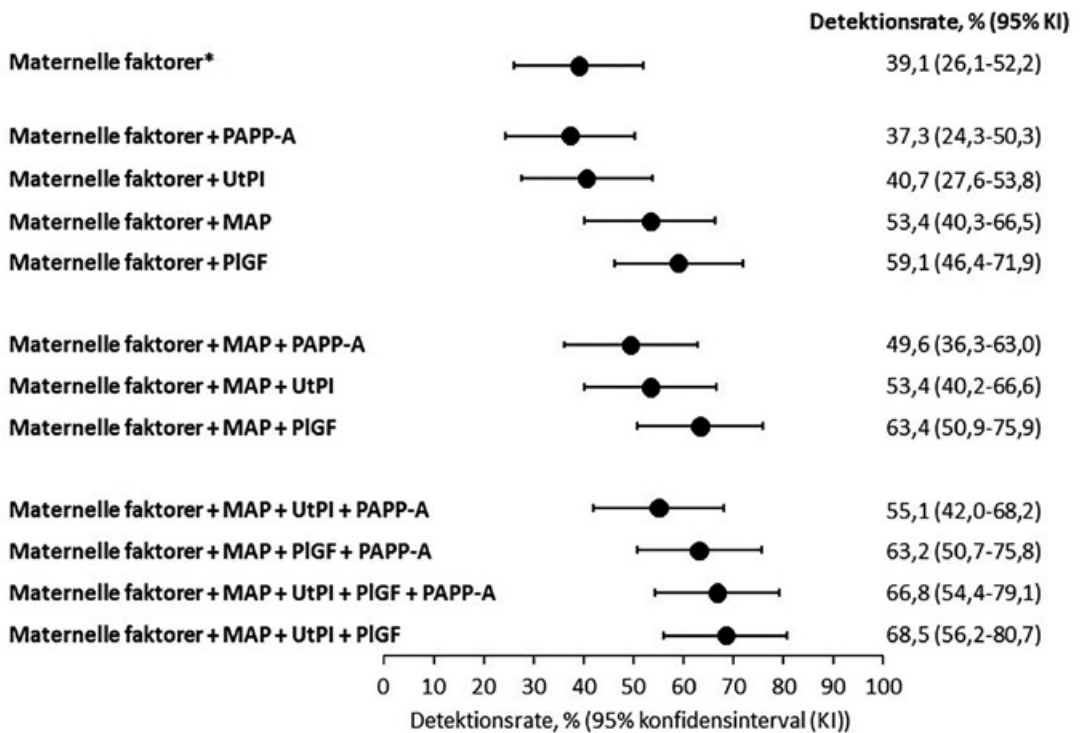
MAP; Mean arterial blood pressure, UtPI; Uterine artery pulsatility index (flow i arteriae uterinae), PIGF; Placental growth factor, PAPP-A; Pregnancy-associated plasma protein A.

danske screeningsstrategi ud fra materielle høj-risiko faktorer (dvs. tidligere præeklamsi, prægestational diabetes, SLE, APS, kronisk hypertension, kronisk nyresygdom og ægdonation) i en detektionsrate på 20% for præterm præeklamsi med en aktuel screen-positiv rate på 3,4%. For en fastholdt screen-positiv rate på 3,4% ville detektionsraten ud fra den fulde FMF model være 45% (95% KI 32-59) for præterm præeklamsi. Ved at erstatte den nuværende screening ud fra materielle faktorer med anvendelse af FMF algoritmen ville detektionsraten således kunne øges med 25 procentpoint (95% KI 12-40) for præterm præeklamsi for en fastholdt screen-positiv rate på 3,4%. Den tilsvarende detektionsrate for meget

præterm præeklamsi ville da være 61% (95% KI 37-84).

Figur 3 viser performance af første trimester screening for præterm præeklamsi for udvalgte kombinationer af risikomarkører for en fastholdt screen-positiv rate på 10%. I PRESIDE studiet bidrog PAPP-A ikke til screeningsperformance, hvorimod dette var tilfældet for PIGF. Tilføjelse af PAPP-A til modellen, der inkluderede materielle faktorer, blodtryk og flow i arteriae uterinae øgede detektionsraten med mindre end 2 procentpoints, mens PIGF øgede detektionsraten med 15 procentpoints. Dette er i overensstemmelse med tidligere fund og understøtter således ikke anvendelse af PAPP-A i FMF algoritmen (13,14).

Figur 3 Detektionsrate for præterm præeklamsi < uge 37 for en 10% screen-positiv rate for forskellige kombinationer af risikomarkører.



* Maternelle faktorer indeholder: familier disposition til præeklamsi, rygning under graviditet, tidligere præeklamsi, kronisk hypertension, type 1 eller type 2 diabetes, systemisk lupus erythematosus, antiphospholipid syndrom, etnicitet, paritet og konceptions måde.

PAPP-A; Pregnancy-associated plasma protein A, UtPI; Uterine artery pulsatility index (flow i arteriae uterinae), MAP; Mean arterial blood pressure, PIGF; Placental growth factor.

Konklusion


Resultaterne af PRESIDE studiet, der er udført i samarbejde mellem føtalmedicinsk/obstetrisk afdeling og klinisk biokemisk afdeling på seks hospitaler i Danmark, viste, at screening ved hjælp af FMF algoritmen var effektivt i en dansk population og medførte højere detektionsrate for præterm præeklamsi end den nuværende danske screeningsstrategi, der benytter materielle høj-risiko faktorer alene.

PAPP-A bidrog ikke til screeningsperformance og implementering af første trimester screening for præeklamsi i Danmark vil således kræve tillæg af analyse af PIGF i graviditetsuge 11-14. Der mangler evidens for at kunne anvende PIGF-måling i blodprøver taget før graviditetsuge 11. Denne viden er vigtig i den danske population, hvor en stor andel af de gravide (op til 2/3) får deres dobbelttest taget tidligt, dvs. før graviditetsuge 11. I PRESIDE studiet har vi dog ligeledes analyseret PIGF på dobbelttesten, der er gemt på alle inkluderede gravide, for at kunne evaluere værdien af denne biomarkør i graviditetsuge 8-10, og dette arbejde pågår aktuelt. Herefter vil det næste skridt i PRESIDE studiet være at foretage en sundhedsøkonomisk evaluering, der kan holde omkostningerne ved de ekstra undersøgelser op imod fordelene ved evt. at indføre første trimester screening for præeklamsi i Danmark.

Referencer

1. Roberts CL, Ford JB, Algert CS, et al. Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study. *BMJ Open* 2011;1:e000101–e000101.
2. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:287-293.e1.
3. NICE guideline [NG133] Hypertension in pregnancy: diagnosis and management, Published: 25 June 2019.
4. Rode L, Ekelund CK, Riishede I, et al. Prediction of preterm pre-eclampsia according to NICE and ACOG criteria: descriptive study of 597 492 Danish births from 2008 to 2017. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;58:561–7.

5. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:8–15.
6. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:103.e1-103.e12.
7. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613–22.
8. Ekelund CK, Jorgensen FS, Petersen OB, et al. Danish Fetal Medicine Research Group. Impact of a new national screening policy for Down’s syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 2008;337:a2547–a2547.
9. www.dfms.dk, jf. Føto-databasen, Åsrapport 2018.
10. Kirkegaard I, Petersen OB, Uldbjerg N, et al. Improved performance of first-trimester combined screening for trisomy 21 with the double test taken before a gestational age of 10 weeks. *Prenat Diagn* 2008;28:839–44.
11. Riishede I, Rode L, Sperling L, et al. Preeclampsia screening in Denmark (PRESIDE): national validation study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023 Feb 25;uog.26183.
12. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: First trimester PE screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52:186–95.
13. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, et al. Screening for pre-eclampsia at 11–13 weeks’ gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;56:400–7.
14. Wright D, Tan MY, O’Gorman N, et al. Serum PIGF compared with PAPP-A in first trimester screening for preterm pre-eclampsia: Adjusting for the effect of aspirin treatment. *BJOG* 2022;129:1308–17.



Coming soon –
stay tuned

Meet us at
DSKB Congress,
booth 24 & 25 and
learn more

As a market leader in our field, our solutions address the needs of our customers, from small labs to large laboratory groups.

We translate your needs into innovative haematology solutions and services based on our know-how and best practices. Helping you uncover the unseen, our new XR-Series aims to improve the lab workflow and support your clinical skills to benefit your patients' health.

Curious about our complete offering? Then discover more on our website.

www.sysmex.dk/haematology

Justering av barns kreatininvärden till vuxennivåer - ett sätt att utnyttja väletablerade referensintervall för vuxna även för barn

Anders Larsson¹, Jonas Björk^{2,3}, Magnus Hansson⁴, Karin Littmann⁵, Ulf Nyman⁶

¹ Institutionen för Medicinska Vetenskaper, Klinisk Kemi och Farmakologi, Uppsala Universitet, Uppsala

² Institutionen för Laboratoriemedicin, Avdelningen för Arbets- och Miljömedicin, Lunds Universitet, Lund

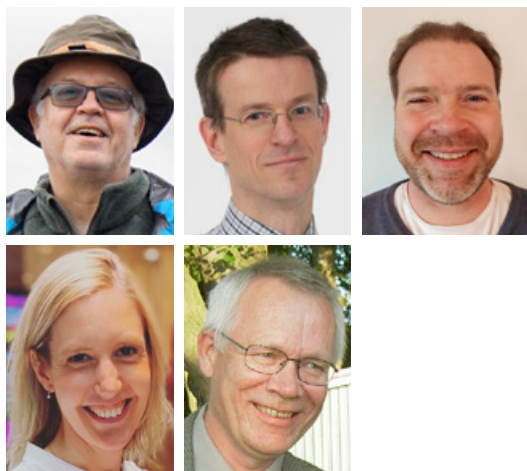
³ Kliniska studier Sverige, Forum Söder, Skånes Universitetssjukhus, Lund

⁴ Klinisk kemi, Karolinska universitetslaboratoriet, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm samt Institutionen för Laboratoriemedicin H5, Karolinska Institutet, Stockholm

⁵ Medicinsk Enhet Endokrinologi, Tema Inflammation och Åldrande, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm samt Institutionen för Medicin, H7 Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm

⁶ Institutionen för Translationell Medicin, Divisionen för Medicinsk Radiologi, Lunds Universitet, Malmö

anders.larsson@akademiska.se



Introduktion

Referensintervall hos barn är ofta en utmaning. Det är svårare att få blod från barn än vuxna vilket medför att det blir förhållandevis litet antalet prover som man kan basera barnreferensintervall på. Sedan skall resultaten delas upp på flickor och pojkar samt flera olika ålderspartitioneringar vilket medför att det blir få resultat i varje grupp. Referensinterval-

len skall täcka hela perioden från födsel till 18 år. Det kan finnas ett barnmaterial som är insamlat till exempel i samband med skolstarten. Man kan då ta fram referensintervall för den åldersgruppen, men det kommer att saknas referensintervall både över och under denna period. För att överbrygga glap-pen får man komplettera med andra åldersgrupper insamlade någon annanstans och som eventuellt även analyserats med annan metod. Effekten av för breda åldersintervall blir att referensintervallen antar en ofysiologisk trappstegform, där individer nära referensgränsen med åldern kommer att växla mellan frisk och sjuk oberoende av faktisk sjukdomsstatus.

Sedan uppstår också frågor om transferabilitet. Är ett referensintervall framtaget från till exempel en grupp barn bosatta i USA representativ för skandinaviska barn? I USA har man en rasfaktor för beräkning av eGFR från kreatinin för afroamerikaner. Orsaken till rasfaktorn är till stora delar okänd, men det väcker frågan om det kan finnas skillnader som även påverkar värdena hos barn. Vi vet att kreatininnivåerna påverkas av kosten. Ett av de stora moderna barnreferensmaterialen som finns är insamlat i Kanada. Finns det kostskillnader mellan kanadensiska barn och svenska barn? Det här är bara några exempel

på frågor som dyker upp då man försöker ta fram referensintervall hos barn. Helst vill vi att referensintervallen som är baserade på kreatininvärden i den lokala populationen, men det är svårt att samla så stora material att vi täcker alla åldersgrupper. Vi behöver därför komplettera de traditionella sätten att ta fram referensintervall med nya tänkesätt.

Det är välkänt att nivåerna av plasma-/serumkreatinin (p-kreatinin) succesivt ökar hos barn och ungdomar upp till vuxen ålder (1, 2). Det har gjort det svårt att etablera adekvata och universellt gångbara referensvärden för barn i olika åldrar (Figur 1). I en nyligen publicerad studie redovisades matematiska tillväxtkurvor som beskriver hur p-kreatinin ökar med åldern hos flickor och pojkar (3). Tillväxtkurvorna används för att räkna om barns och ungdomars kreatininvärden till vuxennivåer, för att sedan skatta glomerulär filtrationshastighet hos barn med etablerade vuxenformler (3-5). Syftet med den här artikeln är att visa hur omräkningen av barns och ungdomars kreatininvärden till vuxennivåer skulle kunna göra att väletablerade referensintervall för kreatinin hos vuxna även kan användas för barn och ungdomar.

Tillväxtkurvor

Tillväxtkurvor för p-kreatinin från 2 till 40 år har etablerats baserade på anonyma data angående kreatinin, ålder och kön på patienter insamlade från icke-nefrologiska enheter (vårdavdelningar och mottagningar) vid tre olika sjukhus (3): i) Kortrijk, Belgien år 2005 – 2007 (n = 9 634), ii) Liege, Belgien år 2019 (n = 9 123) och iii) Uppsala, Sverige år 2015 – 2019 (n = 64 410) (Figur 2). Eftersom kreatininmätningar rutinmässigt ordineras som del av en basal biokemisk screening på personer som söker sjukvård så kan den övervägande majoriteten av kreatininanalyserna förväntas ligga inom normalområdet.

Vid samtliga sjukhus analyserades kreatininproverna med enzymatiska metoder spårbara till isotoputspädningsmasspektrometri genom referensmaterial 967 (National Institute of Standards and Technology, NIST, Gaithersburg, Maryland, USA). Kreatinin analyserades i Kortrijk på en Roche Integra 800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), i Liege på en Abbott Alinity (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) och i Uppsala på en Architect 8000 (Abbott Laboratories). Den sammanlagda kohorten utgjordes av 83 157

kreatininprover (46 601 kvinnor och 36 556 män, medianålder 27 år).

Linjär regression med fraktionspolynom av ålder som oberoende variabel användes för att konstruera tillväxtkurvor baserade på de 83 157 p-kreatininvärdena för flickor och pojkar med följande resultat:

Kvinnor:

$$\ln(Cr) = 3.080 + 0.177 \times \text{Ålder} - 0.223 \times \ln(\text{Ålder}) - 0.00596 \times \text{Ålder}^2 + 0.0000686 \times \text{Ålder}^3 \quad (1)$$

Män:

$$\ln(Cr) = 3.200 + 0.259 \times \text{Ålder} - 0.543 \times \ln(\text{Ålder}) - 0.00763 \times \text{Ålder}^2 + 0.0000790 \times \text{Ålder}^3 \quad (2)$$

där \ln är naturliga logaritmen och Cr är uppmätt p-kreatininvärde.

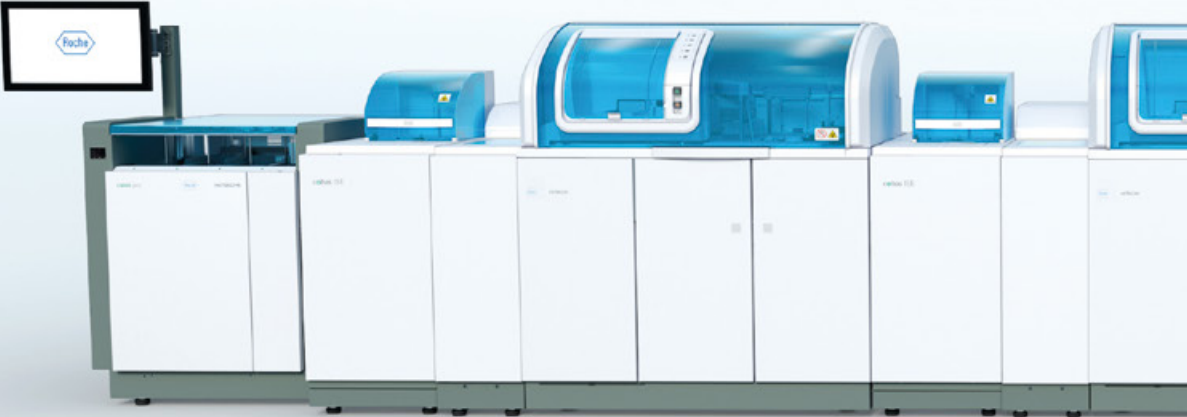
Av Figur 2 som bygger på den sammanlagda kohorten framgår att flickors och pojkars p-kreatininvärden följer varandra åt till 10 års ålder varefter pojkarna enligt välkänt mönster uppvisar en kraftigare ökning. Kvinnor och män når plattåer i kreatininvärdena vid 21 respektive 25 års ålder. Relationen mellan medianvärdet av p-kreatinin och ålder var snarlik i de tre kohorterna som ingick i analysen (Figur 3A och 3B). Som jämförelse har vi också lagt in medianvärdena för p-kreatinin från Karolinska sjukhuset Huddinge Stockholm baserat på ett oselekerat material av 90 915 konsekutiva prover under perioden 2016-2021. P-kreatinin analyserades med enzymatisk metod (Modular P kemianalysinstrument, CREA, Creatinine plus eller Cobas 8000 analysinstrument, CREP2, Creatinine plus version 2, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) eller med en Jaffe-metod (DXC analysinstrument; CREm, Creatinine, Beckman-Coulter, Brea, CA, USA). Båda metoderna var spårbara till isotoputspädningsmasspektrometri genom referensmaterial 967 (NIST).

Tillväxtkurvorna för kreatinin i Figur 2 används för att räkna om barns och ungdomars p-kreatininvärden till motsvarande vuxenindivid vid en viss ålder, s.k. justerat kreatinin (\overline{Cr}). Som exempel kan då p-kreatininvärdena räknas om till 21 och 25 års ålder för kvinnor respektive män enligt följande:

Fortsättes side 24

cobas[®] pro integrated solutions

Simplicity meets Excellence



Roche Diagnostics A/S
Flaskehalsen 17, 4. th
1799 Copenhagen V
Denmark
www.roche.dk/diagnostics



**Loading
on the fly**



**cobas[®]
AutoCal**



**cobas[®]
mobile solution**

Kvinnor:

$$\ln(\overline{Cr}) = \ln(Cr) + 0,177 \times (21 - \text{Ålder}) + 0,223 \times \ln(21 / \text{Ålder}) + 0,00596 \times (212 - \text{Ålder}^2) + 0,0000686 \times (213 - \text{Ålder}^3) \quad (3)$$

Män:

$$\ln(\overline{Cr}) = \ln(Cr) + 0,259 \times (25 - \text{Ålder}) + 0,543 \times \ln(25 / \text{Ålder}) + 0,00763 \times (252 - \text{Ålder}^2) + 0,0000790 \times (253 - \text{Ålder}^3) \quad (4)$$

Referensintervallet för vuxna kvinnor och män är 45 – 90 respektive 60 – 105 $\mu\text{mol/L}$ från 18 års ålder vid de flesta svenska universitetssjukhus (Tabell 1). I kreatininmaterialet på vilket tillväxt kurvorna var baserade var medianvärdet (2,5 – 97,5 percentiler) 61 (42 – 86) $\mu\text{mol/L}$ för 21-åriga kvinnor (n=1 722) och för samtliga kvinnor från 21 till 40 års ålder (n=35 320) 62 (41 – 89) $\mu\text{mol/L}$. Motsvarande siffror för 25-åriga män (n=1 608) var 80 (55 – 113) $\mu\text{mol/L}$ och för samtliga män från 25 till 40 års ålder (n=21 804) 80 (56 – 117) $\mu\text{mol/L}$.

Diskussion

Vi har presenterat en principiell modell för hur tillväxtkurvor för kreatinin hos barn kan användas för att räkna om barnets kreatininvärde till motsvarande värde i vuxen ålder för att kunna utnyttja vuxnas referensintervall även för barn som ibland kan saknas eller vara bristfälliga.

Tillväxtkurvorna för kreatinin torde nära nog repre-

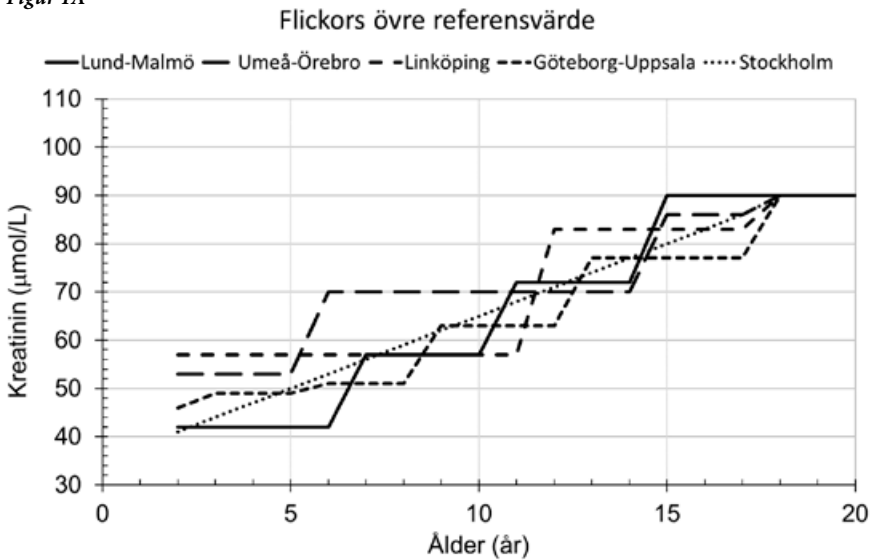
sentera ett normalmaterial då kurvornas geometriska medelvärden för varje ålder hos både flickor och pojkar konsekvent låg inom referensintervallen vid de olika laboratorerna (3). Dessutom låg materialets 2,5 och 97,5 percentilerna för vuxna individer nära referensintervallets övre och nedre gränsvärden vid svenska universitetssjukhus.

Analogt med tillväxtkurvor för längd och vikt som exempelvis används för att beräkna förväntad slutlängd och bedöma långvuxenhet, kan tillväxtkurvor för p-kreatinin göra det möjligt att beräkna ett kreatininvärde motsvarande en vuxen individ vid en viss ålder och därmed utnyttja referensintervall för vuxna för att bedöma nivån hos barn. Referensintervall för barn och ungdomar kan delvis vara osäkra eller saknas för vissa åldersgrupper. För att metoden skall fungera bra bör andelen ”normalvärden” vara relativt hög, men ofta kan man lösa detta genom att välja bort avdelningar där vi förväntar oss en hög andel avvikande resultat. I det här arbetet med kreatinin var det rimligt att utesluta njur- och dialysavdelningarna när man tog fram tillväxtkurvorna då de enheterna med stor sannolikhet har en hög andel höga kreatinin. Ytterligare begränsningar kan vara att utesluta akutprover. Det är också viktigt att säkerställa att de data som används är representativa dvs att laboratoriet som levererat resultaten inte har en avvikande kalibrering. Det kan därför vara bra att kontrollera laboratoriets kalibrering i externa kvalitetssäkringsmaterial och

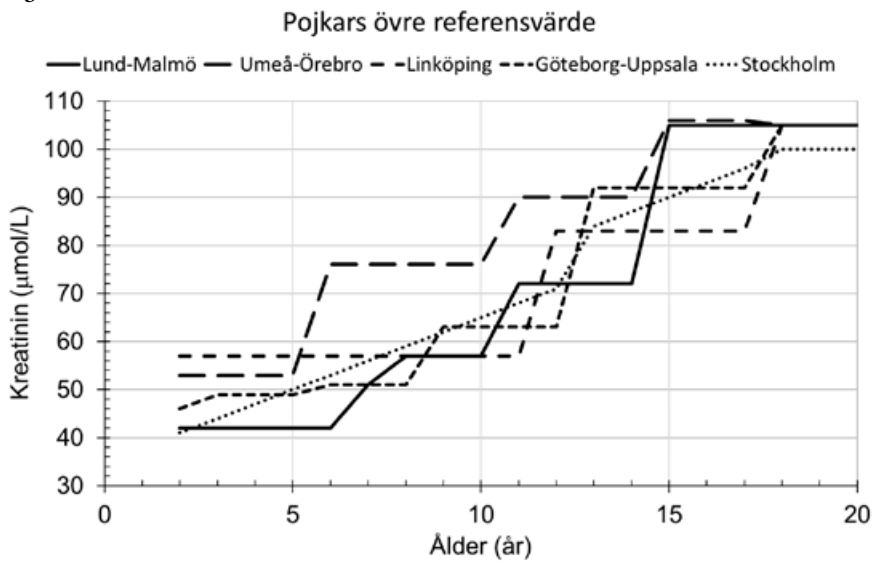
Tabell 1. Referensintervall för plasmakreatinin vid olika universitetssjukhus och regioner i Sverige framtagna under januari 2023 samt medianvärden (2,5 och 97,5 percentil) enligt kreatininkurvorna.

Sjukhus/region	Referensintervall	
	Kvinnor	Män
Akademiska sjukhuset, Uppsala ≥ 18 år	45 – 90	60 - 105
Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm ≥ 18 år	<90	<100
Region Skåne ≥ 15 år	45 – 90	60 - 105
Region Västerbotten >18 år	45 – 90	60 - 105
Region Örebro län >18 år	45 – 90	60 - 105
Region Östergötland >18 år	45 – 90	60 - 105
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg ≥ 18 år	45 – 90	60 - 105
Tillväxtkurva kreatinin	Median (2,5 och 97,5 percentiler)	
	Kvinnor 21 - 40 år	Män 25 - 40 år
Kvinnor (n=35 320) och män (n=21 804)	62 (41 - 89)	80 (56 - 117)

Figur 1A



Figur 1B



Referensintervall för olika Universitetssjukhus/regioner i Sverige för A) flickor och B) pojkar från 2 års ålder.

Göteborg, Sahlgrenska universitetssjukhuset: <https://sahlgrenska-klinikem-analyser.vgregion.se/17013.html>

Linköping, Region Östergötland: <https://vardgivarwebb.regionostergotland.se/Startsida/Verksamheter/DC/Laboratoriemedicin/Provtagningsanvisningar/>

Region Skåne, Skåne: www.analysportalen-labmedicin.skane.se

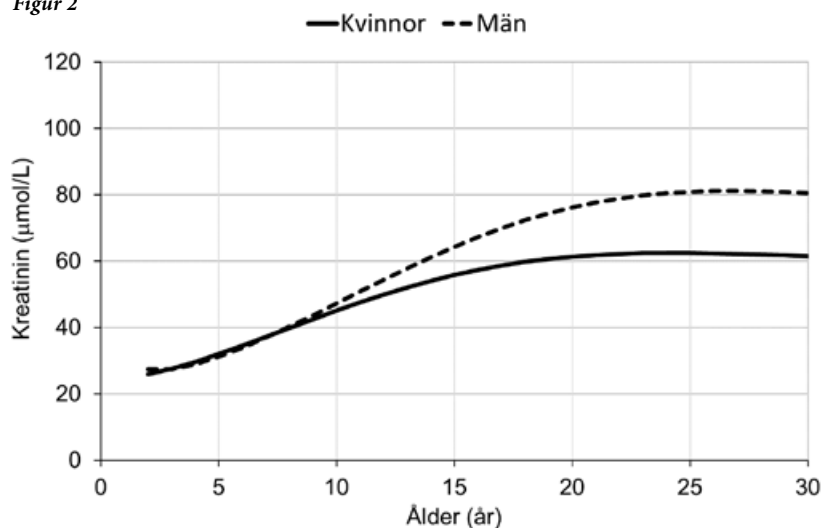
Stockholm, Karolinska universitetssjukhuset: <https://www.karolinska.se/pta/klinisk-kemi/kreatinin-p->

Uppsala, Akademiska sjukhuset: www.labhandbok.se

Umeå, Region Västerbotten: <https://webappl.vll.se/provtagningsanvisningar>

Örebro, Region Örebro län: <https://provtagningsanvisningar.regionorebrolan.se>

Figur 2



Tillväxtkurva för plasma-/serumkreatinin baserad på 83 157 provtagningar (46 601 kvinnor och 36 556 män) framtagen genom linjär regression med fraktionspolynom av ålder som oberoende variabel.

gärna inkludera flera laboratorier/sjukhus i underlaget. För att reducera bias kan det också vara värdefullt att använda insamlingstider på fler år. Ytterligare data kan behövas ifrån flera laboratorier för att kunna modellera den branta ökningen i tillväxtkurvorna för kreatinin under puberteten, i synnerhet för pojkar, mer noggrant.

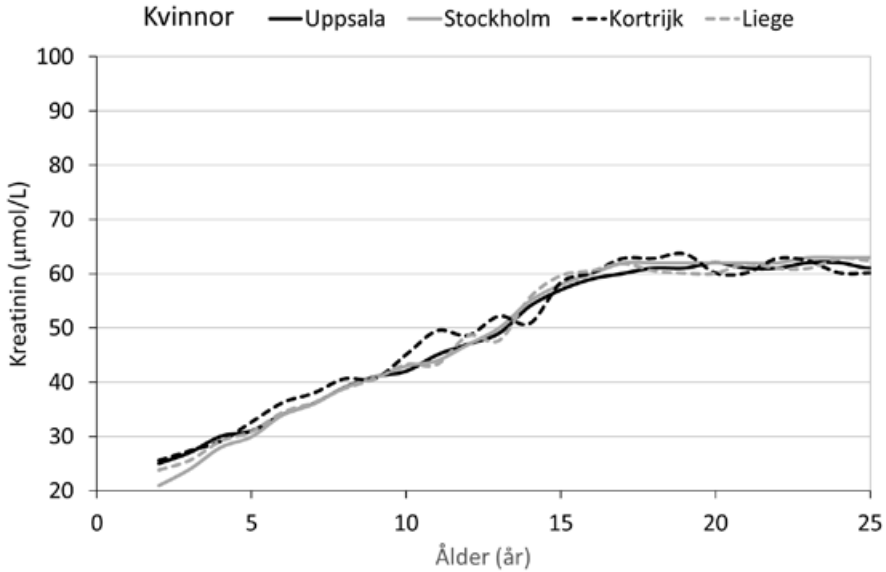
Vi pratar en del om att patienten är sin egen bästa kontroll. Tex är jämförelsen med patientens tidigare Hb en känsligare markör för anemi än att jämföra med referensintervallet eller jämföra med tidigare kreatininvärden som tecken på försämrad njurfunktion. I barndomen är det svårt att jämföra med tidigare kreatininvärden då nivåerna förändras med åldern. Tillväxtkurvor för kreatinin skulle då kunna användas för att omvandla ett kreatininvärde vid 3 års ålder till ett vid 8 års ålder och på så sätt kunna använda patienten som sin egen kontroll när det görs en kreatininkontroll vid 8 års ålder.

Det här är bara några exempel på möjliga tillämpningar av tillväxtkurvor för laboratorieanalyser och det finns säkert fler. Den föreslagna metodiken är generell och kan tillämpas på tillväxtkurvor för andra biologiska markörer som förändras från barndom till vuxenliv.

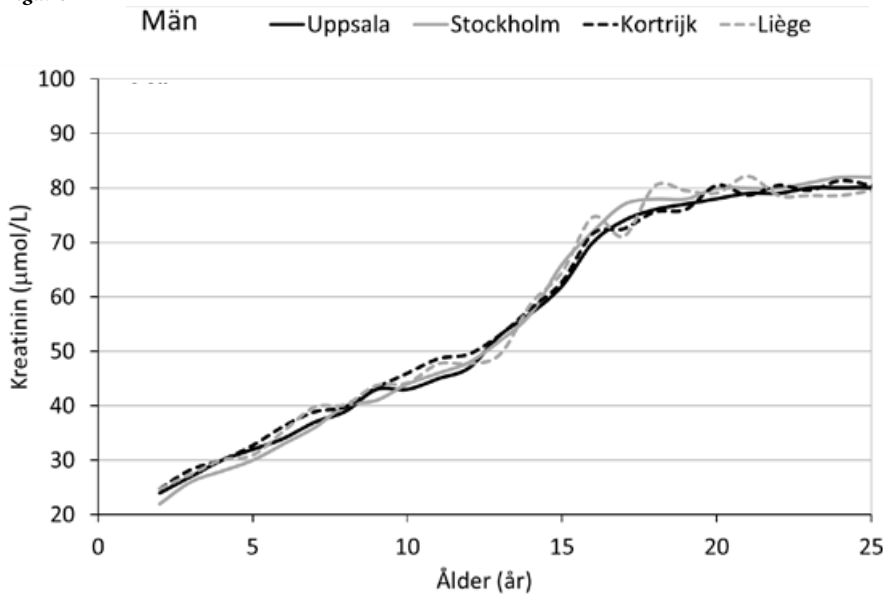
Referenser

1. Hoste L, Dubourg L, Selistre L, et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1082-1091.
2. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:798-806.
3. Björk J, Nyman U, Delanaye P, et al. A novel method for creatinine adjustment makes the revised Lund-Malmö GFR equation applicable in children. *Scand J Clin Lab Invest* 2020;80:456-463.
4. Björk J, Nyman U, Larsson A, et al. Estimation of the glomerular filtration rate in children and young adults using the CKD-EPI equation with age-adjusted creatinine values. *Kidney Int* 2021;99:940-947.
5. Pottel H, Björk J, Courbebaisse M, et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate: A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med* 2021;174:183-191.

Figur 3A



Figur 3B



Medianvärden av plasmakreatinin i fyra kohorter: Kortrijk ($n=9\ 634$), Liege ($9\ 123$), Uppsala ($n=64\ 410$) och Stockholm ($n=90\ 915$). A) kvinnor och B) män.

IVD-R med inriktning på egentillverkade metoder

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi, Uppsala

anders.larsson@akademiska.se



Det nya Europeiska regelverket för In vitro diagnostiska tester (IVD-R) innebär en hel del nya krav på laboratorierna. Vi kommer säkert diskutera detta under många år framöver. Framför allt så kommer det påverka oss när det gäller egentillverkade metoder. Här saknas också klara riktlinjer för när en metod definieras som egentillverkad. Vi behöver öka vår kunskap och gärna göra på liknande sätt på i första hand alla laboratorier inom ett

land men helst också inom Norden. Vi vill ju inte uppfinna hjulet om och om igen. I Sverige har man bildat ett IVDR nätverk för att vi tillsammans skall lära oss hur vi hanterar kraven från IVD-R. Vi kommer behöva höja vår kompetensnivå inom området och det kanske kan vara lämpligt att om ett tag börja ordna nationella/NFKK kurser i IVD-R även om det för stunden kan vara svårt att få en samlad överblick av regelverket. Här nedan kommer det svenska nätverkets kommentarer/bedömningar med inriktning på egentillverkade metoder som en liten start på resan mot IVD-R.

IVD-R Bedömningar från svenska Regionernas IVDR nätverk, Februari 2023

Behov av kompetensutveckling

Inom hälso- och sjukvård behövs en ökad kompetens inom IVD-lagstiftning. Kompetensen inom MDR (EU-förordning 2017/745 om medicintekniska produkter, vilken förenklat reglerar MTP som används i kontakt med patient) är relativt god sedan tidigare, medan kompetens och efterlevnad inom IVDlagstiftning har varit eftersatt. Dock finns det vid ackrediterad klinisk laboratorieverksamhet sedan länge hög kompetens för att säkerställa patientsäkerheten inom området. Tidigare IVD-lagstiftning har däremot inte haft en framstående plats i laboratorieverksamheterna och lagstiftningen har inte heller varit prioriterad från myndighetshåll gentemot vårdgivare. Med intåget av IVDR har hela IVDområdet aktualiserats, och det har därmed blivit tydligt att det finns stora kunskapsluckor att fylla.

Samtliga yrkesgrupper vid kliniska laboratorier behöver kunskap om vad som är en IVDprodukt, hur de ska hanteras, hur säkerhetsmeddelanden ska hanteras, vilka rutiner och vilken dokumentation som krävs för egentillverkning, med mera. Bristen på kännedom om IVD-regler avspeglar sig t.ex.

genom att antalet anmälningar från vården av allvarliga negativa händelser och tillbud med CE-märkta IVD-produkter är låg i jämförelse med motsvarande anmälningar från tillverkare. De senaste åren har Läkemedelsverket visat att tillverkare rapporterat upp till 100 fall per år i Sverige, medan motsvarande siffra från vården endast varit upp till 10 fall per år. Dessa siffror borde ligga på samma nivåer, och för att fylla gapet behövs ökad kompetens i hälso- och sjukvården.

Även vid inköp och upphandling behövs kunskap för att korrekta krav och lagenliga rutiner ska tillämpas vid anskaffningar av IVD-produkter. Detta gäller särskilt under övergångsperioden där olika regler tillämpas för IVDR-produkter, IVDD-produkter (placerade på marknaden före det bindande datumet) och s.k. legacy-produkter (produkter som är CE-märkta enligt IVDD men placerade på marknaden efter det bindande datumet). Vårdgivare som agerar importör (de som köper in en MTP direkt från ett tredjeland utanför den europeiska marknaden och delar den vidare utanför den egna organisationen) eller distributör (de som sprider CE(IVD)-märkta

produkter utanför den egna organisationen) behöver dessutom ha extra kompetens för att leva upp till de krav som ställs på en sådan aktör (enligt artikel 13 i både IVDR och MDR).

För att koordinera och utveckla IVDR-kompetensen behövs en eller flera övergripande roller med fördjupad kompetens på området. IVDR ställer endast krav på en s.k. ”Person Responsible for Regulatory Compliance” (PRRC) för kommersiella tillverkare, men det är tydligt att det även behövs en motsvarande roll hos vårdgivarna. Inom hälso- och sjukvården återfinns i dagsläge sådana uppdrag hos t.ex. kvalitetssamordnare, verksamhetsutvecklare eller s.k. QA/QC-ansvariga (Quality Assurance/ Quality Control), beroende på vårdgivarens benämningar och organisation.

Kompetensutvecklingen kräver betydande utbildningsinsatser, men omfattning och tidsåtgång är ännu oklar. Arbetet är påbörjat, men det finns mycket kvar att göra.

Ökade resursbehov inom egentillverkning

Omfattning av egentillverkade produkter

Vårdgivare kommer att behöva lägga mycket tid och resurser på att uppfylla regler för IVD-produkter som tillverkas och används inom en och samma hälso- och sjukvårdsorganisation. Sådana produkter kallas inom svensk lagstiftning ”egentillverkade produkter” (ET-IVD-produkter), och tillverkning av dem regleras främst genom IVDR artikel 5.5 och Läkemedelsverkets föreskrifter HLSF-FS 2021:32 kapitel 4. Till begreppet hör inte bara produkter som fysiskt tillverkas hos en vårdgivare. Om en vårdgivare använder kommersiella IVD-produkter som inte är CE(IVD)-märkta, eller använder CE(IVD)-märkta produkter där vårdgivaren gör väsentliga modifieringar av produkten eller väsentliga avsteg från tillverkarens avsedda användning¹ så överförs ansvaret för produkten helt eller delvis till vårdgivaren. Vårdgivaren behöver tillämpa egentillverkningsrutiner



Foto: Henrik Alfthan.

även för sådana produkter, varvid de också benämns egentillverkade.

Hälso- och sjukvården har betydande behov av att egentillverka IVD-produkter. Det finns visserligen i dagsläget cirka 40 000 CE-märkta IVD-produkter på den europeiska marknaden (8), men i och med att området tidigare varit relativt oreglerat är denna marknad inte lika mogen som den motsvarande MDR-marknaden. IVD-produkterna är dessutom i många fall inte tillräckligt anpassade efter vårdgivarnas behov. Vårdgivarna behöver därför fylla luckorna med ET-IVD-produkter. En undersökning med 150 europeiska in vitro-laboratorier visar att egentillverkade produkter i genomsnitt över alla laboratoriespecialiteter skulle utgöra 48% av de IVD-produkter som används, med särskilt hög andel ET-IVD-produkter inom klinisk genetik, klinisk mikrobiologi och klinisk farmakologi. Tillförlitliga sammanställningar av hur många sådana produkter det rör sig om saknas, men inventering pågår runtom i Sverige och övriga Europa. Tidiga siffror visar på behov av allt mellan 0–2000 olika ET-IVD-produkter per laboratorium beroende på laboratoriets storlek. Laboratorier vid ett svenskt universitetssjukhus använder i genomsnitt



Foto: Henrik Alfthan.

mellan 500 och 1000 olika IVD-produkter som behöver vara egentillverkade (ej publicerade data). Det är i sammanhanget värt att notera att IVD-produkter för många prediktiva genetiska tester inte omfattades av den tidigare IVD-definitionen i IVDD och därmed tidigare inte behövt vara CE(IVD)-märkta. Gapet på marknaden av CE(IVD)-märkta produkter inom detta segment är således stort, och därför är behovet av ET-IVD-produkter högt. Teknikutvecklingen är dessutom särskilt hög i fråga om genetisk diagnostik inom precisionsmedicin.

Administration för egentillverkade produkter

För ET-IVD-produkter krävs omfattande kvalitets-säkringsarbete och dokumentation enligt IVDR och svensk lagstiftning. Exempel på de administrativa uppgifter som vårdgivare ska genomföra är:

- Identifiera huruvida vårdgivaren behöver ta egentillverkningsansvar genom att inventera hur varje enskild utrustning, förbrukningsartikel och programvara kategoriseras i förhållande till IVD-definitionen, huruvida de är CE(IVD)-märkta och hur de används i förhållande till tillverkarens avsedda användning.
- Utforma och sammanställa dokumentation som visar att varje ET-IVD-produkt uppfyller IVDR:s allmänna krav på säkerhet och prestanda i bilaga I, vilket bl.a. inkluderar att:
 - Upprätta en dokumenterad riskhanteringsplan för varje produkt, där alla risker med att använda produkten utvärderas och behandlas, med regelbunden uppdatering under produktens livscykel. Detta krav är nytt gentemot tidigare lagstiftning, och innebär att EU:s reglering i denna aspekt är mest ambitiös i världen (13).
 - Visa på produktens analytiska prestanda (t.ex. analytisk sensitivitet/specifitet) och kliniska prestanda (t.ex. negativt/positivt prediktionsvärde). IVDR har utökat kraven vad gäller klinisk prestanda så att det behövs mer utförliga uppgifter än tidigare.
- Granska erfarenheter av den kliniska användningen av ET-IVD-produkterna och vid behov vidta korrigerande åtgärder (IVDR, artikel 5.5i). Detta inkluderar både avvikelshantering och regelbunden granskning av analytisk och klinisk prestanda. Vad detta praktiskt innebär förklaras inte ingående vare sig i IVDR eller MDCG:s (Medical Device Coordination Group) kompletterande guide för egentillverkning

(19), men Regionernas IVDR-nätverk utvecklar detta i sin vägledning.

- Genomföra marknadsundersökningar och jämföra ET-IVD-produkter med eventuellt likvärdiga produkter på marknaden för att avgöra om de kommersiella produkterna är tillräckligt bra för den avsedda patientgruppen, eller om det krävs en ET-IVD-produkt, och i förekommande fall upprätta dokumenterade motiveringar till detta (IVDR artikel 5.5d, gäller från och med 2028-05-26)². Detta ska upprepas regelbundet under produktens livscykel.
- Upprätta övrig dokumentation som föreskrivs av IVDR artikel 5.5 samt Läkemedelsverkets föreskrifter HSLF-FS 2021:32.

Att uppfylla krav på egentillverkning inom den nya IVD-lagstiftningen

De kliniska in vitro-laboratorierna har stort fokus på dokumentation för validering och verifiering av de metoder där ET-IVD-produkterna ingår. Detta sker inom laboratoriernas ackreditering enligt ISO 15189 eller ISO 17025. Dock har det före IVDR inte varit tillräckligt tydligt för vårdgivare att egentillverkning av IVD-produkter ska dokumenteras utifrån ett produkttillverkningsperspektiv i enlighet med kraven i Socialstyrelsens föreskrift SOSFS 2008:1 om användning av medicintekniska produkter, vilket visar sig i regionernas generella brist på sådan dokumentation. Ett produktfokus inom IVD-baserad diagnostik innebär således introduktion av ett nytt synsätt inom hälso- och sjukvård.

Läkemedelsverket har föreskrivit att det i Sverige ska vara samma dokumentationskrav för IVD-produkter i riskklass A-C som i riskklass D. I underliggande konsekvensutredning hävdas att det i Sverige inte medför några större konsekvenser, vilket utgår från ett idealt men inte verklighets-förankrat antagande att svenska vårdgivare uppfyllt tidigare lagstiftning SOSFS 2008:1 vad gäller egentillverkning. I realiteten ger detta ett merarbete för svenska vårdgivare jämfört med europeisk grundnivå i IVDR. Regionernas IVDR-nätverk har påpekat att dokumentationskraven för metodvalidering och metodverifiering inom ackrediteringssystemen bör vara tillräckliga för de lägre riskklasserna A-C, och motsatte sig därför dokumentationskrav utöver IVDR:s grundnivå. IVDR-nätverket ser en risk med samma krav för alla riskklasser. Det kan till följd av dokumentationsbördan leda till generella rutiner med en lägre dokumentationsnivå för klass D än vad

nivån annars hade varit för denna klass. Detta rimmar inte väl med IVDR:s intentioner att ha ökad kontroll av produkter i högre riskklasser. Utan åtskillnad av krav för olika riskklasser finns det inte heller någon anledning att klassificera egentillverkade produkter, och medvetenhet om risknivån uteblir.

Oavsett om kraven för egentillverkning är nya eller inte ska de efterlevas. En del av dokumentationen som behövs återfinns redan inom ramen för laboratoriernas ackreditering, men den behöver samlas och struktureras i ett annat format för att uppfylla IVD-lagstiftningen. Därutöver behöver den i vissa delar kompletteras. Enligt IVDR artikel 5.5b måste tillverkning och användning av ET-IVD-produkter ske inom ramen för lämpliga kvalitetsledningssystem. MDCG:s guide om egentillverkning är tydlig med att laboratoriernas vanliga ackrediteringsstandard ISO 15189 inte är tillräcklig i detta avseende, eftersom den inte inkluderar ett tillverkningsperspektiv och inte fullständigt täcker IVDR:s allmänna krav på säkerhet och prestanda. I Sverige hänvisar Läkemedelsverkets föreskrifter HSLF-FS 2021:32, kapitel 4, § 1 till ”Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2011:9) om ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete och Socialstyrelsens föreskrifter (HSLF-FS 2021:52) om användning av medicintekniska produkter i hälso- och sjukvården”, men dessa omfattar inte heller någon produkttillverkning och kan därför inte användas i detta syfte. MDCG tipsar om att titta på kraven på kvalitetsledningssystem som gäller för kommersiella tillverkare (IVDR artikel 10.8) eller de ISO-standarder för tillverkning och riskhantering av medicintekniska produkter som kommersiella tillverkare kan använda (19), men dessa är omfattande och kräver mycket arbete. Som minsta nivå behöver en vårdgivare i vilket fall lägga till nya rutiner och processer för riskhantering med produktfokus, att visa klinisk prestanda och för övervakning av produkternas kliniska användning.

Vad gäller kvalitetsledningssystem bör det även noteras att enligt IVDR artikel 5.5c ska vårdgivarens laboratorium vid egentillverkning av IVD-produkter följa standarden ISO 15189 (som en slags grundnivå, vilket inte ska förväxlas med det ovan nämnda kravet 5.5b), eller i förekommande fall nationella bestämmelser. Några laboratorier hos vårdgivare i Sverige följer ISO 17025. Om denna standard inte kommer att vara fortsatt tillåten i Sverige riskerar sådana organisationer att även behöva genomföra omfattande arbete för reackreditering.

Sammantaget krävs ökade resurser inom vården för att kunna leva upp till regler för egentillverkning av IVD-produkter. Som visats ovan har vårdgivare generellt behov av många ET-IVD-produkter och till detta behövs tids- och resurskrävande administration. Detta bekräftas i vårdgivarnas förväntningar, där 94% av berörda yrkesverksamma personer i en enkätfråga håller med om att den administrativa bördan kommer att öka till följd av IVDR. Exakt hur mycket tid och resurser som behövs är ännu inte klarlagt. Inledande pilotfall skattar behovet till allt från en timme till flera dagars arbete per produkt, beroende på produktens komplexitet, hur mycket arbete som har gjorts inom metodackrediteringen och hur automatiserad administrationen kan göras (ej publicerade data).

Olika organisationer har olika förutsättningar för detta arbete. Det finns risk för att regioner inte har resurser nog att bedriva all analysverksamhet som inbegriper egentillverkning, utan i stället måste upphandla den hos en större underleverantör med mer resurser. Detta kan leda till en strukturell förskjutning mot stora laboratorier med regionala konsekvenser som kan vara oönskade. Större sjukhus har i sin tur generellt mer resurser, men också generellt mer utveckling i nära anslutning till universitetsforskning, och därmed en större andel egentillverkade produkter. Samtliga vårdgivare bedöms därför behöva tillföra resurser för att leva upp till IVD-lagstiftningen, alternativt belasta de resurser som finns tillgängliga för det diagnostiska arbetet, med riskerad patientsäkerhet som följd.

För att kunna tillhandahålla optimal hälso- och sjukvård förlitar sig vårdgivare till stor del på egenutvecklade metoder och IVD-produkter, speciellt inom diagnostik avseende sällsynta sjukdomar där produkter ofta är svåra eller olönsamma att kommersialisera. För tekniska spjutspetsanalyser används ofta Research Use Only (RUO)-produkter, där vårdgivaren också måste ta egentillverkningsansvar när produkterna används i kliniskt bruk. För att fortsatt ligga vid teknologins framkant krävs en god förmåga hos vårdgivare för innovation och utveckling. Flera kliniska sammanlutningar har varnat för att förmågan hotas av IVDR. Även i den enkät som Regionernas IVDRnätverk genomfört syns detta, där 80% av svarande helt eller delvis förväntar sig att innovation och utveckling kommer hämmas till följd av IVDR. 62% förväntar sig även en reducering användandet av RUO-produkter. Dessa orosmoln relaterar främst till risker från likvärdig-

hetskravet, men det kan snarare argumenteras att det är kraven på icke-spridning och ökad dokumentation för ET-IVD-produkter som riskerar innovationskraften mest. Forskning och utveckling kan fortfarande fortgå inom hälso- och sjukvård och akademi, men IVDR driver mycket av denna innovationskraft mot kommersialisering, vilket kanske också är målet. Det är också värt att notera att likvärdighetskravet inte träder i kraft förrän 2028. Det finns mycket tid kvar att fortsätta diskutera dess betydelse, medan kraven om icke-spridning och ökad dokumentation redan gäller.

Icke-spridning av egentillverkade produkter

Kravet på icke-spridning av egentillverkade IVD-produkter i IVDR (artikel 5.5a) kan riskera innovation inom hälso- och sjukvården. Enligt kravet får vårdgivare inte sprida ET-IVD-produkter mellan juridiska enheter (tolkas som organisationsnummer i Sverige). I viss mening går det att dela ET-IVD-produkter ändå, t.ex. genom att dela egentillverkningsdokumentation mellan vårdgivare, men kravet gör det ändå svårt. Det bör i sammanhanget skiljas på två kategorier inom innovation och utveckling av IVD-produkter utanför IVD-industrin: 1) akademisk forskning och 2) vårdgivares vidareutveckling av befintliga IVD-produkter. Dessa kategorier har olika förutsättningar och utmaningar.

Vårdgivares vidareutveckling av befintliga IVD-produkter

Inom tidigare studier av IVDR:s påverkan på hälso- och sjukvårdens innovationskraft verkar vårdgivarnas kontinuerliga förbättringar av redan befintliga IVD-produkter vara en underskattad källa till utveckling. Vårdgivare genomför frekvent allt från små till stora modifieringar av befintliga IVD-produkter, såsom att lägga till utökade användningsområden där tillverkarna inte kan eller vill ta ansvar. Vårdgivarna använder också ofta RUO-produkter där de visar hur de kan komma till klinisk nytta. Ibland framställs detta som att vårdgivare gör något de inte borde, när det i själva verket är ett mycket stort tillskott till utvecklingen på området.

I en balans mellan kommersiella högvolumsprodukter och egentillverkade specialprodukter kommer samspelet mellan tillverkare och vårdgivare att bli allt viktigare. Tillverkare behöver vårdgivare för att kunna bedriva mer rigorösa kliniska prestandastudier med relevanta provsamlingar, och bör i gengäld

vara lyhörda för vårdgivarnas behov i fråga om avsedda användningsområden och sätt att hantera produkterna. Tillverkare bör ha en tillåtande attityd gentemot vårdgivares eventuella modifieringar av produkten, och utnyttja denna källa till utveckling av produkterna.

Frågan är dock hur det ekonomiska samspelet ska se ut mellan tillverkare och vårdgivare inom ett sådant samarbete. Hur blir vårdgivare kompenserade för tillgång till relevanta provsamlingar och för den del av produktutvecklingen som de bidrar med? Vilken vårdgivare vill vara med och utveckla en tillverkares produkter om det endast bidrar till tillverkarens vinster? Utan skälig kompensation finns det en påtaglig risk att utvecklingen uteblir. Och om all utveckling endast ska ske hos tillverkaren kommer utvecklingstakten stagnera. Här behöver tillverkare och vårdgivare närma sig varandra och hitta fungerande samarbetsformer, t.ex. inom kliniska prestandastudier. I bästa fall kan samarbetet leda till ett ökat kunskapsläge, där kunskap om utveckling och framsteg delas mer aktivt än tidigare.

Samarbete mellan vårdgivare

Även framöver kommer det finnas ett betydande antal IVD-produkter som inte är kostnadseffektiva nog för att kommersialiseras. Flera ET-IVD-produkter

utvecklas av nationella och internationella nätverk av vårdgivare, ofta med hjälp av finansiering från både EU och nationella organ (t.ex. inom Genomic Medicine Sweden; GMS). Därför kommer ET-IVD-produkter ofrånkomligen ha en avgörande roll inom vården, och de måste även på sätt och vis kunna spridas mellan vårdgivare. För att detta ska vara möjligt behöver sådana nätverk bli ännu bättre på att dela information, gemensamt bidra till den grunddokumentation som behövs för ET-IVD-produkter och med fördel även utföra fler kollektiva utvärderingar i multicenterstudier. Detta är särskilt värdefullt för patientgrupper med sällsynta sjukdomar, om flera mindre dataset kan samlas till större. På detta sätt kan IVDR påskynda den naturliga utvecklingen mot tätare samarbeten och högre grad av kunskapsutbyte mellan vårdgivare, samtidigt som kompetensen om produkterna stannar inom vården. När fler vårdgivare utgår från samma kunskapsläge och samma produkter ökar även möjligheter till gemensam beredskap (om en vårdgivare står utan produkter finns andra som backup).

För ytterligare information:

<https://www.kliniskkemi.org/wp-content/uploads/2023/02/Regionernas-IVDR-natverk-2023-IVDRs-effekter-pa-halso-och-sjukvard.pdf>



Foto: Henrik Alfthan.

Review a manuscript for SJCLI

By Jens Petter Berg

Managing editor, *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*

j.p.berg@medisin.uio.no



Manuscripts submitted to the Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation are subject to peer review. A primary evaluation is performed by the editorial secretary with regard to whether the manuscripts fit with the journal's aims and scope and whether general requirements in instructions to authors have been followed. Manuscripts deemed eligible for peer review are then transferred to one of our eleven editors in the editorial board depending on

the topic of the manuscript. The editor invites reviewers based on their expertise within the field to give their advice on the manuscript's validity, originality and significance. Normally, two reviews are sufficient for an editorial decision. Based on the responses from the reviewers the editor decides whether the manuscript can be accepted for publication in SJCLI or should be rejected; or whether a decision depends on a minor or major revision of the manuscript.

Editors select and invite reviewers based on the reviewers' knowledge and competence in the field. If you are invited to review a manuscript, we are grateful if you respond without delay, whether you have time and opportunity and are able to perform the review or not. Rapid responses, including negative ones, will speed the manuscript handling process.



Foto: Henrik Alfthan.

If you decide to perform a review, it can be useful to follow a point-by-point approach:

1. Read the manuscript carefully and make notes of any areas that are unclear or confusing.
2. Evaluate the methodology and check whether it is appropriate for the study. It should be described in sufficient detail to be replicated by others. The department of medical biochemistry, Oslo university hospital has recently published a guide on how to describe laboratory methods in scientific articles, which may be used as an example <https://ous.labfag.no/index.php?action=showtopic&topic=vDAsCQjg>. Consider the appropriateness of the study design, data analysis methods and statistical tests.
3. Check that the results are presented clearly and accurately, and whether they support the conclusions drawn by the authors. Are the data valid and reliable? Are there any biases or confounders that may affect the results?
4. Give constructive feedback on areas where the manuscript could be improved. The comments

should be specific and suggest ways in which the authors could improve their methodology, results or conclusions.

5. Consider the significance and potential impact of the research. Is the manuscript suitable for publication in SJCLI? Does it represent a valuable contribution to the field?
6. Structure your report in a summary, and major and minor issues.
 - a. The summary may start with some positive feedback, but don't overdo it if the overall conclusion is rejection. The summary should give a brief description of what the manuscript is about, and the major findings put into the context of current literature and knowledge. It is useful to list strengths and weaknesses and to indicate whether the work is novel or confirmatory.
 - b. Major issues should mention major flaws and their severity on their impact on the paper. Consider whether the manuscript acknowledges and refers appropriately to similar works. Are the data strong enough to challenge current thinking or to support the hypothesis presented in the manuscript? Ethical issues or major presentational problems should also be commented as major issues.
 - c. Among minor issues are any ambiguity in the presentation, incorrect referencing and use of citations, factual errors and improper tables or figures including the figure legends.

It is helpful both for the authors and editor if the specific points are numbered and referring to page and line number. The review should be objective and constructive and help the authors improve the manuscript. Be polite, honest and clear and treat the work as you would have wanted your own manuscript to be treated.

7. Submit your review within the specified timeframe. The standard deadline for SJCLI is two weeks from acceptance of the invitation, but extensions may be granted. Include a recommendation regarding the manuscript's suitability for publication. You can tick in boxes and choose between Accept, Minor revision, Major revision, Reject and Resubmit, and Reject.

Manuscripts are rarely accepted without a round of revision. Minor revision implies that only small changes or clarifications are needed before it can be accepted for publication. This might include adding a reference, addressing a reviewer comment or providing additional information to support the conclusions. Major revisions require more significant changes. This might include re-analyzing data, re-writing large sections of the manuscript or re-structuring the manuscript to better address the research question. Reject and Resubmit indicates that the manuscript is not considered suitable for publication in its current form, but the journal is willing to reconsider the manuscript if the authors make substantial revisions based on the reviewers' comments. Such revisions are e.g. to expand the data set or include new experiments. Reject and Resubmit should only be used if it is regarded as likely that the revisions can be done within a reasonable timeframe. Otherwise, the manuscript should be rejected based on the reviewers' comments.

If you recommend a revision, SJCLI is very grateful if you are willing to review the revised manuscript. For some minor revisions, the editor may check whether the review is satisfactory and accept the manuscript without inviting reviewers. However, in most instances reviewers will be invited to review the revised version of the manuscript. The second review should focus on the changes performed by the revision and whether they are appropriate and satisfactory. For the review process it is most convenient that the reviewers, who originally wrote the comments and recommendations, evaluate them and give a new recommendation. A manuscript may go through several rounds of revision before final acceptance or rejection. Remember that the goal of peer review is to provide constructive feedback to help authors improve their research and publication, and to ensure that the scientific literature is accurate and credible.

If you want to take part as reviewer of SJCLI manuscripts, you can create an account in SJCLI's manuscript handling tool ScholarOne Manuscripts™ <https://mc.manuscriptcentral.com/sjcli> if you don't have one already. In the dialogue boxes you must give at least three key words to describe areas of interest. This is crucial in able to be visible when editors search for reviewers in the database and try to match reviewer competence and interests with manuscript topics.

In addition, you have to check in a box to confirm that you allow your account to be invited for peer review. By following the link below you will find detailed technical instructions on the review process performed in ScholarOne Manuscripts™ https://clarivate.com/webofsciencegroup/wp-content/uploads/sites/2/dlm_uploads/2019/10/ScholarOne-Manuscripts-Reviewer-Guide.pdf.

Reviewing manuscripts can be a time-consuming and sometimes thankless task. However, as a reviewer, you will have the opportunity to provide valuable

feedback on the clarity, rigor, and significance of scientific findings. Serving as a reviewer is an excellent opportunity to contribute to the advancement of scientific knowledge in your field, and to help shape the direction of future research. By providing critical feedback on the work of your peers, you can help to ensure that only the highest quality research is published, and that the scientific community can rely on the findings presented in these publications.

We would be very grateful if you consider joining SJCLI in this important endeavor.



Illustration made by DALL·E2: "Painting of a female medical doctor reading a scientific report with great pleasure in Norman Rockwell style".

Doktorsavhandling:

Homocystein och dess determinanter i relation till kardiovaskulära riskfaktorer och hjärtinfarkt

Elisabet Söderström

Laboratoriemedicin, klinisk kemi, Region Norrbotten,

Institutionen för medicinsk biovetenskap, Umeå Universitet

elisabet.soderstrom@norrbotten.se



Bakgrund

Hjärtinfarkt och stroke står för en stor andel av sjukdomsburden i Sverige. I vår västerländska befolkning har kardiovaskulärsjukdom minskat under 2000-talet men tillhör fortfarande de sjukdomar som orsakar mest sjukdom och dödlighet globalt. Välkända riskfaktorer som ålder, hypertoni, övervikt, rökning, diabetes och lipidrubningar anses kunna förklara en stor andel av insjuknandet, men mycket är fortfarande inte förklarat eller känt.

Homocystein, en svavelväte innehållande aminosyra som bildas i kroppen i metionin- och folsyra-cyklarna, används framför allt som biomarkör för funktionell B12 och folatbrist. Tidigare observationsstudier har även visat en ökad risk för hjärtkärlsjukdom vid förhöjda homocysteinnivåer. Det kausala sambandet är inte klarlagt för hjärtinfarkt (1) men som prognostisk biomarkör och riskdeterminant har den sin plats och möjligtvis påverkar den insjuknandet i stroke (2). Mer kunskap behövs kring de patofysiologiska processerna där homocystein kan bidra till den ökade risken, via andra riskfaktorer eller potentiella mekanismer. De viktigaste determinanterna för homocysteinkoncentrationen är folat och vitamin B12, men även njurfunktionen kan påverka.

Tidigare cellstudier har visat att genuttrycket av Apolipoprotein A1 (Apo A1) påverkas av homocystein. Ett möjligt samband mellan högre nivåer av HDL/Apo A1 och lägre risk för hjärtkärlsjukdom har setts (3).

Studier har visat att rökare har högre nivåer av homocystein än icke-rökare men orsaken är inte känd. Det är inte välstuderat hos snusare. Genom att mäta nikotinet nedbrytningsprodukt kotinin kan

man jämföra sambanden hos rökare och snusare och studera om nikotinet är det som möjligt leder till högre homocysteinkoncentrationer.

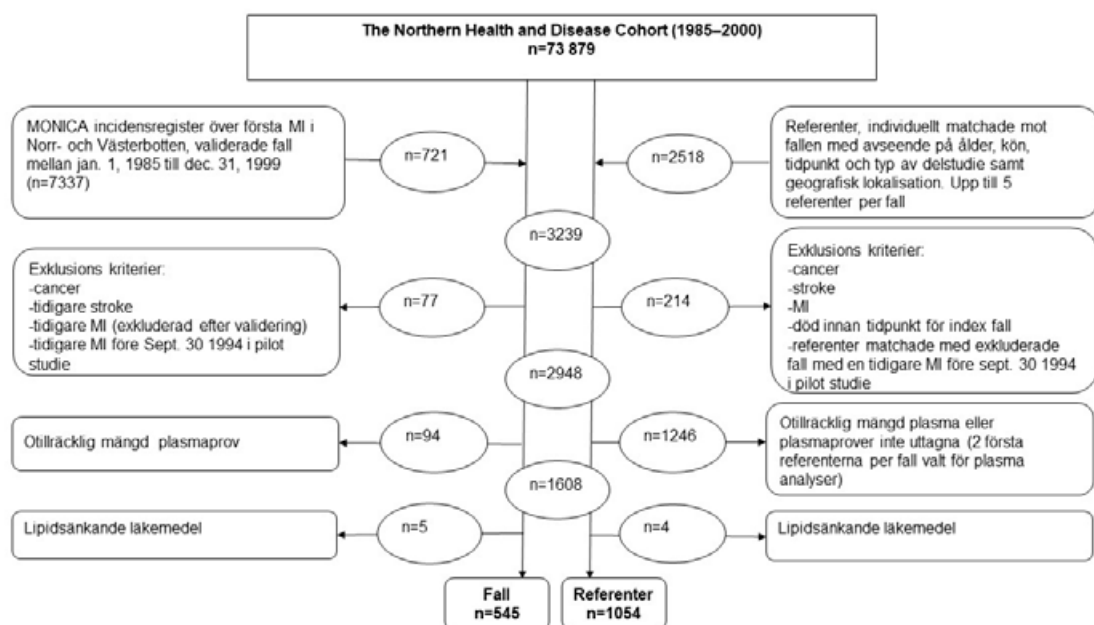
De vanligaste polymorfierna för enzymen metylen-tetrahydrofolatreduktas och cystationin-betasyntas påverkar homocysteinomsättningen men också bildandet av divätesulfid. Divätesulfid påverkar hjärtkärlfunktionen på liknande sätt som kväveoxid och nyligen har kliniska behandlingsstudier med divätesulfid utförts.

Nedsatt njurfunktion är en känd riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom och de senaste åren har ”krympt por-syndrom” beskrivits som kvoten $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{kreatinin}$ (4). Kreatinin och cystatin C påverkas olika av detta syndrom och kvoten $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{kreatinin}$ kan användas som ett tidigt tecken på nedsatt njurfunktion (4). Inga prospektiva studier med avseende på $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{kreatinin}$ kvoten och hjärtinfarkt är gjorda tidigare.

Hypoteser och mål

De specifika delmålen var:

1. Att undersöka om homocystein och dess viktigaste determinanter folat, vitamin B12 och genpolymorfier är associerade med Apo A1 och om sambanden skiljer mellan individer som senare insjuknar i hjärtinfarkt jämfört med de som inte drabbas av hjärtinfarkt.
2. Att studera om rökning påverkar homocysteinkoncentrationer i blodplasma mer än vad snus gör. Samt att undersöka om kotininkoncentrationer är starkare kopplat till homocystein än självrapporterad mängd rökning.
3. Att studera om vanliga genpolymorfier i *MTHFR* och *CTH* som påverkar homocysteinomsättningen även påverkar risken att senare i livet insjukna



Figur 1. Flödesschema för inklusion av studiedeltagare. MI= myokardiell infarkt. Källa: Söderström *et al.* *Scand J Clin Lab Invest.* 2021;81(6):438-45.

i en första hjärtinfarkt och om det är någon skillnad för dem som avlidit av sin hjärtinfarkt inom 28 dagar.

- Att undersöka om njurfunktionen uttryckt som $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{kreatinin}$ kvot, är associerat med risken att senare i livet insjukna i en första hjärtinfarkt.

Material och metod

Studierna utgår från biobanken Northern Sweden Health and Disease Study (NSHDS), inkluderande enkätdata (Figur 1). Materialet är insamlat i Norrbotten och Västerbotten via befolkningsstudierna Västerbotten Intervention Programme (VIP), Monitoring of trend and Determinants in Cardiovascular Disease survey (MONICA) och Mammography Screening Project (MSP). Efter frysförvaring (-80°C) tinades blodproverna och njurfunktionsprover, lipider, B-vitaminer, homocystein, kotinin och genpolymorfier analyserades.

I delarbetena (I, III och IV) studerades 545 fall som senare drabbats av hjärtinfarkt. Alla var undersökta och hade lämnat blodprov innan insjuknande. 1054 kontroller inkluderades, matchade för ålder, kön, ort och tidpunkt för deltagande (5-7).

Tabell 1. Risken presenterad som oddskvoter (95% konfidensintervall) för Källa: Söderström *et al.* *Drug Metab Pers Ther.* 2023;38(1):57-63.

	Första hjärtinfarkt, icke fatal	
	Alla	Män
<i>CTH</i> G1208T rs1021737		
GG	1.0	1.0
GT	0.98 (0.73-1.31)	1.08 (0.77-1.52)
TT	0.96 (0.51-1.82)	1.03 (0.48-2.24)
<i>CTH</i> dominant modell	0.98 (0.74-1.30)	1.08 (0.78-1.50)
<i>MTHFR</i> C677T rs1801133		
CC	1.0	1.0
CT	0.95 (0.73-1.23)	0.94 (0.69-1.28)
TT	0.81 (0.51-1.30)	0.84 (0.48-1.49)
677 dominant modell	0.92 (0.72-1.18)	0.92 (0.69-1.24)
<i>MTHFR</i> A1298C rs1801131		
AA	1.0	1.0
AC	1.07 (0.82-1.40)	1.22 (0.88-1.69)
CC	1.08 (0.72-1.61)	0.95 (0.57-1.57)
1298 dominant modell	1.07 (0.83-1.38)	1.16 (0.85-1.58)

aN=Fall av hjärtinfarkt.

Delarbete II utformades som en tvärsnittsstudie (n=1375). Enkätdata för tobaksbruk samt information om förekomst av riskfaktorer analyserades. Strikt gruppering av endast rökare, respektive snusare eller aldrig tobaksanvändare gjordes (8).

I delarbete III studerade vi även gruppen hjärtinfarkter som avled inom 28 dagar och undersökte sambandet med polymorfier i *MTHFR* C677T och A1298C samt *CTH* G1208T (7).

Resultat

Artikel I: Homocystein var inte prospektivt associerat med mängden Apo A1 innehållande lipidpartiklar utan istället var Apo A1 positivt associerat med högre nivåer av folat. Detta samband sågs i kontrollgruppen, men inte för de som senare utvecklade en hjärtinfarkt.

Artikel II: Bland strikt definierade rökare och snusare var kotinin positivt associerat med homocystein hos rökare men inte snusare. Ingen association observerades mellan homocystein och självrapporterad mängd rökning i antal cigaretter/dag. Detta visar att kotinin koncentrationer i plasma är en bättre pre-

diktor för homocystein än självrapporterad mängd rökdata.

Artikel III: *CTH* G1208T och *MTHFR* A1298C polymorfier var för kvinnor associerade med en högre risk att utveckla en första hjärtinfarkt med dödlig utgång (Tabell 1). Motsvarande samband sågs inte bland män eller alla hjärtinfarktpatienter. Inga associationer sågs mellan *MTHFR* C677T polymorfier och risken för att drabbas av en fatal eller icke-fatal hjärtinfarkt.

Artikel IV: Lätt nedsatt njurfunktion uttryckt som $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{kreatinin}$ och den associerade risken av hjärtinfarkt är inte tidigare studerad prospektivt. I denna studie var en lätt nedsatt njurfunktion uttryckt som $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{kreatinin}$ kvot för kvinnor associerat med en ökad risk att senare i livet insjukna i hjärtinfarkt (Tabell 2). Ett tydligare samband sågs mellan den beräknade kvoten och risken jämfört med om kreatinin eller cystatin C beräkningar användes separat. Bland män sågs inte samma samband.

en framtida första hjärtinfarkt, med icke-fatal eller fatal (död inom 28 dagar) utgång för *CTH* och *MTHFR* genotyperna.

Första hjärtinfarkt, fatal inom 28 dagar							
Na	Kvinnor	Na	Alla	Män	Na	Kvinnor	Na
149	1.0	63	1.0	1.0	50	1.0	10
91	0.75 (0.42-1.32)	34	1.22 (0.75-1.97)	0.85 (0.48-1.52)	31	3.14 (1.16-8.54)	22
12	0.78 (0.25-2.45)	5	1.10 (0.36-3.42)	0.51 (0.10-2.62)	2	3.74 (0.65-21.52)	3
252	0.75 (0.43-1.31)	102	1.20 (0.75-1.94)	0.82 (0.47-1.45)	83	3.22 (1.22-8.51)	35
144	1.0	58	1.0	1.0	41	1.0	22
111	0.97 (0.60-1.55)	45	1.06 (0.66-1.72)	1.33 (0.75-2.36)	39	0.62 (0.25-1.53)	10
21	0.76 (0.34-1.72)	9	1.23 (0.56-2.70)	1.26 (0.49-3.26)	10	1.09 (0.26-4.49)	4
276	0.92 (0.59-1.45)	112	1.09 (0.70-1.72)	1.32 (0.77-2.26)	90	0.69 (0.30-1.61)	36
103	1.0	50	1.0	1.0	33	1.0	12
143	0.77 (0.47-1.28)	44	1.62 (0.99-2.66)	1.20 (0.67-2.16)	46	3.24 (1.26-8.34)	22
31	1.35 (0.68-2.67)	19	0.92 (0.42-1.99)	0.85 (0.34-2.14)	11	1.05 (0.24-4.58)	3
277	0.90 (0.57-1.42)	113	1.48 (0.91-2.39)	1.14 (0.64-2.02)	90	2.63 (1.06-6.50)	37

Tabell 2. Univariabla och multivariabla oddskvoter (95% konfidensintervall) för z-scores av glomerulär funktion och risk för en första framtida hjärtinfarkt. Källa: Söderström et.al. *Scand J Clin Lab Invest.* 2021;81(6):438-45.

	Alla	Män	n (F/R)	Kvinnor	n (F/R)
z (ln) eGFR_{kreatinin}					
Univariabel	1.01 (0.89-1.14)	1.08 (0.93-1.26)	366/675	0.87 (0.70-1.08)	154/287
Modell 1	1.18 (1.04-1.35)	1.26 (1.07-1.49)	362/658	1.04 (0.81-1.34)	148/267
Modell 2	1.26 (1.07-1.49)	1.25 (1.05-1.48)	335/571	1.33 (0.71-2.50)	68/112
Modell 3	1.11 (0.91-1.36)	1.08 (0.87-1.33)	317/524	1.33 (0.67-2.64)	66/107
z (ln) eGFR_{cystatin C}					
Univariabel	0.83 (0.73-0.95)	0.95 (0.82-1.10)	367/678	0.56 (0.42-0.74)	154/287
Modell 1	0.95 (0.82-1.10)	1.06 (0.90-1.25)	363/661	0.68 (0.50-0.93)	148/267
Modell 2	0.99 (0.83-1.18)	1.04 (0.86-1.25)	336/573	0.58 (0.32-1.05)	68/112
Modell 3	0.99 (0.82-1.20)	1.02 (0.83-1.25)	318/526	0.69 (0.37-1.29)	66/107
z (ln) eGFR_{cystatin C}/eGFR_{kreatinin}					
Univariabel	0.82 (0.72-0.92)	0.90 (0.78-1.03)	366/675	0.60 (0.45-0.78)	154/287
Modell 1	0.84 (0.73-0.96)	0.91 (0.78-1.06)	362/658	0.66 (0.49-0.88)	148/267
Modell 2	0.84 (0.72-0.99)	0.88 (0.74-1.04)	335/571	0.58 (0.34-0.99)	68/112
Modell 3	0.92 (0.77-1.09)	0.96 (0.79-1.15)	317/524	0.66 (0.38-1.16)	66/107

F/R= Fall/Referenter, GFR= glomerular filtrations hastighet

Modell 1: Justerad för plasmavariabler Apolipoprotein B/A1 kvot, ln CRP, och homocystein kvartiler.

Modell 2: Modell 1 + inkluderat systoliskt blodtryck (SBT), Body Mass Index, och diabetes (ja/nej).

Modell 3: Modell 2 + inkluderat rökning (aktiv eller tidigare/aldrig).

Homocysteinkvartiler var för män, 8.98, 10.51, 12.22, och kvinnor 8.13, 9.42, 11.52 $\mu\text{mol/L}$. Oddskvoter med P-värden ≤ 0.05 är fetmarkerade.

Diskussion

I Sverige och det ingående materialet har inte obligatorisk folatberikning använts, vilket är en skillnad jämfört med andra populationsbaserade studier i till exempel USA. Våra resultat i delarbete I stödjer inte tidigare föreslagen mekanism och koppling som visades i djurmodeller eller i humana associations studier mellan homocystein och Apo A1 hos individer med hjärtkärlsjukdom (3).

I delarbete II bekräftar resultaten den tidigare beskrivna associationen mellan homocystein och kotinin för rökare (9) men snusare är inte tidigare studerade. Trots att snusare hade högre kotininkoncentrationer än rökare i vårt material kunde ingen association med homocystein ses för de förstnämnda.

Resultaten i delarbete III som visar en association mellan ökad risk för fatal hjärtinfarkt för kvinnor och

polymorfierna *MTHFR* A1298C och *CTH* G1208T är nya fynd då tidigare studier inte haft med fatala hjärtinfarkter.

Fynden i delarbete IV stämmer överens med tidigare retrospektiva kardiovaskulära studier inkluderande hjärtsviktpatienter, där en associerad risk mellan eGFR_{cystatin C}/eGFR_{kreatinin} kvoten är beskriven för patienter med sänkt systolisk högerkammarmfunktion. Att vi såg sambandet endast för kvinnor men inte bland männen stämmer med en prospektiv studie om risken för framtida kirurgi på grund av aortastenos.

Slutsatser

Slutsatser som avhandlingen visar, är att en av homocysteins viktigaste determinanter, folat, är relaterad till mängden av lipidpartiklar med Apo A1 hos de

som inte insjuknar i hjärtinfarkt. Detta indikerar att epidemiologiska studier om homocystein vid sjukdom behöver ta hänsyn till dess determinanter. Resultaten stödjer också en möjlig påverkan av folat på genuttrycket av Apo A1.

Den oberoende associationen mellan kotinin och homocystein bland rökare men inte snusare, talar för att det inte är nikotinet i tobak som orsakar högre homocysteinkoncentrationer hos rökare utan sannolikt andra substanser som bildas när man röker tobak. Att homocystein hade ett samband med kotinin men inte till självrapporterad mängd rökning visar på behovet av att objektivt mäta biomarkörer som komplement till enkätdata i epidemiologiska studier.

Sambandet mellan *CTH* G1208T og *MTHFR* A1298C polymorfierna och ökad risk att drabbas av en hjärtinfarkt med dödlig utgång sågs bland kvinnor men inte män. Fynden talar för att kvinnor med de mindre vanliga genvarianterna kan drabbas av en mer allvarlig första hjärtinfarkt som leder till döden än kvinnor med vildtyps allelen. De biokemiska processerna som leder till hjärtinfarkt kan skilja sig något åt hos män och kvinnor.

Lätt nedsatt njurfunktion uttryckt som $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{kreatinin}$ kvot för krympt-por syndrom var associerat med ökad risk att insjukna i en första hjärtinfarkt för kvinnor men inte män. Kvoten kan vara en framtida markör för hjärtkärlsjukdom.

Refereres

1. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD006612.
2. Smith AD, Refsum H. Homocysteine - from disease biomarker to disease prevention. *J Intern Med* 2021;290:826-54.
3. Mikael LG, Genest J, Jr., Rozen R. Elevated homocysteine reduces apolipoprotein A-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males with coronary artery disease. *Circ Res* 2006;98:564-71.
4. Grubb A. Shrunken pore syndrome - a common kidney disorder with high mortality. Diagnosis, prevalence, pathophysiology and treatment options. *Clin Biochem* 2020;83:12-20.

5. Söderström E, Eliasson M, Johnson O, et al. Plasma folate, but not homocysteine, is associated with Apolipoprotein A1 levels in a non-fortified population. *Lipids Health Dis* 2013;12:74.
6. Söderström E, Blind R, Wennberg P, et al. Mild impairment of renal function (shrunken pore syndrome) is associated with increased risk of a future first-ever myocardial infarction in women. *Scand J Clin Lab Invest* 2021;81:438-45.
7. Söderström E, Andersson J, Söderberg S, et al. *CTH* G1208T and *MTHFR* A1298C polymorphisms are associated with a higher risk of a first myocardial infarction with fatal outcome among women. *Drug Metab Pers Ther* 2023;38:57-63.
8. Söderström E, Nilsson TK, Schneede J, et al. Plasma Cotinine Is Positively Associated with Homocysteine in Smokers but Not in Users of Smokeless Tobacco. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:11365.
9. Beydoun MA, Beydoun HA, MacIver PH, et al. Biochemical and Hematological Correlates of Elevated Homocysteine in National Surveys and a Longitudinal Study of Urban Adults. *Nutrients* 2020;12:950.



Foto: Henrik Alfthan.

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 Vancouverstil, men med bare de tre første forfatterne. Dersom artikkelen har mer enn 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. Overflødig 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 geoloplasma. *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, Bruns DE, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4th Ed. St. Louis: Elsevier Saunders 2006:903-81.

PhD teser:

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

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

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

Supplement:

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

Internett kilde:

8. American Association for Clinical Chemistry. AACC continuing education. <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 (SJCLI)*, 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 Mitchell (København), Anna Linko-Parvinen (Turku), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ólöf Sigurdardóttir (Akureyri), Leifur Franzson (Reykjavík), Yngve Thomas Bliksrud (Oslo), Mats Ohlson (Göteborg), Bess Margrethe Frøyskov (Larvik). **Ordførende i NFKK:** Per Bjellerup (Västerås).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Helle Borgstrøm Hager · Layout: kindly.dk · Tryk: Clausen Grafisk



Danmark

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



Island

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



Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentralsjukhus
HUSLAB
Topeliusgatan 32
FIN-00290 Helsingfors
Telefon: +358 50 4271 457
henrik.alfthan@hus.fi



Norge

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



Sverige

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



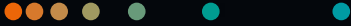
NFKK

Överläkare Per Bjellerup
Laboratoriemedicin Västmanland
Västmanlands sjukhus
SE-721 89 Västerås
per.bjellerup@regionvastmanland.se

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