

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: Dr. Google som sakkunnig og kollega inom självtestning?	4
<i>Kristina Hotakainen</i>	
Ordförandespalten	8
<i>Per Bjellerup</i>	
39th Nordic Congress in Clinical Chemistry	10
<i>Charlotte Gran</i>	
How to diagnose the porphyrias – a group of rare, heterogenous metabolic disorders	12
<i>Aasne Aarsand, Sverre Sandberg</i>	
Mäta lika och mäta rätt: Erfarenheter från en IFCC-arbetsgrupp för internationell standardisering av laboratoriemätning	22
<i>Anders Helander</i>	
Användning av patientmedianer för metodövervakning med HbA1c som exempel.....	27
<i>Anders Larsson</i>	
Barnreferensvärden för B12 och Folat	31
<i>Anders Larsson, Johan Saldeen, Peter Ridefelt</i>	
NPU-terminologi – språket som förenar laboratorier.....	34
<i>Christina Portin</i>	
Skal NPU-terminologien suppleres med en metodeklassifikation?	37
<i>Steen Antonsen</i>	
Tidsfönster för några alkoholmarkörer	40
<i>Anders Larsson</i>	

Front page: *Aula Medica will host the sponsor exhibition and poster sessions during the congress. Join us in this vibrant venue for an engaging showcase of cutting-edge research and innovations in clinical chemistry. Foto: Erik Flyg*

Leder:

Dr. Google som sakkunnig och kollega inom självtestning?

Kristina Hotakainen

kristina.hotakainen@helsinki.fi



Personal- och resursbrist i hälsovården är i Finland vanliga samtalsämnen i media och bland politiker, men också i bordsdiskussioner på arbetsplatser och i hemmen. Motsvarande diskussioner förs säkert på många håll i de övriga nordiska länderna. Samtidigt - och kanske delvis tack vare oron över bristfällig tillgång till hälsovårdstjänster - ökar intresset för egenagnostik och självtest. Etablerade självtester är bl.a. graviditetstest, blodsockermätningar för egenkontroll av diabetes, samt bestämning av INR-värdet i samband med warfarinbehandling. Vid sidan av dessa har nya tester dykt upp i ökande takt. Numera kan man köpa hemtest för allt från *Helicobacter pylori*, celiaki, järnbrist och vitamin D till borrelios, PSA och HIV-smitta. I de så kallade snabbtesten är metodiken oftast immunkemisk.

Under coronapandemin blev hemtest bekanta för gemene man och olika metoders sensitivitet och specificitet dryftades flitigt i till och med eftermiddagspressen. Specialister intervjuades och många lekman blev

en erfaren självtestare av covid-19. Men blir lekmannen specialist på diagnostik och laboratoriemedicin så lätt? På sociala medier förefaller det, att flitigast konsulteras Dr. Google i hälsofrågor, och snart därefter de självlärdade "specialisterna" på forumet. I värsta fall resulterar detta i kliniska slutsatser som ibland kan hamna nära sanningen, men ofta läses rent av katastrofala synteser av deltagarnas egna erfarenheter och starkt självförtroende för eget kunnande, oberoende av ämne.

Är det lika bra att ge upp kampen för yrkesmässig skolmedicin och försöka göra det bästa av hemmagjorda diagnoser och tester - och samtidigt lappa följderna av feltolkningar och eventuella dröjsmål i den rätta behandlingen? Är egenagnostik och självtestande en risk eller en möjlighet?

Tillverkare av hemtester bör garantera att produkten fungerar både tekniskt och kliniskt och kan tryggt användas för sitt avsedda ändamål, i den användarmiljö och inom den användargrupp som anges. Med hjälp av bruksanvisningen borde en lekman kunna bedöma tillförlitligheten och hur stor felmarginalen är. Bruksanvisningen skall också varna för beslutsfattande gällande läkemedel eller annan behandling utan att



MAGLUMI® Chemiluminescence Immunoassay Test Menu (236 Parameters)

Glyco Metabolism

C-Peptide	IAA (Anti Insulin)
Insulin	Proinsulin
GAD 65	*Glucagon
Anti-IA2	*Anti-ZnT8
ICA	

Hepatic Fibrosis

HA	Laminin
PIIIP N-P	Cholyglycine
C IV	GP73



* Connectable to Inpeco Total Lab Automation 



* Biossays® E6 Plus

* MAGLUMI® X8

MAGLUMI® X3

* MAGLUMI® X6



konsultera yrkespersoner. Trots att myndigheter ställer strikta krav på hemtester, kan deras trygga användning inte garanteras helt – utfallet av hemtestningsprocessen beror mycket på användaren.

Förutsättningar för framgångsrikt testande är rätt frågeställning, val av rätt test, rätt genomförande av testet och sist men inte minst, att användaren drar rätt slutsatser av resultatet.

Att välja rätt undersökningar och metoder är inte alltid lätt ens för läkaren. Det krävs både utbildning och erfarenhet att kunna genomföra testet rätt och förstå sannolikheten för ett eventuellt felaktigt resultat och dess betydelse. Som exempel kan nämnas att en normal ferritinnivå utesluter varken järnbrist eller exempelvis hjärtsvikt bakom symtomen och ett negativt svar på klamydiatest säger givetvis inget om gonorré, HIV eller andra könssjukdomar. Provtagningskvaliteten är också avgörande för testets tillförlitlighet, vare sig det gäller hudpunktion, urin eller prov från slemhinnor. För påvisande av mikrobantigen på slemhinnor har också provtagningspunkten betydelse för resultatet – en sjuk person kan med lätthet få ett negativt resultat, om provet tas för sent under sjukdomsförloppet, men infektionen pågår ändå. Däremot kan antikroppar mot HIV inte påvisas genast efter smittan, vilket användaren förhoppningsvis kan tyda ur instruktionerna.

En ytlig runda på apotekens nätsidor och andra nätbutiker som säljer hemtest avslöjar en hel del oklarheter i de erbjudna testerna. Celiakitestet påvisar IgA -antikroppar mot vävnadstransglutaminas, som sig bör vid screening för celiaki. Testet tar dock inte hänsyn till den relativt vanliga IgA-bristen i samband med celiaki och därmed är ett negativt resultat rätt värdelöst, eftersom eventuella antikroppar av IgG -typ inte kan påvisas med testet. Ett av D-vitamintesten påstås visa om D-vitaminhalten i blodet är på ”tillräcklig” nivå, medan ett annat test lovar ett resultat för D-vitaminnivån i blodet baserat på DNA-analys av kindslemhinnan. Även i laboratorieförhållanden har bestämningsmetoder för vitamin D i serum många fallgropar och det förefaller mycket osäkert om det går att producera pålitliga bestämningar med hemtester ens semikvantitativt. Säkerligen fås D-vitaminhalten i serum åtminstone inte med en DNA-analys.

Ett ferritin test beskrivs av tillverkaren missvisande som ett anemitest och anges mäta järnbristanemi, vilket självfallet skulle kräva att man till att börja med mäter åtminstone hemoglobinhalten. Oberoende av

ferritinbestämningens resultat föreligger sannolikt behov av läkarkontakt - antingen för att undersöka orsaken bakom eventuell järnbrist och anemi, eller för mera omfattande undersökningar av oklara symtom. Bedrövliga situationer kan uppstå, om exempelvis järnbrist och ferritin antas förklara det mesta. Här om dagen kontaktades jag av en patient som förundrade sig över sin hemtestade normala ferritin-nivå. Patienten antog att andnöden och den allvarligt nedsatta prestationsförmågan skulle förklaras av lågt ferritin och kanske järnbrist. ”Hur är det möjligt att andnöden blir allt värre och jag kan knappt gå hundra meter, trots att ferritinnivån är normal?” undrade hon. Jag hoppas att patienten följde mitt råd att söka sig till läkare för vidareutredningar. Verkliga hälsorisker föreligger alltså, om självtestet görs med fel indikationer, fel test, eller felaktig tolkning av resultatet.

Exemplen ovan illustrerar att testernas tillverkare, distributörer och återförsäljare har en hel del arbete kvar med att få testernas beskrivningar att motsvara indikationer och tillförlitlighet - eller vice versa. Samtidigt kan man konstatera, att trots utmaningarna och riskerna har hemtesterna sin givna plats i diagnostiken. Hemtester kan nå personer som inte i vanliga fall skulle ha sökt sig till hälso- och sjukvården – särskilt i många fall av smittosamma sjukdomar är det av stor vikt att sänka tröskeln för diagnostik. Diabetiker och personer med inflammatorisk tarmsjukdom eller warfarinbehandling kan själv monitorera sin sjukdom och läkemedelsbehandling. Egenkontroll medför flexibilitet, bättre uppföljning av sjukdomen och därmed bättre livskvalitet för patienterna. Hemtestning kan med andra ord komplettera laboratorieundersökningar inom hälsovården.

Det är viktigt att både kliniker och laboratoriespecialister känner igen fenomenet egendiagnostik och diskussionerna rörande hälsofrågor bland folkets djupa lager. Det finns ingen orsak att hindra självtestet helt, men för att överträffa Dr. Google och självtestande lekmän i diagnostik, får envar ständigt utveckla sin specifika yrkeskunskap, men också vara redo för växelverkan och kommunikation med både publiken och specialister inom andra områden. Med andra ord, vi får inte hålla ljuset under skäppan, utan ta givna tillfällen i akt och för vår egen del styra händelseförloppen i rätta riktningar. Och visst är det inspirerande att identifiera nya mål för nyttiga självtester, och framför allt att utveckla metoderna!

Överläkare till HUS Diagnostikcentrum Klinisk kemi

Vid HUS Diagnostikcentrum har vi en ledig fast tjänst som överläkare vid ansvarsområdet för Klinisk kemi. Till tjänsten kan anslutas en deltidstjänst (35 %) på visstid som professor i Klinisk kemi vid Helsingfors universitet (HU). Tjänsten tillsätts den 1.1.2025 eller enligt processen för tillsättande för tjänster vid HU.

HUS Diagnostikcentrum är den ledande producenten av kliniska laboratorie- och bilddiagnostiktjänster i Finland. Det huvudsakliga verksamhetsområdet är den specialiserade sjukvården inom HUS-sammanslutningen och primärvården i välfärdsområdena som hör till HUS. Vi ansvarar också för laboratorie- och bilddiagnostikverksamheten i välfärdsområdena i Södra Karelen och Kymmenedalen.

Vi arbetar inom åtta medicinska specialiteter. Vi ansvarar på riksnivå för ett flertal undersökningar som

kräver specialistkompetens samt för forskning och undervisning som hör till ett universitetssjukhus. Diagnostiska undersökningar spelar en nyckelroll i att diagnostisera och utesluta sjukdomar, som en del av vården, uppföljning av vården samt screening. Inom HUS Diagnostikcentrum arbetar cirka 3 500 experter på laboratorie- och bilddiagnostik vid över 170 verksamhetsställen.

HUS Diagnostikcentrums ansvarsområde Klinisk kemi har sin verksamhet i Mejlans och vid 10 andra sjukhus med jour dygnet runt. Ansvarsområdet klinisk kemi gör ungefär 20 miljoner laboratorieundersökningar varje år och är ackrediterat enligt standarden SFS-EN ISO 15189:2013. Vårt mål är att utveckla våra tjänster kontinuerligt utifrån kundernas behov genom att tillämpa lean-principerna.



**Ansökningstiden för
tjänsten är 2.9–30.9.2024.**

**För mer information
skanna QR-kod (12119).**



Ordförandespalten

Per Bjellerup

NFKK chairman



Charlotte Gran and Per Bjellerup.

Dear KBN reader!

The Congress!

From Helsinki in May 2018 to Stockholm in September 2024. After six long years there will finally be a Nordic Congress in Clinical Chemistry! We will be more than 500 delegates from 22 different countries from five continents. It is fantastic and the Congress is only a few days away. What an opportunity to dive deep into clinical chemistry, to meet new friends to cooperate with, and to have a good time in our beautiful capital.

I would like to thank all of the contributors for their good work conducted under the eminent leadership of **our congress president Charlotte Gran** at Karolinska University Laboratory! **Thank you!**

I would also like to thank **you who are participating!** You who have made the effort to find the financial support and have got permission to visit the Congress. You who have made the effort to arrange travel and will soon pack your bags to come to our Congress in Stockholm! **Welcome!**

And I would also thank all **our lecturers** who have prepared their presentations and have found the time to come to the Congress. **Thank you all!**

Everything is now set for the meeting. Read all the details at www.nfkk2024.se

Self-testing with Dr. Google

Our new editor from Finland, Kristina Hotakainen, has written a very interesting editorial about laboratory self-testing in this issue of KBN. Kristina gives some good examples showing that the information about the test, as well as the quality of the test and the test result itself can, in the absence of clinical gatekeeping, mislead the tested person and may put the person's health at risk. However, Kristina also highlights the different positive aspects of self-testing and states that it is a growing market and that it is here to stay. She continues stating that we, the professionals within clinical chemistry, have the knowledge to contribute to improve both the tests and the correct use of them. It will certainly be a great challenge for clinical chemistry to handle.

An EFLM Taskforce

Speaking of self-testing, a taskforce within EFLM, initiated by Sverre Sandberg, has recently been formed to approach the topic. It is named **The EFLM DTCT-Taskforce**, where DTCT stands for the more formal name "direct-to-consumer testing".

The purpose of the taskforce is to advise the laboratory specialist community on the topic of direct-to-consumer testing. To start off the work, the taskforce has just published an "Opinion Paper" in CCLM (1). In this article the purpose is formulated in three parts:

1. Review the different DTCT modalities and identify various implications these have on the quality of the total testing process ("brain-to-brain loop")
2. Identify ways for laboratory specialists to improve the quality, use, and current practices of DTCT
3. Recommend clear definitions and dedicated regulation for DTCT to ensure consumer protection

I think that it is a very good initiative by our Norwegian friend. **Thank you, Sverre!** By the way, I recently ran into some new near-patient tests based on molecular biology technique from Visby (not the city at Gotland but a business in San Diego). They

have two different panels, one for respiratory and one for sexual infections. You can perform the test yourself and within half an hour you have the results ready. Check it out on <https://www.visbymedical.com/respiratory-health-test/> There is surely much more to be seen in this area of self-testing in the future. According to our colleague Mattias Aldrimer, nowadays working with legal framework at The Swedish Medical Products Agency, self-tests are included in the IVD-regulation.

The NFKK Young Researcher Award (NYRA)

I am very happy that we can continue to have an award that promotes and recognises younger individuals who are eager to dedicate themselves to working with research. NYRA replaces the Astrup Prize which we no longer have a sponsor to. We have received

nine applications from four of our Nordic countries. A very good result! Three of them, selected by the board for the award, will be presented on Friday 20th of September.

Enjoy the late summer sun, before long it will be rainy and then the mushroom season will peak! See you soon in Stockholm!

Per

1. Shih P, Sandberg S, Balla J, et al. Direct-to-consumer testing as consumer initiated testing: compromises to the testing process and opportunities for quality improvement. Clin Chem Lab Med Aug 14, 2024 as doi: 10.1515/cclm-2024-0876.



Norwegian Chanterelles August 2024. Photo: Reidar Borgström.

39th Nordic Congress in Clinical Chemistry

Charlotte Gran

President of the Congress

charlotte.gran@regionstockholm.se



The 39th Nordic Congress in Clinical Chemistry, taking place in Stockholm during September 17-20, 2024, promises to be a landmark event, bringing together leading experts, researchers, and professionals in the field. This year's congress features a robust scientific program, including over 70 abstracts to be presented during the poster session at Tuesday's networking event, as well as 27 exhibitors showcasing the latest innovations in the industry. The plenary sessions at this congress represent a unique chance to gain cutting-edge knowledge directly from the researchers and clinicians who are leading the charge in clinical chemistry.

Tuesday, September 17th: Plenary Session on Cardiovascular Disease

The congress will open with a plenary session on cardiovascular disease, focusing on the critical role of lipid profiles in cardiovascular risk assessment. The session will be led by Professor Børge G. Nordestgaard from Denmark, a leading authority in lipidology and cardiovascular research. Prof. Nordestgaard has significantly shaped our understanding of familial hypercholesterolemia and atherosclerosis. He is the chair of the Copenhagen General Population Study, one of the largest epidemiological studies worldwide, and actively contributes to several international cardiovascular intervention trials. His work has had a profound impact on clinical guidelines and patient care globally.

Wednesday, September 18th: The Margareta Blombäck Plenary Session on Coagulation

On Wednesday, the congress will host the Margareta Blombäck plenary session, focusing on thrombotic microangiopathies with a special emphasis on pre-eclampsia. Professor Vesna Garovic from the USA, an

esteemed nephrologist at the Mayo Clinic, will lead the session. Prof. Garovic, who has a distinguished career in hypertension research, particularly hypertensive disorders during pregnancy, will explore the complex mechanisms underlying TMA and the challenges of diagnosing and managing these conditions, with a focus on clinical applications.

Thursday, September 19th: Plenary Session on Neurodegenerative Disease

Thursday's plenary session will explore neurodegenerative diseases, with a particular focus on Alzheimer's disease. Professor Kaj Blennow from Sweden, a leading expert in clinical neurochemistry, will discuss the role of fluid biomarkers in Alzheimer's diagnosis and research. Prof. Blennow has been at the forefront of developing new methods for analyzing cerebrospinal fluid and blood biomarkers, contributing significantly to our understanding of Alzheimer's pathophysiology. His work has enhanced the ability to screen for, diagnose, and monitor Alzheimer's disease, providing valuable tools for both clinical practice and therapeutic trials.

Friday, September 20th: Plenary Session by the Nordic Federation of Clinical Chemistry

The congress will conclude with a plenary session on clinical metabolomics, marking a new era for laboratory medicine. The session will feature presentations on global metabolomics and its application in clinical diagnostics. Dr. Katja Elgstøen, head of the metabolomics activity at Oslo University Hospital, will discuss the development and implementation of advanced metabolomics and lipidomics methods, highlighting their potential to revolutionize diagnostics in challenging clinical cases. With a PhD in medical chemistry, Dr. Elgstøen has focused her research on applying high-resolution mass spectrometry techniques to improve diagnostic accuracy in complex clinical cases, particularly for inborn errors of metabolism.

Professor Ron M.A. Heeren from the Netherlands, a pioneer in molecular imaging, will introduce imaging mass spectrometry and its transformative impact on proteomic research. Prof. Heeren's research has pioneered high spatial resolution and high throughput molecular imaging techniques. His work at the Maastricht MultiModal Molecular Imaging institute includes developing new mass spectrometry methods that enhance our understanding of molecular processes and aid in clinical research. Dr. Yngve Bliksrud will address the interpretation challenges and the critical role of medical doctors in laboratory settings. Dr. Bliksrud expertise encompasses the biochemical monitoring of inherited metabolic diseases, including hereditary tyrosinemia type 1. and he will address the need for interdisciplinary collaboration in the diagnostic process.

Sponsor Sessions

In addition to the main scientific program, several sponsor sessions will provide further insights into cutting-edge developments in clinical chemistry. On Wednesday, gold sponsor Snibe will host a session featuring Prof. Mario Plebani, President of the European Federation of Laboratory Medicine (EFLM), who will present on "New Insights in Autoantibody Testing in Diabetes." Also on Wednesday, silver sponsor Siemens Healthineers will present on "Chronic Liver Disease: The Diagnostic Challenge." On Thursday, silver sponsor Roche will further explore the future of diagnostics with a session titled "Step into the Future with Cobas Mass Spec Analyzer, i601."

Don't miss the opportunity to engage with groundbreaking research, network with colleagues, and explore the latest innovations in clinical chemistry.



Welcome to Stockholm! Experience the charm of Sweden's capital as we gather for an inspiring congress. Foto: Henrik Trygg

How to diagnose the porphyrias – a group of rare, heterogenous metabolic disorders

Aasne K. Aarsand^{1,2}, Sverre Sandberg^{1,2,3}

¹Norwegian Porphyria Centre, Department of Medical Biochemistry and Pharmacology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

²Norwegian Organization for Quality Improvement of Laboratory Examinations (Noklus), Haraldsplass Deaconess Hospital, Bergen, Norway

³Department of Global Health and Primary Care, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Bergen, Norway

aasne.aarsand@helse-bergen.no



The porphyrias is a group of rare, mainly inherited, heterogeneous metabolic disorders caused by abnormal function of the haem biosynthetic pathway enzymes. Diagnosis in symptomatic patients depends on biochemical assessment of haem precursors in different specimen. In most of the Nordic countries, there are expert centres specialized in the diagnosis and treatment of the porphyrias.

What are the porphyrias?

The term “porphyria” is used to denote a group of rare disorders caused by, in most of the diseases, partial deficiency of one of the haem biosynthetic pathway enzymes. Eight dedicated enzymes constitute the haem biosynthetic pathway, where in the last enzymatic step iron is incorporated into protoporphyrin IX to produce haem. Each of the enzymes is associated with a porphyria disorder (Figure 1). There are various ways to classify the porphyrias, but the most common approach is categorising based on

symptomatology. With this, porphyrias are classified as to whether they are associated with skin symptoms (cutaneous porphyrias), acute neurovisceral attacks (acute porphyrias) or both (Table 1) (1). In the cutaneous porphyrias, skin symptoms appear on sun-exposed areas, either in the form of acute painful photosensitivity (erythropoietic protoporphyria, EPP and X-linked EPP) or with bullae and vulnerable skin (porphyria cutanea tarda (PCT), congenital erythropoietic porphyria (CEP), variegate porphyria (VP) and hereditary coproporphyria (HCP)). The autosomal dominant acute porphyrias, acute intermittent porphyria (AIP), VP and HCP, are associated with acute neurovisceral attacks. These are characterized by severe abdominal pain, nausea, vomiting and various neurological and psychiatric symptoms (2). A typical acute attack lasts 5-7 days but can become long-lasting and life-threatening (3). Attacks are in most cases precipitated by so-called porphyrinogenic drugs (examples are barbiturates and sulphonamides) and hormonal changes related to the menstrual cycle (3). The name “acute” porphyria was given to differentiate these diseases from the more “chronic” porphyria i.e. PCT. Patients with VP and HCP are at risk of both bullous skin symptoms and acute attacks (Table 1). Worldwide, PCT is the most prevalent porphyria, followed by AIP and EPP (4).

When should the porphyrias be considered as potential diagnoses?

The typical time of onset of presentation for the porphyrias varies, from symptom debut in the neonatal

period (CEP), to childhood (EPP), young adulthood (acute porphyrias) and middle age (PCT), but for all the porphyrias, both earlier onsets and later onsets occur. Inheritance patterns include autosomal dominant, recessive and X-linked inheritance, and in addition PCT also occurs in a sporadic, non-hereditary form (Table 1) (5). Homozygous or compound heterozygous autosomal dominant porphyrias are also observed, usually with early onset of a more severe and/or clinically different phenotype (1). For all diagnoses, there is variation in the phenotypic expression and severity, also within the same family and the reasons for this variability remain unknown. Most of the disorders are also associated with long-term complications, usually liver or blood related. The various clinical presentations can be explained by the properties of the haem precursors that accumulate, where they accumulate and their routes of excretion. In the acute porphyrias, δ -aminolaevulinic acid (ALA) and porphobilinogen (PBG),

which are water-soluble, are produced in excess in the liver. ALA likely has neurotoxic properties leading to the acute neurovisceral symptoms. Photosensitivity symptoms may occur in all the porphyrias where porphyrin ring structures are accumulated, i.e. by affection of the fourth or later enzymes in the haem biosynthetic pathway (Figure 1). Different porphyrins, produced in excess either in the liver or in erythroid tissue, accumulate in the skin and cause photosensitization when the skin is exposed to light. The type of skin symptoms depends on the solubility of the different porphyrins and in which layers of the skin they accumulate, through generation of reactive oxygen species.

How is a porphyria diagnosis established?

Although the porphyrias are rare disorders, their clinical presentation and the variability of the associated clinical features make them relevant to consider as potential diagnoses in many different clinical sce-

Table 1: An overview of the porphyrias, inheritance patterns, related haem biosynthesis genes and main clinical presentation.

Disorder	Inheritance	Haem biosynthesis implicated genes	Main clinical presentation
<i>Acute symptoms</i>			
ALA-dehydratase deficiency porphyria	AR	<i>ALAD</i>	Abdominal pain Neurological symptoms
Acute intermittent porphyria (AIP)	AD	<i>HMBS</i>	Abdominal pain Neurological symptoms
<i>Acute and skin symptoms</i>			
Hereditary coproporphyria (HCP)	AD	<i>CPOX</i>	Bullous skin lesions Abdominal pain Neurological symptoms
Variegate porphyria (VP)	AD	<i>PPOX</i>	Bullous skin lesions Abdominal pain Neurological symptoms
<i>Skin symptoms</i>			
Congenital erythropoietic porphyria (CEP)	AR	<i>UROS</i>	Severe bullous skin lesions Haemolytic anaemia
Porphyria cutanea tarda (PCT)	AD/sporadic	<i>UROD</i>	Bullous skin lesions
Erythropoietic protoporphyria (EPP)	AR	<i>FECH</i>	Acute painful photosensitivity
X-linked erythropoietic protoporphyria (XLEPP)	XL	<i>ALAS2</i>	Acute painful photosensitivity

XL, X-linked; AR, autosomal recessive; AD, autosomal dominant.

Table 2: Typical biochemical findings in urine, faeces, erythrocytes and plasma in currently/previ-ously symptomatic patients for the most prevalent porphyrias.

Disorder	Urine		Faecal porp- hyrins	Erythrocyte porphyrins	Plasma fluores- cence scanning ^c
	PBG/ALA	Porphyrins			
Acute intermittent porphyria (AIP)	PBG, ALA	Uro ^b	(Uro)	-	Negative or positive (615 – 622 nm)
Hereditary coproporphyria (HCP)	PBG, ALA ^a	Copro III Uro ^b	Copro III Increased CIII:I	-	Negative or positive (615 – 622 nm)
Variegate porphyria (VP)	PBG, ALA ^a	Copro III Uro ^b	Proto > copro Increased CIII:I	-	Positive (624 – 628 nm)
Congenital erythropoietic porphyria (CEP)	-	Uro I Copro I	Copro I	Uro I, copro I, Zinc proto	Positive (615 – 618 nm)
Porphyria cutanea tarda (PCT)	-	Uro I/III Hepta	Isocopro, hepta, penta	-	Positive (615 – 618 nm)
FECH-deficient erythropoietic protoporphyria (EPP)	-	-	(Proto)	Metal-free proto	Positive (626 – 634 nm)
X-linked erythropoietic protoporphyria (XLEPP)	-	-	(Proto)	Metal-free proto Zinc proto	Positive (626 – 634 nm)

^a When sampled while in an ongoing acute attack.

^b From PBG.

^c Plasma fluorescence maximum emission peak, nm

PBG, porphobilinogen; ALA, δ-aminolaevulinic acid; CIII:I, coproporphyrin isomer III:I ratio.

narios. However, even in patients with a “classical” presentation, the diagnoses cannot be established based on the clinical findings alone, as several of the porphyrias as well as other conditions may give rise to the same clinical picture. As basis for the diagnostic process, the properties of the different porphyrins and precursors and their patterns of accumulation and excretion are utilized, with the diagnoses being made on demonstration of patterns specific to each type of porphyria. The most central diagnostic markers are (i) PBG and ALA in urine, (ii) plasma fluorescence peaks and (iii) total porphyrins in urine, faeces and erythrocytes, with fractionation of individual porphyrins and clinically relevant porphyrin isomers. Typical patterns of porphyrin precursors and porphyrins for the most commonly occurring porphyrias are displayed in Table 2.

Presuming high quality of all steps of the total testing process, including adequate sample collection and treatment, selection of the relevant analyses considering the patient’s clinical history, adequate analytical performance and appropriate interpretation of the results, the correct diagnosis is in most cases established. However, there are many potential pitfalls which may cause a diagnosis not being made, or the wrong diagnosis being given. Most of the porphyria-related metabolites cannot be interpreted on an individual basis, as different porphyrias and other conditions may cause accumulation of the same metabolites and correct interpretation depends on expert knowledge. Abnormalities in porphyrin accumulation and excretion occur in other scenarios that are far more common than the porphyrias, such as liver-and kidney disease, drug-induced and

in iron deficiency and lead intoxication. An overview of porphyria-related tests with recommendations for their use, preferred methodology and units, strengths and limitations, as well as diagnostic approaches for different clinical scenarios can be found in a recently published review with recommendations for diagnostic testing in the porphyrias (6).

What is the role of genomic testing in the porphyrias?

Though the porphyrias are genetic disorders, to perform genetic analysis as the first diagnostic step is not recommended. The acute porphyrias are autosomal dominant diseases with low clinical penetrance. The prevalence of pathogenic variants in the hydroxymethylbilane synthase (*HMBS*) gene – which predispose for AIP – has been reported to be more than 1 in 2,000 in the general population (7), with an estimated clinical penetrance of less than 1%, with similar estimates for VP and HCP (6). Genomic testing should therefore not be used for diagnostic screening in a patient with symptoms compatible with an acute porphyria, without first having demonstrated increased biochemical disease-related markers, to avoid, from

a clinical point of view, a “false positive” diagnosis. However, in families with known AIP, clinical penetrance has been estimated at about 15% (8). Thus, for healthy-at-risk family members, predictive testing is recommended to reduce the risk of developing symptomatic disease, by taking precautions related to the use of drugs and other lifestyle measures. Biochemical markers may be normal in latent individuals and examining for the family’s pathogenic variant is the method of choice for family investigations. For the cutaneous porphyrias, biochemical assessment is also the recommended first-line approach. The most prevalent cutaneous porphyria is PCT, which in most populations is, in the majority of patients, a sporadic, non-hereditary disease (9-11). The exception here is Norway, where about half of the PCT cases has familial (genetic) PCT, due to two frequently occurring variants in the uroporphyrinogen decarboxylase (*UROD*) gene (12).

What can a non-expert laboratory do?

The full spectrum of porphyria diagnostics, necessary to diagnose and rule out porphyria as well as differentiate between the different porphyrias, is performed



Workflow automation

XR-Series

- ✓ Reveal the invisible through 3D scattergrams for detailed inspection from all angles
- ✓ Automate your maintenance and QC tasks with the new Sysmex BT-50 barcode terminal, featuring integrated Cellclean Auto storage and a cooler unit for QC materials

Discover how to enhance lab productivity with the XR-Series
www.sysmex.dk/XR



by expert laboratories specializing in the porphyrias. However, there are first-line markers that can be used to rule in or rule out porphyria as cause of current symptoms in a patient. This would in a patient with ongoing symptoms compatible with an acute porphyria be urinary PBG analysis and in a patient with ongoing bullous skin symptoms, plasma fluorescence scanning. For a non-expert laboratory, if considering offering some porphyria-related tests, these are the ones to consider. Urinary PBG would also be useful from a monitoring perspective, in patients with an established acute porphyria diagnosis (Table 1). However, historically, the marker most often available in non-expert laboratories is urinary total porphyrins. This analysis may be indicated in a patient in whom PCT is suspected, whereas it will have no diagnostic use if investigating a patient with acute neurovisceral or acute photosensitivity symptoms. Analysis of urinary total porphyrins should not be carried out in these scenarios, as this will mean the correct diagnosis is missed. In addition, it may instead lead to a false diagnosis, if incorrectly interpreted, as urinary coproporphyrin increases in many other non-porphyria-related clinical situations, causing increased urinary total porphyrins concentration. Also, in a patient where PCT is suspected but where urinary total porphyrins concentration is normal or only slightly increased, further testing must be performed to rule out other cutaneous porphyrias, which may give rise to the same clinical presentation. Thus, the challenge for a non-expert laboratory offering single tests is to ensure that the clinician has selected the correct test

considering the patient's clinical history and that the clinician is aware of the limitations of this approach. Additionally, the non-expert laboratory must provide diagnostic comments giving advice on further testing with both positive and negative results, including if the patient was not symptomatic at sampling or if the patient has a family history of porphyria. Thus, our recommendation is, if considering performing some porphyria-related laboratory tests in a non-expert laboratory, only to do this in close collaboration with an expert laboratory, to ensure a correct diagnostic process and best patient outcome.

The role of expert centres and the importance of international collaboration

In most European countries, there are specialist laboratories or expert centres which specialize in the porphyrias. In the Nordic region, there are porphyria centres/specialist laboratories in Norway, Sweden, Denmark and Finland (Table 3). For rare disorders like the porphyrias, most physicians cannot be expected to know which are the required markers for the different clinical scenarios. Thus, specialist laboratories typically provide a dedicated request form for porphyria investigations, in which the requesting physicians completes clinically-focused questions or fields to submit the relevant information. This enables the expert laboratory to select the correct diagnostic tests for each patient and to interpret the results accordingly. The request form must also include questions as to whether the patient was symptomatic when sampled, as in e.g. VP and HCP, urinary ALA

Table 3: Overview of Nordic porphyria expert centres/specialist laboratories.

Porphyria expert centre/ specialist laboratory	Institution	City	Country	Homepage
Norwegian Porphyria Centre (NAPOS)	Haukeland University Hospital	Bergen	Norway	www.napos.no
Swedish Porphyria Centre	Karolinska University Hospital	Stockholm	Sweden	https://www.karolinska.se/porfyricentrum
Porphyria Research Centre	Helsinki University Hospital	Helsinki	Finland	
Porphyria laboratory	Odense University Hospital	Odense C	Denmark	https://ouh.dk/til-samarbejdsparterne/praksis/afdelingernes-rekvisitioner-henvisninger-og-handboger/blodprover-og-biokemi/analysegrupper/porfyri

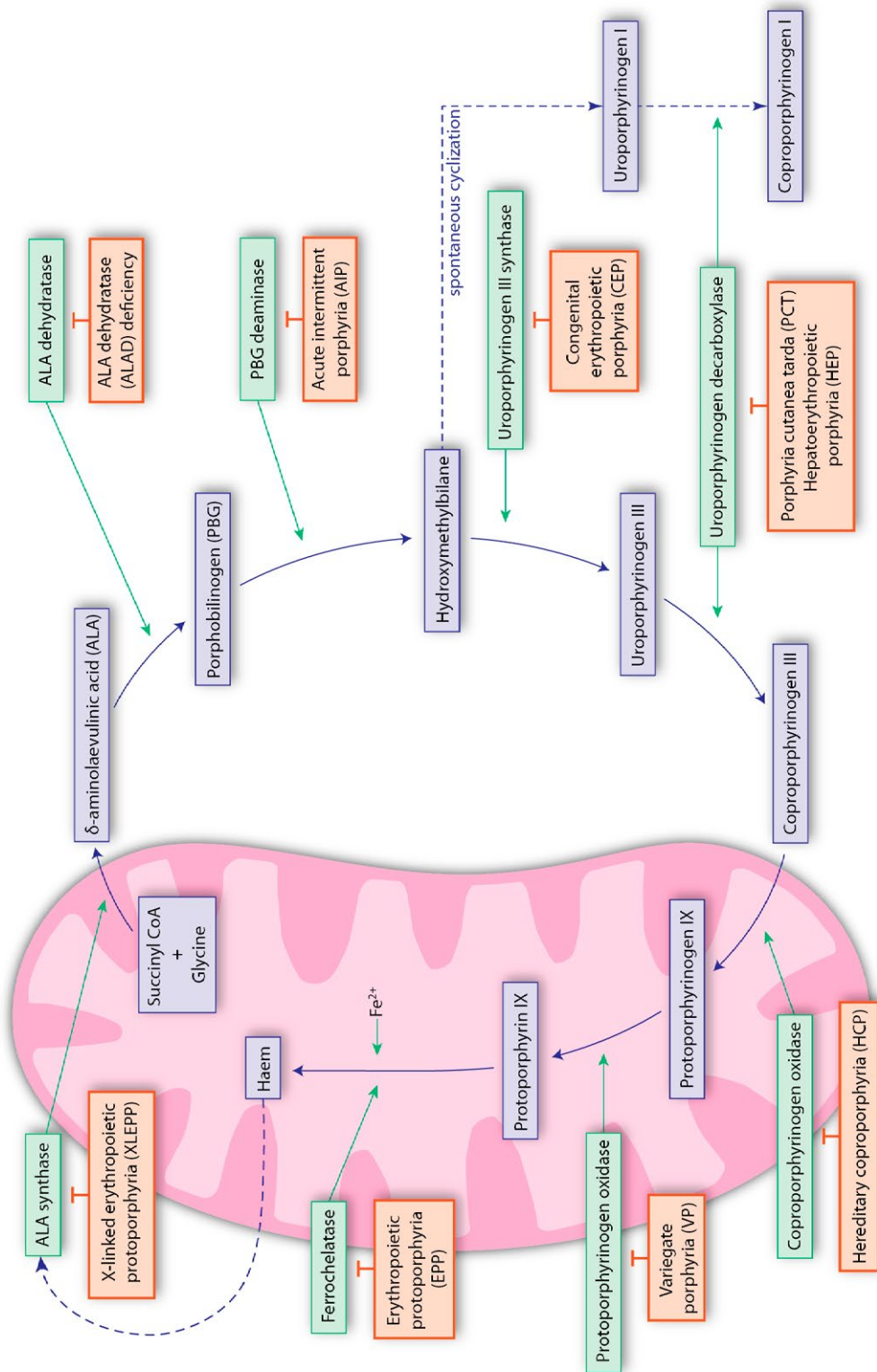


Figure 1: The haem biosynthetic pathway, with enzymes and associated porphyria disorders. Illustration by Helene Bustad Johannessen.

and PBG concentrations usually normalize when the acute attack is resolved. For a patient with a positive family history, information on the type of porphyria, the relationship to the proband and the genetic variant, if known, must be given to allow for adequate recommendations on how to proceed. In addition, it is important for the requesting physician to be aware of required preanalytical treatment, such as light protection of all samples and the need for shipment of samples by overnight transportation due to the low stability of many porphyria-related markers (13). In addition to offering expert diagnostic testing, specialist laboratories also provide recommendations for treatment and follow-up, as well as offer many other resources both for health care workers and patients with porphyria.

The Nordic expert centres, as well as other porphyria centres, collaborate in the International



All samples for porphyrin analysis must be protected from light exposure.

Porphyria Network (Ipnet) (14), previously entitled the European Porphyria Network. This network was established as one of the EU pilot reference networks for rare disorders, which later have been transformed into the European Reference Networks for Rare Disorders (ERN). Though the Norwegian and Swedish, as well as other European porphyria centres, participate in the European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN) (15), most international porphyria-related activities take place under the helm of Ipnet, which currently has more than 50 specialist laboratories and centres from all the world as members. For rare diseases like the porphyrias, international collaboration is essential, and Ipnet has since its establishment successfully delivered several initiatives and resources to facilitate better patient care. Recently ongoing projects are Ipnet disease definitions for the acute porphyrias (2) and evidence-based guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, which are under development.

Future perspectives

Due to the rarity of the porphyrias and lack of knowledge among health care workers, long diagnostic delays and inappropriate treatment and follow-up are not uncommon. However, data from the Norwegian Porphyria Registry, a national, medical quality registry run by Norwegian Porphyria Centre (NAPOS) indicate that at least in Norway, there has over the last decade been improvements in the treatment and follow-up of patients, most likely reflecting initiatives established from NAPOS to improve on quality of care. NAPOS also runs the Ipnet External Quality Assessment Scheme (Ipnet EQAS), which circulates native commutable samples to specialist porphyria laboratories worldwide. The Ipnet EQAS aims to assess and monitor pre-analytical, analytical, and post-analytical phases of porphyria diagnostics. Also here, improvements in diagnostic capabilities have been observed with time, but there are still large variations in analytical performance, reflecting the lack of harmonization and standardization for porphyria-related diagnostic tests (16). Both NAPOS and the Ipnet Laboratory Working Group (17) are working to address this, and initiatives to improve on the overall quality of porphyria diagnostics, are ongoing.

References

1. Badminton MN, Schmitt C, Whatley SD, et al. Porphyrins and the Porphyrins In: Rifai N, Chiu, RWK, Young, I, Burnham, CAD, Wittver, CT, editor. Tietz Textbook of Laboratory Medicine. 7th Edition ed. St Louis (MO): Elsevier; 2022.
2. Stein PE, Edel Y, Mansour R, et al. Key terms and definitions in acute porphyrias: Results of an international Delphi consensus led by the European porphyria network. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(4):662-74.
3. Hift RJ, Meissner PN. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):48-60.
4. Elder G, Harper P, Badminton M, et al The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):849-57.
5. Whatley SD, Badminton MN. Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 3):204-16.
6. Aarsand AK, To-Figueras J, Whatley S, et al. Practical recommendations for biochemical and genetic diagnosis of the porphyrias. *Liver Int.* 2024.
7. Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, et al. Acute Intermittent Porphyria: Predicted Pathogenicity of HMBS Variants Indicates Extremely Low Penetrance of the Autosomal Dominant Disease. *Hum Mutat.* 2016;37(11):1215-22.
8. Lenglet H, Schmitt C, Grange T, et al. From a dominant to an oligogenic model of inheritance with environmental modifiers in acute intermittent porphyria. *Hum Mol Genet.* 2018;27(7):1164-73.
9. Brady JJ, Jackson HA, Roberts AG, et al. Co-inheritance of mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase and hemochromatosis genes accelerates the onset of porphyria cutanea tarda. *J Invest Dermatol.* 2000;115(5):868-74.
10. Bygum A, Christiansen L, Petersen NE, et al. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical, biochemical and genetic features with emphasis on iron status. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(2):115-20.
11. Munoz-Santos C, Guilabert A, Moreno N, et al. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical and biochemical features and risk factors in 152 patients. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(2):69-74.
12. Aarsand AK, Boman H, Sandberg S. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: characterization and diagnostic strategies. *Clin Chem.* 2009;55(4):795-803.
13. Gallagher CJ, Bentley LA, Challenger R, et al. Stability of porphyrins and porphyrin precursors in urine and plasma samples: implications for sample handling and storage. *J Clin Pathol.* 2024;77(8):574-8.
14. International Porphyria Network (Ipnnet). <https://porphyrianet.org/> (Accessed August 2024).
15. European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders (Metab-ERN). <https://metab.ern-net.eu/>. (Accessed August 2024).
16. Aarsand AK, Villanger JH, Stole E, et al. European specialist porphyria laboratories: diagnostic strategies, analytical quality, clinical interpretation, and reporting as assessed by an external quality assurance program. *Clin Chem.* 2011;57(11):1514-23.
17. International Porphyria Network Working Group Laboratory. <https://porphyrianet.org/en/content/laboratory-working-group-wg-la> (Accessed August 2024).

Mäta lika och mäta rätt: Erfarenheter från en IFCC-arbetsgrupp för internationell standardisering av laboratoriemätning

Anders Helander

Karolinska Institutet och Karolinska Universitetslaboratoriet,

Klinisk kemi och klinisk farmakologi, Stockholm, Sverige

Ordförande i IFCC working group CDT

anders.helander@ki.se



Provresultat spelar en avgörande roll inom sjukvården, eftersom de är grunden för diagnoser, behandlingsbeslut och uppföljning av patienters hälsa. Att laboratorieresultaten är korrekta, konsekventa och levereras snabbt är ofta avgörande för en god vård. Resultatets riktighet säkerställs genom användning av godkända och tillförlitliga mätmetoder, kontinuerlig kvalitetskontroll genom interna tester och deltagande i externa kontrollprogram, och kompetent personal.

Den kliniska tolkningen av resultaten baseras på jämförelse med patientens tidigare mätvärden eller

mot etablerade referensintervall. Intervallen är vanligen populationsbaserade och kan därför variera med avseende på individuella faktorer som ålder och kön, vilket måste beaktas. En annan orsak till att olika provresultat inte är direkt jämförbara är att det som mäts (analyten) och/eller hur det görs skiljer sig åt mellan olika rutinmässiga mätmetoder. Detta kan dels försvåra tolkningen, dels leda till kliniska felbedömningar.

Problemet med metodskillnader har historiskt hanterats genom användning av korrektionsfaktorer mot det "sanna" mätvärdet. Ett annat sätt för att uppnå enhetliga resultat oberoende av mätmetod är att harmonisera eller, ännu bättre, standardisera mät-

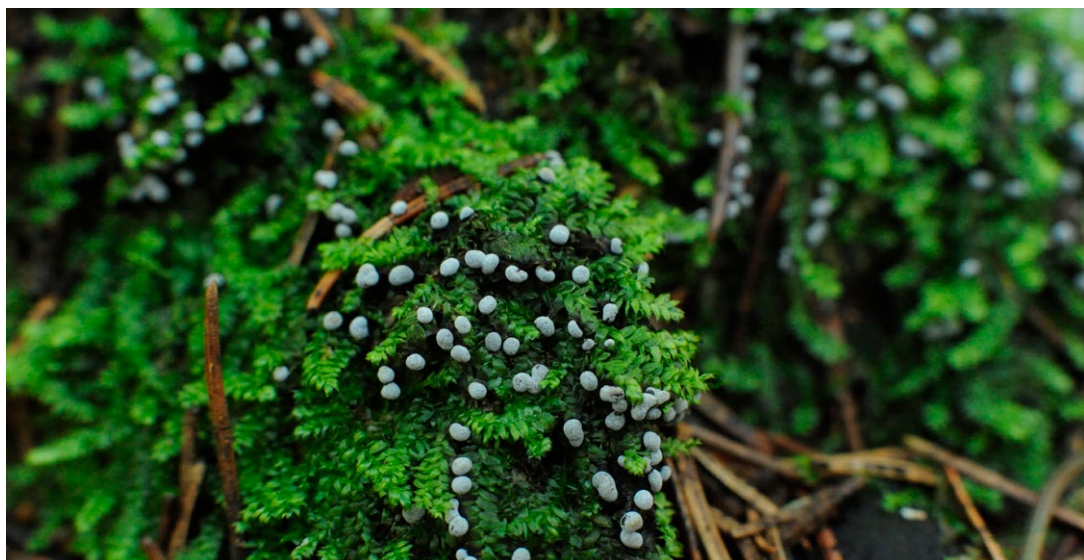


Foto: Henrik Alfthan.

ningen. Harmonisering innebär att man minimerar skillnader i mätresultat mellan olika metoder (mäta ”lika”), medan standardisering även säkerställer metrologisk spårbarhet av patientresultatet till SI-systemet (mäta ”rätt”) (Figur 1). Standardisering är en omfattande process som omfattar fastställande av nomenklatur, mätprincip, referensmetod och referensmaterial, validering av rutinmetoder, definition av referensintervall eller beslutsgränser, samt att beskriva klinisk prestanda.

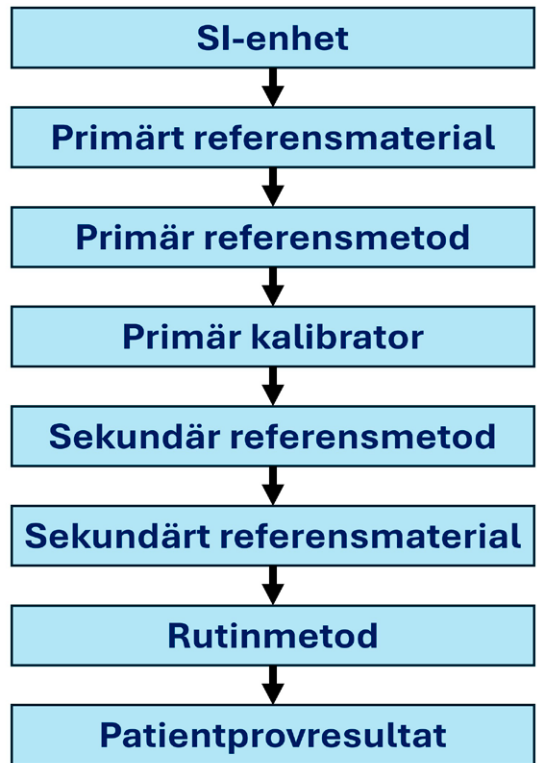
International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) är en världsomspännande organisation som verkar för global konsensus om mätning, rapportering och användning av laboratorieresultat [1]. IFCC samlar nationella och regionala föreningar för klinisk kemi och laboratoriemedicin och företagsmedlemmar och arbetet sker på bred front i fokus- (Task Forces) och utvecklingsprojekt (Committees och Working Groups (WG)) för standardisering eller harmonisering, genom framtagande av referensmetoder, referensmaterial och etablering av nätverk av referenslaboratorier, och genom kunskaps-spridning på möten och i text.

Ett exempel på ett IFCC-standardiseringsprojekt är alkoholmarkören CDT (”carbohydrate-deficient transferrin” i serum) vilket påbörjades 2005. Bakgrunden till projektet var att det förekom flera olika rutinmässiga metoder för CDT som inte genererade jämförbara resultat; dels inkluderades olika proportioner av transferrinets glykoformer i analyten ”CDT”, dels varierade mättenheterna och följaktligen även referensintervallen [2, 3]. På grund av den ökande kliniska och trafikmedicinska efterfrågan på CDT-mätningar [4], eftersom markören uppvisade högre alkoholspecificitet än traditionella laboriemått (leverfunktionsmarkörer och MCV), efterfrågades enhetliga resultat oberoende av mätmetod.

Internationell standardisering av alkoholmarkören CDT

Med utgångspunkt från ett lyckat svenskt harmoniseringsprojekt för CDT-mätning med HPLC-metodik, inom ramen för EQUALIS externa kvalitetskontroll-verksamhet [5], skickade Jan-Olof Jeppsson, som tyvärr gick bort 2020, och författaren in ett förslag



Figur 1. Ett referenssystem för spårbarhet av patientprovresultat till SI-systemet, baserat på ISO 17511.

(Project Proposal) till IFCC Scientific Division (SD) om att starta ett internationellt standardiseringsprojekt för CDT [1]. Ansökan fick först kalla handen eftersom SD inte såg något behov av alkoholmarkörer (”det är bara att sluta dricka alkohol, eller dricka mindre, så är problemet ur världen”), men efter klargöranden (”lobbyism”) och en förnyad ansökan godkändes projektet och IFCC WG-CDT startades 2005.

Inledande aktiviteter inom IFCC WG-CDT

Projektet inleddes genom att samla en internationell grupp av intresserade kollegor med dokumenterat goda kunskaper om CDT-mätning och med tillgång till olika mätmetoder. Urvalet baserades huvudsakligen på vetenskapliga publikationer. Ansträngningar gjordes också att engagera alla diagnostiska företag som erbjöd rutinmässiga CDT-metoder i projektet, vilket lyckades. Startskottet för projektet blev ett möte i samband med IFCC/AACC-kongressen i Orlando, USA, 2005 som samlade IFCC WG-CDT

cobas®



cobas[®]

Green reagenskoncept

Reducerer det manuelle arbejde
– Brug manpower mere optimalt!

- Optimerer anvendelse af reagenserne med den længste holdbarhed ombord
- Der er:
 - Ingen forberedelse
 - Ingen blanding Ingen låg, der skal fjernes
 - Ingen ventetid
- cobas[®] AutoCal; sparer tid og penge. Det er ikke nødvendigt at kalibrere, dette udføres automatisk
- Alle disse fordele giver hurtigere og korrekte svar

(i den ursprungliga arbetsgruppen ingick sju deltagare från Europa, Nordamerika och Australien) och representanter för alla aktuella diagnostiska företag (Figur 2). Vid mötet presenterades syftet med standardiseringsprojektet och riktlinjerna för det fortsatta arbetet, i enlighet med etablerade rutiner [1, 6, 7].

Genomförande av CDT-standardiseringsprocessen

Inledningsvis fokuserade arbetet på att komma överens om vad som ska mätas (analyten) och hur (definiera "mättet"), samt att identifiera en referensmetod. Trots att några av de kommersiella CDT-metoderna inkluderade flera och delvis olika transferringlykoformer i deras "CDT-mått", bestämdes att disialotransferrin i serum skulle utgöra den enda analyten i standardiseringsarbetet, eftersom den glykoformen uppvisade enskilt högst sensitivitet för att detektera alkoholkonsumtion över rekommenderade risknivåer [3]. Det beslutades vidare att mätresultatet skulle uttryckas som procentandel av totala transferrinkoncentrationen (%CDT) i serum. Detta tillvägagångssätt justerar för variationer i CDT-värdet som inte beror på alkoholintaget utan kan vara associerat med olika medicinska tillstånd, det vill säga specificiteten ökar.

Slutligen bestämdes att HPLC-mätning av järnmätade transferringlykoformer vid ~470 nm tills vidare skulle utgöra referensmetod, baserat på hög analytisk selektivitet [3, 8].

Standardiseringsarbetet gick därefter vidare med att etablera ett internationellt nätverk av referenslaboratorier som utförde HPLC-metoden, starta en extern kvalitetskontrollsvksamhet, och att identifiera ett referensmaterial [9]. Både färskt och frystorkat serum och transferrin-fritt serum med tillsats av isolerade transferringlykoformer testades, men endast nativt serum befanns fungera tillfredsställande med alla rutinmässiga CDT-metoder (kommutabilitet) och var stabilt vid frysning under lång tid [10, 11]. I en pilotstudie av sju kommersiella metoder resulterade användning av sekundära kalibratorer i en halvering av spridningen i CDT-resultat [12], vilket visade att en harmonisering av de rutinmässiga CDT-metoderna mot HPLC-referensmetoden var möjlig [11].

En viktig observation var att absorptionskoefficienten är densamma för alla olika järnmätade transferringlykoformer i serum, vilket innebar att den relativa topparean för varje fraktion motsvarar den relativa delmängden och att HPLC-referensmetoden därigenom inte kräver primära kalibratorer [13].



Figur 2. Medlemmar i den ursprungliga IFCC WG-CDT firar ett lyckosamt inledande möte i Orlando, USA, 2005. Från vänster Francois Schellenberg (Frankrike), Jos Wielders (Nederländerna; nuvarande ordförande), John Whitfield (Australien), författaren själv, och Jan-Olof Jeppsson (Sverige; †). Övriga ursprungliga gruppmedlemmar var Ray Anton (USA) och Torsten Arndt (Tyskland).

Metoden validerades senare enligt ISO 15193 och blev därefter godkänd som officiell CDT-referensmetod av IFCC-SD och The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) [13].

Dessa resultat, tillsammans med framtagandet av ett certifierat referensmaterial och statistiska beräkningar av och förslag på kliniska och forensiska beslutsgränser, möjliggjorde för standardisering av alkoholmarkören CDT och ledde 2016 till slutsatsen att projektets huvuduppgift ansågs vara uppfylld [13, 14]. CDT-resultat som erhållits med referensmetoden, eller med rutinmässiga metoder som är standardiserade mot denna, ska i fortsättningen benämnas CDT_{IFCC}.

Referenslaboratorierna som utför HPLC-referensmetoden inom CDT-nätverket och alla kommersiella CDT-metoder utvärderas löpande genom årliga kontrollstudier med blindade prover. Referenslaboratorierna åsätter även mätvärden på kalibratorer och ett certifierat referensmaterial [15].

Erfarenheter och konklusioner

Internationell standardisering av mätmetoder syftar till att underlätta för sjukvården genom att säkerställa tillförlitlighet och jämförbarhet av laboratorieresultat, oberoende av vilket laboratorium eller vilken mätmetod som utnyttjas. Standardisering är även mycket betydelsefullt för forskning och utveckling och kliniska prövningar. För CDT är standardiseringen extra viktig ur ett medicinskt juridiskt perspektiv, eftersom biomarkören används i trafikmedicinska fall och vid testning i arbetslivet för att upptäcka en riskfylld konsumtionsnivå [15-17].

En internationell standardisering innebär ett omfattande och tidskrävande arbete. För IFCC WG-CDT tog det ett drygt decennium att slutföra huvuduppgiften, men uppnådda delmål presenterades löpande vid vetenskapliga möten och i publikationer. Orsaker till tidsåtgången var dels att huvuddelen av arbetet utfördes vid sidan av ordinarie rutin- eller forskningsverksamhet, dels att många olika personer och företag har varit involverade varför fysiska möten oftast fick förläggas i samband med årliga större internationella kongresser. Vetenskaplig kompetensbredd, involvering av alla kommersiella intressenter och alla etablerade rutinmetoder, och full transparens om projektets utveckling har varit viktiga faktorer för genomförandet och trovärdigheten. IFCC har lyft fram CDT-projektet som exempel på ett lyckat

standardiseringsprojekt, och CDT är den hittills enda internationellt standardiserade alkoholmarkören.

Slutligen, för att en standardisering ska få genomslag och ge önskad effekt, är det avgörande att resultaten börjar efterlevas och implementeras. Det gäller såväl kliniska och forensiska tillämpningar som i externa kvalitetskontrollprogram och behandlingsriktlinjer. Diagnostikföretagen har i varierande grad behövt anpassa sina rutinmässiga CDT-metoder och/eller mätrutiner enligt IFCC-standardiseringens riktlinjer, vilket stundtals kan ha inverkat på viljan och tempot i implementeringen av förändringarna. Dessutom är det av största vikt att företagen och laboratorierna introducerar och rekommenderar de nya rutinerna till sina kunder. Här fyller IFCC WG-CDT, som fortfarande är aktiv, en viktig funktion genom att övervaka att kvaliteten i processen upprätthålls och bidra med kompetens och utbildning.

Några personliga reflektioner

Arbetet med IFCC-standardiseringen av CDT visade sig bli en betydligt längre resa än väntat, men med facit i hand var den intressant och mycket lärorik. Förutom att uppfylla de rent tekniska huvudmålen som möjliggjorde standardiseringen, har det genom åren krävts en hel del diplomati för att få med alla på samma tåg. Det har även knutits vetenskapliga och långvariga vänskapliga band med kollegor runt om i världen. Jag vill därför avsluta med att rikta ett stort tack till alla som deltagit i och möjliggjort detta arbete.



Referenser

1. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. <https://ifcc.org/>
2. Helander A, Jeppsson J-O. IFCC-standardisering av alkoholmarkören CDT. *Klinisk Biokemi i Norden*. 2017;29:20-6.
3. Jeppsson J-O, Arndt T, Schellenberg F, et al. Toward standardization of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) measurements: I. Analyte definition and proposal of a candidate reference method. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:558-62.
4. Bjerre B, Borg S, Helander A, et al. CDT värdefull markör för överkonsumtion av alkohol. Riktlinjer för dess användning vid körkortsprövning. *Läkartidningen*. 2001;98:677-83.
5. Equalis. <https://www.equalis.se/sv/>
6. Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine. <https://jctlm.org/home/>
7. International Consortium for Harmonization of Clinical Laboratory Results. <https://www.harmonization.net/>
8. Helander A, Husa A, Jeppsson J-O. Improved HPLC method for carbohydrate-deficient transferrin in serum. *Clin Chem*. 2003;49:1881-90.
9. Helander A, Wielders JP, Jeppsson JO, et al. Toward standardization of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) measurements: II. Performance of a laboratory network running the HPLC candidate reference measurement procedure and evaluation of a candidate reference material. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48:1585-92.
10. Helander A, Nordin G. Insufficient standardization of a direct carbohydrate-deficient transferrin immunoassay. *Clin Chem*. 2008;54:1090-2.
11. Weykamp C, Wielders J, Helander A, et al. Harmonization of measurement results of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin by use of the toolbox of technical procedures of the International Consortium for Harmonization of Clinical Laboratory Results. *Clin Chem*. 2014;60:945-53.
12. Weykamp C, Wielders JP, Helander A, et al. Toward standardization of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) measurements: III. Performance of native serum and serum spiked with disialotransferrin proves that harmonization of CDT assays is possible. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:991-6.
13. Schellenberg F, Wielders J, Anton R, et al. IFCC approved HPLC reference measurement procedure for the alcohol consumption biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT): Its validation and use. *Clin Chim Acta*. 2017;465:91-100.
14. Helander A, Wielders J, Anton R, et al. Standardisation and use of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT). *Clin Chim Acta*. 2016;459:19-24.
15. Wielders JPM, Porpiglia NM, Schellenberg F, et al. Recommendations on the measurement and use of the alcohol consumption biomarker CDT. A position paper from the IFCC Working Group on CDT standardisation. *Clin Chim Acta*. 2024;555:117800.
16. Porpiglia NM, Tagliaro F, Micciolo R, et al. New evidence of high association between carbohydrate deficient transferrin (CDT) and alcohol-related road traffic accidents. A retrospective study on 929 injured drivers. *Forensic Sci Int*. 2022;340:111438.
17. Hermansson U, Helander A, Brandt L, et al. Screening and brief intervention for risky alcohol consumption in the workplace: results of a 1-year randomized controlled study. *Alcohol Alcohol*. 2010;45:252-7.

Användning av patientmedianer för metodövervakning med HbA1c som exempel

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi, Uppsala

anders.larsson@akademiska.se

Det är viktigt att våra patientresultat är så korrekta som möjligt. Våra testresultat övervakas vanligtvis med hjälp av internkontroller som vanligtvis tillämpar Westgard-regler och externa kvalitetssäkringsprogram (1, 2). Interna kvalitetskontrollmaterial behöver ha lång hållbarhetstid vilket innebär att de har behandlats för att säkerställa att de är stabila över tiden, och de kan även innehålla icke-humana komponenter (3). Detta kan leda till problem med överförbarhet (kommutabilitet) (4, 5). Problemet för EQA-prover är att det finns ett behov av stora provvolymer med god stabilitet så att de kan distribueras till laboratorierna (6). De större EQA-programmen har hundratals deltagare, och varje deltagare får 0,5-1 ml prov vilket innebär att det krävs hundratals ml för ett utskick. I de flesta fall är det inte möjligt att skaffa och skicka så stora volymer färska humana prover. EQA-leverantörer förlitar sig därför ofta på poolade humana material från rutintester. För att öka stabiliteten fryses eller frystorkas proverna ofta och stabiliseringsmedel tillsätts. Problemet för EQA-organisationer och laboratorierna är att beredningen kan vara kommutativ med vissa reagens/instrument men kanske inte alla (2, 7). Bristen på kommutabilitet kan leda till högre eller lägre analysresultat för vissa kombinationer av reagens/instrument. Även om interna kvalitetskontroller och EQA-prover fortsätter att utgöra grunden för kvalitetskontroll av laboratorietester finns det ett behov av att komplettera med andra sätt att övervaka våra metoder (8). En sådan möjlighet är kontinuerlig övervakning av patientresultaten (3, 9). Nuvarande laboratorieinformationsystem kan extrahera patientmedel- och/eller medianvärden för en specifik analys. Om det finns tillräckligt många analyserade prover är mitten av analysresultatfördelningen vanligtvis stabil över tiden förutsatt att analysen har en stabil kalibrering. Median- och medelvärden är vanligtvis mer stabila än

t.ex. 2,5 och 97,5 percentilerna. Om patientresultaten visar en uppåtgående eller nedåtgående trend eller skift bör detta undersökas vidare oavsett om interna kvalitetskontroller eller EQA-prover visar samma mönster. Nyligen startade den svenska EQA-organisationen Equalis ett nytt program för patientmedelvärden. Deltagarna rapporterar regelbundet sina patientmedelvärden för några av högvolymanalyserna. Detta möjliggör jämförelser mellan laboratorierna.

Vi har använt hemoglobin A1c (HbA1c) som modell för övervakning av patientmedelvärden över tid. År 2010 ändrade de svenska laboratorierna från en mono S-kalibrering av HbA1c till IFCC-kalibrering i mmol/mol. En tidigare studie har visat goda överensstämmelser mellan de kliniskt använda HbA1c-metoderna i Sverige (10). Det finns också nationella kvalitetsmål för analysen för att säkerställa en låg metodvariation. Syftet med studien var att dokumentera eventuella förändringar över tid och att jämföra förändringarna i medianvärden med förändringarna i medelvärden och kvartilvärden.

Material och Metoder

HbA1c resultat från avdelningen för klinisk kemi och farmakologi i Uppsala samlades in från laboratoriedatasystemet. Studieperioden började när laboratoriet bytte till IFCC-kalibrering i augusti 2010 och avslutades i augusti 2022 (n=722 553). Data extraherades utan fullständiga patientidentiteter och endast data för provtagningstid och HbA1c-värde inkluderades.

HbA1c analyserades initialt med immunologisk teknik på cobas c501 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) med Tina-Quant-reagens. Från maj 2017 ändrades HbA1c-metoden till kapillärelektrofores på Capillarys 3 Tera (Cap3) från Sebia (Lisses, Frankrike). Instrumenten deltog i det externa kvalitetssäkringsprogrammet som drivs av Equalis (Uppsala, Sverige).

Tabell 1. Antal HbA1c resultat per år och medel, median, min, max, nedre och övre percentiler samt 0,10 och 0,90 percentilerna för varje år.

	Antal	Medel	Median	Min	Max	Nedre kvartil	Övre kvartil	Percentil 0,10	Percentil 0,90
2011	39996	52	47,9	14	182	39,1	60,8	35,3	75
2012	43956	51,6	47,3	11	159,5	38,6	60,9	34,8	75
2013	49633	51,5	46,7	7,6	184	38	60,7	34,5	75,6
2014	53105	50,4	45	4	189,9	37,1	59,8	33,5	75
2015	60297	49,9	45	8	233,4	37	59	33,1	73,4
2016	66009	48,9	44	13,2	186	36	57,6	32,2	72,9
2017	72045	48	43	12,5	185	36	56	32,2	71
2018	73889	47,7	43	12	195	36	55	33	69
2019	76856	48	43	11	181	37	55	33	69
2020	70850	47,2	43	3,7	191	36	54	33	68
2021	75663	47,3	43	0	180	36	54	33	68

Resultat

Populationen bestod av 335 894 kvinnor och 386 659 män. Alla HbA1c-testresultat sorterades utifrån provtagningsår från 2011-2021 (Tabell 1). Det var en stadig minskning av HbA1c värdena över tid. Från 2011-2021 var minskningen för medianvärdena 10,2%. Den övre kvartilen och 0,90-percentilen minskade under studieperioden med 7 mmol/mol medan 0,10-percentilen minskade med 2 mmol/mol och den nedre kvartilen

minskade med 3 mmol/mol (Tabell 1). HbA1c mättes från början immunologiskt på cobas c501 (Roche Diagnostics) med Tina-Quant reagens. Från maj 2017 ersattes metoden med Capillarys 3 Tera från Sebia. Inga tydliga skift i HbA1c-nivåer observerades på grund av metodbytet. Medelvärden, medianer, nedre och övre kvartiler samt 0,10- och 0,90-percentiler visade en jämn förändring över tid. Max- och minvärden visade en högre variation mellan åren (Tabell 1).

Juli är den främsta semester månaden i Sverige vilket sammanföll med det lägsta antalet HbA1c-prover. Under de andra 11 månaderna var median-HbA1c värdena runt 44 mmol/mol, medan medianvärdet för juli var 42 mmol/mol (Tabell 2). Samma mönster observerades också för medelvärde, nedre kvartil och övre kvartilvärden. Mellanmånads koefficienten för variation (CV) var 0,67% för medelvärde, 1,45% för median, 0,75% för nedre kvartil och 1,08% för övre kvartilvärden. Dagarna mellan jul och nyår är också en viktig semesterperiod. Medianvärdet för den 24-31 december var detsamma som medianvärdet för juli, 42 mmol/mol.

Tabell 2. HbA1c värden per månad under perioden 2010-2022.

Antal	Medel	Median	
Januari	65298	49,4	44,0
Februari	65151	49,1	44,0
Mars	65536	49,3	44,0
April	65536	48,9	44,0
Maj	65536	49,2	44,8
Juni	57892	48,7	44,0
Juli	30084	48,1	42,0
Augusti	59009	48,6	44,0
September	65536	49,0	44,5
Oktober	65536	48,8	44,0
November	65536	48,7	44,0
December	51903	49,0	44,0

Diskussion

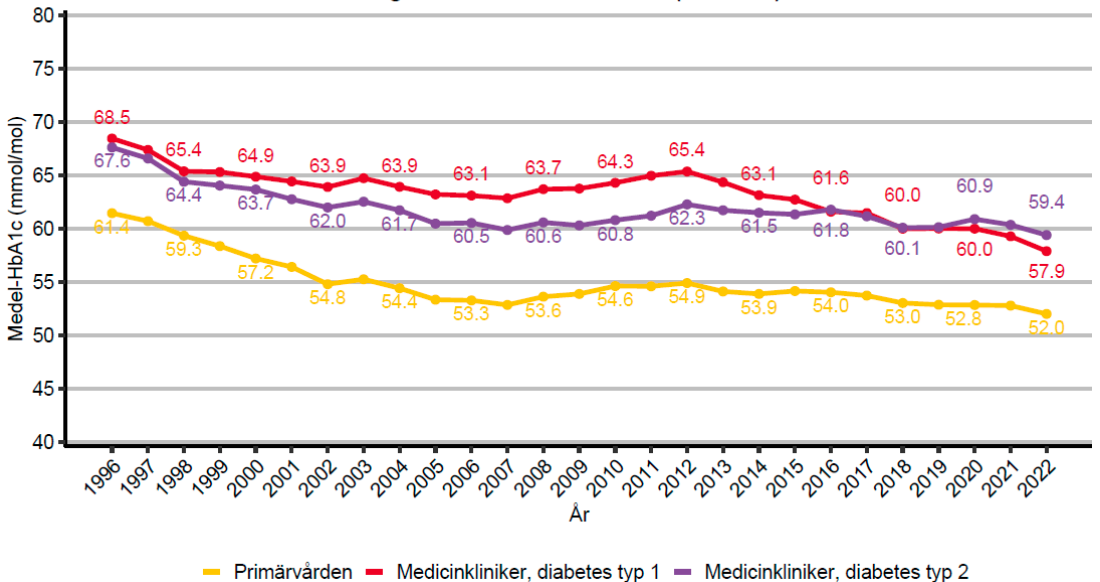
Övervakning av laboratoriemetoder med hjälp av patientmedianer erbjuder ett praktiskt tillvägagångssätt, som utan dyra analyskostnader gör att vi kan kontrollera metodstabilitet över tid. I denna studie undersöktes variationen i patient-HbA1c-resultat. Den svenska

Nationella Diabetesregistret (NDR) är ett kvalitetsregister som innehåller patientinformation från hela Sverige och används som ett verktyg för kontinuerlig övervakning av diabetesvården i Sverige. NDR använder HbA1c som en kvalitetsmarkör för diabetesvården. Denna registrering möjliggör jämförelser mellan nationella trender för HbA1c med trender som observeras för patient-HbA1c-värden i denna studie. Parametrarna som studerades var medelvärde, median, nedre kvartil, övre kvartil, 0,10-percentil, 0,90-percentil samt min och max-värden. Inter-månadens varianskoefficient för de fyra studerade parametrarna var liknande, vilket indikerar att förutom median-HbA1c-värden är det också möjligt att använda de andra parametrarna för analysövervakning. Tillägget av nedre och övre kvartiler ökar HbA1c-området som kan övervakas till ungefär 36-54 mmol/mol. Inkludering av 0,1 och 0,9 percentiler ökade övervakningsintervallet ännu mer till 33-68 mmol/mol. Ingen tydlig nivåförändring i HbA1c-nivåer observerades vid övergången från immunologisk detektion med Cobas c501 till kapillär elektroforetisk detektion med Capillarys 3. Detta överensstämmer med den interna metodvalideringen som utfördes innan metoden flyttades till den nya plattformen och tidigare metodjämförelser.

Normalt sett är patienter som provtogs under semestertider sjukare än individerna som provtogs under vanliga månader. I denna studie fanns det motsatsen med en positiv korrelation mellan antalet tester per månad och HbA1c-värden. Vår tolkning av dessa resultat är att den regelbundna övervakningen av diabetespatienter minskas under semestertider, t.ex. juli och julperioden. Eftersom HbA1c främst används för långvarig övervakning av diabetespatienter kan testningen lätt skjutas upp till efter semestrarna. Å andra sidan kommer akut testning av patienter med möjlig diabetes att förbli konstant och därmed bidra till en lägre median-HbA1c-nivå under semestertiden i Sverige.

När man jämförde HbA1c-resultat från början av studieperioden med den sista delen av studieperioden ses en klar minskning av HbA1c-värden oavsett vilken av övervakningsparametrarna som studeras. Minskningen är liknande den minskning som observerats i det svenska diabetesregistret. Minskningen över tid i denna studie är därför inte på avvikelse i metod utan speglar den svenska allmänna trenden mot minskade HbA1c-värden nationellt vilket beror på tidigare upptäckt och effektivare behandling av patienter med diabetes. Antalet diabetespatienter och särskilt typ

Figur 61. Medelvärde för HbA1c (mmol/mol).



Figur 1. Medel-HbA1c värden i det svenska nationella diabetesregistret 1996-2022.

II-diabetespatienter ökar globalt. Att sänka HbA1c-nivåer är ofta ett primärt mål i diabetesbehandling eftersom det korrelerar med minskad risk för långsiktiga komplikationer förknippade med diabetes. Framsteg inom diabetesvård, inklusive utvecklingen av nya läkemedel, glukosövervakningsteknologier, förbättrade insulinformuleringar och bättre utbildning och stöd för patienter, har bidragit till bättre glykemisk kontroll för många individer. Dessutom kan livsstilsförändringar som kostförändringar, regelbunden fysisk aktivitet och viktminskning också leda till förbättringar av HbA1c-nivåer. Det ökande antalet testresultat per år och tendensen att förändringen över tid var mindre uttalad för 0,1-percentilen och lägre kvartilen stöder tolkningen att minskningen berodde på tidigare upptäckt av diabetespatienter eller effektivare behandling av diabetespatienter vilket ledde till minskade HbA1c-värden särskilt i de övre HbA1c-intervallen.

Övervakning av laboratoriemetoder med patientmedianer kan hjälpa till att tidigt upptäcka metodologiska problem som kan påverka testets noggrannhet och precision. Tidig identifiering möjliggör att korrigeringar kan vidtas innan omfattande problem uppstår. Patientmedianer används för intern QC-kontroll. Om resultaten från det externa kvalitets-säkringsprogrammet indikerar ett problem jämför vi resultaten med patientmedianen innan vi vidtar några åtgärder. Vi använder också patientmedianer för att verifiera att partitype av reagens inte har orsakat avvikelser i testresultaten. Patientmedianen kan också användas för att verifiera att det inte har skett någon förskjutning i kalibreringen över tid i kliniska studier som pågår i flera månader/år.

Övervakning av laboratoriemetoder med patientmedianer hjälper till att identifiera och korrigera systematiska fel som kan påverka diagnostisk noggrannhet. Det säkerställer att testresultaten är tillförlitliga och kan användas med förtroende av vårdpersonal för patientdiagnos och behandlingsbeslut. En begränsning med användningen av patientmedianer är att den är baserad på antagandet att de provtagna patientgrupperna är stabila.

Sammanfattningsvis erbjuder övervakning av laboratoriemetoder med patientmedianer, medelvärden, kvartiler och 0,1 och 0,9 percentiler ett kliniskt relevant tillvägagångssätt för metodövervakning.

Artikeln är en sammanfattning av (11).

Referenser

1. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, et al. A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin Chem* 1981;27:493-501.
2. Ricós C, Fernandez-Calle P, Perich C, et al. Internal quality control - past, present and future trends. *Adv Lab Med* 2022;3:243-262.
3. Wilson A, Roberts WL, Pavlov I, et al. Patient result median monitoring for clinical laboratory quality control. *Clin Chim Acta* 2011;412:1441-6.
4. Skitek M, Martinello F, Jerin A. How to Really Understand and Improve the System of Internal Quality Control and External Quality Assessment in the Accreditation Process of the Medical Laboratory? *Ejifcc* 2022;33:23-27.
5. Ricós C, Juvany R, Alvarez V, et al. Commutability between stabilized materials and fresh human serum to improve laboratory performance. *Clin Chim Acta* 1997;263:225-38.
6. Badrick T, Punyalack W, Graham P. Commutability and traceability in EQA programs. *Clin Biochem* 2018;56:102-104.
7. Rej R. Accurate enzyme activity measurements. Two decades of development in the commutability of enzyme quality control materials. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:352-64.
8. Jørgensen LM, Hansen SI, Petersen PH, Sölétormos G. Median of patient results as a tool for assessment of analytical stability. *Clin Chim Acta* 2015;446:186-91.
9. Lu Y, Yang F, Wen D, Shi K, Gu Z, Lu Q, et al. Assessment of patient based real-time quality control on comparative assays for common clinical analytes. *J Clin Lab Anal* 2022;36:e24651.
10. Rollborn N, Åkerfeldt T, Nordin G, et al. Analysis of HbA1c on an automated multicapillary zone electrophoresis system. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77:15-18.
11. Rollborn N, Kultima K, Larsson A. Patient result monitoring of HbA1c shows small seasonal variations and steady decrease over more than 10 years. *Clin Chem Lab Med*. 2024 Jun 12. doi: 10.1515/cclm-2024-0205.

Barnreferensvärden för B12 och Folat

Anders Larsson, Johan Saldeen, Peter Ridefelt

Klinisk Kemi och Farmakologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

anders.larsson@akademiska.se



Referensintervall (RI) är en viktig del av den information som laboratorier tillhandahåller för att stödja tolkningen av laboratorietestresultat. I pediatrika populationer gör den föränderliga fysiologin hos växande barn etableringen av RI till en svår uppgift för oss på laboratorerna. Den traditionella metoden för att fastställa RI är att definiera diskreta åldersgrupper och bestämma ålders- och könsspecifika RI.

Kobalamin och folat är essentiella B-vitaminer som har viktiga roller för cellfunktioner. Ett problem vid beräkning av RI för folat är att nivåerna är betydligt högre i länder där mjölk är berikat med folsyra jämfört med länder där man ej använder folsyraberikning av kosten. År 1998 beordrade den amerikanska livsmedels- och läkemedelsförvaltningen att allt mjölk ska berikas med folsyra. Kanada och Chile införde liknande lagstadgad berikning av vetemjölk med folat.

Det innebär att de stora kanadensiska barnstudierna bygger på individer som fått folsyraberikad kost och data är då inte jämförbara med Sverige. I Europa har vi inte infört generell folsyraberikning av kosten. Således bör RI för folat baseras på en population som inte fått sådan berikning för att vara tillämplig i våra nordiska länder.

LIFE (Leipzig Research Centre for Civilization Diseases) Child Study är en stor prospektiv, longitudinell, populationsbaserad kohortstudie på barn. Data om serumfolat och serumkobalamin hos barn från den studien presenterades tidigare som kontinuerliga RI, vilka är svåra att tillämpa i våra laboratorieinformationsystem. Vi ville därför komplettera de tidigare publicerade data genom att skapa traditionellt partitionerade ålders- och kön-RI. En utförligare version har tidigare publicerats i *Scand J Clin Lab Invest* (1).

Studiepopulationen bestod av barn som bodde i Leipzig och dess omgivning. Deltagarna var mellan 2 månader och 18 år gamla och utan kända sjukdomar. Totalt bestod underlaget för referensintervallberäkningarna av 2357 folsyraresultat och 2375 kobalaminresultat, och endast det första provresultatet från varje individ användes. För deltagare med fler än ett besök uteslöts laboratorietestresultat från efterföljande besök. Dock skilde sig beräknade

Tabell 1

Referensintervall för serumfolat i nmol/L hos barn i olika åldrar.w

Ålder	Kön	Nedre gräns	Övre gräns	CI Nedre	CI Övre	n	Referensintervall
2 mån-1,99 år	FP	20,97	>45,40	16,85-23,32	EB	349	21->45
2-4,99 år	FP	12,24	>45,40	10,87-14,60	EB	285	12->45
5-9,99 år	FP	11,49	>45,40	10,24-12,31	EB	729	11->45
10-17,99 år	FP	7,234	39,59	6,917-8,171	38,15-41,93	994	7,2->45

F: flickor, P: pojkar; EB: går ej att beräkna, CI: 0,90-konfidensintervall.

referensintervall försumbart när resultat från efterföljande besök inkluderades. Eftersom mat inte är berikad med folsyra i Tyskland antar vi att barnen som studerades inte hade exponerats för höga nivåer av folsyra i kosten och att resultaten därigenom bör vara representativa även för barn i de nordiska länderna.

Proverna analyserades med Roche reagens på Cobas e602 (Roche Diagnostics, Mannheim, Tyskland). Mätintervallen var 1,36-45,4 nmol/L för serumfolat och 36,9-1476 pmol/L för serumkobalamin. Ett antal barn hade folatvärden över 45,4 nmol/L vilket gör den övre gränsen lite osäker. Samtidigt kan vi konstatera att det stora intresset för folat är om patienten har sänkta värden eller inte. Under 2024 är Roche på gång att lansera en ny version av sin folatmetod med lägre känslighet för biotin-interferens, vilket kan påverka nivåerna för mätningarna.

För folat var det så pass små könsskillnader att vi kunde använda gemensamma referensintervall för både pojkar och flickor (Tabell 1). För kobalamin var könsskillnaderna större och könsspecifika referensintervall togs därför fram för de flesta åldersgrupperna (Tabell 2).

1. Ridefelt P, Saldeen J, Vogel M, et al. Pediatric reference intervals for serum folate and cobalamin based on a European population without exposure to folic acid fortification. *Scand J Clin Lab Invest.* 2024 84:104-108.



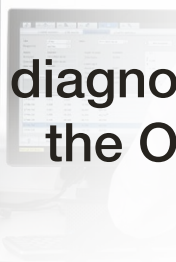
Tabell 2

Referensintervall för serumkobalamin i pmol/L hos barn i olika åldrar.

Ålder	Kön	Nedre gräns	Övre gräns	CI Nedre	CI Övre	n	Referensintervall
2 mån-0,99 år	F	127,0	802,0	86,4-136,1	633,7-977,4	125	130-800
2 mån-0,99 år	P	120,6	668,2	108,0-137,2	609,5-1013	147	120-670
1-2,99 år	F	162,0	806,4	NA	NA	79	160-810
1-2,99 år	P	156,6	691,4	NA	NA	96	160-690
3-5,99 år	F	264,1	833,5	205,3-302,1	766,1-904,9	153	260-830
3-5,99 år	P	240,8	917,5	198,0-265,8	864,8-1087	172	240-920
6-11,99 år	FP	232,6	785,3	214,7-247,0	755,2-849,8	911	215-790
12-17,99 år	F	177,2	752,0	148,3-186,9	647,0-802,9	370	180-750
12-17,99 år	P	172,2	610,6	154,7-185,3	571,4-678,3	322	170-610

F: flickor, P: pojkar; EB: går ej att beräkna, CI: 0,90-konfidensintervall.

Transform your diagnostic testing with the Optilite[®] Analyser



Optilite Assay Menu



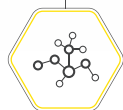
Monoclonal Gammopathies



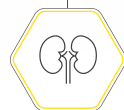
Central Nervous System Disorder



Immunoglobulins & Subclasses



Specific Proteins



Renal Function



Complement

Freelite[®] assays (free light chain testing)

- ✓ Used to determine the FLC value in **NICE guidelines NG35** - Myeloma: Diagnosis and Management¹
- ✓ **The only FLC assays** mentioned by name in the IMWG guidelines²
- ✓ CE marked* for both diagnosis and monitoring of Multiple Myeloma, AL amyloidosis and MGUS. 501k cleared for diagnosis and monitoring of Multiple Myeloma and AL amyloidosis and evaluation of MGUS
- ✓ Free light chain test of choice in UK Myeloma trials³

IgA and IgG subclasses

- ✓ Calibration traceable to internationally recognized reference material ERM-DA470K
- ✓ Only supplier of a full automated range of both IgA1-2 and IgG1-4 assays

Central Nervous System Disorders

- ✓ Automated & rapid characterization of intrathecal immunoglobulin synthesis
- ✓ Assays available for free light chains, albumin, IgG, IgA and IgM
- ✓ Binding Site provides quantitative, non-subjective solution for CSF testing
- ✓ Excellent agreement with OCB

Lipoproteins

- ✓ Up to 3 months open vial stability
- ✓ Calibrated to WHO/IFCC reference standards

Hevlyte[®] assays (heavy + light chain testing)

- ✓ Provide unique information by separately measuring the involved and uninvolved heavy and light chain isotypes which may provide a more complete clinical picture
- ✓ Identify plasma cell clonality even when total immunoglobulin measurement is normal
- ✓ Achieve greater sensitivity when monitoring IgA monoclonal proteins, compared to traditional methods

Immunoglobulins

- ✓ Automated measurement of the full range of immunoglobulins (IgA, IgD, IgE, IgG and IgM)
- ✓ Calibration traceable to internationally recognized reference material ERM-DA470K i.e. same calibrant used across total IgG and IgG subclasses

Complement

- ✓ Panel of automated assays - C1 inactivator, C3 and C4 for quantification of individual proteins, and CH50 for functional assessment of the classical pathway
- ✓ Functional CH50 assay is used to measure classical complement pathway activity
- ✓ CH50 provides accurate results by avoiding subjective interpretation

Contact TBS.optilite.campaigns@thermofisher.com for more information



References

1. NICE.org [Internet]. London: NICE National Institute for Health and Care Excellence; [updated 2018 October 25; cited 2020 December 09]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35>.
 2. Rajkumar SV, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(16):4691-5. doi: [10.1182/blood-2010-10-299487](https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-299487). Epub 2011 Feb 3. PMID: 21292775; PMCID: PMC3710442.
 3. MRC Myeloma (MUK) trials - Brioli A, et al; Serum free immunoglobulin light chain evaluation as a marker of impact from intracranial heterogeneity on myeloma outcome. *Blood* 2014; 123 (22): 3414-3419. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-542662>.
- Freelite, Hevlyte & Optilite are registered trademarks of The Binding Site Group Ltd (Birmingham, UK) in certain countries. Freelite Mx is a trademark of The Binding Site Group Ltd (Birmingham, UK) in certain countries.

*The following Freelite assays are currently CE marked: CE Optilite® Freelite MX™ Lambda Free Kit - LK018.M.OPT (IVDR Class C).



Binding Site
part of Thermo Fisher Scientific

For extraordinary protein diagnostics

PR001_0324 April 2024 Not for use in the USA or China.

NPU-terminologi

– språket som förenar laboratorier

Christine Portin

Medicinsk terminologikoordinator, Equalis

christine.portin@equalis.se



I en snabbt framåtskridande värld av medicinsk vetenskap är det viktigt att resultat från laboratorieundersökningar som delas mellan laboratorier är tillgängliga, korrekta och förståeliga. NPU-terminologin möjliggör detta genom att vara ett internationellt system för standardisering av benämning och tilldelning av unika koder för laboratorieundersökningar.

NPU står för Nomenclature for Properties and Units och terminologin har tagits fram av International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) och International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC).

NPU-terminologin är ett språk, eller syntax, för att systematiskt beskriva vad det är man mäter eller analyserar vid en laboratorieundersökning. Varje beskrivning får en unik NPU-kod. Koden blir en nyckel till korrekt identifiering och enhetlig visning av analysnamn för vårdpersonal och invånare. NPU-koden möjliggör säker överföring av undersökningsresultat mellan olika informationssystem och vårdgivare samt hjälper laboratorier att undvika missförstånd som kan uppstå på grund av lokala terminologiska skillnader.

NPU-koderna är således inte bara en serie bokstäver och siffror, de är en nyckelkomponent och ett kraftfullt verktyg i strävan efter en säkrare sjukvård där varje laboratorieresultat tolkas på rätt sätt och bidrar till patientens hälsa.

NPU-terminologins användning

Kodverket används av sjukvården i Sverige, Norge och Danmark. De nationella versionerna bygger på en internationell NPU-databas som är engelsk och tillhandahålls av myndigheten Sundhedsdatastyrelsen i Danmark (labterm.dk), som även har en dansk översättning. I Sverige ansvarar Equalis (equalis.se)

för kodverket och i Norge är det myndigheten HelseDirektoratet (helsedirektoratet.no) som tillhandahåller den norska översättningen. Där är det en rekommenderad standard för beställningar och svar, men den är obligatorisk för att få ersättning för polikliniska analyser. I Sverige och Danmark är det inte obligatoriskt att använda NPU-koder och i Finland och Island används de inte.

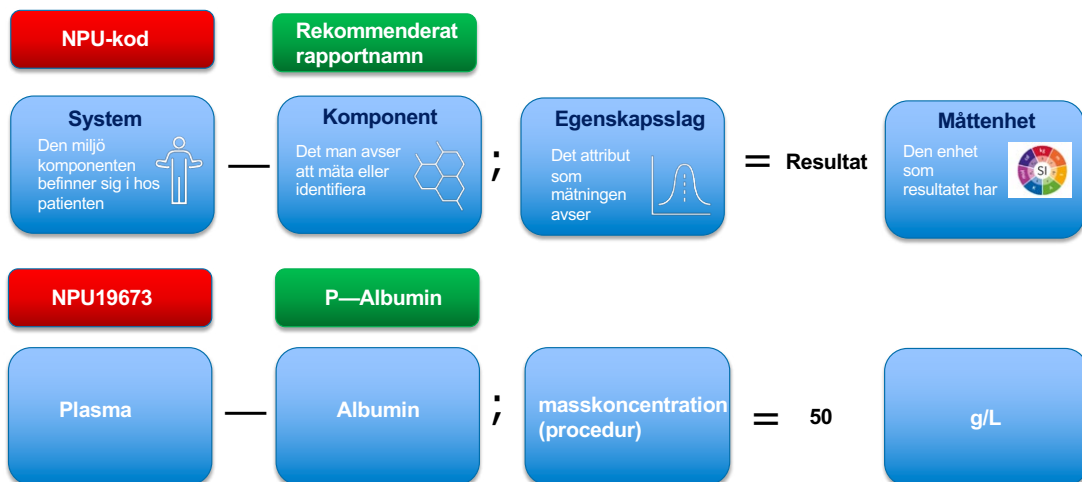
Laboratorieresultat som är kopplade till samma NPU-kod kan jämföras. Detta gäller både inom och mellan olika vårdgivare. I Sverige kan resultat jämföras mellan regioner i Nationell Patientöversikt (NPÖ), som ett verktyg för nationellt sammanhållen journalföring, vilket gör det möjligt för vårdgivare att dela journalinformation från hälso- och sjukvården med varandra. För privatpersoner finns 1177 journal, som är en e-tjänst där invånarna kan ta del av sin egen journalinformation och sina provsvar från hälso- och sjukvården.

Hur är NPU-språket uppbyggt?

NPU-terminologin bygger på fyra centrala begrepp, som vart och ett består av valbara termer med referens till en beskrivning i någon internationell databas.

1. Komponent är det som undersöks eller analyseras. Till exempel glukos, influensavirus A, eller timotej-antikropp.
2. Systemet är den miljö som komponenten befinner sig i hos patienten. Det som beskrivs ska finnas i människokroppen. Serum är exempel på ett provmaterial som skickas till laboratoriet, men det är inte ett system i NPU-språket. Systemet är i stället plasma, alltså blodplasma som finns i människan innan det omvandlats till provmaterialet serum. Det är korrekt att rapportera resultat från en serumundersökning med en NPU-kod som har plasma som system.

NPU-kodens uppbyggnad



- Egenskapslag är den storhet eller variabel mätningen eller undersökningen avser och det bestämmer hur analysen svaras ut. Exempel på egenskapslag är substanskoncentration (kallas även molär koncentration, med enhet mol/L) eller masskoncentration (med enhet g/L). Det finns många olika egenskapslag. Ett vanligt förekommande egenskapslag för vätskor är arbiträr koncentration som betyder att resultatet är en gradering, med svar av typ positiv/negativ eller påvisad/ej påvisad. Denna typ av gradering har ingen måttenhet.
- Resultatets måttenhet är den enhet som resultatet har. Till exempel mmol/L, mg/L, 10^9 /L. NPU-terminologin använder sig i första hand av SI-enheter. För analyser där man använder en speciell enhet som bestäms av metoden på laboratoriet anges procedurdefinierad enhet (pde) i fältet för måttenhet i NPU-databasen. Då ska pde i svaret bytas ut mot den enhet som laboratoriet använder.

NPU-syntaxen för en kod är lång och otympligt att använda i dagligt tal eller i svar från laboratoriet. I Sverige har vi därför kopplat ett rekommenderat rapportnamn till varje NPU-kod.

NPU-koderna är i princip metoderberoende. NPU-koden anger vad man avser att undersöka, oavsett vilken metod man använder. Endast om metodprincipen påverkar vad man mäter så finns det metodspecifika NPU-koder. Men om syftet till

exempel är att mäta koncentrationen av albumin, så ska man ju få samma resultat oavsett vilken metod man använder, så länge man mäter rätt. I praktiken finns det förstås skillnader mellan metoder, som inte är helt harmoniserade, och man kan behöva ta hänsyn till metodskillnaderna. Men vilken metod som används ska beskrivas på annan plats än i NPU-koden.

Vilken är Equalis roll?

Equalis kärnverksamhet är extern kvalitetssäkring inom laboriemedicin, bild- och funktionsmedicin, samt patientnära analyser. Equalis ägs av SKR (Sveriges Kommuner och Regioner, en medlems- och arbetsgivarorganisation för landets alla kommuner och regioner), IBL (Institutet för biomedicinsk laborietvetenskap, yrkesorganisationen för biomedicinska analytiker) och Svenska läkarsällskapet (läkarkårens oberoende, vetenskapliga och professionella organisation). Många vet inte att Equalis även är Nationellt release center (NRC) för NPU-terminologin i Sverige.

Som NRC ansvarar Equalis för översättning av NPU-koder till svenska och för administration av den svenska NPU-databasen, som endast består av koder som är önskade av någon inom professionen i Sverige. Den svenska databasen växer kontinuerligt och innehåller nu nästan 9 000 NPU-koder inom klinisk kemi, immunologi, mikrobiologi och transfusionsmedicin,

jämfört med de över 27 000 NPU-koder som finns i den internationella databasen.

Den svenska NPU-databasen innehåller inte bara översatta NPU-koder, utan även något som kallas SWE-koder. Det är nationella koder som inte uppfyller alla krav som internationella NPU har på strukturen, men eftersom det är undersökningar som utförs i Sverige så har vi valt att skapa nationella koder till dem. SWE-koden är uppbyggd på samma sätt som en NPU-kod och det finns över 400 SWE-koder i den svenska databasen.

Den svenska databasen är sökbar från en NPU-sida på Equalis webbplats (www.equalis.se) och databasen uppdateras månadsvis. På denna sida finns även annan nyttig information och användbara länkar. Uppdateringarna beskrivs i ett nyhetsbrev som skickas ut till våra prenumeranter.

Artikeln är en redigerad version av artikeln «NPU-terminologi - språket som förenar laboratorier» från IBL:s tidning Laboratoriet nr 2, 2024.

EQUALIS | [Produkter & tjänster](#) [Deltagare](#) [Samordnare](#) [Nyheter](#) [FAQ](#) [Aktuellt](#) [Om Equalis](#) [Kontakt](#)

 [ENG](#) [Logga in](#)

NPU

Systematiska benämningar och koder för laboratorieundersökningar

Harmoniserad och korrekt identifiering av laboratorieundersökningar är nödvändig för säker överföring av undersökningsresultat mellan olika informationssystem och vårdgivare. Därför rekommenderar vi svenska laboratorier att använda NPU-koder för identifiering av laboratorieundersökningar i sina system.

[Sök i svenska NPU-databasen](#)
[Instruktion till NPU-sök](#)

Beställa ny kod
+

Fråga oss om NPU
+

EQUALIS

Sök i NPU-databasen

Här kan du söka efter koder och benämningar för laboratorieundersökningar i den svenska NPU databasen. Databasen innehåller även det rekommenderade rapportnamnet för undersökningarna. Databasen uppdaterades 2024-04-24.

Ladda ner som [Excel](#)

NPU/SWE-kod	Fullständig svensk IFCC/IUPAC-definition	Måttenh	Rekommenderat rapportnamn	Område
NPU01011	Plasma—Acetoacetatsubstanskoncentration	mmol/L	P—Acetoacetat	Klinisk kemi
NPU01013	Plasma—Alkalisikt fosfatas, levertypkatalytisk koncentration(37°C;procedur)	µkat/L	P—ALP, levertyp	Klinisk kemi
NPU01018	Leukocytprotein—Acetyl-CoA-acetyltransferaskatalytiskt innehåll(37°C;procedur)	µkat/kg	Lkc prot—Acet-CoA-acet tr	Klinisk kemi
NPU01036	Plasma—Acetylkolinreceptor-antikropp(immunglobulin G)arbiträr substanskoncentration(procedur)	(pde)	P—Acetylkolinrec-ak (IgG)	Immunologi
NPU01041	Leukocytprotein—N-Acetylgalaktosamin 4 sulfataskatalytiskt innehåll(37°C;procedur)	µkat/kg	Lkc prot—Arylsulfatas B	Klinisk kemi
NPU01050	Leukocytprotein—alfa-N-Acetylgalaktosaminidas,katalytiskt innehåll(37°C;procedur)	µkat/kg	Lkc prot—α-GalNAs	Klinisk kemi
NPU01058	Leukocytprotein—N-Acetylglukosamin-6-sulfataskatalytiskt innehåll(37°C;procedur)	µkat/kg	Lkc prot—NAG5S	Klinisk kemi

Skal NPU-terminologien suppleres med en metodeklassifikation?

Steen Antonsen

Klinisk Biokemisk Afdeling

OUH Svendborg Sygehus

steen.antonsen@rsyd.dk



Nomenclature for Properties and units i daglig tale NPU terminologien eller bare NPU har været benyttet af klinisk biokemi i Danmark i de sidste ca. 20 år. NPU-terminologien er grundlæggende beskrevet i *The Silver Book* (1), der udkom i 2016 i version 2 og som

kan findes på IUPAC's hjemmeside (2). Udviklingen og indførelsen af NPU, hvori de danske biokemikere René Dybkær, Kjeld Jørgensen og Henrik Olesen spillede en helt central rolle, er for få år siden beskrevet i kort form (3). Opdatering af NPU varetages af det Internationale Release Center for NPU, der i dag er placeret hos Sundhedsdatastyrelsen i Danmark, mens der findes nationale release centre bl.a. i Danmark, Norge og Sverige.

Formålet med NPU var at etablere et entydigt, veldefineret og stabilt kodesystem til brug for visning af laboratorieresultater og bestilling af laboratorieundersøgelser (1,3). Men NPU organisationen har meldt ud, at NPU terminologien ikke er dækkende i forhold til bestilling af undersøgelser, og der er et par gange i perioden 2005 – 2015 fra centralt hold blevet taget tilløb til at udvikle en særlig eller supplerende klassifikation til brug ved bestilling af undersøgelser. Disse initiativer har dog ikke givet resultat.

Tilsvarende blev det tidligt erkendt, at NPU terminologien ikke opfylder alle de behov, som mange biokemikere har for at kunne orientere modtagerne af analyseresultater om, hvordan resultaterne er blevet produceret – eller måske snarere om hvorvidt de konkrete målinger af en given kvantitet er sammenlignelige med andre målinger af samme kvantitet



Foto: Henrik Alfthan.

udført med anden metode. Dette og andre udfordringer med NPU blev drøftet på et møde i Sundhedsstyrelsen tilbage i 2007 (4). Allerede på dette tidspunkt blev brug af dele af SNOMED CT som supplement til NPU overvejet (4). Et konkret resultat af mødet blev etableringen af kortnavne for de fleste kvantiteter i NPU terminologien, mens udfordringerne med afgivelse og visning af ikke-sammenlignelige resultater for samme kvantitet stadig ikke er løst.

Fadderne til NPU terminologien var naturligvis klar over, at forskellige analysemetoder for samme

kvantitet ikke altid giver samme resultat. Men som jeg forstår det, var deres opfattelse, at når sådanne forskelle i analyseresultater blev eksponerede ved visning på samme NPU kode i bredt dækkende IT-systemer (EPJ'er, Laboratoriesvarportalen på Sundhed.dk, Kvalitetsdatabaser m.m.), ville det motivere producenterne af analysemetoder til at standardisere og harmonisere deres metoder, så resultaterne blev ens/sammenlignelige. Det er en opfattelse – eller forhåbning – som endnu ikke er blevet til virkelighed, og som desværre heller ikke ser ud til at ville blive det inden for en overskuelig fremtid.

De danske biokemiske laboratoriers løsning på udfordringerne med at differentiere analyseresultater, som de mener ikke bør blandes med resultater fra andre metoder har i vid udstrækning været at bruge lokalkoder. MedCom bad for et par år siden regionerne om at indberette alle koder, som benyttes til afgivelse af analyseresultater. Fra disse indberetninger kan det estimeres, at regionerne bruger hver 600-800 lokalkoder til resultatafgivelse, i alt knap 3600 koder, heri ikke medregnet lokalkoder til projekter og kvalitetskontrol.

Ud over denne udstrakte brug af lokalkoder, bruger regionerne heller ikke altid den internationale NPU kode til samme metode for en given kvantitet. Oftest tildeler regionerne den internationale NPU-kode til den mest benyttede metode i den enkelte region, mens andre metoder, som giver afvigende resultater, tildeles lokalkoder. At den officielle NPU-kode bruges til forskellige metoder, der giver forskellige resultater er som ovenfor anført ikke i modstrid med intentionerne bag NPU-klassifikationen, men understøtter ikke ønsket om at differentiere ikke-sammenlignelige resultater for samme kvantitet i de kummulerede resultatskemaer.

Lokalkoder øger risikoen for misforståelse og fejl i patientbehandlingen, ligesom lokalkoder er absolut *no-go* i forbindelse med elektronisk udveksling af sundhedsdata mellem EU-landene, som er målsætningen for stort anlagte projekter som f.eks. X-eHealth (5).

Der er derfor god grund til at få ryddet op i anvendelsen af NPU terminologien og få reduceret – helst udryddet – længerevarende brug af lokalkoder. Derfor er det meget positivt, at Sundhedsdatastyrelsen for nylig har taget initiativ til et ”Metodeprojekt”, hvor man er startet med at invitere medlemmer fra MedComs laboratoriereferencegruppe til at deltage i en arbejdsgruppe, ”der formelt skal afgrænse projek-

Table 1. Sammenfatning af indlæg fra E-Sundhedsobservatoriets møde i september 2023.

- Vi bruger ikke de internationale NPU-koder optimalt
- Vi bruger mange lokalkoder (> 3500), som kun er definerede i den enkelte region
- NPU-klassifikationen mangler
 - Bedre mulighed for at skille ikke-sammenlignelige resultater af analyser af samme kvantitet
 - Bedre understøttelse af rekvirering
 - Bedre mulighed for faglig vejledning og styring, så eksisterende koder bliver anvendt efter hensigten/optimalt/ens/korrekt

Table 2. Mulige løsninger på de manglende muligheder i NPU terminologien ift elektronisk udveksling af laboratoriedata.

- **Den dramatiske:** Kassere NPU og skifte til LOINC (Logical Observation Identifiers Names and Codes), der er knyttet til HL7
- **Den usandsynlige:** Udvide NPU-klassifikationen med de nødvendige data
- **Den mulige:** Fastholde NPU og supplere med ekstra klassifikationer til henholdsvis
 - Beskrivelse af analyseprincip/metode/levemandør/instrument
 - Rekvireringsoplysninger
- **Samt – uanset hvilken af ovenstående, der måtte blive valgt** – supplere med mulighed for faglig vejledning og stærk faglig styring af brugen af klassifikationerne

tet og afklare, hvad der reelt skal til for at designe en metodeklassifikation og implementere den i praksis”.

Projektet befinder sig, som det fremgår, endnu på et meget tidligt stadium. Men netop derfor vil jeg opfordre DSKB's medlemmer til at overveje og drøfte, hvordan NPU terminologien bedst suppleres, så den kommer til at opfylde sit formål bedre og sikrere, end det er tilfældet i dag.

Jeg holdt et indlæg om NPU på E-Sundhedsobservatoriets møde i september 2023. Min sammenfatning af dette indlæg er vist i tabel 1 og mine forslag til mulige løsninger i tabel 2. Som det fremgår, mener jeg, at det ikke er tilstrækkeligt at vælge en eller flere tekniske løsninger. Der er også behov for en stærkere governance af NPU-terminologien, dens afløser eller supplerende klassifikation.

Artiklen har tidligere været bragt i DSKB-Nyt nr. 2 2024.

Referencer

1. Compendium of Terminology and Nomenclature of Properties in Clinical Laboratory Sciences, Recommendations 2016, IFCC|IUPAC Silver Book, 2nd edition, prepared for publication by G. Féraud, R. Dybkaer, X. Fuentes-Arderiu, RSC Publishing, 2017; <https://doi.org/10.1039/9781782622451>
2. [Silver Book - IUPAC | International Union of Pure and Applied Chemistry](#)
3. Dybkær R, Petersen UM. Nomenclature for Properties and Units (NPU) Fødsel – Udvikling – Fremtid. *Klinisk Biokemi i Norden* 2015; 1: 32-7
4. Hilsted L, Olesen H, Bruunshuus I, et al. NPU-terminologien og specialet *Klinisk Biokemi*. *DSKB-Nyt* 2007; 3: 9-11
5. [X-eHealth - Exchanging Electronic Health Records](#)



Foto: Henrik Alfthan.

Tidsfönster för några alkoholmarkörer

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi

Akademiska Sjukhuset, Uppsala

anders.larsson@akademiska.se

Alkoholmissbruk är relativt vanligt bland patienter och kan förekomma i olika allvarlighetsgrader. Prevalensen av alkoholmissbruk varierar beroende på olika faktorer såsom ålder, kön, socioekonomisk status och geografisk plats. Studier har visat att alkoholmissbruk och beroende är vanligare hos vissa populationer, såsom unga vuxna, personer med psykisk sjukdom eller tidigare trauman, samt de med familjehistoria av alkoholism. Att identifiera och behandla alkoholrela-



terade problem är en viktig del av sjukvården och kan bidra till att förbättra patienters livskvalitet och hälsa.

Traditionellt använde vi oss i första hand av analyser av etanol, Gamma-GT och ASAT/ALAT kvoter och senare kolhydratfattigt transferrin (CDT), men under de senaste åren har det tillkommit ett antal nya markörer, och i första hand fosfatidyletanol (ofta benämnd som PEth).

PEth är inte en enskild molekyl. Det är en grupp av fosfolipidhomologer med en fosfoetanol del och två karboxylsyrekedjor som fäster vid erythrocytens yta i närvaro av etanol, katalyserad av enzymet fosfolipas D. Bildningshastigheten för PEth beror på aktiviteten hos fosfolipas D, som varierar mellan individer. PEth bildning och nedbrytning påverkas inte av ålder, kön eller organsvikt såsom kronisk njursjukdom eller hepatisk dysfunktion. En falskt positiv PEth-testresultat kan uppstå om en individ får en blodtransfusion från en person som nyligen konsumerade alkohol, på grund av PEth på donerade erythrocyter. Falskt låga PEth-koncentrationer kan förekomma hos patienter med låga haptoglobinnivåer, orsakat av intravaskulär hemolys.

En fråga som ofta dyker upp är hur länge efter alkoholintag som personen är positiv med de olika

Tabell 1. Tidsfönster för några olika alkoholbiomarkörer.

Analyt	Provmtrl	Detektions fönster	Sens, %	Spec,%	PPV,%	NPV, %
Etanol	Blod	Timmar	68	94	96	57
PEth	Blod	2-5 veckor	73-100	90-96	85	100
Etylglukuronid	Urin	1-5 dagar	70-89	93-99	81-97	85-99
Etylsulfat	Urin	1-5 dagar	73-82	86-89	70-80	85-93
Etylglukuronid	Hår	Månader	85-100	97-100	89-100	89-100

NPV: negativt prediktivt värde, PPV: positivt prediktivt värde.

markörerna. Här är därför en liten sammanställning av detektionsfönstren för de olika markörerna.

I en studie med friska frivilliga som konsumerade alkohol så fann man att PEth var påvisbar inom en timme efter alkoholkonsumtion (enstaka intag av 110-230 mL 40% vodka, toppade efter åtta timmar och var påvisbar i tre till tolv dagar efter konsumtion, med en medelhalveringstid på tre dagar.

Blod-, andedräkts- och urinalkoholnivåer upptäcker alkohol som konsumeras under de senaste 12 till 24 timmarna. Etylglukuronid och etylsulfat bildas genom enzymatisk konjugering av etanol med glukuronsyra och sulfat, respektive, och kan detekteras i urinen inom 2 till 3 timmar efter alkoholkonsum-

tion och förblir påvisbara under 4 till 5 dagar efter konsumtion. Falskt positiva urin- etylglukuronid- och etylsulfat-resultat kan förekomma på grund av njursvikt eller bakterietillväxt i urinen; falskt negativa resultat kan förekomma vid användning av diuretika eller avsiktlig utspädning av urinproven. Etylglukuronid kan detekteras i hår och naglar i cirka två månader.

Reference

1. Mazhar A, Cheung A. Blood Testing for Phosphatidylethanol. JAMA 2024;331(23):2039–2040.



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. Overflødige sidetall fjernes, som vist i eksempelet 1989;49:483-8. Personlige meddelelser (inkludert fullt navn og årstall) og produkt informasjon skal ikke stå i referanselisten men refereres i manuskriptteksten. Dersom det er flere enn 20 referanser, må forfatteren velge ut de 20 viktigste som skal stå i bladet. De øvrige skal nummereres kronologisk i teksten, men leserne må kontakte forfatteren for å få dem.

Eksempler

Journal artikkel med inntil tre forfattere:

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

Journal artikkel med mer enn tre forfattere:

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

Abstrakt:

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

Bok kapitler:

4. Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, 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), Joakim Eikeland (Oslo), Inga Zelyvte (Jönköping), Ingrid Hokstad (Lillehammer). **Ordförande 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



Norge

Overlege Helle Borgstrøm Hager
Sentrallaboratoriet
Sykehuset i Vestfold, Postboks 2168
3103 Tønsberg
Telefon: +47 33 34 30 53
helle.hager@siv.no



Sverige

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



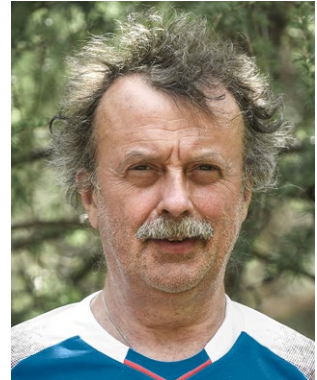
Finland

Överläkare Kristina Hotakainen
Vårdbolaget Mehiläinen
Laboratrieenheten
Norra Hesperia­gatan 17 C
FIN-00270 Helsingfors
Telefon: +358 50 4904 181
kristina.hotakainen@helsinki.fi



NFKK

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



Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Stormyrvägen 1 A 11
FIN-00320 Helsingfors
Telefon: +358 50 358 0101
henrik.alfthan@welho.com

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](https://www.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

