



**Elvar Theodorsson**, professor, överläkare, institutionen för biomedicin och kirurgi/klinisk kemi, Universitetssjukhuset i Linköping ([elvar.theodorsson@ibk.liu.se](mailto:elvar.theodorsson@ibk.liu.se))

## Norden – åter internationellt lokomotiv inom laboratoriemedicinen?

# Nygammalt samarbete ger enhetliga referensintervall

II I dessa tider av fokusering på samarbete inom den europeiska kontinenten riskerar vi att tappa ett viktigt fokus på vår egen del av Europa – Norden. Alltsedan andra världskriget har det nordiska samarbetet inom specialiteten klinisk kemi spelat en mycket stor, men relativt okänd, roll. Dagens nygamla nordiska samarbete kring kalibrering och gemensamma referensintervall tar upp gamla trådar och går samtidigt in i en ny fas – till nytta för patientdiagnostiken.

Det nordiska samarbetet inom klinisk kemi formaliserades på Finse i Norge år 1946 under det första nordiska mötet i klinisk kemi då Nordisk förening för klinisk kemi bildades. Norska kolleger som på grund av kriget hade varit avskurna från kontakter med grannländerna var speciellt aktiva i att etablera och driva samarbetsfrågorna [1].

Ytterligare ett viktigt steg togs av Nordisk förening för klinisk kemi vid ett möte i Otnäs i Finland år 1969 då kommittéer som skulle arbeta med kvalitetsfrågor och harmonisering av diagnostik i Norden bildades.

Detta ledde till en rekommendation i Nordiska rådet år 1973 att etablera Nordkem – ett formaliserat och av de nordiska länderna samfinansierat projekt för »samordning av kvalitetskontroll och normalvärdesinsamling vid de kliniskt kemiska sjukhuslaboratorierna i de nordiska länderna« [2, 3]. Projektet kom i sina olika faser att verka fullt ut mellan 1977 och 1994, och det bidrog till att Norden under denna tid fungerade som ett veritabelt internationellt lokomotiv för kvalitetsutveckling inom laboratoriemedicin; bl a bedrevs ett banbrytande arbete för att etablera teoretiska och praktiska grunder för att bestämma referensintervall och att förbättra kvalitetskontrollen inom den praktiska diagnostiken [4-6].

### Marknaden kan inte lösa harmoniseringsfrågan

Fram till 1990-talet hade de kliniskt kemiska laboratorierna själva huvudansvaret för de reagenser som användes i analysarbetet. Numera dominerar tillverkning av reagenser och metoder inom klinisk kemi helt av fem internationella storföretag, och det är vanligen varken ekonomiskt eller kvalitetsmässigt försvarbart att tillverka dessa reagenser på det egna laboratoriet. Denna utveckling har bidragit till billigare analyser, och kvaliteten på de enskilda laboratorierna har förbättrats.

Under 1980- och 1990-talen, när »marknaden« successivt tog över det som tidigare varit laboratoriernas och professio-

ne-  
rnas  
roll,  
smög  
sig en  
uppfatt-  
ning in på  
laboratorierna  
om att »markna-  
den« också hade

*Med ett harmoniseringsprojekt som hittills omfattar 25 analyser kan Norden återta sin historiska roll som lokomotiv för kvalitetsutveckling inom laboratoriemedicin.*

ILLUSTRATION: HELENA LUNDING

lösningar på problemen med harmonisering av resultaten mellan laboratorier, regioner och länder. Det är uppenbart att konkurrerande storföretag gärna löser problem med harmonisering genom att rekommendera att så många som möjligt går över till just deras reagenser och metoder. En dynamisk marknad är dock beroende av att många företag får verka i fri konkurrens; harmoniseringsfrågan kan inte lösas enbart av »marknaden«. Det har därför under senare år blivit alltmer uppenbart att samverkande laboratorier och professioner måste ta ansvar för harmonisering av mätningar, referensintervall och diagnostik för att återigen åstadkomma det som det nordiska professionella samarbetet gav under 1970- och 1980-talen.

En uppsjö av orsaker bibehåller ett starkt förändringstryck inom sjukvården. Högspecialiserad vård bedrivs alltmer över läns-, regions- och nationsgränser. Samtidigt som utvecklingen går mot en uttalad centralisering av analysverksamheten inom klinisk kemi utförs en allt större andel av de vanligaste kliniskt kemiska mätningarna patientnära på vårdcentraler eller i hemmen.

Behovet av harmonisering har därför sällan varit större än idag.

**Nordiskt samarbete har löst gordisk knut**

Det är därför glädjande att Nordisk förening för klinisk kemi på nytt har tagit initiativet till ett professionellt samarbete för att harmonisera mätningar, referensintervall och diagnostik inom klinisk kemi.

Projektet och initiativet beskrivs på webbplatsen <<http://www.furst.no/norip/>>, i en artikel av Pål Rustad [7] och i en artikel av Per Simonsson, Arne Mårtensson och Pål Rustad i detta nummer av Läkartidningen.

I en situation där stora internationella aktörer tillverkar och kalibrerar mätmetoder inom klinisk kemi krävs extraordinära åtgärder för att åstadkomma harmonisering.

Liksom Alexander den store år 334 f Kr med ett svärdshugg sägs ha »löst« den sinnrika knut som kung Gordius knutit använder man en effektiv metod som dock inte i alla stycken uppfyller renlärliga metrologiska (läran om mätningar) principer.

Metoden baseras på insamling av plasma från friska och att med optimal metodik ge denna plasmasamling lämpliga koncentrationer av vanliga analyter inom klinisk kemi. Alla mätmetoder som används i Norden använder delar av denna plasmasamling för att finkalibrera sina mätvärden, och därmed uppnås en samstämmighet som behövs för att kunna använda samma referensintervall för dessa analyter i hela Norden.

Full metrologisk renlärlighet förutsätter vanligen användning av internationellt accepterade och spårbara kalibratorer, optimala tekniska och personella betingelser för mätningarna, omfattande löpande kontroll av mätprocessen och löpande jämförelser mellan den egna metoden och andras.

Ett viktigt generellt och praktiskt problem vid kliniskt kemiska mätningar är s k matriseffekter – effekten av alla andra beståndsdelar i provet än dem man avser att mäta. Olika mätmetoder och reagenser påverkas olika av dessa matriseffekter

*I often say that when you can measure what you are speaking about and express it in numbers, you know something about it; but when you cannot measure it, when you cannot express it in numbers, your knowledge is of a meagre and unsatisfactory kind.*

Lord Kelvin 1883

som är olika i plasma från friska och från patienter med olika sjukdomar. Det är därför vanligen viktigare för praktisk sjukvård och diagnostik att harmonisera mätningar med hänsyn tagen till dessa matriseffekter än att ägna stora krafter åt teoretiskt metrologiskt finlir som endast marginellt bidrar till praktisk diagnostik. De aktuella projekten uppnår detta på ett pragmatiskt sätt genom finkalibrering av olika metoder med naturligt plasma från människor.

**Mycket återstår**

Att harmonisera mätningarna och referensintervallen för 25 viktiga kliniskt kemiska analyter i Norden är viktigt, men egentligen är det bara början av ett arbete som be-

höver utvidgas till att omfatta ännu fler analyter. De stora kliniskt kemiska laboratorierna tillhandahåller vanligen ett sortiment som omfattar ytterligare 500 komponenter, som också är i behov av harmonisering. Detta arbete är svårt och måste bedrivas långsiktigt. Inte minst gäller detta de immunkemiska mätningarna där antikroppar borgar för specificiteten i mätningarna. Bland svårigheterna är att även om den antikropp som används är absolut specifik för de 3–6 aminosyror i peptiden/proteinet som den binder till, finns många andra delar i den molekyl man avser att mäta som andra tillverkarens antikroppar mycket väl kan binda till. Denna uppsjö av s k epitoper, matriseffekter och problem med lämpligt material att kalibrera med är bland de viktigaste orsakerna till att olika tillverkarens metoder ofta leder till att olika referensintervall måste användas för olika metoder [8].

Samtidigt som jag vill ge en eloge till dem som har drivit det framgångsrika projektet vill jag uttrycka förhoppningen om att professionellt samarbete i Norden fortsätter att blomstra i den norra utkanten av ett alltmer integrerat Europa.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

**Sammanfattat**

Nordisk förening för klinisk kemi har initierat ett samarbete för harmonisering av mätningar, referensintervall och diagnostik inom klinisk kemi.

Projektet baseras på insamling av plasma från friska. Plasmasamlingen har getts lämpliga koncentrationer av vanliga kliniskt kemiska analyter. Genom att de mätmetoder som används i Norden finkalibrerats mot plasmasamlingen uppnås samstämmighet.

Projektet omfattar 25 analyter och måste ses som en lovande startpunkt för ett mer omfattande nordiskt harmoniseringsarbete inom klinisk kemi.

**Referenser**

1. Palmer H. Utviklingen av den kliniske kjemi i Norge. Oslo: Norsk selskap for klinisk kjemi og klinisk fysiologi; 1993.
2. Leskinen E, redaktör. Nordkem. Nordiskt samprojekt för klinisk kemi. Historik 1977–1994. Helsinki: Nordkem; 1995.
3. Saris NE, Leskinen E, redaktörer. Föreningen för klinisk kemi i Finland 50 år. Helsinki: Föreningen för klinisk kemi i Finland; 1997.
4. Saris NE. The International Federation of Clinical Chemistry, IFCC Section (1978) no. 2. International Federation of Clinical Chemistry provisional recommendation on the theory of reference values (1978). Part 1. The concept of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1979;17(5):337-9.
5. Groth T, deVerdier CH, Benson ES, editors. Optimized use of clinical laboratory data. Scand J Clin Lab Invest 1984;44 Suppl 1 71.
6. Alström T, Gräsbeck R, Hjelm M, Skandsen S, editors. Recommendations concerning the collection of reference values in clinical chemistry and activity report. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1975; 144:1-44.
7. Rustad P. Reference intervals for 25 of the most frequently used properties in clinical chemistry. Proposal by Nordic Reference Interval Project (NORIP). Klinisk kemi i Norden 2003;15(2):10-7.
8. Kisabeth RM. Laboratory adaptations – changing expectations. Clin Chem 2001;47(8):1509-15.

Se även artikeln på sidan 901 i detta nummer.