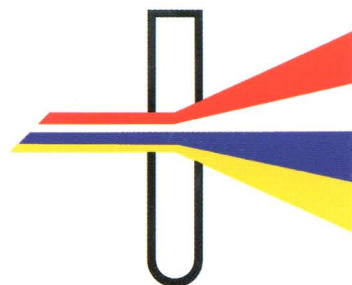
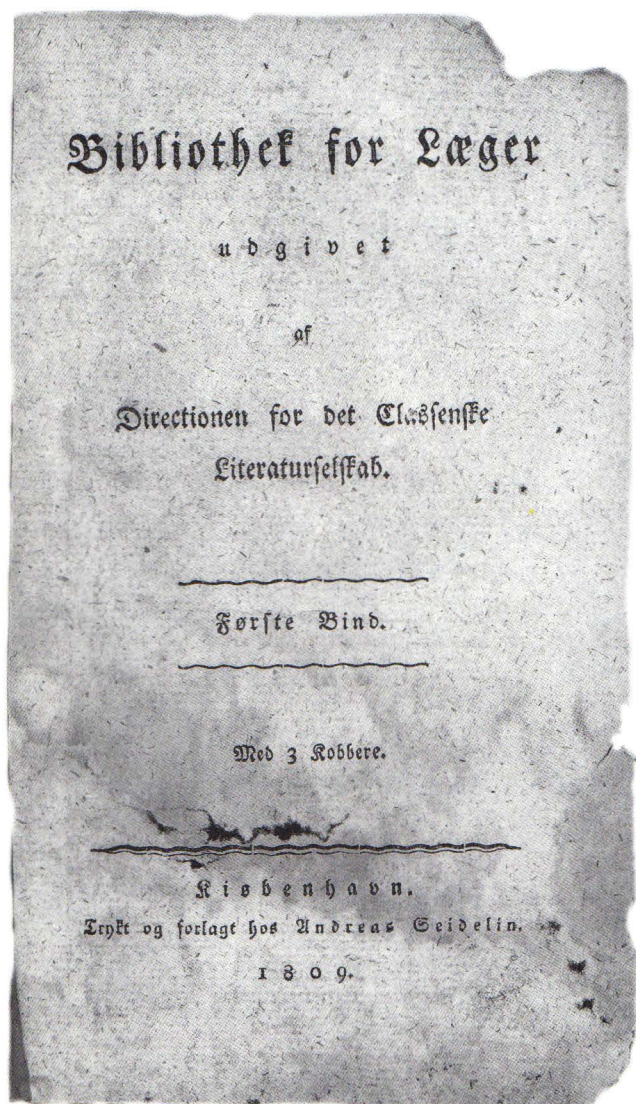


Klinisk Kjemii Norden

Tidsskrift for Nordisk Forening for Klinisk Kjemii



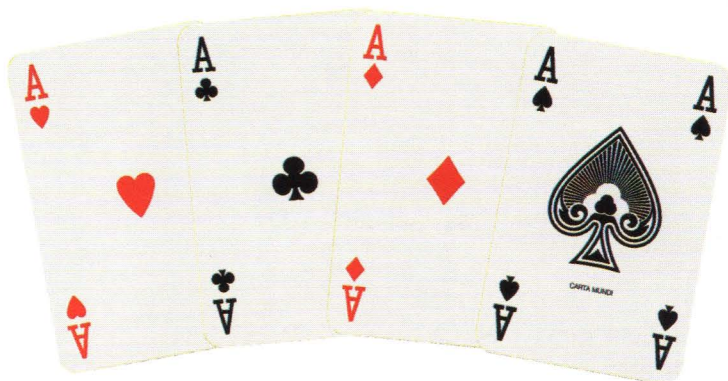
Nr 1, vol. 13, 2001

INNHold

Verdens første og eldste medisinske tidsskrift er nordisk <i>Tor-Arne Hagve</i>	4
Nyt fra NFKK <i>Ebba Nexø</i>	4
Klinisk biokemi: Uddannelse er vejen frem <i>Mogens Hørder</i>	6
Natriuretiske hjertepeptider – klare for den diagnostiske rutinen? <i>Christian Hall</i>	9
Bibliotek for læger – verdens ældste medisinske tidsskrift. <i>Palle Wang</i>	14
INR i Finland: Övergång till INR vid årsskiftet 2000-2001 <i>Martti Syrjälä</i>	15
Stora skilnader i användningen av laboratorieanalyser mellan några utvalda laboratorier i Norden. <i>Anders Larsson, Tor-Arne Hagve, Ilkka Penttilä, Ingunn Torsteinsdottir, Palle Wang</i>	18
Angiogenes och angiogena peptider <i>Rolf Christofferson</i>	22
Debatt: Är det motiverat med alle dessa ASAT analyser? <i>Anders Larsson, Nils Tryding</i>	26
Nordfond. Søknadsfrist 1. juli.	28
SFKK's Styrelse 2001	29
Styret i Nordisk Forening for Klinisk Kjemii	30
Mötekalender	31

KONTROLLSERA

**Din daglige presisjonskontroll:
Med 4 Ess på hånden har du
alle muligheter!**



Autonorm™
Animalsk matrix
Frysetørret
3 nivåer
6 x 10 ml



Autonorm™ Human
Human matrix
Frysetørret
2 nivåer
6 x 10 ml



Autonorm™ Liquid
Animalsk matrix
Flytende
2 nivåer
10 x 8 ml

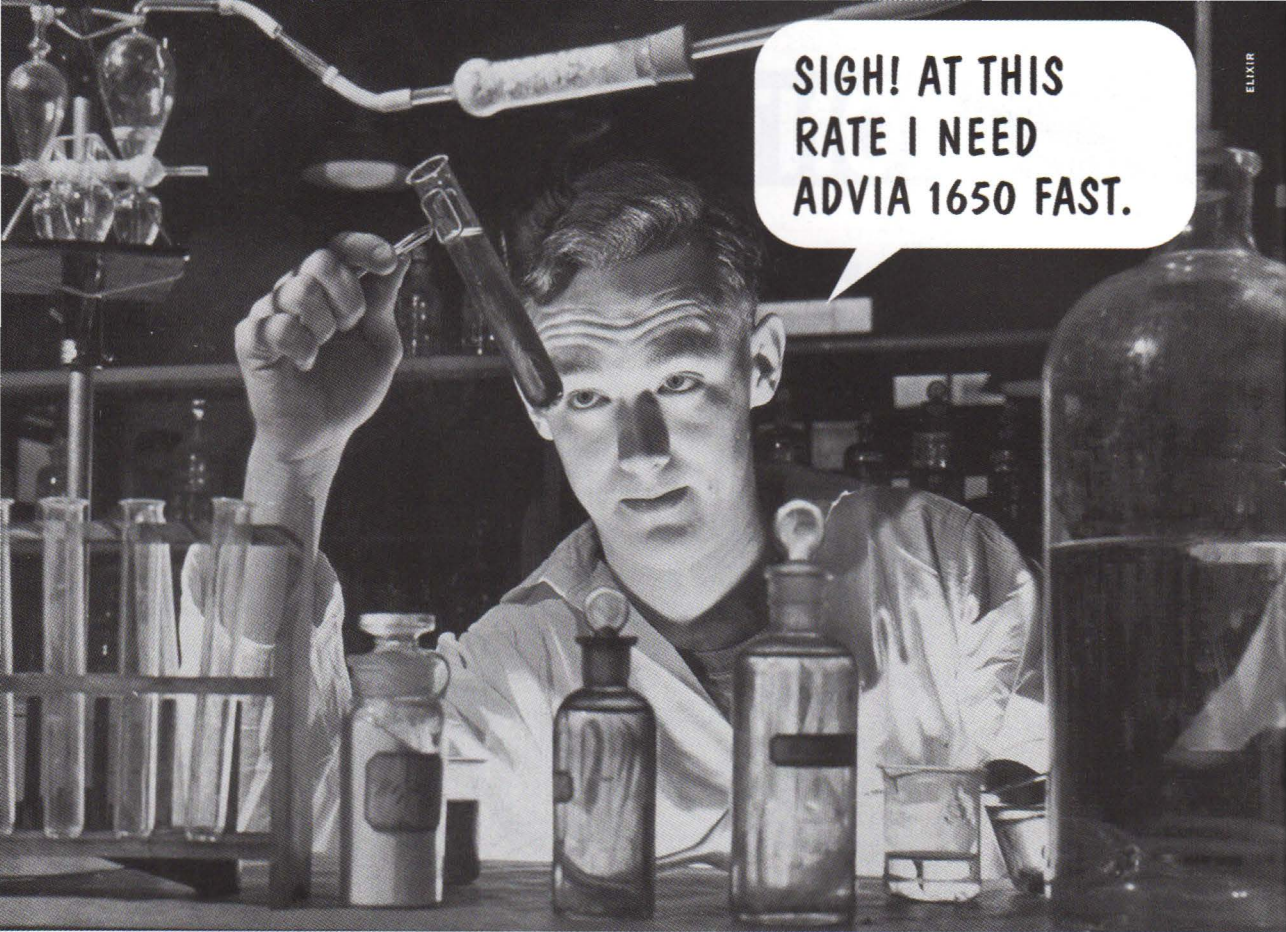


Autonorm™ Human Liquid
Human matrix
Flytende
2 nivåer (m/CRP)
10 x 8 ml

Uansett hvilke behov eller ønsker du har, vil Autonorm™ dekke dem



DISTRIBUSJON:	Sverige:	Medinor AB	Tel.: +46 8 544 812 00
	Finland:	OY Medinor Finland AB	Tel.: +358 9 5123 550
	Danmark:	Medinor AS	Tel.: +45 4677 1111
	Island:	Pharmaco	Tel.: +354 5658 111
	Norge:	Sero AS	Tel.: +47 66846560
		Medinor ASA	Tel.: +47 22 076500
		(Primærhelsetjenesten)	



ADVIA® is a complete laboratory system. We're talking about radically increasing the efficiency of the entire operation, producing 1650 tests an hour. Furthermore, operator input is significantly reduced. ADVIA® is the intelligent choice for the future, providing endless opportunities for further developing operations.

Call us if you would like to know more.

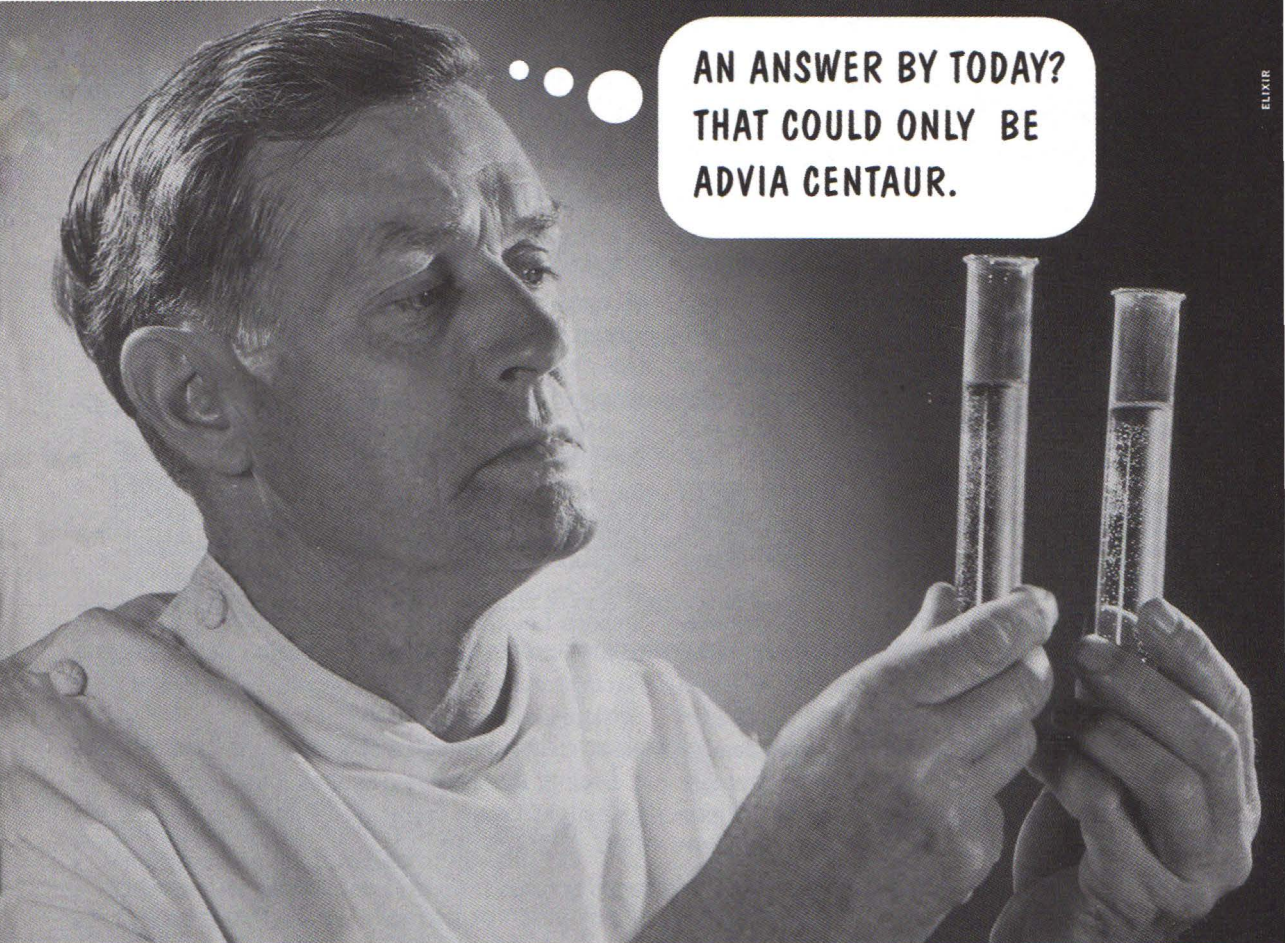


One decision. A lifetime of choices.



Danmark: +45 45 23 50 00
Finland: +358 98 87 887
Norge: +47 670 68 600
Sverige: +46 31 83 98 00

ADVIA[®]1650
CHEMISTRY SYSTEM



ADVIA® Centaur™ is by far the quickest immunoassay system. Test results are often required immediately. An external automated system working together with the lab can increase productivity even when the workload is heavy. ADVIA® Centaur™ is unique in every respect, providing endless opportunities for the future.

Call us if you would like to know more.



Danmark: +45 45 23 50 00
Finland: +358 98 87 887
Norge: +47 670 58 600
Sverige: +46 31 83 98 00



ADVIA® Centaur™
IMMUNOASSAY SYSTEM

Verdens første og eldste medisinske tidsskrift er nordisk!

TOR-ARNE HAGVE.

Det er med stor glede jeg nettopp har lest Palle Wangs lille artikkel "Bibliotek for Læger - verdens ældste medicinske tidsskrift". Vel er vi i Norden tidlig ute på en rekke områder, men tidligst er ikke helt vanlig. Jeg er klar over at det egentlig er snakk om et dansk tidsskrift, men i denne sammenhengen velger jeg å se saken i nordisk perspektiv. Hadde det eldste medisinske tidsskrift i verden vært norsk ville jeg kanskje vinklet dette lille innlegget noe anderledes. Men alle vet jo at i de tider det her er snakk om var Norge dansk.

Med bakgrunn i at jeg vet at det første vitenskapelige tidsskrift utkom så tidlig som 1665 har jeg fundert på hvorfor det tok nesten 145 år før et medisinsk tidsskrift ble etablert. Med sans for tidsskriftologi, historie og til en viss grad detaljer har jeg sett litt nærmere på saken og det er et faktum at Bibliotek for Læger ikke er det først utgitte medisinske tidsskrift, men det eldste tidsskrift

som fortsatt eksisterer. Dette er viktig å presisere slik at ingen forledes til å tro at Norden (les her: Danmark-Norge) med Bibliotek for Læger var tidligst.

Det først utgitte medisinske tidsskrift er i følge Stephen Lock, tidligere redaktør i British Medical Journal (1), "Acta" utgitt av "Det Kongelige Medicinske Selskab i København" i 1681!!



1. Lock S. Journalology: evolution of medical journals and some current problems. J Int Med 1992; 232: 199-205

Nyt fra NFKK

EBBA NEXØ

Atter i år vil NFKK kunne bevilge midler fra NORDFOND. Opslaget findes andetsteds i dette nummer, og ansøgningsfristen er sat til 1. juli 2001.

Styret vil bedømme ansøgningerne ved sit møte 1. september 2001, og ansøkerne vil umiddelbart herefter få besked om eventuelle bevillinger.

NORDFOND giver NFKK en enestående mulighet for at bidrage til projekter af interesse for nordisk klinisk biokemi og eventuelle andre laboratoriespecialer. Det er bl.a. midler fra NORDFOND, der har gjort det muligt at starte det store nordiske referenceintervalprosjekt.

NFKKs styre ændres løbende bl.a. i takt med, at der udpeges nye formænd for de nordiske selskaber.

Selskab for Klinisk Kemi, Sverige og Norge, har fået nye formænd, hhv. Lennart Nordström og Lars Eikvar - og NFKK dermed 2 nye styremedlemmer, som vi også på denne plads gerne vil byde velkomne i kredsene.

Samtidig en stor tak til Elvar Theodorsson og Sverre Marstein, som nu har forladt styret. Sverre sikrede os de bedst mulige rammer til et par af styrets møder og vi vil længe huske de flotte omgivelser i Bergen. Elvars store interesse for det nordiske samarbejde har spillet en betydelig rolle for NFKKs styre, og Elvar vil fortsatt være en central person for NFKK i forbindelse med styrets hjemmeside.

Hjemmesidens adresse er:
<http://e.lio.se/nfkk/index.htm>

SYNCHRON LX20 PRO - Chemistry Analyser



More than just a chemistry analyser - a complete system to improve both lab safety and productivity.

SYNCHRON LX20 PRO is a multichannel chemistry analyser which will improve your laboratory processes.

SYNCHRON LX20 PRO is the first step to laboratory automation.

Key features which are unique on the market

- Rack centrifugation / rack loading of routine and STAT samples in a simple and efficient way
- Clot detection and correction - a prerequisite for autovalidation
- Closed Tube Sampling - reduces tedious work and removes risks of exposure to biohazards
- Serum Index using five wavelengths in one measurement

These features are necessary for process improvement and for laboratory automation.

Other features which improves the process

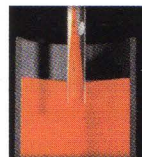
- No daily maintenance
- Extensive menu of ready-to-use reagents
- Possible to configure user methods
- Continuous sample and reagent loading capability
- Critical STAT answers for up to 11 tests in ONE minute - eg Na, K, Ca, Albumin and Creatinine
- Superior stability and high precision of electrodes



Closed tube sampling



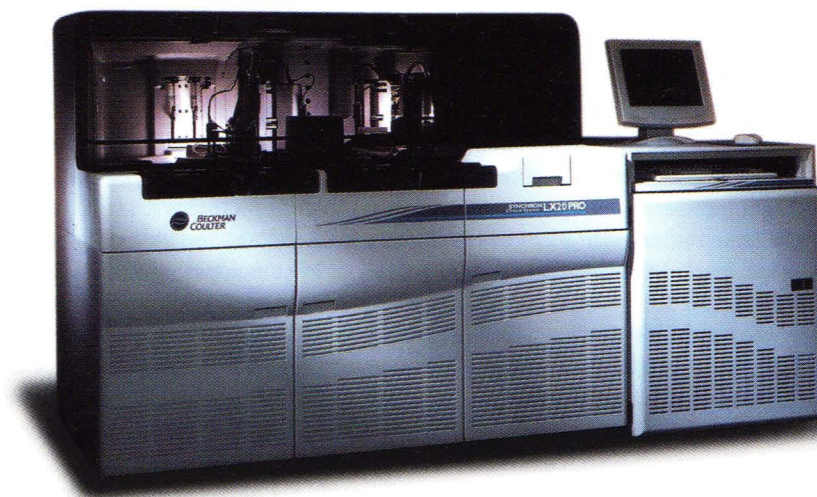
Automation connectivity



Clot detection



Linear racks



Sweden

Beckman Coulter AB
Archimedesvägen 7, Box 11156 - SE-168 11 Bromma
Tel. +46 8 564 85 900 - Fax +46 8 564 85 901
www.beckmancoulter.com

Denmark

RAMCON A/S
132, Bregnerødvej - DK-3460 Birkeroed
Tel. +45 45 94 20 00 - Fax +45 45 94 20 02
www.ramcon.dk

Finland

ORDIOR Oy
P.O.Box 86 / 10, Louhelantie - FIN-01601 Vantaa
Tel. +35 09-530 8000 - Fax +35 09-530 80010
www.ordior.fi

Norway

Dan Meszansky AS
Postboks 4324 Nydalen - N-0402 Oslo
Tel. +47 22 87 13 50 - Fax: +47 22 87 13 90
www.meszansky.no



**BECKMAN
COULTER**

Klinisk biokemi: Uddannelse er vejen frem

MOGENS HØRDER,

Afdeling KKA, Klinisk Biokemi, Odense Universitetshospital (mogens.hørder@ouh.fyns-amt.dk)

Der foregår heldigvis en livlig debat i Klinisk Kemi i Norden om klinisk biokemis roller nu og i fremtiden. Lad os tage en sådan debat som udtryk for dynamik og kraft til forandring. En stadig strøm af artikler om emnet vidner da også derom.

Emnet for dette indlæg skal være uddannelse. Sundhedspersonale uddannes gennem hele livet - fra grunduddannelse over videreuddannelse til en kontinuerlig efteruddannelse. Der bygges kompetencer op, som videreføres i lyset af de opgaver, man kommer til at varetage i sit professionelle virke. En lang række af disse kompetencer er fælles for sundhedspersonale. Det drejer sig om samarbejde, ledelse, kommunikation, professionel adfærd. Her adskiller klinisk biokemi sig ikke fra alle øvrige lægelige specialer og sundhedsdiscipliner i øvrigt. Når det kommer til den faglige kompetence og profilering er sagen en anden. Dette byder i sig selv en udfordring for klinisk biokemi.

Nogle problemer

Anvendelse af klinisk biokemi i behandling er så almindelig, at den af mange ikke opfattes som værende en særlig medicinsk opgave. Det er f.eks. vanskeligt at argumentere for en medicinsk specialitet som baggrund for anvendelse af elektrolytundersøgelser ved den akutte patient.

Man kan spørge sig selv, om de enkelte komponenters anvendelse i relation til bestemte sygdomme er grundlaget for specialet?

En komponentorienteret undervisning er vanskelig - for ikke at sige umulig - at gennemføre uden en klinisk indgang. Og for studerende på grunduddannelser forekommer det ofte besynderligt, at komponentgennemgang skal gentages af kliniske biokemikere, når man tidligere har fået anvendelsen gennemgået i relation til bestemte sygehistorier.

Udfordringer i den medicinske grunduddannelse

På alle medicinske fakulteter foregår der for tiden en betydelig omlægning af grunduddannelsernes

indhold og form. Kort kan det udtrykkes ved, at uddannelserne er ændret fra en fagorienteret til en område- eller problemorienteret uddannelsesform. Det volder problemer i alle fag, men specielt i tværgående fag som klinisk biokemi, selvom fag som arbejdsmedicin, anæstesiologi, radiologi og selv almen medicin ikke går fri. Problemet opstår ved, at der ikke er afsat særlige timer eller forløb til de enkelte fag.

Der skal ingen tvivl være om, at denne ændring er af det gode. De fag, der ikke er i stand til at bidrage til en grunduddannelse i en sådan uddannelsesstruktur, må gribe i egen barm og ikke rette kritikken mod studiestrukturændringerne.

Der er flere veje til indpasningen af klinisk biokemi i disse nye uddannelsesformer. Og der synes at være gode forudsætninger for, at det skal lykkes klinisk biokemi at placere sig centralt i disse uddannelsesformer.

Dette skyldes to forhold:

For det første at klinisk biokemi er baseret på principper, som gennem mange år er blevet vel gennemarbejdet.

For det andet, fordi klinisk biokemi indgår i så at sige alle områder eller problemstillinger, som den studerende møder under sin uddannelse, og at klinisk biokemi derfor naturligt vil kunne indgå i mange uddannelsesforløb.

Klinisk biokemi - et fag baseret på principper

Den række af principper, der hensigtsmæssigt vil kunne gentages igen og igen i uddannelsessammenhænge i den medicinske grunduddannelse - men også andre uddannelser - hviler på en klargøring af klinisk biokemi i fire begivenheder i ethvert patientforløb:

1. at identificere behovet for biokemisk information i en given klinisk problemstilling
2. at kunne redegøre for, hvorledes der indhentes valid biokemisk information til klinisk brug

3. at have et grundlæggende kendskab til det biomedicinske grundlag for anvendelse af biokemisk information
4. at kunne udføre en klinisk fortolkning af biokemisk information

I det følgende skal kort redegøres for indholdet i en undervisning, som bygger på disse 4 trin af principper.

1. Biokemisk information i den kliniske problemstilling

Biokemisk information består af undersøgelsesresultater, der er udløst af og skal indpasses i patientens kliniske problemstilling. De kliniske problemstillinger, hvor biokemisk information kan være til nytte, kan opdeles i diagnose, prognose, behandlingsovervågning og tidlig sygdomsopsporing.

Anvendelse af biokemisk information ved kliniske problemstillinger er kun til nytte, når følgende er klargjort:

- hvilken klinisk problemstilling foreligger?
- hvilke undersøgelser ønsker jeg at foretage og hvilke resultater forventer jeg?
- hvilke konsekvenser vil det have for min varetægtelse af patientens behandling, at jeg indhenter den biokemiske information?

Kan disse spørgsmål ikke besvares har anvendelse af biokemisk information ingen plads og kan under visse omstændigheder føre til fejl og forsinkelse i patientbehandlingen.

2. Adgang til biokemisk information

Principperne er her en kort redegørelse for de tekniske, organisatoriske forhold som er af betydning for den tekniske kvalitet - dvs. henvisningen, patientundersøgelsen, analyseudførelsen og rapporteringen af undersøgelsesresultatet.

Vi er her inde på en lang række af de laboratorietechniske standardiserede procedurer, som er dagligdagen i klinisk biokemi. Disse bør naturligvis indgå i undervisningen, men i en naturlig sammenhæng som den her beskrevne.

3. Det biomedicinske grundlag for anvendelse af biokemisk information

Her kobler klinisk biokemi dels tilbage til det basale biokemiske og molekylærbiologiske

grundlag samtidig med, at dette sættes i en klinisk relation. Det er hensigtsmæssigt at tænke i hovedgrupper af biokemiske processer, der alle kan eksemplificeres i forhold til sygehistorier:

- En hovedproces er knyttet til den genetisk styrede syntese af peptider og proteiner; det er muligt at belyse processen ved måling på såvel genniveau som på peptid og proteinniveau, f.eks. enzymer og hormoner
- Et andet sæt af biokemiske processer er knyttet til fødeindtagelsen, absorption, metabolisme og energiproduktion
- En tredje hovedgruppe er knyttet til de regulatoriske processer, der via signalmolekyler regulerer organismens homeostase for elektrolytter, væske m.v.
- En fjerde hovedgruppe af biokemiske processer er knyttet til det inflammatoriske og infektiøse respons på biokemisk niveau
- En femte hovedgruppe er knyttet til det biokemiske udtryk for vækstregulering, såvel normal vækstregulering som "vækstregulering" ved cancer
- En sjette gruppe af processer er knyttet til organismens håndtering af fremmede stoffer, såsom lægemidler eller rusmidler

4. Klinisk fortolkning af biokemisk information

Under dette punkt kobles der tilbage til det første afsnit - nemlig de forskellige typer af brug af biokemisk information. Her blev understreget, at den specifikke anvendelse skal knyttes til det konkrete kliniske problem. Det samme gælder, når resultatet af undersøgelsen skal fortolkes.

Følgende hovedspørgsmål tages her op i en undervisningsmæssig sammenhæng:

Er resultatet sandsynligt?

Under dette afsnit sættes resultatet i relation til referenceintervaller, omend disse på ingen måde angiver, hvorvidt værdier inden- eller udenfor er identiske med fravær eller tilstedeværelse af sygdom. Der kan gives et fingerpeg om, hvorvidt resultatet er sandsynligt i forhold til en person af samme køn, alder etc.

Fortolkning i forhold til beslutningsgrænser

Der er her via klinisk biokemi anledning til at demonstrere anvendelsen af simpelt klinisk beslutningsteori. Dette indebærer bearbejdelse af en række eksempler med udregning af undersøgelsers sensitivitet, specificitet og de klinisk relevante positive og negative prædiktive rater.

Er resultatet udtryk for en ændring?

Et væsentligt, men ofte forsømt område, er at give en statistisk fortolkning af, hvorvidt resultatet er udtryk for en ændring. Dette er en meget hyppig situation, hvor det drejer sig om at følge forløbet af en sygdom. Klinisk biokemi kan her bidrage med væsentlig, generel information om betydningen af teknisk og biologisk variation som kilde til resultatvariation. Der findes et omfattende statistisk materiale, som giver mulighed for også at demonstrere dette på enkelttilfælde.

Sammenfatning

En gennemgang af disse 4 principielle områder som grundlag for indhentning og anvendelse af

klinisk biokemisk information vil - hvis det går som en rød tråd gennem alle undervisningsforløb, hvor klinisk biokemi deltager - præge den studerende for resten af det professionelle liv. Klinisk biokemi sættes i relation til det, der er det væsentlige for den studerende og kommende læge: Gentagne patientforløb, hvor information anvendes til kliniske beslutninger. Studenten vil erhverve et principielt grundlag til at håndtere den information, som hele tiden flyder ind, og som om nogle år indholdsmæssigt er af en hel anden karakter, end den, der konkret anvendes i dag.

I en følgende artikel vil jeg redegøre for klinisk biokemis muligheder for at deltage mange steder i den medicinske grunduddannelse på basis af en klinisk orienteret indgang - også her vil klinisk biokemi på afgørende vis kunne bidrage til at give studenten generelle kompetencer. Det drejer sig om anvendelse af evidensbaseret medicin som basis for en klinisk orienteret undervisning.

Natriuretiske hjertepeptider - klare for den diagnostiske rutinen?

CHRISTIAN HALL

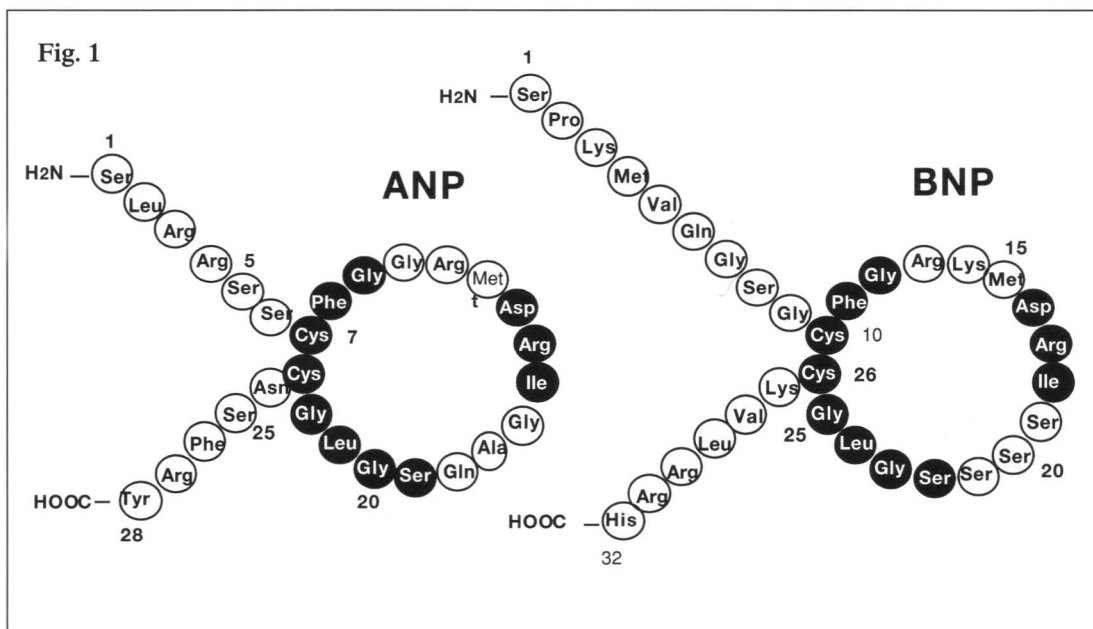
Institutt for indremedisinsk forskning, Universitetet i Oslo og Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet, Oslo

Adolpho deBolds oppdagelse av hjertets endokrine funksjon i 1980 (1) har relevans både for diagnostikk og terapi av hjertesykdom. Atrialt natriuretisk peptid (ANP) og Hjerne (Brain) natriuretisk peptid (BNP) (Fig 1) har biologiske virkninger (diurese, vasodilatasjon, renin-angiotensin hemming, veksthemming av glatt muskel) som ansees gunstige ved behandling av hypertensjon og hjertesvikt. Medikamenter som utnytter disse mekanismer er under utprøving (2).

I diagnostisk sammenheng benyttes målinger av plasmakonsentrasjonen av peptidene eller den N-terminale del av deres propeptider (Nt-pro-ANP, Nt-proBNP) som markører for hjertefunksjon. Ved Rikshospitalet i Oslo har måling av Nt-proANP (såkalt proANF-test) vært tilgjengelig som rutineanalyse siden 1993. I løpet av de siste

15 år har vi fått en økende mengde dokumentasjon av nytten av slike målinger. Reagenser tilpasset moderne immunoassaymaskiner vil snart bli kommersielt tilgjengelig. Sannsynligvis står vi foran en generell introduksjon av målinger av natriuretiske peptider i den klinisk-kjemiske rutine.

Hjertets sekresjon synes å være den dominerende faktor som påvirker plasmakonsentrasjonen av de natriuretiske peptidene selv om forandringer i clearance for eks ved alvorlig nyresvikt også spiller inn. Hjertets sekresjonen stimuleres av dets veggstress, altså graden av strekk som myocytene utsettes for. Et felles trekk ved mange hjertesykdommer er at trykket i hjertets hulrom og dermed dets veggstress øker og denne økningen progredierer over tid. Følgelig kan plas-



ANP (28 aminosyrer) og BNP (32 aminosyrer) danner begge ringstruktur med disulfidbro. Identisk aminosyresekvens markert svart.

makonsentrasjonen av natriuretiske peptider gi informasjon om hvorvidt hjertesykdom er tilstede og om tilstandens alvorlighetsgrad. I det følgende vil jeg nevne de viktigste bruksområder for slike peptidmålinger slik vi kjenner dem idag, vurdere spørsmålet om hvilket peptid som skal måles og forsøke å plassere peptidmålingene i relasjon til andre diagnostiske hjelpemidler ved spørsmål om hjertesykdom.

Bruksområder

Diagnose av hjertesvikt

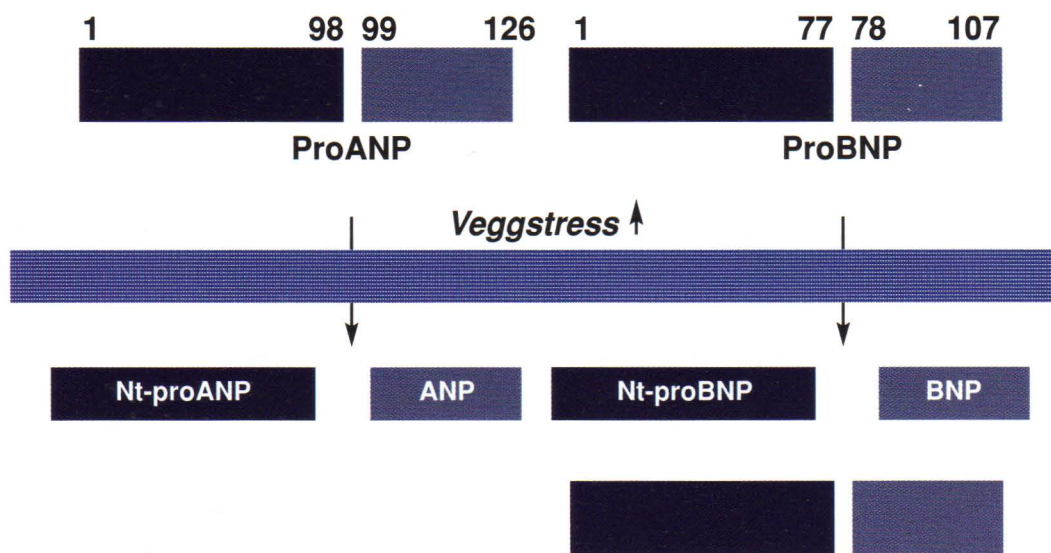
Hjertesvikt defineres ulikt i ulike sammenhenger. I henhold til kravene fra European Society of Cardiology skal det i tillegg til symptomer (slapphet, ødemer, dyspnoe) foreligge objektive tegn på nedsatt pumpefunksjon(3). Standardmetoden for slik påvisning er ekkokardiografi med evaluering av systolisk funksjon (venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon) og diastolisk funksjon (E/A ratio mv). Felles for begge typer funksjonsforstyrrelser er imidlertid økt kardialt veggstress og økte mengder natriuretiske peptider i plasma. Diagnose av hjertesvikt i allmenpraksis på klinisk

grunnlag alene er beheftet med en stor andel falskt positive diagnoser særlig hos kvinner. Bruk av peptidmålinger er vist å forbedre den diagnostiske treffsikkerhet gjennom reduksjon av andelen falskt positive diagnoser (4).

Estimere prognosen

På bakgrunn av hjertesviktens progressive natur og peptidenes direkte relasjon til graden av funksjonsnedsettelse er det forståelig at mengden peptid er relatert til langtidsprognosen med hensyn til både morbiditet og mortalitet. Peptidene har vist seg å være blandt de aller kraftigste prognostiske indikatorer ved etablert hjertesvikt, etter myokardinfarkt, generellt hos innlagte på sykehus, hos eldre og i populasjoner fra almenpraksis (5) (6) (7) (8) (9). Verdien av slik prognostisk informasjon har imidlertid vært gjenstand for diskusjon fordi man ikke har gjennomført randomiserte studier for å måle dens nytte. Likevel vil nok mange leger velge å ta hensyn til den gjennom å gi pasienter med høye verdier av natriuretiske peptider særlig oppfølging.

Fig. 2



Skjematisk fremstilling av de natriuretiske prohormoner med oppspalting i sirkulerende former. ProBNP sirkulerer sannsynligvis både i spaltet og intakt form.

Monitorere terapieffekter

Medikamenter som påvirker hjertets veggstress vil også influere på konsentrasjonen av natriuretiske peptider i plasma. Loop diuretika, aldosteronantagonister og i noe mindre grad ACE- og AII-antagonister vil alle redusere peptidverdiene (10). Når det gjelder betablokkere er situasjonen uavklart, men sannsynlig fører disse medikamenter til en forbigående stigning etterfulgt av reduksjon (11) (12). En konsekvens av de medikamentelle effekter er at normale peptidverdier ikke nødvendigvis betyr at hjertet er friskt hvis pasienten bruker den nevnte type medikamenter. På den annen side kan repeterte målinger tenkes brukt som hjelpemiddel for å monitorere behandlingens effekt på hjertet. Det har lenge vært spekulert på om man kan dosere sin terapi ved hjelp av peptidmålinger med det formål å normalisere peptidkonsentrasjonen og derigjennom bedre prognosen. En nylig publisert studie fra New Zealand tyder på at dette faktisk er mulig – større studier er igang for videre avklaring av spørsmålet (13). Repeterte peptidmålinger kan også være nyttig i diagnostisk sammenheng. Hos pasienter med kronisk hjertesykdom som opplever forverrelse av sine symptomer kan sammenlikning av aktuell peptidverdi med tidligere målt verdi gi hjelp til vurdering av årsaken til forverrelsen.

Indikasjon for behandling?

Et siste mulig bruksområde for målinger av natriuretiske peptider er å anvende forhøyete verdier som indikasjon for behandling. Eksempelvis diskuteres det om man hos pasienter med atheroskrose skal gi ACE-hemmer behandling til alle pasienter eller reservere denne for en risikogruppe med dårlig prognose. Peptidene kan tenkes brukt til å identifisere en slik risikogruppe. Skal peptidene brukes slik, må de imidlertid først etableres som inklusjonskriterier i randomiserte terapistudier – dit er man ikke kommet.

Hvilket peptid skal vi måle?

De natriuretiske peptider syntetiseres og lagres i hjertets myocytter som prohormoner, proANP og proBNP. Etter frigjøring fra myocytene gjenfinnes de i plasma som aktivt hormon, ANP og BNP, og som de resterende deler av prohormonene, Nt-

proANP og Nt-proBNP (14) (15). Data tyder på at proBNP også sirkulerer som intakt prohormon

Hvilket av disse peptidene skal vi måle? Her finnes idag bare delvis klare svar. For A-type peptider gjelder at Nt-proANP viser klart bedre egenskaper som markør enn ANP, sannsynligvis grunnet lengre halvtid og bedre in vitro stabilitet (16). For B-type peptider er situasjonen ikke like bra dokumentert. Riktignok synes Nt-proBNP å ha noe lengre halvtid (17) og også sannsynligvis bedre in vitro stabilitet. Men i studier hvor de to peptiders markøregenskaper er sammenliknet er de funnet omtrent likeverdige (18).

Et interessant spørsmål er hvorvidt vi skal velge et peptid av A- eller B-type. I studier hvor de to er satt opp imot hverandre med hensyn til diagnose og prognose har peptid av B-typen hatt tendens til å komme sterkest ut. Dette kan ha sammenheng med at mens ANP/Nt-proANP produseres i hjertets atrier blir BNP/Nt-proBNP produsert både i atrier og ventrikler (19) (men ikke kun i ventrikler som det ofte hevdes). B-type peptider kan dermed sies å være mer direkte knyttet til det som skjer i venstre ventrikel, mens A-type peptid reflekterer dette mer indirekte. En annen konsekvens av at de to peptidtyper produseres i til dels ulike hjerteregioner er at man kan ha potensiell nytte av kombinerte målinger av både A- og B-type peptid.

Natriuretiske peptider i relasjon til andre diagnostiske metoder.

Tidlig etter introduksjonen av Nt-proANP målinger i klinikken ble det stilt spørsmål om målinger av natriuretiske peptider ville gjøre andre diagnostiske metoder overflødige. Svaret på dette er selvfølgelig nei. En klinisk-kjemisk parameter kan ikke erstatte den visualisering av hjertet som fåes ved ekkokardiografi eller den vurdering av arbeidskapasitet som en test på tredemølle eller sykkel gir. Peptidmålinger gir imidlertid en ny og hittil ubenyttet vei til informasjon om hjertets funksjon som først og fremst er karakterisert ved enkelhet, potensielt høy tilgjengelighet, objektivitet og lave kostnader. I en situasjon hvor ekkokardiografisk undersøkelse ikke er allment tilgjengelig, som for eks i allmenpraksis, vil peptidmålinger utvilsomt bedre den diagnostiske treffsikkerhet utover den som oppnås ved klinisk

undersøkelse alene. På denne måten kan peptidmålinger ikke erstatte, men kanskje redusere bruken av annen diagnostikk. Peptidene viser ikke perfekt samsvar med de gjeldende ekkokardiografiske gullstandarder innen kardiologien. Nettopp derfor representerer de en kilde til ny informasjon og tjener ikke kun som erstatning for gjeldende metodikk. Dette ser vi best illustrert i vurderingen av prognose hvor peptidene synes ekkokardiografien overlegen.

Vår erfaring etter introduksjonen av Nt-pro-ANP-målinger i klinikken er at det nye testprinsippet er blitt motatt med både skepsis og entusiasme. Fra deler av det kardiologiske miljø har skepsisen vært tydelig utfra argumenter om at resultatene korrelerer for svakt til andre funksjonsundersøkelser (for eks. venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon), at testen ikke kan erstatte visualisering av hjertet og at nytten er for dårlig dokumentert. Blandt almenpraktikere er testen blitt motatt med større entusiasme på bakgrunn av at man har fått tilgang til et objektivt mål for hjertets funksjonstilstand. Almenpraktikere har som kjent ikke dagelig tilgang til ekkokardiografi og særlig nytte rapporteres med hensyn til utelukkelse av hjertesykdom ved uspesifikke plager og oppfølging av pasienter med kronisk hjertesvikt. Den avventende holdning i kardiologiske miljøer synes å være avtagende (20), og etter hvert som bruken av peptidmålinger øker, vil disses plass i den diagnostiske meny bli klarere definert. Både klinisk-kjemikere, kardiologer og allmenpraktikere bør delta i denne prosessen.

Referanser

1. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
2. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK, Porter CB, Proulx G, Qian C, Block AJ Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 615-20.
3. Cleland JGF, Erdmann E, Ferrari R, Hess OM, Poole-Wilson PA, Remme WJ, Riegger G, Soler-Soler J, Swedberg KB. Guidelines for the diagnosis of heart failure. Task Force of the ESC on Heart Failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 741-751.
4. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-53.
5. Hall C, Kjekshus J, Eneroth P, Snapinn S. The plasma concentration of N-terminal proatrial natriuretic factor ANF(1-98) is related to prognosis in severe heart failure. *Clin Cardiol* 1994; 17: 191-195.
6. Hall C, Rouleau JL, Moya L, et al. N-terminal proatrial natriuretic factor- an important and independent predictor of long term prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89(5): 1934-1942.
7. Kirk V, Bay M, Hassager C, Nielsen H, Parner J, Herzog T, Boesgaard S, Aldershvile J. Plasma level of N-terminal-proBrain natriuretic peptide predicts 1 year mortality. *Eur J Heart Failure* 2000; 2 (Suppl 2): 62-63.
8. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Hall C, Saito Y, Nakao K. Atrial natriuretic peptides predict mortality in the elderly. *J Intern Med* 1997; 241(4): 269-75
9. McDonagh TA, Morton JJ, Baumann M, Trawinsky J, Dargie HJ. N-terminal pro BNP and the prognosis of left ventricular dysfunction in a population-based study. *Eur J Heart Failure* 2000; 2 (Suppl 2): 48.
10. Anderson J, Woodruff PWR, Bloom SR. The effect of treatment of congestive heart failure on plasma atrial natriuretic peptide concentration: a longitudinal study. *Br Heart J* 1988; 59: 207-211.

11. Goldstein S, Kennedy HL, Hall C, Anderson JL, Gheorghiadu M, Gottlieb S, Jessup M, Karlsberg RP, Friday G, Haskell L. Metoprolol CR/XL in patients with heart failure: A pilot study examining the tolerability, safety, and effect on left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1999; 138: 1158-1165.
12. Hara Y, Hamada M, Shigematsu Y, Suzuki M, Kodama K, Kuwahara T, Hashida H, Ikeda S, Ohtsuka T, Hiasa G, Hiwada K. Effect of beta-blocker on left ventricular function and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Jpn Circ J* 2000; 64: 365-9.
13. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130.
14. Sundsfjord JA, Thibault G, Larochelle P, Cantin M. Identification and plasma concentration of the N terminal fragment of proatrial natriuretic factor in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 605-610.
15. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214(3): 1175-83.
16. Hall C, Aaberge L, Stokke O. In vitro stability of N-terminal proatrial natriuretic factor in unfrozen samples: an important prerequisite for its use as a biochemical parameter of atrial pressure in clinical routine. *Circulation* 1995; 91: 911.
17. Wijbenga JAM, Balk AHMM, Boomsma F, Man in 't Veld AJ, Hall C. Cardiac peptides differ in their response to exercise. Implications for patients with heart failure in clinical practice. *Eur Heart J* 1999; 20: 1424-1428.
18. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttmore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1921-1929.
19. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87(4): 1402-1412.
20. Struthers AD. N-terminal proBNP - the most cost effective way to identify post myocardial infarction left ventricular dysfunction? *Eur Heart J* 2000; 21: 1490-1492.

Bibliotek for læger - verdens ældste medicinske tidsskrift.

PALLE WANG (palle.wang@ouh.fyns-amt.dk)

Afdeling KKA, Klinisk Biokemi, Odense Universitetshospital

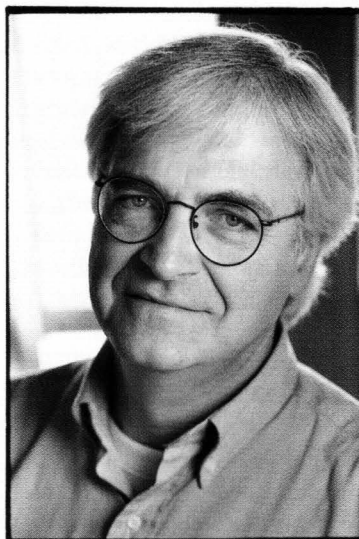
Flere af verdens højst estimerede medicinske fagtidsskrifter er udkommet uden afbrydelser i en lang årrække: New England Journal of Medicine fra 1812, The Lancet fra 1823 og British Medical Journal fra 1857. Ved festlige lejligheder ynder redaktørerne efter sigende at henvise til denne lange indsats i lægevidenskabens tjeneste med en forståelig stolthed.

Men verdens ældste medicinske tidsskrift er dansk. Bibliotek for Læger udkom første gang i 1809 og det udkommer fortsat med sit oprindelige navn.

Det var oprindeligt medlemsblad for Det Classenske Litteraturselskab og udgivet for legatmidler doneret af generalmajor Johann Friederich Classen (1725-92). Classen var født i Kristiania og betragtes som Danmark - Norge's første industrifyrste. Han tjente en formue ved blandt andet at smelte jern i Norge og ved at fremstille krudt og kanoner. Krudtværket og Gjethuset i Frederiksværk er grundlagt af Classen - og Bibliotek for Læger blev udgivet for en donation fra det litteraturselskab der kom til at bære hans navn.

I de første år indeholdt Bibliotek for Læger mange kuriøse meddelelser. Den første artikel i 1809 handler om en fødsel efter en 6-årig graviditet og en anden artikel beskriver en mand der levede i 14 år uden stolgang på sædvanlig måde. Der var også uddrag fra andre tidsskrifter og efterretninger fra den medicinske verden - forelæsninger, prisopgaver og offentlige foranstaltninger i medicinalvæsenet.

Ugeskrift for Læger begyndte at udkomme i 1839 og overtog en række af Bibliotek for Læger's funktioner. Men bladet fortsatte med at udkomme og i forrige århundrede blev der her plads til længere artikler om grænseområder som medicinsk antropologi og en retsfilosofisk gennemgang af det somatiske og det psykiatriske sygdomsbegreb. Der var også mange værdifulde



*Jens Rehfeld
– ny redaktør i
tidsskriftet
"Bibliotek for
læger".*

artikler om medicinens historie som efterhånden kom til at udgøre hovedparten af bladets indhold.

I 1992 vedtog Den almindelige Danske Lægeforening, der står som udgiver af Bibliotek for Læger en ny redaktionel linie for bladet. Foruden de medicinsk-historiske artikler som bladet fortsat skulle bringe, skulle ca. halvdelen af sidetallet bruges til medicinsk videnskabsteori og etik; altså til analyser af lægevidenskabens grundproblemer.

Professor Henrik R. Wulff blev ansat som hovedredaktør og otte års engageret indsats har nu moderniseret Bibliotek for Læger så det fremtræder grafisk indbydende og med mange gode artikler. Hovedvægten ligger stadig på medicinens historie - fra sidste årgang kan nævnes «Linné som läkare» af Bengt I. Lindskog og «Den store Bastians sygdomme og straf» af Kåre Weismann - men også temanumre om medicinsk etik og videnskabsteori har gjort bladet særdeles læseværdigt.

Bibliotek for Læger bringer også artikler på de andre nordiske sprog, og vil gerne nå ud til læsere i de nordiske lande.

For vort fagområde er det også værd at notere, at den næste hovedredaktør af bladet bliver Jens Fr. Rehfeld, der er professor i klinisk biokemi ved Københavns Universitet.

Abstracts fra seneste og tidligere numre kan ses på www.dadl.dk. Man kan også rekvirere et nummer fra bladets sekretær Tina Andersen på tha@dadl.dk.

Bibliotek for Læger har også udgivet en fremragende bog «Introduktion til forskning» som ligger frit tilgængelig på samme adresse.

Medlemmer af Den Danske Lægeforening får bladet for 275 kr. om året. Redaktionen har lovet mig at arbejde hårdt for at læger fra de andre nordiske lande kan abonnere på bladet for samme pris.

Bibliotek for Læger kan varmt anbefales.

INR i Finland: Övergång till INR vid årsskiftet 2000-2001

MARTTI SYRJÄLÄ.

Laboratoriet, Mejlans Sjukhus, P.O. BOX 340, 00029 HUS, Finland (martti.syrjala@hus.fi)

Uppföljningen av antikoagulansbehandling med warfarin har en likadan historia i Finland som i de övriga nordiska länderna. Hittills har effekten av AVK-behandling angivits i % av normal koagulationsaktivitet. Övergången till att rapportera protrombinkomplex som INR har varit ett långvarigt projekt. Initiativet togs redan vid mitten av 90-talet av den finska organisationen för extern kvalitetskontroll (Labquality), som aktivt började uppmuntra laboratorierna att uppge både INR-värden och %-värden parallellt. Labquality gav även råd om, hur laboratorierna borde bestämma sina egna ISI-värden (international sensitivity index). Antalet laboratorier, som rapporterar INR-värden har ökat långsamt och utgjorde våren 2000 75% av de laboratorier, som deltog i det nationella externa kvalitetskontrollprogrammet för koagulationsundersökningar. Traditionellt har de finska laboratorierna använt endast ett fåtal olika tromboplastinreagens (Nycotest-PT, SPA, Thrombotest) för mätning av protrombinkomplex, och

bruket av tromboplastiner har haft en skarp geografisk begränsning, vilket har möjliggjort, att behandlingsintensiteten inom ett och samma sjukvårdsdistrikt har baserat sig på samma metod och referensintervall för AVK-behandling. I slutet av 90-talet ökade intresset för INR bland flera specialistläkargrupper (framför allt kardiologer och neurologer).

Orsaken var en uppfattning om, att vårdreferensområden uttryckta i koagulationsaktivitetsenheter (%) leder till en mera intensiv antikoagulation än internationellt rekommenderad. I slutet av 1999 arrangerades ett gemensamt konsensumöte av de viktigaste medicinska specialistläkarföreningarna. Vid detta möte beslöts det, att INR kommer att vara den enda metoden för vårduppföljning av warfarinbehandling från början av år 2001. Samtidigt beslöt man, att referensintervallet för vård (terapi?) kommer att vara INR 2.0 -3.0 (2.5 - 3.5 vid intensiv vård av patienter med mekaniska hjärtklaffar).

Realizing Concepts

Integration

Sample Sorting

Centrifugation

Aliquotting

Sorting

**Clinical
Chemistry**

**Electro-
lytes**

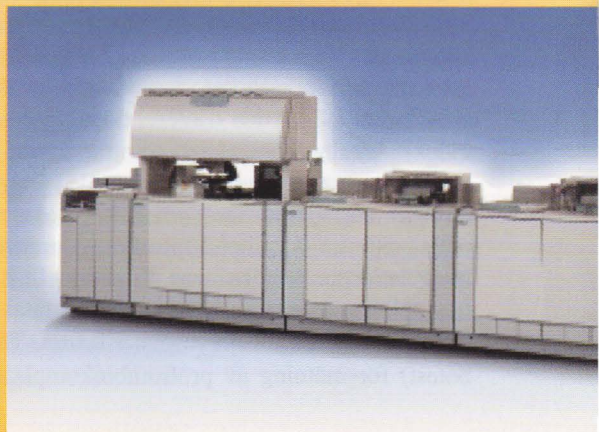
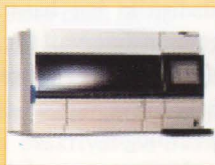
Proteins

Drugs

**Infectious
Disease**

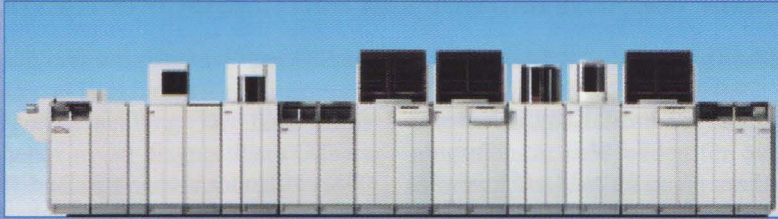
**Cancer
Markers**

**Hormones
Others**



Together

Roche

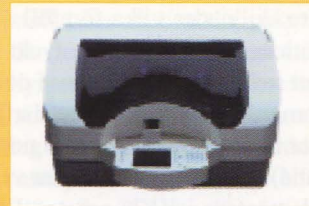
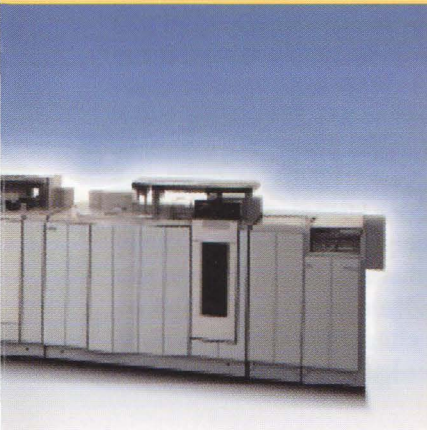


s/
**Cardiac
Markers**

**Bone
Markers**

**Auto-
Immunity**

Consolidation



Stora skillnader i användningen av laboratorieanalyser mellan några utvalda laboratorier i Norden.

ANDERS LARSSON, TOR-ARNE HAGVE, ILKKA PENTTILÄ, INGUNN TORSTEINSDOTTIR

OCH PALLE WANG

(redaktionskomitten för Klinisk Kemi i Norden)

Politiskt ställda krav på en kostnadseffektiv vård med bibehållen kvalitet är något som vi känner igen från alla de nordiska länderna. Laboratorieanalyser spelar en viktig roll i behandlingen av patienter i primärvård och sjukhusvård. Det är därför viktigt att laboratorierna levererar korrekta svar och att man utnyttjar laboratorieanalyserna så kostnadseffektivt som möjligt. Utvecklingen mot kortare vårdtider gör att man ökar intensiteten i utredningarna. Detta medför att man ökar antalet laboratorieanalyser per vårddygn. Detta är givetvis inte negativt men det medför att andelen laboriekostnader kommer att öka. Fowkes (1) visade att antalet laboratorieanalyser har ökat med 10% per år under de senaste 25 åren medan antalet ineliggande patienter ökade med mindre än 2% per år. Sannolikt fortsätter denna trend. Den tekniska utvecklingen medför också att det kommer många nya analyser (DNA och RNA baserade tester, cytokiner, nya läkemedel och läkemedelsmetabolism (t.ex. CYP-typning) m.m.) under de närmaste åren. För att ha tid och råd att utföra alla dessa nya analyser så måste vi försöka minska användningen av äldre analyser som har begränsat diagnostiskt värde. Det gäller därför att vi kontinuerligt värderar användningen av olika analyser och i samråd med beställarna försöker ändra provtagningsmönstren.

Det är tidigare känt att det finns betydande skillnader i användningen av laboratorieanalyser. Bland annat visar tidigare undersökningar i Sverige på stora skillnader vilka föreföll att bero på lokala traditioner (2). Vi har nu tyckt att det är intressant att se hur mycket sjukhus i de olika nordiska länderna skiljer sig åt. Vi har därför jämfört analyskvoter från ett sjukhus i varje nordiskt land (två på Island). Av praktiska skäl har vi valt sjukhus där redaktörerna i KKN arbetar. Eftersom vi bara studerar ett sjukhus i varje land och det är

stora skillnader inom varje land så kan man inte dra några slutsatser om att resultaten är representativa för alla sjukhus i respektive land. Skillnaden kan också bero på den verksamhet som bedrivs vid respektive sjukhus, trots att vi har jämfört 5 universitetssjukhus. Vi har gjort jämförelsen i form av analyskvoter för att göra det lättare att jämföra sjukhus av olika storlek. Analyskvoterna är baserade på analyser som i regel tas tillsammans med varandra.

«Lever-prover/-paket/-status» används oftast som ett begrepp som dock ej är särskilt väldefinierat och det finns stora variationer i vad som ingår i leverstatus. I en studie av Broughton och Worthington (3) visade det sig att en beställning av leverfunktionsprover resulterade i 17 olika testkombinationer vid 19 olika laboratorier.

I de flesta fall bör det räcka med att ta ALAT som levercellskademarkör och ALP som gallskademarkör vid misstanke om leverskada. När vi ser på leverkvoterna i tabell 1 så borde det vara en låg ASAT/ALAT kvot då det i de flesta fall borde vara tillräckligt att enbart ta ALAT vid misstanke om leverskada. Vår uppfattning är att man kraftigt borde kunna minska användningen av ASAT och att strävan borde vara att få liknande kvoter som i Danmark. Det är dock svårt att helt ta bort ASAT analysen. En bidragande orsak är att ASAT ofta ingår i läkemedelsprovningar då denna analys ingår i kraven från FDA och motsvarande organisationer.

Bilirubin används också flitigt vid misstanke om leverskada. Noggrann klinisk undersökning av patienterna skulle kunna minska antalet beställda bilirubin analyser. Bilirubin är ej en särskilt bra leverskademarkör då det finns en stor dygnsvariation och den albuminbundna fraktionen har en långsam elimination. Vid högt bilirubin på grund av leverskada är i regel även ALAT

höst vilket gör att man kommer att hitta dessa patienter även om man bara tar ALAT. Är ALAT högt kommer patienten att följas upp. Med denna analyskombination kommer man dessutom att hitta individer med normalt ALAT och högt bilirubin. Det rör sig ofta om patienter med Gilberts syndrom. Syndromet är ej farligt för patienten och man ger ej någon behandling. Det finns därför inget kliniskt behov av att diagnosticera Gilberts syndrom. Man bör därför undvika att använda sig av analyskombinationer (bilirubin + ALAT) som screening för leverskada. Det klassiska sättet att provocera fram en Gilbert var att låta patienten fasta. Det är inte ovanligt att patienter med misstänkt leversjukdom är illamående och har åtit dåligt vilket bör öka chansen för att hitta höga bilirubinvärden p.g.a. Gilberts syndrom. För behandlande läkare är det i regel svårt att säkert säga att det rör sig om en patient med Gilberts syndrom vilket medför att det höga bilirubinvärdet medför omfattande och dyra utredningar i onödan. Det är också en risk med att alltid ta bilirubin som del i leverpaket då det kan leda till att man automatiskt kopplar ihop en bilirubinstegring med leverskada och därigenom kan detta tecken på hemolys misstolkas.

LD borde också kunna minskas kraftigt i leverpaketen såsom i Finland. Total LD är för ospecifikt för att vara en bra levermarkör då det finns i alla celler i kroppen. Det är också känsligt för hemolys i samband med provtagning. Möjligen skulle LD5 vara en bättre leverskademärkare men metoden används mycket lite, LD5 har kort halveringstid och är förhållandevis dyr att utföra.

Alkaliskt fosfatas är en bra gallskademärkare och används också relativt lika ofta i samtliga länder. Island har en högre kvot men det beror främst på att man använder mindre ALAT.

Det finns stora skillnader mellan länderna vad gäller gamma-GT. Det beror sannolikt på om man använder gamma-GT eller CDT för alkoholscreening. Ett annat användningsområde är för att bedöma om en alkaliskt fosfatas stegring beror på gallstas eller på frisättning från något annat organ. Det är här svårt att säga vad som är optimalt men rimligen borde användningen av gamma-GT vara lägre än alkaliskt fosfatas.

Reumatologmottagningen, Akademiska sjuk-

huset, Uppsala är ett exempel på besparingspotentialen av att se över sina leverprover. Man har gått över till att i stort sett bara ta ALAT som leverskademärkare. Det har resulterat i mycket låga värden för de leverrelaterade kvoterna såsom ASAT/ALAT 0,2; Bilirubin/ALAT 0,02; gamma-GT/ALAT 0,03; LD/ALAT 0,02; alkaliskt fosfatas/ALAT 0,03. Om man jämför detta provtagningsmönster med bilden för övriga medicinavdelningar vid UAS så motsvarar det kostnaden för drygt en sjukskötersketjänst. Även Reumatologmottagningen i Karlskrona har ändrat sina beställningar och bland annat tagit bort bilirubin. Båda mottagningarna uppger att de inte har noterat några negativa effekter av dessa förändrade provtagningsmönster.

Skillnaden i urea/kreatinin kvoter är betydande mellan länderna. Urea och kreatinin ger i regel samma information varför det för rutinverksamhet i regel ej är nödvändigt att beställa båda analyserna samtidigt om patienten ej har dialysbehov. Det borde därför vara möjligt att nöja sig med kreatinin för icke "njurpatienter" i likhet med på Island och i Finland.

Kalium och Kreatinin tas i regel tillsammans. Det är lite anmärkningsvärt eftersom de mäter olika saker och förändras olika snabbt. Vi ser att man i Danmark, Norge och Island har kalium/kreatinin kvoter som är i stort sett 1,0. Det tyder på att dessa analyser i regel är kopplade vid beställningen. Det borde vara rimligt att man hade en hög kalium/kreatinin kvot när patienterna var inläggande och fick behandling som kan påverka kaliumvärdet medan man har en låg kalium/kreatinin kvot i primärvården om man använder kreatinin som njurfunktionsmarkör.

Thyroidearubbningar är vanliga i befolkningen, men de kan vara svåra att kliniskt misstänka och diagnostisera. Här är trenden att man går mer mot att beställa enstaka prover beroende på patientens sjukdom istället för att beställa paket. Analys av TSH är i de flesta fall tillräckligt vid misstanke om hypothyreos. Man bör därför vara generös med TSH analyser. Det finns ingen anledning att för screening eller diagnostik alltid kombinera TSH med analys av fT3, T3, fT4 eller T4. Man bör ta betydligt fler TSH än fT4 och vara mycket sparsam med T3, fT3 och T4. T3 bör huvudsakli-

gen användas av de doktorer som är specialiserade på thyroideasjukdomar. Nu används ofta T3 för att visa att «läroboken har rätt» när den säger att patienter som är allvarligt sjuka kan ha lågt T3. Det påverkar dock ej behandlingen. Man skulle kunna vända på resonemanget och säga att det är ej meningsfullt att beställa T3 på allvarligt sjuka patienter då resultatet är svårtolkat. Helst bör man ej beställa några thyroideaprover på allvarligt sjuka patienter.

Finland varit ett föregångsland vad gäller CRP och har fortfarande högre CRP användning än övriga nordiska länder. Även om den stora ökningstakten av CRP användning är passerad så har vi en fortsatt försiktig ökning vilket gör att vi kanske kommer att närma oss de finska värdena, men det är tveksamt om vi kommer att nå så högt inom de närmaste åren. Om CRP slår igenom som markör i samband med hjärtinfarkt kan vi dock förvänta oss en betydande ökning.

CRP är en mycket bra markör för infektioner och bör därför vara flitigt använd kanske framförallt i primärvården, såsom man gör i Finland, vilket förklarar den höga CRP kvoten från Kuopio. Något som är viktigt med CRP analyserna (i likhet med andra analyser) är att resultatet påverkar behandlingen. Det skall inte bara tas som rutin i samband med övre luftvägsinfektioner. För att man skall ha någon glädje av analysen skall resultat finnas tillgängligt före dess att patienten är färdigundersökt och fått sitt recept i handen. Användningen av CRP är därför beroende av hur vårdenheten är organiserad. De nationella skillnaderna kan därför eventuellt återspegla hur sjukvården är organiserad och kan därför vara väl anpassad till verksamheten i respektive land.

Det finns många personers som har hyperparathyroidism, hypothyreos och diabetes utan att veta om det. Prevalensen av hyperparathyroidism respektive hypothyreos kan uppskattas till cirka 1 % hos individer över 40 år. Detta är en hög siffra för sjukdomar som ger upphov till en försämrad livskvalitet. Samtidigt är dessa tillstånd ofta svåra att kliniskt misstänka och diagnostisera. Det är därför viktigt att aktivt leta efter dessa sjukdomstillstånd. Vi bör därför vara frikostiga med Ca, TSH och glukos analyser för att hitta dessa patienter.

En kalciumanalys kostar ca 10 kronor. Det skulle matematiskt innebära att analyskostnaden för varje funnen hyperparathyroidism är ca 1000 kr. Bland sjuka patienter bör frekvensen vara högre än befolkningen i övrigt. Det talar för att det bör vara värt att kontrollera kalcium om det inte är undersökt under det senaste 1-2 åren. Vi har sett att en motsvarande rekommendation i primärvården i Uppsala län resulterade i att man beställde fler kalciumanalyser och fann flera patienter med tidigare okänd hyperparathyroidism. Vid en svensk undersökning av 250 slumpvis utvalda friska personer mellan 20 och 80 år så fann man två fall av hyperparathyroidism genom att mäta serum kalcium (4). Det borde också vara värt att ta TSH med 3-5 års intervall hos patienter över 45 år för att finna fler individer med hypothyreos.

Vi har tidigare gjort en kalkyl för besparingen av att ändra provtagningsmönstret vid sju svenska sjukhus (2). En sänkning av ASAT/ALAT kvoten till 0,25 skulle innebära en minskad kostnad på 3 miljoner kr. En sänkning av Bilirubin/ALAT till 0,25: 1,8 miljoner kr; LD/ALAT till 0,05: 0,9 miljoner kr; gamma-GT/ALAT till 0,20: 0,5 miljoner kr; Kreatinin/Kalium till 0,5: 5 miljoner; T3/TSH till 0,1: 2,5 miljoner; fT4/TSH till 0,25: 7 miljoner. Ser vi till hela Sverige skulle detta motsvara en besparing på ca 150 miljoner kronor/år. Om vi ser till hela Norden och lägger till ytterligare analyser (5,6) så är besparingspotentialen över 0,5 miljard SEK. Dessa pengar skulle kunna underlätta införandet av alla de nya analyser som kommer att efterfrågas under det närmaste årtiondet.

Nils Tryding har under många år arbetat med att försöka förändra provtagningsmönstret i Sverige. För detta ändamål har han tagit fram en lista med nyckeltal som använts i flera studier med goda resultat. Dessa nyckeltal finns tillgängliga på internet för intresserade (5,6).

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att det finns stora skillnader mellan de jämförda sjukhusen. Inget land är bra på alla områden vilket gör att vi alla har möjligheter att utveckla användningen av laboratorieanalyser och därigenom få en effektivare användning av de kliniskt kemiska analyserna i respektive land.

Tabell 1. Analyskvoter från de olika nordiska länderna (redaktörernas sjukhus).

Analyskvot	Akademiska sjukhuset, Sverige	Landspitäli univsjukhus Island	Borgarspitalinn Island	Kuopio Univcentral-sjukhus, Finland	Odense Univ-hospital Danmark	Rikshospitalet, Norge
ASAT/ALAT	0,85	5,53	1,27	0,29	0,006	0,99
Bilirubin/ALAT	0,71	1,97	0,60	0,33	0,55	0,71
LD/ALAT	0,38	4,58	1,04	0,073	0,84	0,57
Alkaliskt fosfatas/ALAT	0,66	4,04	1,04	0,68	0,95	0,67
Gamma-GT/ALAT	0,20	4,41	1,05	0,071	0,27	0,59
Urea/Kreatinin	0,21	0,16	0,16	0,16	0,63	0,67
K/Kreatinin	0,71	0,97	0,96	0,64	1,09	1,02
T3/TSH	0,50	0,30	0,25	0,038	0,15	0,96
fT4/TSH	0,67	0,47	0,60	0,41	0,35*	
T4/TSH	0,00	0,30	0,00	0,00	0,38	
CRP/Totalt antal analyser	0,042	0,02		0,066	0,017	0,043
Ca/Totalt antal analyser	0,022	0,02		0,008	0,011	0,025
TSH/Totalt antal analyser	0,011	0,02		0,018	0,016	0,005
Glukos/Totalt antal analyser	0,023	0,04		0,036	0,006**	0,023

* Fritt T4 index

** Avdelningarna utför själva de flesta glukosanalyserna.

Referanser

1 Fowkes, F.G. - Containing the use of diagnostic tests. British Medical J 1985;290:488-90.

2 Larsson, A., Palmer, M., Hultén G. and Tryding, N. Skillnader i användningen av kliniskt kemiska laboratorieanalyser mellan olika sjukhus i Sverige. Läkartidningen, 2000;39: 4300-4310.

3 Broughton, P.M. & Worthington D.J. Laboratories respond differently to the same clinical request. Ann Clin Biochem 1989;26:119-21.

4 Bäck, S.E., Nilsson, J.-E., Fex, G., Jeppson, J.-E., Rosén, U., Tryding, N., von Schenck, H. & Norlund, N. Towards common reference intervals in clinical chemistry. An attempt at harmonization between three hospital laboratories in Skåne, Sweden. Clin Chem Lab Med 1999;37:573-592.

5 <http://www.spri.se/e/klinkem2/analys.htm>

6 <http://www.svls.se/sektioner/sfkk/nyckel/>.

Angiogenes och angiogena peptider

ROLF CHRISTOFFERSON,

Barnkirurgiska Akademiska Sjukhuset Uppsala, Sverige

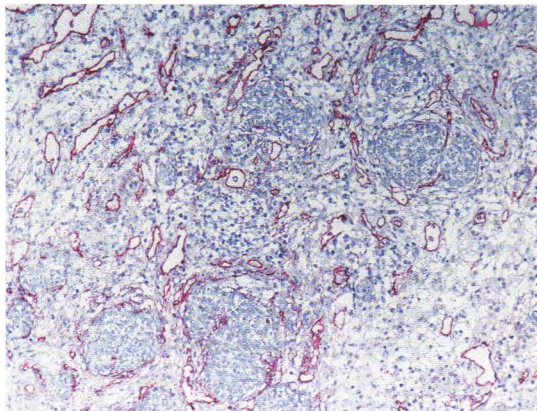
Neovaskularisering kallas den process genom vilken nya blodkärl bildas. Nybildning av blodkärl kan beskrivas som tre olika processer: vaskulogenes (kärlnybildning in situ från angioblastiskt mesenkym), angiogenes (knoppning av nya kärl från förefintliga kärl) samt intussusception (uppdelning av ett kärl på längden till två nya kärl). Dessutom bör nämnas kärlregression, då kärl tillbakabildas och försvinner, vanligtvis genom apoptos av blodkärlscellerna, endotelcellerna. Blodkärlen i sin tur är nödvändiga för cellernas metabola utbyte, varför celler mer än 100-200 µm från ett blodkärl är gravt hypoxiska och normalt aktiverar sitt apoptosprogram. Således är angiogenes en förutsättning för all vävnadstillväxt, såväl normal tillväxt som hyperplasi och hypertrofi [1].

Nybildning av blodkärl sker exempelvis när moderkakan bildas, under fosterutvecklingen, vid tillväxt, sårsläkning, ägglossning och vid uppbygget av livmoderslemhinnan efter menstruation. Således är angiogenes ett utvecklingsbiologiskt gammalt system av överlevnadsvärde för

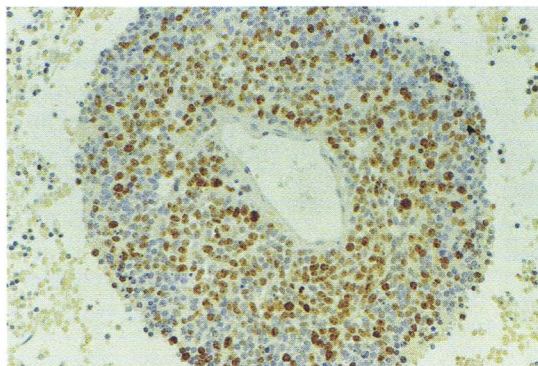
individen och släktet. Normalt är angiogenesen hårt reglerad, dvs angiogenes sker snabbt och effektivt när det behövs, men stängs av när syftet är uppnått. Hos en frisk vuxen man sker ingen angiogenes, och endotelcellerna har en livslängd på flera år. Angiogenes liknar därmed ett kaskadsystem i analogi med blodkoagulationen och komplementsystemet. Denna reglering sker genom en rad olika mediatorer med hämmande eller stimulerande effekt på de inblandade celltyperna. Denna mångfald innebär också att angiogenesens biologi har varit svår att studera, och det saknas fortfarande riktigt bra modellsystem. För att belysa komplexiteten kan nämnas att vid angiogenes aktiveras endotelceller, pericyter, mastceller, makrofager, trombocyter och koagulationssystemet för att bilda kärl i extracellulära matrix, som i sin tur måste modifieras för att tillåta angiogenes.

Det finns nu både experimentella och kliniska data för att tumörtillväxt och metastasering är angiogenesberoende. Det kan inte ske någon ökning av tumörcellspopulationen utan att det nybildas blodkärl som kan försörja de nya tumörcellerna. Först när en tumör är kärlförsörjd kan tumörceller leta sig ut i cirkulationen och etablera metastaser. En metastas kan tillväxa först när dess celler förmår att stimulera till angiogenes. Tumörcellerna stimulerar endotelceller till blodkärlsnybildning genom att utsöndra olika ämnen, av vilka de angiogena peptiderna (Tabell 1) är mest studerade. Flera av dem är tillväxtfaktorer och cytokiner, kända från andra biologiska system. Den kanske viktigaste angiogena peptiden är VEGF-A (vascular endothelial growth factor typ A), en endotelcellsspecifik tillväxtfaktor som induceras vid hypoxi och som är nödvändig för angiogenes, kärldifferentiering och kärloverlevnad [2].

Det finns sannolikt också en rad andra lågmolekylära ämnen som anrikas vid hypoxi och är angiogena i sig, som koldioxid, laktat, kvävemonoxid och glycerylbutyrat. Emellertid bildar vävnaderna ämnen som hämmar angiogenes, s k endogena



Immunhistokemisk inmärkning av blodkärl i barnnjurcancern Wilms' tumör. Kärllendotelet har märkts in med en antikropp mot adhesionsmolekylen CD34, vilken huvudsakligen uttrycks av endotelceller. Vid kärllinmärkning ses betydligt fler kärl än patologen vanligtvis noterar, och tekniken tillåter kvantifiering av angiogenes. Originalförstoring X 200. Foto: Erik Sköldenberg.



Immunhistokemisk inmärkning av tillväxande tumörceller i xenotransplanterat neuroblastom. Tillväxande neuroblastomceller är inmärkt med antikroppar mot det histonassocierade proteinet Ki-67. Bilden vill visa dels att tumörceller växer i manschetter runt blodkärlen (i mitten) och dels att proliferation sker perivaskulärt och avtar perifert i takt med att syrgastensionen sjunker. En apoptosinmärkning visar precis det omvända förhållandet. Originalförstoring X 200. Foto: Rolf Christofferson.

angiogeneshämmare (Tabell 2). Angiogenes sker först när stimulerarna dominerar över hämmarna. Detta kan ske genom ökat uttryck av stimulerare eller bortfall av en eller flera endogena angiogeneshämmare.

Det är givetvis inte bara cancer där angiogenes är en del av patogenesen, utan det finns en rad andra sjukdomar som kännetecknas av en över-skjutande eller otillräcklig angiogenes (Tabell 3).

Bara inom onkologin kan forskningsfältet om angiogenes komma att ge tre nya tillämpningar:

Prognosering genom räkning av antalet blodkärl per volymenhet tumör (där ett högt antal blodkärl talar för en sämre prognos) eller mätning av VEGF-A i plasma, där VEGF-A-koncentrationerna i perifert blod verkar spegla risken för metastaserande sjukdom; övervakning genom analyser av den eller de angiogena peptider som är förhöjda i blodet (där framgångsrik behandling bör leda till en minskning av förhöjda nivåer) och behandling med ämnen som blockerar nybildning av blodkärl (angiostatisk behandling). Ett trettio-tal angiogeneshämmare har utvecklats och inlett kliniska prövningar fas I-III vid cancer [3], Tabell 4. Det är ännu oklart hur potenta dessa hämmare är och när i sjukdomsförloppet de bör ges. En intressant observation är att de flesta cellgifter

även hämmar endotelcellstillväxt, och är därmed angiostatiska. Den angiostatiska effekten uppträder vid lägre koncentrationer än de cytotoxiska, varför man åtminstone i djurförsök kan bota tumörer, som gjorts resistenta mot cellgiftet ifråga, genom daglig lågdosbehandling ("antiangiogenic scheduling") utan toxicitet [4].

Litteraturreferenser

1. Carmeliet P, Jain RK (2000) Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 407:249-57.
2. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J (2000) Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 407:242-6.
3. Deplanque G, Harris AL (2000) Anti-angiogenic agents: clinical trial design and therapies in development. *Eur J Cancer* 36:1713-24.
4. Browder T, Butterfield CE, Kräling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS, Folkman J (2000) Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 60:1878-86.



Blodkärlsavgjutning av xenotransplanterat neuroblastom. Tumören är c:a 1,5 cm i diameter, och blodet i kärlen har ersatts med en tunnflytande plast som härdat in situ. Härefter har vävnaden fränts bort och den kvarvarande avgjutningen dokumenterats i ett svepelektromikroskop. Bilden visar den organiserade tumörmikrocirkulationen med multipla anastomoser, kärlläckage och kärlknoppar. Notera att delar av tumören är avaskulära. Foto: Erik Wassberg.

Tabell 1. Angiögena peptider – proteiner som stimulerar angiogenes in vitro och in vivo

Acidic fibroblast growth factor	aFGF, FGF1
Angiogenin	ANG
Angiopoietin-1	ANG-1
Basic fibroblast growth factor	bFGF, FGF2
Epidermal growth factor	EGF
Erythropoietin	EPO
Granulocyte/macrophage- colony stimulating factor	GM-CSF
Hepatocyte growth/scatter factor	HGF/SF
Interleukin-8	IL-8
Leptin	
Neuropeptide Y	NPY
Placental growth factor	PlGF
Platelet-derived growth factor	PDGF-BB
Platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase	PD-ECGF/TP
Substance P	SP
Transforming growth factor beta	TGF-?
Tumor necrosis factor alpha	TNF- ?
Vascular endothelial growth factor-A	VEGF-A

Tabell 2. Endogena angiogeneshämmare

Alfa-interferon
Platelet factor 4
Trombospondin
Interleukin 12
Angiostatin (ett plasminogenfragment)
Endostatin (ett kollagen typ 18-fragment)
Antithrombin III

Tabell 3. Exempel på sjukdomar som känneteckas av överskjutande eller otillräcklig angiogenes

Angiögena sjukdomar:

- Ateroskleros
- Obesitas
- Reumatoid artrit
- Artros
- Adherensileus
- Diabetesretinopati
- Hemangiom
- Neovasculärt glaukom
- Mb Crohn
- Psoriasis

Angiostatiska sjukdomar:

- Ischemisk hjärtsjukdom
- Extremitetsischemi
- Ventrikel- och duodenalsår
- Stroke
- Bensår
- Pseudartros
- Placentainsufficiens
- Trycksår

Tabell 4. Angiogeneshämmare i kliniska prövningar

Hämmare av matrixmetalloproteinaser

Marimastat (BB2516)	British Biotech	Fas III
Solimastat (BB3644)	British Biotech	Fas I
Bay 12-9566	Bayer	Fas III
AG3340	Agouron	Fas III
COL-3	Collagenex, NCI	Fas I-II
Neovastat (Δ-941)	Aeterna	Fas III
BMS-275291	Bristol-Myers Squibb	Fas I-II
CGS27023A	Novartis	Fas I-II

Hämmare av angiogena peptider

Rh anti-VEGF-Mab	Genentech	Fas II-III
SU5416	Sugen, NCI	Fas I-III
SU6668	Sugen, NCI	Fas I
PTK787 (ZK22584)	Novartis	Fas I-II
Ribozyme	Ribozyme Pharmaceuticals	Fas I
DC101	ImClone Systems	Fas I

Hämmare av endotelcellsaktivering

TNP-470	Takeda-Abbott Pharm.	Fas II
Squalamine	Magainin	Fas I-II
Endostatin	EntreMed	Fas I
Angiostatin	EntreMed	Fas I

Hämmare av rörbildning

Vitaxin (rh Anti avb3 Mab)	Ixsys	Fas I-II
EMD121974	Merck	Fas I-II
CM101	AstraZeneca	Fas I
Combrestatin	Oxigene	Fas I

Hämmare med multipla effekter eller okänd mekanism

Thalidomid	Celgene	Fas II
IM682	Cytran Inc.	Fas I-III
Suramin	NCI	Fas II-III
PNU-145156E	Pharmacia & Upjohn	Fas I
Penicillamin	NCI	Fas II
Tetratiomolybdat	U. of Michigan	Fas I
Captopril	Bristol-Myers Squibb	Fas I-II
Carboxyaminotriazole (CAI)	NCI	Fas II
Metoxyöstradiol (2-MOE2)	EntreMed	Fas I
ABT-627	Abbott	Fas II
Interleukin-12	Hoffman Laroche	Fas II
Alfa-interferon	Schering-Plough	Fas II-III
Taxaner (docetaxel, paclitaxel)	Aventis, Bristol-Myers Squibb	Fas II-III
Razoxane	CRF	Fas II

Är det motiverat med alla dessa ASAT analyser?

ANDERS LARSSON¹ OCH NILS TRYDING²,

Avdelningen för klinisk kemi, Akademiska sjukhuset¹, Uppsala och Åhus², Sverige.

Vi skulle vilja kommentera två artikler om användningen av laboratorieprover i samband med lever-skada som nyligen publicerades i *Clinical Chemistry* av Doufour et al. (1,2) "Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests and II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis and monitoring".

I dessa arbeten får ASAT en positiv behandling vilket har resulterat i reaktioner i det svenska diskussionsforumet för klinisk kemi. Vi har också i en insändare i *Läkartidningen* tidigare rekommenderat en kraftig minskning av ASAT analyserna.

Artiklarna i sig är mycket bra och behandlar ett viktigt område. Det finns dock ingen riktig enhetlig linje i världen vad gäller levermarkörer. Det visar inte minst ett arbete av Broughton and Worthington (3) där man visade att en beställning av leverprover gav upphov till 17 olika svars kombinationer från 19 olika laboratorier. I princip hade varje laboratorium sin egen leverprofil! Det visar på de stora skillnader som finns i hur man värderar olika leverprover. I USA verkar man ha en betydligt mer positiv syn på ASAT än vad vi har i Norden. ASAT ingår i de flesta läkemedelsstudier eftersom det verkar finnas ett FDA-krav att analysen skall vara med. Analysen kan också vara en inkomstkälla men med lågt diagnostiskt värde. Inkomsterna får dock inte styra vårt sortiment så hårt att vi försöker hålla uppe intäkterna på analyser som har lågt kliniskt värde. Gunnar Nordin försökte lägga ner ASAT analysen som laboratorieansvarig i Helsingborg men reaktionerna blev så pass kraftiga att man var tvungen att sätta upp analysen igen.

Alla landsting pratar ju om att kostnader och intäkter. Vi tycker att det skulle vara mycket intressant om något laboratorium tog upp diskussion med sin sjukhusledning om att gå ifrån principen om att varje analys skall bära sina kostnader och verkligen

använda priset för att påverka volymerna av "överanvända" analyser. Säg att vi höjde analyskostnaden för ASAT från nuvarande pris till t.ex. 100 kr/analys och att man samtidigt gick ut med information om orsaken till prisökningen. Om inte det skulle påverka beställningarna så kan vi nog helt glömma påståendena om att priset styr konsumtionsmönstret.

Varje år utförs det ASAT analyser för ungefär 5 milj kronor per år i Sverige. Ser vi till hela Norden så är siffran antagligen i storleksordningen 10-15 miljoner kronor. När vi i projektform gått ut och diskuterat användningen av ASAT så har det i primärvården resulterat i att användningen minskat med ca 75% utan några ekonomiska påtryckningar (4). Detta visar att information kan minska användningen av ASAT.

Ett argument i arbetena av Doufour et al. För att ta ASAT tillsammans med ALAT är att en hög ASAT/ALAT kvot talar för att leverskadan är orsakad av alkoholkonsumtion. Vi tycker därför att det finns anledning att kommentera detta påstående.

ALAT är betydligt mer leverspecifikt än ASAT vilket gör att ALAT är en bättre markör för leverskada. ASAT finns i de flesta vävnader i kroppen vilket gör att analysen är mycket ospecifik. Mycket har förändrats sedan analyser av ASAT och ALAT infördes på sjukhuslaboratorierna för ungefär 40 år sedan. Idag finns det många laboratorieanalyser som har en betydligt högre specificitet som markörer för hög alkoholkonsumtion. S-Etanol är helt specifikt och CDT (kolhydratfattigt transferrin) har en mycket högre specificitet som alkoholmarkörer än ASAT/ALAT kvoten som alltså kan ersättas vid denna frågeställning.

Det finns visserligen flera gamla arbeten som visar att en hög ASAT/ALAT kvot är associerat med alkoholutlöst leverskada. Det är dock sannolikt att en stor del av ASAT aktiviteten hos alkoholo-

lister kommer från annan vevnad. Cirka 40% av patienter med kronisk alkoholism har ökade nivåer av kreatinin kinas vilket är muskelspecifikt (5,6). Det är ju också känt att en hög alkoholkonsumtion är associerat med en ökad skadefrekvens. Många andra patienter (t.ex. traumapatienter och patienter med autoimmuna sjukdomar) med misstänkt leverskada kan samtidigt ha skador på andra organ och därför ha en hög ASAT/ALAT kvot som felaktigt skulle kunna tolkas som alkoholutlöst.

Flera av de studier som visar på en association mellan en hög ASAT/ALAT kvot och alkoholkonsumtion är av äldre datum. Det innebär att i många av dessa studier analyserades ALAT utan tillsats av pyridoxal-5'-fosfat. Det är känt att alkoholister ofta har låga nivåer av pyridoxal-5'-fosfat. Man har i djurmodeller visat att brist på pyridoxal-5'-fosfat ger upphov till sänkta ALAT nivåer (7). Även i humanstudier är det visat att pyridoxal-5'-fosfat brist åtminstone delvis är orsaken till den höga ASAT/ALAT kvoten som ses hos patienter med alkoholutlöst hepatit (6). Idag preinkuberas alla ASAT och ALAT analyser i Sverige med pyridoxal-5'-fosfat för att eliminera effekterna av pyridoxal-5'-fosfat brist på analysresultaten. Detta medför att ASAT/ALAT kvoten är lägre med de analysmetoder som används i idag mot vad man fann tidigare. Det är också intressant att notera att ASAT har en halveringstid på 12 timmar medan ALAT har en halveringstid på 36 timmar. Det innebär att ASAT/ALAT kvoten förändras över tiden vilket ytterligare minskar användbarheten. För att kunna bedöma kvoten så bör man veta när leverskadan inträffade och är tidpunkten känd så är också i regel orsaken till skadan känd. Den som vill använda sig av ASAT/ALAT kvot måste ha ett cut-off värde för alkoholskada som man tar fram själv eller som är baserat på metoder som ger samma värde som laboratoriets metoder. Vi har inte sett några färskare studier där man visar på specificitet och sensitivitet för ASAT/ALAT kvoten på en akutmottagning eller på en vårdcentral.

Gamma-GT är ju betydligt mer använd som alkoholmarkör även om det sagts att ungefär 50% av höga gamma-GT värden berodde på alkohol och att ungefär 50% av alkoholister har förhöjt gamma-GT. Man skulle sålunda kunna säga att om man accepterar att gamma-GT är bättre än ASAT/ALAT kvot så bör det vara bättre att singla slant än att använda sig av ASAT/ALAT kvoten för att hitta alkoholutlöst leverskada. Gamma-GT kan däremot

vara värdefullt att följa hos en alkoholist som säger sig vilja sluta med sitt spritmissbruk. Om han lyckas kan man se att enzymvärdet sjunker redan efter 1-2 veckor. En klinisk bedömning och en bra anamnes/genomgång av journal i kombination med gamma-GT eller CDT kommer att vara avsevärt mycket bättre än ASAT/ALAT kvot för att bedöma om leverskadan beror på alkohol.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att ASAT/ALAT kvoten idag inte är någon bra markör för alkoholskada utan den bör istället ersättas med andra markörer (tex CDT eller etanol). Vid angina pectoris och misstänkt hjärtinfarkt har ASAT sedan flera år ersatts av känsligare och specifika markörer såsom CKMB, Troponin T och Troponin I. Här följer några exempel där vi anser att ASAT kan utgå ur leverpaketen: screening för leverskada t.ex. vid misstanke om läkemedelsbiverkan eller inför operationer, för att följa patienter med känd leverskada, för bedömning av leverskada hos patienter med känd alkoholism, känd eller misstänkt autoimmun sjukdom eller trauma. Detta representerar en mycket stor del av leverproverna. Man bör därför kraftigt kunna minska användningen av ASAT.

Referanser:

1. Doufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. Clin Chem 2000;46:2027-2049.
2. Doufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis and monitoring. Clin Chem 2000;46:2050-2068.
3. Broughton PM, Worthington DJ. Laboratories respond differently to the same clinical request. Ann Clin Biochem 1989;26:119-21.
4. Blom, S., Larsson, A., Wernroth, M-L., Hultén, G. & Tryding, N. Laboratorieanalyser i primärvården: Fortbildning ökade kvaliteten och minskade kostnaderna. Läkartidningen 1999;96:358-362.
5. Kontinen, A., Härtel, G. & Louhija, A. Multiple serum enzyme analyses in chronic alcoholics. Acta med Scand 1970;188:257-64.
6. Matloff, D.S., Selinger, M.J. & Kaplan, M.M. Hepatic transaminase activity in alcoholic liver disease. Gastroenterology 1974;3:317-36.
7. Ning, M., Baker, H., Leevy, C.M. Reduction of glutamic pyruvic transaminase in pyridoxine deficiency in liver disease. Proc Soc Exp Biol Med 1966;121:27-30.

NORDFOND

Ansøgningsfrist 1. juli 2001

Hvad er fondens formål

Fondens formål er at fremme faglig udvikling af klinisk biokemi og andre laboratoriespecialer i Norden.

Resultater opnået via projekter støttet af fonden skal udbredes til laboratorier i Norden gerne via Klinisk Kemi i Norden.

Hvem kan søge

Midler kan søges til projekter, der opfylder fondens formål, og som udføres i samarbejde mellem mindst 2 nordiske lande.

Hvilke udgiftsposter kan dækkes

NORDFOND vil typisk kunne dække udgifter til mødevirksomhed, men vil i et vist omfang også kunne dække driftsudgifter og andre udgifter.

Hvad skal ansøgningen indeholde

Ansøgningen skal indeholde:

- Et kort resume
- Projektbeskrivelse (maks. 5 sider)
- Oplysning om deltagere og deres accept for deltagelse
- Budget med oplysninger om eventuel medfinansiering fra anden side

Hvor mange penge er der til rådighed

I 2001 kan fonden uddele i alt ca. kr. 100.000.

Hvem skal have ansøgningen

Ansøgninger skal sendes til formanden for NFKK:

Professor, dr.med. Ebba Nexø

Klinisk biokemisk afdeling

AKH, Århus Universitetshospital

Nørrebrogade 44

DK-8000 Århus C

Danmark

Ansøgningsfristen er 1. juli 2001.

Hvad lægges der vægt på ved behandling af ansøgningen

- At det drejer sig om et konkret projekt af god kvalitet
- At der er tale om et samarbejde mellem flere nordiske lande
- At projektet er af betydning for klinisk biokemi og/eller andre laboratorieområder

Hvornår får ansøgeren svar

Ansøgningerne behandles på NFKKs styremøde, og svar udsendes i løbet af september 2001.

Hvor kan man få yderligere oplysninger

Yderligere oplysninger kan fås hos medlemmer af styret for NFKK. Navne og adresser kan findes i Klinisk Kemi i Norden eller på adressen: <http://e.lio.se/nfkk/index.htm>

SFKK's STYRELSE 2001

Vid SFKK's årsmöte 30 november 2000 valdes
följande styrelse:



Ordförande	Lennart Nordström, Klin kem lab, Centralsjukhuset 651 85 KARLSTAD Arb tfn 054-10 60 52, fax 054-15 18 40 E-mail lennart.nordstrom@ liv.se
Vice ordförande	Per Simonsson, Klin kem avd, Universitetssjukhuset MAS, 205 02 MALMÖ Arb tfn 040-33 14 59, fax 040-33 62 86 E-mail per.simonsson@klkemi.mas.lu.se
Sekreterare och riksstämmesekreterare	Bodil Olander, Klinisk kemi, Danderyds sjukhus, 182 88 DANDERYD Arb tfn 08-655 72 42, fax 08-753 02 83 E-mail bodil.olander@lab.ks.se
Skattmästare	Rosanne Forberg, Klin kem lab, Centrallasarettet, 721 89 VÄSTERÅS Arb tfn 021-17 35 49 alt 48, fax 021-17 36 00 E-mail rosanne.forberg@ltvastmanland.se
Ledamot	Kurt Karlsson, Klin kem lab, Regionsjukhuset 901 85 UMEÅ Arb tfn 090-785 12 72, fax 090-77 81 97 E-mail kurt.karlsson@klinkemi.umu.se
Ledamot	Per-Olof Forsberg, Avd f klinisk kemi, BLS 371 95 KARLSKRONA Arb tfn 0455-73 45 61, 0455-73 45 70 (exp), fax 0455-824 05 E-mail per-olof.forsberg@ltblekinge.se
Vetenskaplig sekreterare/ Redaktör	Anders Larsson, Avd för klinisk kemi, Akademiska sjukhuset 751 85 UPPSALA Arb tfn 018-66 42 71, fax 018-55 25 62 E-mail anders.larsson@clm.uas.lul.se
Suppleant	Ingvar Rydén, Avd för klinisk kemi, Länssjukhuset, 391 85 KALMAR Arb tfn 0480-810 49, fax 0480-810 25 E-mail ingvarr@ltkalmars.se
Suppleant	Anna Yu, Klinisk kemi, Danderyds sjukhus, 182 88 DANDERYD Arb tfn 08-655 51 06, fax 08-753 02 83 E-mail anna.yu@lab.ks.se

Styret i Nordisk Forening for Klinisk Kjemi

NFKK, Chairman
Professor, dr.med. Ebba Nexø
Klinisk biokemisk afdeling
AKH, Århus Universitetshospital
DK-8000 Århus C, Danmark
Tlf: +45 8949 3083
Fax: +45 8949 3060
e-mail: e.nexo@dadlnet.dk

NFKK, Secretary
Afdelingslæge, Ph.d.Holger Jon Møller
Klinisk biokemisk afdeling
Århus Amtssygehus
DK-8000 Århus C, Danmark
Tlf: +45 8949 7307
Fax: +45 8949 7303
e-mail: holger@aes.auh.dk

Steen Sørensen (national chairman)
Klinisk Biokemisk afd.
Hvidovre Hospital
DK-2650 Hvidovre, Danmark
Tlf: +45 3632 2308
Fax: +45 3675 0977
e-mail: steen.soerensen@hh.hosp.dk

Palle Wang (national repr.)
Afdeling KKA
Odense Universitetshospital
DK-5000 Odense C, Danmark
Tlf: +45 6541 1683
Fax: +45 6541 1911
e-mail: palle.wang@ouh.fyns-amt.dk

Lars Eikvar (national chairman)
Klinisk kemisk afdeling
Ullevaal hospital
N-0407 Oslo, Norge
Tlf: +47 2211 9642/9487
Fax: +47 2211 8189
e-mail: lars.eikvar@labmed.uio.no

Kristian S. Bjerve (national repr.)
Afdeling for klinisk kjemi
Regionssykehuset i Trondheim
Olav Kyrres gt. 17
N-7006 Trondheim, Norge
Tlf: +47 7386 7453

Fax: +47 7386 7967
e-mail: kristian.bjerve@medisin.ntnu.no
Päivi Laitinen (national chairman)
Uleåborg Universitetscentralsjukhus
End.Laboratoriet, Kajaanintie 50
FIN-90220 Uleåborg, Finland
Tlf: +358 8 315 4430
Fax: +358 8 315 4474
e-mail: paivi.laitinen@ppshp.fi

Marjaana Ellfolk (national repr.)
United Laboratories
POB 222
FIN-00381 Helsingfors, Finland
Tlf: +358 9 506 05214
Fax: +358 9 506 05410
e-mail: marjaana.ellfolk@yhtyneetlaboratoriot.fi

Leifur Franzson (national chairman)
Klinisk Kemisk Laboratoriet
Borgarspítalinn
IS-108 Reykjavík, Island
Tlf: +354 525 1485
Fax: +354 525 1472
e-mail: leifurfr@shr.is

Ísleifur Ólavsson (national repr.)
Klinisk Kemisk Laboratoriet
Landspítali - Fossvokur
IS-108 Reykjavík, Island
Tlf: +354 525 1470
Fax: +354 525 1472
e-mail: isleifur@shr.is

Lennart Nordström (national chairman)
Klin kem lab, Centralsjukhuset
SE-651 85 Karlstad, Sverige
Tlf: +46 5410 6052
Fax: +46 5415 1840
e-mail: lennart.nordstrom@liv.se

Per Simonsson (national repr.)
Klinisk Kemiska avd.
Universitetssjukhuset MAS
SE-205 02 Malmö, Sverige
Tlf: +46 4033 6623
Fax: +46 4033 6286
e-mail: per.simonsson@klkemi.mas.lu.se

Mötekalender

Ansvarig: Ilkka Penttilä, Kuopio, Finland, fax: +358 17 173200

e-post: ilkka.penttila@uku.fi

Möten i Danmark

3.5. - 6.5.2001

The Seventh Annual Scandinavian Atherosclerosis Conference, an International Meeting, Krogerup Højskole, Humbæk, Copenhagen.

Information: Eva Hurt-Camejo, fax: +46,31,823762,

E-mail: eva.hurt@wlab.wall.gu.se

18.6. - 20.6. 2001

World Conference on Drug Absorption and Drug Delivery, Copenhagen,

Information:

<http://www.pharmweb.net/pwmirror/pwj/eufeps2001drugab/index.html>

21.7. - 25.7. 2001

The Ninth International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB2001)

Copenhagen

Information: <http://ismb01.cbs.dtu.dk>

25.10. - 26.10. 2001

5. Danske kongres i Klinisk Biokemi 2001: «Gen, protein, funktion og sygdom», Torvehallerne, Vejle

Information: <http://www.dskb.dk>

Möten i Finland

6.6.-9.6. 2001

Third International Conference on Natural Antioxidants and Anticarcinogens in Food, Health and Disease, Helsinki

Information: Fax: +358,17,162936,

E-mail: jukka.salonen@uku.fi, jorma.kumpulainen@mtt.fi

7.6. - 8.6. 2001

XVI Helsinki University Congress of Drug Research, Unitas Congress Center,

Ramsinniementie 14, FIN-00980 Helsinki

Information:

E-mail: raimo.tuominen@helsinki.fi

<http://www.biocenter.helsinki.fi/drugres>

19.8.-24.8. 2001

The First International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy ICAVS-1, The Turku Fair Centre, Turku

Information: E-mail: icavs@abo.fi, <http://www.abo.fi/icavs>

4.10. - 5.10. 2001

Laboratoriomedicin 2001, Marina Congress Center, Helsingfors

Information: Sjukhuskemist Jaana Toivanen,

E-mail: jaana.toivanen@lpsph.fi

28.11 - 30.11. 2001

Skeppsmötet av Finsk Förening för Klinisk Kemi från Helsingfors-Stockholm-Helsingfors med visit till Läkaresällskapets Riksstämma, Älvsjömassan, Stockholm

Information: Sjukhuskemist Jaana Toivanen,

E-mail: jaana.toivanen@lpsph.fi

Möten i Island

10.8. - 13.8.2002

Molecular Medicine 2002

Clinical Biochemistry and Coagulation

The XXVIII Nordic Congress in Clinical Chemistry

parallel to the XXXV Nordic Conference on Coagulation Reykjavik

Information: Sekretariat Iceland Incentives Inc., Hamraborg

1-3, IS-200 Kopavogur,

E-mail: mail@iii.is; <http://www.landspitali.is/mmm2002>

Möten i Norge

2.5-2001

Seminar: Basal genetik i laboratoriemedisin.

Soria Moria konferansesenter, Oslo

Kontaktperson: Berit Woldsetn, +47-23071059

E-mail: berit.woldseth@rikshospitalet.no

3.5-4.5 2001

Etterutdanningskurs i klinisk kjemi nr. 38.

Soria Moria konferansesenter, Oslo

Kontaktperson: Berit Woldsetn, +47-23071059

E-mail: berit.woldseth@rikshospitalet.no

11.9-13.9 2001

Lab 01. Konferanser og utstilling.

Kontaktperson: Tor-Arne Hagve,

E-mail: tor-arne.hagve@rikshospitalet.no

Möten i Sverige

16.5. - 18. 5. 2001

Svensk förening i klinisk kemi: Vårmöte i klinisk kemi, Karlstad

Information: Gunilla Andersson och Lennart Nordström,

Avdelningen för klinisk kemi, Centralsjukhuset, 651 85 Karlstad,

E-mail: lennart.nordstrom@liv.se

18.6. - 21.6. 2001

International Conference on Telemedicine 2001,

Centre for Telemedicine, Uppsala

Information: fax: +46,18,673530,

E-mail: telemedicine2001@slu.se

22.7. - 27.7 2001

11 th International Congress of Immunology, Stockholm

Information: Scandinavian Society for Immunology,

fax: +46,854651599, <http://www.ici2001.org>

1.9.-5.9. 2001

23rd Congress of the European Society of Cardiology, Stockholm

Information: fax: +33,492947601,

E-mail: webmaster@escardio.org, <http://escardio.org>

28.11 - 30.11 2001

Läkaresällskapets Riksstämma, Program för Klinisk Kemi,

Älvsjömassan, Stockholm

Information: fax: +46,8,753 0283,

E-mail: bodil.olander@ks.se



Knivskarp

Nu lanseras ett nytt system för differentialräkning, som automatiserar det manuella arbetet nästan helt. Med datorns hjälp får du upp bilder av de förklassade cellerna direkt på skärmen, redo att verifieras. Arbetet blir rationellt, bildkvalitén är lika bra som i mikroskopet och du kan fokusera på de riktigt svårbedömda cellerna.

Systemet finns och heter DiffMaster™. Fördjupa dig på vår hemsida.

www.cellavision.com

CELLAVISION 

CellaVision AB Ideon 223 70 Lund tel +46 (0)46-286 58 10 fax +46 (0)46-286 58 18 www.cellavision.com

Redaksjonskomiteen for Klinisk Kjemi i Norden:

Hovedredaktør: Tor-Arne Hagve

NFKK Professor Ebba Nexø
Klin. Biokem. Afd. KH
Nørregade 44
DK-8000 Århus C
Telefon: +45 8949 3083
Telefax: +45 8949 3060
E-post: ene@post9.tele.dk

Danmark Overlæge Palle Wang
Afdeling KKA
Odense universitetshospital
DK 5000-Odense C
Telefon: +45 65411683
Telefaks: +45 65411911
E-post: palle.wang@ouh.fyns-amt.dk

Finland Professor Ilkka Penttilä
Avdelningen för klinisk-kemi
Kuopio universitetscentralsjukhus
SF-702 10 Kuopio
Telefon: 358 17173150
Telefaks: 358 17173200
E-post: ilkka.penttila@uku.fi

Norge Overlege Tor-Arne Hagve
Klinisk-kjemisk avdeling
Rikshospitalet
N-0027 Oslo
Telefon: +47 23071071
Telefaks: +47 23071080
E-post: tor-arne.hagve@rikshospitalet.no

Sverige Anders Larsson
Avdelningen för klinisk kemi
Akademiska sjukhuset
S-751 85 Uppsala
Telefon: +4618663000
Telefaks: +4618552562
E-post: anders.larsson@klinkem.uas.lul.se

Island Avdelingsläkare Ingunn Torsteinsdóttir
Department of Clinical Biochemistry
Landspítali – University Hospital
Hringbraut
IS-101 Reykjavík
Telefon: 354 560 1837
Telefax: 354 560 1810
E-post: ingunnth@rsp.is

Nordisk Forening for Klinisk Kjemi (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 ulike arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskapelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Kjemi i Norden, og står bak arrangering av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styret består av Ebba Nexø (leder) og Holger J. Møller (sekretær), samt fra Danmark: Steen Sørensen (Hvidovre) og Palle Wang (Kolding); fra Finland: Marjaana Ellfolk (Helsingfors) og Päivi Laitinen (Uleåborg); fra Island: Leifur Franzson (Reykjavik) og Ísleifur Ólafsson (Reykjavik); fra Norge: Kristian Bjerve (Trondheim) og Lars Eikvar (Oslo); fra Sverige: Per Simonsson (Malmö) og Elvar Theodorsson (Lindköping)

Styrets adresse er: NFKK, Klinisk Biokemisk Afdeling KH, Århus Kommunehospital, DK-8000 Århus C, Danmark, tel +45 89 49 30 82, fax +45 89 49 30 60.

Til manuskriptforfattere

Bidrag til Klinisk Kjemi i Norden sendes i to eksemplarer samt en elektronisk versjon (E-mail eller på diskett) til den nasjonale redaktøren som er angitt på andre omslagside av heftet. Formen på manuskriptet skal være som beskrevet i Vancouver-avtalen (<http://www.etikk.no/NEM/REK/vancouver.htm>). Meddelelser og korte innlegg skrives fortløpende, mens lengre artikler med fordel bør inndeles i avsnitt med en kort overskrift. Tabeller skrives på eget ark sammen med en tekst som gjør tabellen selvforklarende.

Figurer skal være av teknisk god kvalitet med tekst og symboler store nok til at figuren tåler forminskning. Til hver figur skal det finnes en forklarende tekst. Tabeller og figurer kan også med fordel sendes i elektronisk form.

Litteraturhenvisninger nummereres i den rekkefølge de angis i manuskript-teksten og skrives som i følgende eksempel (Vancouver-stil):

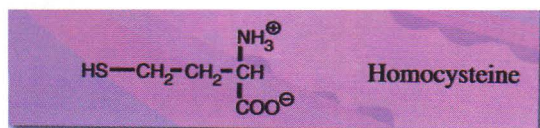
Sandberg S, Christensen NB, Thue G, Lund PK. Performance of dry-chemistry instruments in primary health-care. Scand J Clin Lab Invest 1989; 49: 483-8

Det faglige innhold i de innsendte manuskripter vil ikke bli vurdert med referee-system. Redaksjonskomiteen vurderer imidlertid alle manuskripter innholdsmessig og redaksjonelt og foreslår eventuelle endringer.



Reproductive Endocrinology • Cytokines • Thyroid Function • Infectious Disease

Homocysteine- To Test and to Treat



Fully automated on
 IMMULITE[®] 2000

Driving the Future of Immunodiagnostics

Sweden

DPC Scandinavia AB
 Kärragatan 8
 SE-431 53 Mölndal
 Sweden
 Tel: +46 31 86 64 00
 Fax: +46 31 87 18 44
 E-mail: info@dpc.se

Estonia/Lithuania

DPC Baltic OÜ
 Piritä tee 26B
 10127 Tallinn
 Estonia
 Tel: +372 627 93 44
 Fax: +372 627 93 45
 E-mail: info@dpc.ee

Latvia

DPC Baltic SIA
 Brīvības iela 226/2
 LV-1039 Riga
 Latvia
 Tel: +371 78 01 187
 Fax: +371 75 41 477
 E-mail: info@dpc.lv

Finland

DPC Finland OY
 Itäkatu 1-5 D 223
 00930 Helsinki
 Finland
 Tel: +358 9 3434 960
 Fax: +358 9 3434 9696
 E-mail: info@dpconline.fi

Norway

DPC Norway as
 Postboks 562, Brakerøya
 3002 Drammen
 Norway
 Tel: +47 32 84 87 00
 Fax: +47 32 84 87 10
 E-mail: general@dpc.no

Denmark

Greenland / Iceland
DPC Scandinavia
 Sandvadsvej 1
 DK-4600 Køge, Denmark
 Tel: +45 70 200 145
 Fax: +45 70 200 146
 E-mail: info@dpcweb.dk

Allergy • Tumor Markers • Cardiac Biomarkers • Insulin • Osteoporosis • Anemia