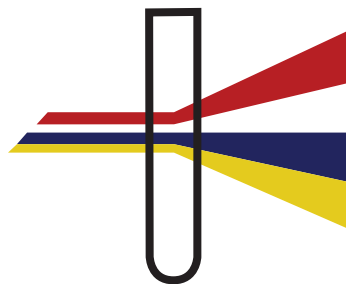


Klinisk Biokemi i Norden



Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Nr. 3, vol. 20, 2008

Ledare	4
<i>Henrik Alfthan</i>	
Nytt från NFKK	6
<i>Jarkko Ihalainen</i>	
HbA1c – new standardization and new unit	8
<i>Gunnar Nordin, Jan-Olof Jeppsson</i>	
Bristande patientsäkerhet i den preanalytiska fasen en framtidsfråga!	18
<i>Olof Wallin</i>	
F-calprotectin – en lovande markör för inflammatorisk tarmsjukdom	28
<i>Anders Larsson</i>	
Hur kan man leva utan albumin?	30
<i>Per Hansson</i>	
Dunstning av prover i samband med analys	34
<i>Anders Larsson och Mats Flodin</i>	
Avdunstning vid automatiserade processer	35
<i>Per Simonsson, Stig Persson och Elizabet Grahm</i>	
Finskt ljus över Nordiska kongressen 2008	36
<i>Ingunn Torsteinsdóttir</i>	
ASTRUP pris konkurrencen 2008	38
<i>Ebba Nexø</i>	
Kliniska kemister bor också på Chelsea	40
<i>Per Simonsson</i>	
Lidt om kongressen i Oslo	42
<i>Tor-Arne Hagve</i>	

Forsidebilledet: Flaggen med logo från Nordiska kongressen i klinisk kemi i Helsingfors 2008.

Life is about making decisions ...



Why make compromises when you can have it all!

Let us help you when it comes to workstation consolidation.

You may already have one or more of Beckman Coulter's successful UniCel® instruments in your lab or on your wish list to meet your clinical chemistry or immunoassay testing needs – such as the UniCel DxC 800 Synchron® Clinical System or the UniCel DxI 800 Access® Immunoassay System.

But just plug in the radically innovative UniCel CTA* and you'll be able to link both systems – performing chemistry and immunoassay testing simultaneously from a single point of sample entry. The UniCel DxC 880i* will be the only system of its kind offering closed-tube sampling. By eliminating the de-capping and re-capping steps in the laboratory process, you will increase laboratory efficiency and enhance operator safety. Plus, the UniCel DxC 880i* has

UniCel DxC 880i*



UniCel DxI 800

UniCel CTA*

UniCel DxC 800

the highest immunoassay throughput in a consolidated workstation, which accelerates results reporting to physicians.

Its onboard test menu – 120 assays – is the widest in the industry, eliminating the need for frequent reagent reloading.

The design architecture of the UniCel family of systems enables existing owners of UniCel chemistry and immunoassay systems an easy upgrade to the most powerful and complete workstation with zero compromises.

Make the right decision now and immediately benefit from our unique solution !**

To learn more contact your Beckman Coulter representative or visit us at www.beckmancoulter.com/dxc880i_eu

* Under development

** UniCel DxC 800 and UniCel DxI 800 available now

General Chemistry Immunodiagnosics Centrifugation Molecular Diagnostics Hematology Hemostasis
Disease Management Information Systems Lab Automation Flow Cytometry Primary Care



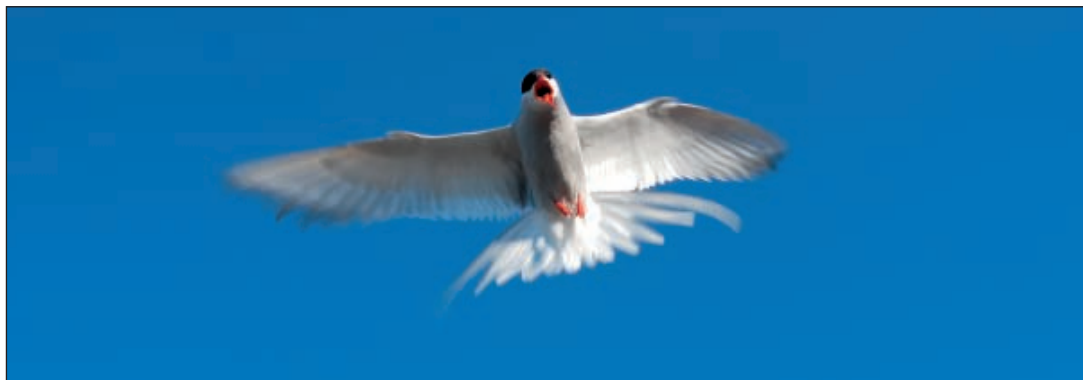


Foto: Henrik Alfthan

Bakom kulisserna

Henrik Alfthan

Hösten är på annalkande. De flesta har återvänt utvilade, pigga och fulla av iver från semestern. Efter en längre tid ute till havs, uppe i bergen eller djupt i skogen, efter fest eller lugn, är nu batterierna laddade.

För en liten grupp nordbor kulminerades det sommarroliga dock redan den 14-18 juni i Helsingfors. Känslan av att ha blivit behandlad smått orättvist var överhängande - tre års slit och så skördar man frukterna under fyra intensiva dagar! Alla som har varit med om att organisera kongresser av större mått vet exakt hur mycket arbete de kräver och hur många tänkbara och otänkbara aspekt som finns framför en. Speciellt de otänkbara kräver oanade resurser.

Startskottet small den 15.4.2005 kl. 15.20 då organisationskommittén satte sig ner för sitt första möte. Några månader innan hade givetvis dessa sex personer redan blivit tillfrågade om de ville ställa upp. Frågorna haglade: hur ser organisationen ut, vem sköter kassaflödet, vem står för garantierna, vilken kongressbyrå, vem sköter om marknadsföringen, vem säljer produkterna, till vilket pris, möteslokalen? I snabb takt, med några månaders mellanrum, följde tre-fyra möten med den påföljd att en viss struktur redan började skönjas följande höst. Organisationsgruppen och den vetenskapliga dito började arbeta på vart sitt håll med egna uppgifter, tillsammans ca ett dussintal medlemmar.

Avtalet med kongressbyrån var inledningsvis bara 4 sidor långt men det motsvarande med Mässcentret

var redan till en början tjockt som en Pro Gradu. Evenemanget var detaljerat och noga prissatt, allt från borddukar till flaggor, eluttag till vaktmästare och anslagstavlor till lunchpaket.

Och ändå blev många saker in i det sista oklara. Kongresslunchen var ett praktexempel. Får vi 600 eller 900 besökare? Åter alla? Hur inverkar företagens lunch-symposier på våra "egna" kunders kostvanor? Skall vi beställa 500 eller 1000 portioner? Tanken att betala flera tiotusentals euro för lunchpaket, vilka förblir oätna och sedan transporteras direkt till komposten, kändes motbjudande.

En helt egen historia utspelade sig mellan utställarna och organisatörerna - marknadsföring, "produktutveckling", förslag, motförslag, improvisering, krav, kompromisser, frustration, eufori

En subjektiv känsla av dessa fyra dagar i juni är dock att detta treåriga projekt fick ett värdigt slut. Känslan stärktes ytterligare av att kolleger från när och fjärran kommenterade händelsen i positiva ordalag. Självklart fanns det en hel del saker som kunde ha gjorts bättre, och så skall det ju också vara, men i det stora hela förlopte evenemanget utan större bekymmer.

Att stå värd för ett Olympiskt spel, att ro iland en nordisk kongress eller att sälja hot-dog under en fotbollsturnering är i princip mycket liknande händelser - utåt ser allt enkelt och smidigt ut men innehåller en hel del planering bakom kulisserna. Det enda som skiljer dem är proportionerna!

Do you trust your team
to keep you on top?



Laboratory automation delivered by people with their feet on the ground - so you can make it to the top.

Experts in lab optimization – with over 500 automation installations worldwide, our dedicated consulting team provides fully customized solutions to meet your lab's needs, whatever its size. Contact Siemens today and enjoy the view from the top. www.siemens.com/diagnostics-automation

Answers for life.

SIEMENS

Nytt från NFKK

Jarkko Ihala



Efter festen

We have just received the first replies to the Labmed 2008 feedback enquiry. Generally the Nordic community of clinical chemistry is happy with the gathering but not without critical tones. The results will be reported and discussed in more detail in future issues of this journal and they will be available for the organising committee of the Nordic Congress 2010 in Oslo.

Continuous improvement must be the impetus for our education as well as for everyday activities at the lab.

The board of NFKK is also working with the Nordic prizes of scientific achievement. If we succeed to cope with the not so uncomplicated international economic regulations, we'll have very exciting times in Oslo 2010.

Vår kära vän och kollega Palle Wang slutar sin huvudredaktörskap på KBN vid detta nummer. Han överför också tjänsten som NFKK:s kassör till Lennart Friis-Hansen. Det nutida NFKK, som ekonomiskt stabil och organisatoriskt väletablerat organisation, är i stort Palles skapelse. Han har gjort oss alla en jättetjänst. Det är också med stort glädje NFKKs styrelse välkomnar Per Simonsson till sin nya tjänst som huvudredaktör. Tack Palle och välkommen Per!

Utbildning i klinisk kemi för medicinare och medlemskap av teknisk personal i föreningar till klinisk kemi är aktuella frågor i nordiska grannländer. NFKK är en paraplyorganisation vars roll inte är styrande i förhållande till de nationella föreningar. NFKK kan dock hjälpa nätverksbildning och kommunikation medlemsorganisationerna emellan och jag hoppas att vi ser fortsättning för de framgångsrika kurser om professionella rollen, på båten Helene, och vetenskaplig publikation, i Finse. Vi försöker också förbättra vår

Internet-sida så att den bättre stöder våra projekt och sprider information till NFKK:s medlemmar.

The NFKK courses in 2008 geographically reached from the sea level to high up in the mountains. This also symbolises clinical chemistry and laboratory medicine as discipline. Our business starts from understanding and measuring molecular mechanisms of disease and goes to population dynamics and use of mass media for guiding population health and venture capital.

The birth of laboratory medicine in the 18th century was a cornerstone for the revolution of Oslerian medicine as it is practiced today. We do not know what will be the next trend but certainly modern laboratories as knowledge creating organisations will keep their important position.



Foto: Ingunn Torsteinsdottir. Landmannalaugar, Island



Troponin I

CKMB

Myoglobin

CRP*

D-dimer*

β hCG*

* in development

Lab quality at your fingertips

The new AQT90 FLEX immunoassay analyzer

- Cardiac, coagulation, infection and pregnancy markers from a single sample
- Superior analytical performance
- Measures on whole-blood and plasma - no sample preparation
- Automated mixing and measurement
- All tests done in parallel - up to 30 tests an hour
- No contact with blood or waste
- Full connectivity

Simpler, faster, better

RADIOMETER 

Denmark

Radiometer Danmark
Åkandevej 21
DK-2700 Brønshøj
Tel: +45 38 27 28 29
Fax: +45 38 27 27 12
www.radiometer.dk

Norway

Bergman Diagnostika AS
P.O. Box 403
N-2001 Lillestrøm
Tel: +47 63 83 57 50
Fax: +47 63 83 57 40
www.bergmandiag.no

Sweden

TRIOLAB AB
Åbäcksgatan 6, Box 2109
SE-431 02 Mölndal
Tel: +46 31 81 72 00
Fax: +46 31 81 72 28
www.triolab.se

Finland

Triolab Oy
Lemminkäisenkatu 20
FI-20520 TURKU
Puh.: +358 201 226 600
Fax: +358 201 226 601
www.triolab.fi

HbA1c – new standardization and new unit

Gunnar Nordin¹ and Jan-Olof Jeppsson²

¹EQUALIS, Uppsala, Sweden. E-mail gunnar.nordin@equalis.se,

²Department of Clinical Chemistry, Malmö, Sweden. E-mail jan-olof.jeppsson@med.lu.se



Background

The HbA1c value reflects the degree of non-enzymatic, irreversible glycation of hemoglobin. In parallel with this process hundreds of other plasma and membrane proteins are glycated. The process of glycation starts with the formation of a labile Schiff's base followed by an Amadori rearrangement to a deoxyfructosyl derivate of the protein in a Maillard reaction. The degree of glycation of hemoglobin is determined by the balance between the life span of erythrocytes (approximately 120 days) and the glucose concentration and the time length of hyperglycemia. At



the start of intensive therapy of diabetes the HbA1c level decreases rapidly during the initial 8 weeks followed by a gradual decrease to a steady-state level after another 8 weeks (1).

The rate of microvascular complications in diabetes (retinopathy, nephropathy and neuropathy) has been shown to be related to the HbA1c value and HbA1c has therefore become the established standard to assess the metabolic control in diabetes and predict long term complications (2,3). An increasing risk also of macrovascular diseases (cardiovascular disease, stroke and peripheral vascular disease) with increasing HbA1c has been shown in the non-diabetic part of the population (4).

The risk for complication in diabetes is exponentially related to HbA1c. To visualize this effect the theoretical amount of individuals with retinopathy at a certain HbA1c concentration have been calculated (Fig. 1). High HbA1c values mean much higher risk than medium values. A reduction of HbA1c from

10% to 9% contributes to the same reduction of complications, as does a reduction from HbA1c 9% to 5%. However there is no threshold under which the complications are absent. The lack of standardization of HbA1c methods has resulted in several regional and national harmonization programs.

A National Diabetes Register (NDR) was established in Sweden 1996 for quality assessment of the diabetes care. HbA1c values, blood pressure, other risk parameters and treatment are now registered for about 50% of the patients with diabetes. Results are presented once a year where the degree of fulfilment of actual treatment goals is compared among different parts of Sweden (5). A similar register exists for diabetic children, The Swedish Childhood Diabetes Registry (6).

National and international clinical diabetes organisations recommend target values for HbA1c below where the risk to develop late complications is minimal. It is therefore important that laboratory assays

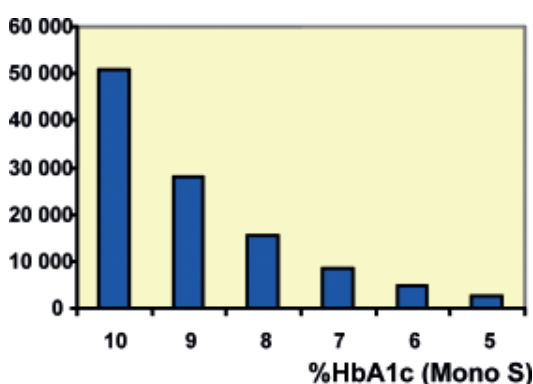


Fig 1. There is an exponential relation between HbA1c and risk for retinopathy. This graph represents theoretical number of retinopathy patients per year in Sweden if all patients (400 000) have a certain HbA1c concentration. Calculated from the DCCT study (Reproduced from reference 23).

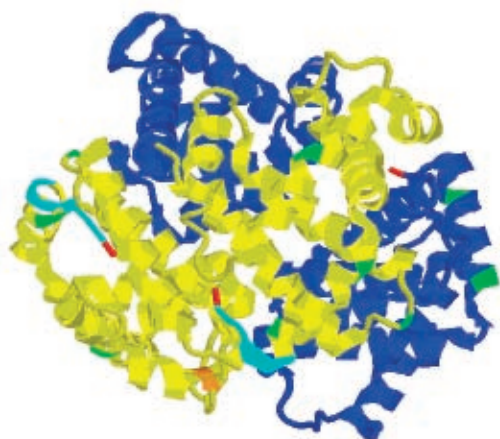


Fig 2. Glycation sites of hemoglobin. Red colour represents the N-terminal amino acids valine of beta and alpha chains. Green colour indicates the amino acids lysine. Some of them are glycated with increased glucose concentration. The cyan coloured hexapeptide of beta chains (glycated and non-glycated) is used for the determination of HbA1c in the IFCC reference system.

produce the same numerical values facilitating the use of the same clinical information all over the world.

The first methods

HbA1c was incidentally discovered as a third peak in chromatography of hemoglobins. The peak was later explained as a result of glycation of hemoglobin and correlated to the glucose concentration (7). Both ion exchange chromatography (e.g. Bio-Rad, Tosoh, Mono S) and affinity chromatography (e.g. Primus) have since then been utilized to separate the peak of glycated hemoglobin from the non glycated hemoglobins and measure the fraction of glycated hemoglobin. Immunologic methods have also been developed, with the poly- or monoclonal antibodies raised against the glycated N-terminal amino acid valine and the following 4-6 amino acids of beta chains (Roche, Bayer).

Due to different analytical specificities of the chromatographic procedures, different standardizations of HbA1c assays have been developed over time. Thus, the HbA1c values we have seen until now, have been traceable either to DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) for which the standardization of HbA1c later has been run by the organization National Glycoprotein Standardization

Program (NGSP)(8), the Japanese Diabetes Society (JDS/JSCC) standardization, or to the Swedish Mono S procedure (9). During the process of further standardization these procedures have been termed Designated Comparison Methods (DCM).

IFCC reference system

Given the great value of HbA1c measurement, the IFCC in 1995 raised a working group for standardization of HbA1c with a mission to develop a reference measurement system for HbA1c. As a first step of standardization it was agreed to exactly define the analyte as those hemoglobin beta chains where the N terminal amino acid valine is glycated. Consequently the measurand, that is the quantity to which the measurement value is assigned, was defined as the fraction between the amount of N-terminal glycated beta chains and the total amount of beta chains. The HbA1c-WG also prepared primary calibrators, pure HbA1c (mono-glycated beta-chain and non-glycated alpha-chain) and pure HbA0 (non-glycated beta-chain and non-glycated alpha-chain) to calibrate the reference methods (10). A reference method was developed as follows: Hemoglobin is cleaved into peptides by the proteolytic enzyme endoproteinase Glu-C and the resulting glycated and non-glycated N-terminal hexapeptides of the beta-chains are separated from the crude mixture of peptides by reverse-phase HPLC. The hexapeptides are quantified by mass spectrometry or capillary electrophoresis at UV detection. The reference method were unanimously accepted by the National Societies of Clinical Chemistry following a ballot 2001 and published as an "Approved IFCC reference method for determination of HbA1c in human blood" (11). The complicated method is not aimed for routine use. A linear relation and strong correlation was obtained between the reference method and all DCM and routine methods. However, when comparing results with the NGSP certified methods the HbA1c values were 20-35% lower (12).

The reference method, calibrated with the primary reference materials, is now used by 14 selected laboratories around the world within the IFCC network to assign HbA1c values to whole blood secondary reference materials. The secondary reference materials are used by all manufactures to calibrate the field methods. The manufacturers calibrators have assign-

(Fortsætter side 10)

(Fortsat fra side 9)

ned values that are traceable to the reference method, and can monitor the bias and imprecision of their key methods by a special service from the IFCC network coordinator (13).

The fraction of the amount of N terminally glycosylated beta chains to the total amount of beta chains is a real *in vivo* variable independent of measurement procedure. To distinguish this variable from "the old HbA1c", it has been agreed to express results in a unit which differs from the traditional '% units'. The unit 'mmol/mol' was recommended by the IFCC/IUPAC Committee on Nomenclature, Properties and Units (C-PNU) (14). However, no agreement was achieved to denote the HbA1c(IFCC) with a new name. It should be noted that the systematic description of the measurand given by NPU is not intended as a name used for everyday speech. The NPU code for the HbA1c (IFCC) is NPU27300.

The fact that three different old HbA1c:s and the new HbA1c(IFCC) all are called 'HbA1c', and that sometimes slightly different names are used as synonyms for the same measurand, might be confusing (15, 16).

The transition towards standardization through the reference method

Already in 2004 the linear relations between measurement values from the three DCM:s and values from the new IFCC reference method were described (12). These linear relations, called Master Equations, are since then monitored biannually in the IFCC network program. The relation between HbA1c(IFCC) and HbA1c(NGSP) has remained unchanged since the start of the comparisons 2001: "HbA1c(NGSP) = $0.092 \times \text{HbA1c(IFCC)} + 2.15$ " (13). The results represent the mean of 9 laboratories in USA and Europe. The relations between IFCC and JSD, and IFCC and Mono S have changed slightly during the follow up period. Since the biannual comparisons 2003, the relation between IFCC and Mono S has been shown to be very stable and described by the EQUALIS-equation: "HbA1c (Mono S) = $0.96 \times \text{HbA1c(IFCC)} + 1.02$ ". The reason for the small difference between the very early relations and the later ones might be that up to 2002 the whole EDTA blood was distributed to the participants in cold pack and from 2003 as frozen whole blood, which improved the quality of the material for HPLC systems.

It should be noted that the Master Equations and the EQUALIS Equation can be used to express a HbA1c(NGSP) number or HbA1c(Mono S) number from an IFCC traceable HbA1c value. The equation are not intended to be used the other way, that is to derive a HbA1c(IFCC) number from a NGSP or Mono S traceable HbA1c value, because the traceability chain is from the IFCC reference method as the method of highest metrological hierarchy.

Corresponding numbers between NGSP, MonoS and IFCC standardization are shown in table 1. A rule of thumb might be that the incremental step in IFCC scale is 11 mmol/mol for each % NGSP-unit.

In May 2007 a consensus meeting was held in Milan, Italy. The clinical organizations American Diabetes Association (ADA), the European Association for the Study of Diabetes (EASD), and the International Diabetes Federation agreed together with IFCC in a consensus statement that "HbA1c results are to be reported world-wide in IFCC units and derived NGSP units, using the IFCC-NGSP master equation" (17).

The world manufacturers of HbA1c devices have therefore agreed to make all results traceable to the IFCC reference measurement procedure. Deadline for traceability to the IFCC reference method is December 31st 2009. For convenience of the end users, and to avoid confusion, the results should be reported both as IFCC figures with unit 'mmol/mol' and, after calculation with the Master Equation, as NGSP figures with unit '%' HbA1c. From January 1st 2011 all new instruments must report both IFCC values and NGSP values in parallel. Furthermore, for the simplification of the interpretation of the HbA1c result, the ADA and EASD have also asked for the estimated mean blood glucose (eAG) to be reported together with the two HbA1c values (18). If, and how, the different figures should be handled by the end users is not yet clear and are discussed with the diabetes professions in different countries world-wide.

A special challenge for Sweden will be the transition from Mono S traceability to IFCC traceability. To make future results traceable to IFCC, Mono S users must calibrate the measurements with calibrators to which FCC values are assigned. To express results in Mono S numbers, the EQUALIS-equation "HbA1c (Mono S) = $0.96 \times \text{HbA1c(IFCC)} + 1.02$ " will be used.

(Fortsætter side 12)

XE-5000

Ward in need of consultation?

Cancer patient after stem cell
transplantation.

Platelets decreased to 8,000/ μ L.

Immediate platelet transfusion or
wait until platelet count recovers?

**Helping to give the crucial clues for
particularly critical clinical conditions:
XE-5000 – the Case Manager!**



SYSMEX SVERIGE

Marios Gata 13, 43437 Kungsbacka, Sweden
Phone +46 (300) 5672 02 · Fax +46 (300) 5672 03
www.sysmex.se

SYSMEX NORGE

Hvamsvingen 24, 2013 Skjetten, Norway
Phone +47 63 84 01 60 · Fax +47 63 84 31 40
www.sysmex.no

SYSMEX DANMARK

Møsvråvej 23, 6051 Almind, Denmark
Phone +45 70 20 45 01 · Fax +45 70 20 45 41
www.sysmex.dk

Sysmex

(Fortsat fra side 10)

The present situation as reflected in inter comparison studies

The overall purpose with the development of a reference measurement procedure is to improve the field methods by making HbA1c values from different procedures and from different time periods more comparable. With the introduction of methods where results are traceable to the IFCC procedure we therefore expect to see an increased agreement between results in external quality assessment (EQA) schemes.

For the Nordic countries we have an excellent opportunity to monitor the effect of the change of standardization from the results of our EQA programs.

We have therefore collected HbA1c data reported in the Labquality and EQUALIS HbA1c schemes for 2007. Both organizations distribute 10 fresh whole EDTA-blood pools a year. EQUALIS distributes 1 sample in 10 surveys, while Labquality distributes 2

samples in 5 surveys. In Sweden all reported HbA1c results are traceable to Mono S standardization (9). For the ease of comparison of the results from the two schemes, all results in EQUALIS scheme have been converted to NGSP levels by the equation $\text{HbA1c(NGSP)} = 0,96 \times \text{HbA1c(Mono S)} + 1,18$ (this equation is derived from the two equations above) prior to all calculations. Results outside mean $\pm 3\text{SD}$ calculated from the raw data for each distribution in the two schemes are excluded as outliers. The target value in the EQUALIS scheme is the mean result from 5 Mono S expert laboratories. The mean target value for the 10 distributions was 6.8% (range 5.0 – 8.4%). The target value for materials distributed by Labquality is the NGSP value assigned by European Reference Laboratory (ERL) in the Netherlands. The mean target value for the 10 distributions was 7.5% (range 5.3 – 10.2%). The deviation from the target value for each reported result is used to calculate the mean and 95% confidence limits for the mean for the major method groups in the 10 distributions (figure 3 and 4).

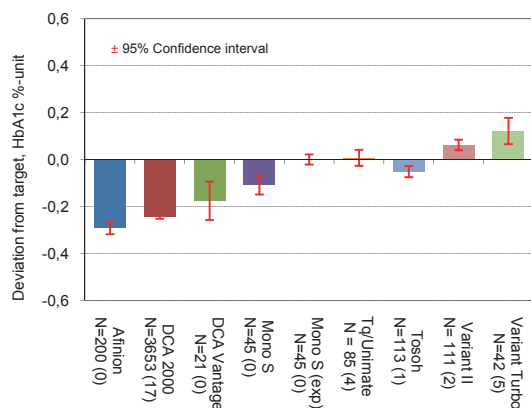


Fig 3. Mean deviation from Mono S target during 2007 for the major method groups in the Swedish EQA scheme for HbA1c. 'Afinion' is Axis Shield Afinion AS100 Analyzer, 'DCA 2000' is Siemens DCA 2000, 'DCA Vantage' is Siemens DCA Vantage, 'Mono S (exp)' is the group of Swedish Mono S HPLC field methods from which the target is calculated, 'Mono S' are the HPLC systems independent from the target forming systems, 'Tq/Unimate' is Roche Tinaquant and Unimate reagents on Roche analytical platforms, 'Tosoh' is Tosoh G5 and G7 HPLC system from Tosoh Bioscience, 'Variant II' is Variant II HPLC from Bio Rad, 'Variant Turbo' is Variant Turbo HPLC from Bio Rad. 'N' denotes total number of results (number of excluded outlier results).

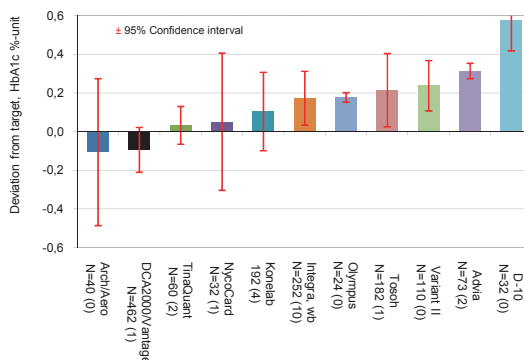


Fig 4. Mean deviation from NGSP target for the major method groups during 2007 in the Labquality EQA scheme for HbA1c. 'Arch/Aero' is Architekt and AeroSet from Abbot, 'DCA2000/Vantage' is DCA2000 and DCA Vantage from Siemens, 'TinaQuant' is TinaQuant reagent on Roche platforms, 'NycoCard' is NycoCard HbA1c, Medinor, 'Konelab' is Konelab HbA1c test, Thermo Electron, 'Integra, wb' is Roche whole blood method on Integra, 'Olympus' is Olympus HbA1c on Olympus platform, 'Tosoh' is Tosoh HPLC, Tosoh Bioscience, 'Variant II' is Variant II HPLC from Bio Rad, Advia is Advia HbA1c, Siemens, 'D-10' is D-10 HPLC, Bio Rad. 'N' denotes total number of results (number of excluded outlier results).

Methodological interferences

Earlier interferences like carbamylated Hb, the labile Schiffs base or the ageing peak (HbA3 or P fraction) are nowadays resolved and integrated in a proper mode. The most common Hb variants worldwide like HbS, HbC, Hb D and HbE are all seen in Scandinavia. HbS and HbC are all resolved in the chromatograms. A recent study investigated the effects of HbE and HbD seen from the US horizon using 23 different HbA1c assays (19). HbD originate from India but can also be found in Sweden. HbE is the most common variant in South East Asia and often combined with beta-thalassemia trait. Due to the recent immigration they are also seen in Scandinavia. HbE are underestimated in several HPLC methods. The combination with beta-thalassemia trait results in increased turnover of erythrocytes resulting in lower HbA1c not in agreement with actual blood glucose. More than 25 Hb variants have been found during HbA1c analysis by HPLC in Scandinavia and are characterized. Approximately one third of them are related to clinical dysfunction of the Hb molecule. Some show increased oxygen affinity like Hb Malmö, Hb

Linköping (Finnish origin), others like Hb Köln, Hb Leiden are related to haemolytic anaemia. Hb Tacoma has been more frequently observed in Sweden with new high resolution HPLC systems. Suspicion about Hb abnormality must be related to clinical signs and confirmed by MS-ESI (20) or DNA analysis. All chromatograms from HPLC equipment thus need careful visual inspection.

Discussion

The quality goal for HbA1c varies between organizations and geographical regions. Given the fact that the risk of complication increases exponentially, it has been estimated that to detect a change in risk of 10% would need a precision in the HbA1c assay with CV below 1% and a negligible bias, which was judged as unrealistic (21). It is also known that clinicians in general bear unrealistic expectations of the quality of HbA1c results (22).

The current quality goal for HbA1c among the Swedish laboratories is a maximal bias of 0.2% (average deviation in EQA surveys over 6 month) and that

(Fortsætter side 14)



Foto: Ingunn Torsteinsdottir. Landmannalaugar, Island

(Fortsat fra side 13)

individual EQA results should deviate less than 0.4% HbA1c units from the assigned target value (fig 5). The target value is assumed to have an uncertainty of approximately 0.1% HbA1c unit.

It is not only for the individual patient we need high quality HbA1c values. When HbA1c results are used as variables in registers, for example the Swedish National Diabetes Register (NDR), any bias in measurement will influence the fraction of patients having desirable HbA1c values. A small negative bias of 0.2% HbA1c will result in a larger fraction of patients having desirable HbA1c values.

The precision within laboratories and between laboratories using the same method has steadily improved in recent years and is now 2 – 3% CV for

the best methods. If also the current bias between the different methods is eliminated, the overall reproducibility for HbA1c measurements will be greatly improved.

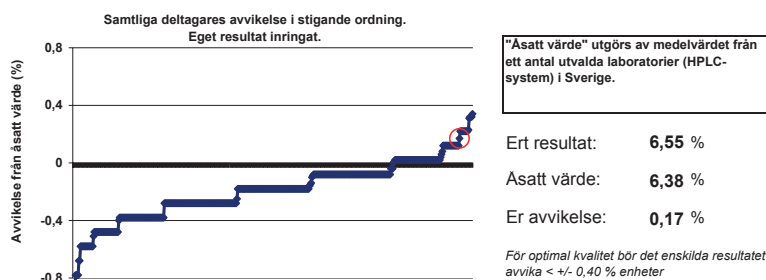
From now on until the end of 2009 there will be an ongoing transition towards IFCC standardization of all HbA1c methods. Some producers, e.g. Roche, have already now IFCC traceable values assigned to their calibrators, and use the Master Equations to express results either in alignment with NGSP or with Mono S. Other producers will follow.

During a period laboratories will have to report IFCC figures together with NGSP figures (or Mono S figures in Sweden). The exact routines for the transition will have to be agreed upon with diabetologists, other health care professionals and the

B-HbA1c (%)

Resultat aktuell omgång:

Aktuell metod: HPLC-Mono S



Resultat tidigare omgångar:

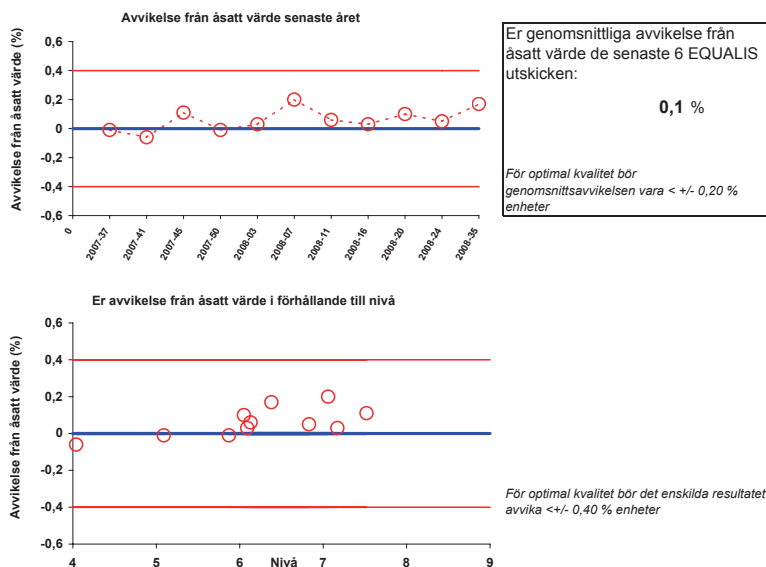


Fig 5. Individual result report from EQUALIS HbA1c survey. The upper graph shows the deviation from target value for all results from the current survey in ranked order. The two lower graphs show the consecutive deviations and the deviation in relation to target since one year for the participant. The Swedish quality goal is a deviation less than 0.4% HbA1c for an individual result, indicated by red lines. The mean deviation (bias) for 6 surveys should be less than 0.2%.

HbA1c(NGSP)	HbA1c(IFCC)	HbA1c(Mono S)
4.0%	20 mmol/mol	2.9%
5.0%	31 mmol/mol	4.0%
6.0%	42 mmol/mol	5.0%
7.0%	53 mmol/mol	6.1%
8.0%	64 mmol/mol	7.1%
9.0%	75 mmol/mol	8.2%
10.0%	86 mmol/mol	9.2%

Table I. Comparable numbers for NGSP, IFCC, and Mono S standardization. The treatment goal according to ADA and Diabetes UK is < 7% or < 53 mmol/mol and according to EASD < 6.5% or < 48 mmol/mol. According to the Swedish Society for Diabetology, the desirable HbA1c level for type I diabetes is 6% HbA1c(Mono S) corresponding to 6.9% HbA1c(NGSP) or 52 mmol/mol, and for type II diabetes 5-6% HbA1c(MonoS) corresponding to 6.0 – 6.9 %HbA1c(NGSP) or 42 – 52 mmol/L.

patient's organizations. It is recommended that the transition will be as synchronized as possible over the world. The ongoing discussion that laboratories also should report an estimated average glucose value based on the HbA1c result will be left for decision by the clinicians.

The discrepant results for some of the methods in the EQUALIS and Labquality HbA1c schemes are probably due to differences in standardization. In Sweden some of the methods are directly calibrated to the Mono S procedure (e.g. Tosoh), while other methods are primarily calibrated to NGSP standards, and the results converted to Mono S level with equations based on historical comparisons (e.g. Bio-Rad Variant and Siemens DCA2000). As the basic traceability chains for those manufacturers now move from NGSP to IFCC standardization, these older conversion equations will no longer be valid.

It will now be interesting to follow the outcome of the standardization in our EQA schemes during 2008 and 2009, and hopefully verify that the overall agreement between the various HbA1c-methods will improve.

Acknowledgement

Scheme manager Jenni Tikka, Labquality, is acknowledged for providing us with data from the Labquality HbA1c scheme.

References

1. Tamara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care* 1995;18:440-7.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-88.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-11.
4. DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular diseases in patients type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
5. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Gudbjörnsdottir, Eliasson B. Glycemic and Risk Factor Control in Type 1 Diabetes. Results from 13,612 patients in a national diabetes register. *Diabetes Care* 2007;30:496-502.
6. Hanberger L, Samuelsson U, Lindblad B, Ludvigsson J. A1c in children and adolescents with diabetes in relation to certain clinical parameters. The Swedish Childhood Diabetes Registry SWEDIABKIDS. *Diabetes Care* 2008;31:927-929.
7. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami, A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976; 295: 417-20.
8. Little RR, Rohlfing C, Wiedemeyer HM, Myers G, Sacks D, Goldstein DE. The National Glycohemoglobin Standardization Program. *Clin Chem* 2001; 47:1985-1992.
9. Arnqvist H, Wallensteen M, Jeppsson JO. Standard spikad för långtidsmått på blodsocker. *Läkartidningen* 1997;50:4789-90.

(Fortsätter side 16)

(Fortsat fra side 15)

10. Finke A, Kobold U, Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K. Preparation of a candidate primary reference material for the international standardisation of HbA1c determinations. Clin Chem Lab Med 1998; 36: 299-308.
11. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino et al. Approved IFCC reference method for the determination of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med 2002; 40: 78-89.
12. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I et al. The IFCC Reference System for the measurement of HbA1c in human blood and the national standardization schemes of the USA, Japan and Sweden - a method comparison study. Clin Chem 2004;50:166-74.
13. Weykamp C, John GW, Mosca A, Hoshino T, Little RR, Jeppsson JO, Goodall I et al. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: A 6-year progress report. Clin Chem 2008; 54(2):240-248.
14. Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for "HbA1c". Clin Chem Lab Med 2007;45:1081-82.
15. Szecsi PB. Biokemiske analysenavne. Ugeskr Laeger 2008; 170(25):2259.
16. McLaughlin PM, and Bakker AJ. What's in a name? Standardization of HbA1c. Clin Chem Lab Med 2008;46:878-9.
17. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement, Diabetes Care 2007;30:2399-2400.
18. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the HbA1c Assay into Estimated Average Glucose Values. Diabetes Care 2008;31:1-6.
19. Little RR, Rohlfing CL, Hanson S, Connolly S, Higgins T, Weykamp CW et al. Effects of hemoglobin (Hb) E and HbD traits on measurements of glycated Hb (HbA1c) by 23 methods. Clin Chem 2008; 54:1277-82.
20. Rai DK, Griffiths WJ, Landin B, Wild BJ, Alvelius G, Green BN. Accurate mass measurement by electrospray ionization quadrupole mass spectrometry: detection of variants differing by <6Da from normal in human hemoglobin heterozygotes. Anal Chem 2003;75:1978-82.
21. Jorgensen LGM, Brandslund I, Stahl M, Hyltoft Petersen P, Iversen S, Klitgaard N. Upper reference limit, analytical quality specifications and clinical use of HbA1c. Scand J Clin Lab Invest 2002;62:609-622.
22. Skeie S, Perich C, Ricos C, Araczk A, Horvath AR, Oosterhuis WP et al. Post-analytical external quality assurance of blood glucose and HbA1c. An international survey. Clinical Chemistry 2005; 51: 1145-1153.
23. Jeppsson JO, Nordin G, Österbrand (Lind) M. HbA1c i fokus. DiabetologNytt 2007;4-5: 152-157.



Foto: Henrik Alfthan. Spitsbergen Hotel, Longyearbyen.

ÖPPNA ÖGONEN FÖR EN NY VÄRLD AV MÖJLIGHETER



SafirLIS Deltrix

MÖJLIGHETERNAS LABSYSTEM

Ett ÄKTA multidisciplinärt labdatasystem!

Vill Ni veta mer, gå in på vår hemsida:

www.profdoc.se

profdoc®

Profdoc Lab AB
Borganäs v. 34
784 33 Borlänge
Telefon: +46 243 21 76 00
Fax: +46 243 21 76 01

Profdoc Norge AS
Postboks 163
1325 Lysaker
Telefon: +47 21 93 63 00
Faks: +47 21 93 63 01

Profdoc Danmark A/S
Hejrevej 43
2400 København NV
Telefon: +45 7080 8216
Faks: +45 3819 1255

Aktuell avhandling:

Bristande patientsäkerhet i den preanalytiska fasen en framtidsfråga!

Olof Wallin

Institutionen för medicinsk biovetenskap, klinisk kemi

Umeå Universitet

E-post: olof.wallin@medbio.umu.se



Denna artikel är ett sammandrag av avhandlingen:

"Preanalytical errors in hospitals – implications for quality improvement of blood sample collection".

Avhandlingen med detaljerade resultat kan fritt laddas ner från: <http://www.diva-portal.org/umu/abstract.xsql?dbid=1672>

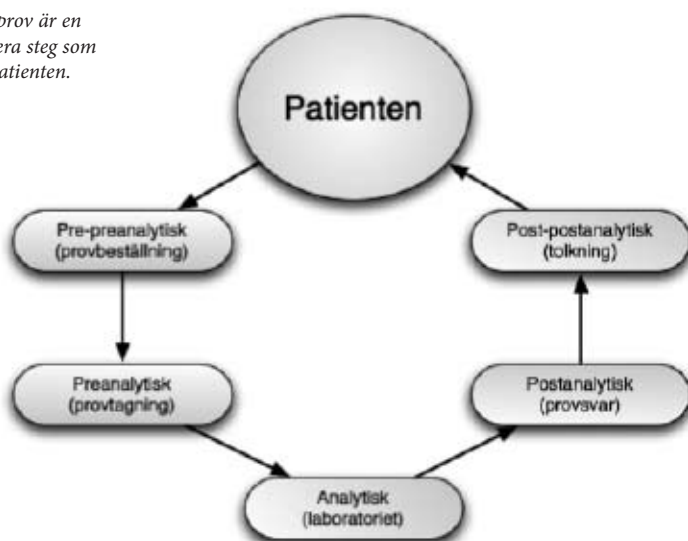
De flesta felen är preanalytiska

Analys av blodprov är en lång process som börjar och slutar med patienten. Denna process brukar

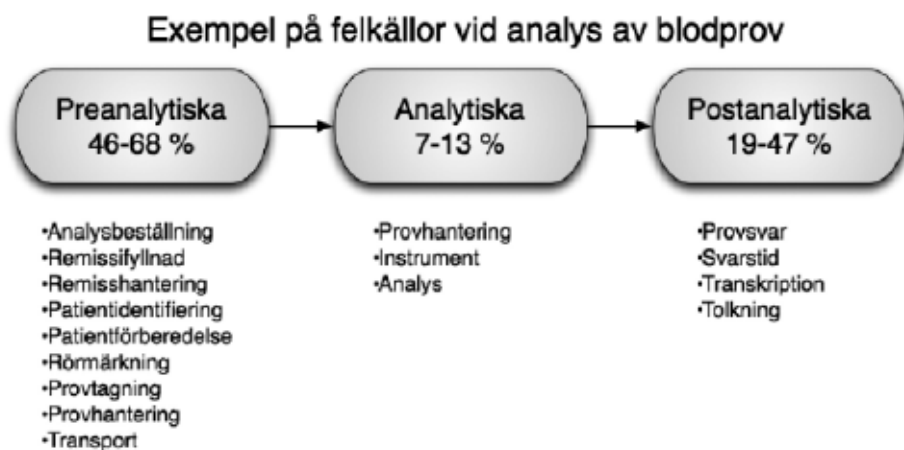
delas upp i ett flertal steg från analysbeställning till tolkning av analys svar (Figur 1). Ett flertal studier tyder på att 0.1-0.5% av alla provsvar är felaktiga [1, 2], även om ingen studie finns publicerad från de nordiska länderna. Den verkliga felfrekvensen är okänd, men troligen högre av ett flertal orsaker. Många fel upptäcks av laboratoriernas kontrollsystem innan provsvaret levereras. Felaktiga provsvar inom referensintervallet är svårare att upptäcka än sådana som avviker mycket från det normala. Noggranna metoder för att hitta fel, exempelvis registreringar på laboratoriet, hittar fler fel jämfört med mindre noggranna metoder, exempelvis avvikelserapporter. Hur ett fel definieras har också betydelse: en bredare

Analys av blodprov

Figur 1. Analys av blodprov är en komplex process med flera steg som börjar och slutar med patienten.



Figur 2. Fördelning och exempel på felkällor vid analys av blodprov, modifierad från Kalra 2004 [2].



definition ger en högre felfrekvens jämfört med en smalare definition.

Även om den totala felfrekvensen vid analys av blodprov varierar kraftigt mellan olika studier, så är de flesta ense om att majoriteten (46–68%) av felen uppstår i den preanalytiska fasen [1, 2], alltså redan innan provet har anlänt till laboratoriet (Figur 2). Preanalytiska fel uppkommer ofta vid manuell hantering som inte enkelt går att ersätta med tekniska lösningar. Exempel med klinisk betydelse är misstag vid patientidentifiering [3, 4], provrörsmärkning [4, 5] och remisshantering [1, 3, 6]. Misstag vid praktisk provtagning och provhantering är vanliga [3] och kan vara den största osäkerhetskomponenten för vissa analyser [7]. Välkända exempel med klinisk betydelse är stas [8, 9] och patientvila [10–12]. Transport av blodprov, exempelvis med rörpost [13, 14] eller bil [7], kan också påverka provsvaret.

Studier indikerar att ungefär 25% av de laboratoriemedicinska fel som upptäcks får konsekvenser för patienten [1], även om inga studier publicerats från de nordiska länderna. Exempel på konsekvenser är en försenad eller felaktig diagnos, förnyad provtagning eller onödiga radiologiska undersökningar, men också felaktig medicinering och felaktiga blodtransfusioner, och i värsta fall allvarlig skada eller död. Detta innebär att laboratoriemedicinska fel inte bara påverkar den enskilda patientens vård och säkerhet, utan även sjukvårdssystemet i stort genom merarbete och ökade kostnader.

Tidigare arbete i den preanalytiska fasen

Kliniska laboratorier har under lång tid arbetat med att förbättra kvaliteten i sitt dagliga arbete. Exempel är ackreditering, kompetenscertifikat för provtagande personal, automatisering, samt externa och interna kontroller. Ett flertal studier visar att provtagning utförd av laboratoriepersonal ger upphov till färre fel, jämfört med provtagning utförd av annan personal, exempelvis av avdelningspersonal [3, 15, 16], vilket indikerar att arbetet varit lyckosamt.

Många laboratorier använder numera internetbaserade provtagningsanvisningar för att standardisera provtagning och provhantering. Referensintervall och beslutsgränser, som används för bedömning av provsvar, förutsätter att provet är taget på samma sätt som de prov som används för att utforma dessa. Felaktig preanalytisk information ökar därför risken för postanalytiska fel (felaktig tolkning av provsvar).

Avvikelse rapportering används vanligen inom hälso- och sjukvård för att upptäcka undvikbara risker och därefter införa åtgärder som minskar risken för fel. Ett flertal studier visar dock att självrapportering underskattar det verkliga antalet fel och misstag [17, 18]. Det är därför viktigt att undersöka om vårdpersonal rapporterar fel, för att kunna bedöma användbarheten av de avvikelserapporteringssystem som används.

Trots relativt stor kunskap om att majoriteten av felen är preanalytiska och ofta uppkommer vid provtagning som inte utförs av laboratoriepersonal, har inga studier undersökt praktiskt utförande av den

(Fortsätter side 20)

(Fortsat fra side 19)

preanalytiska fasen på vårdavdelningar. Det är därför svårt att veta hur ett förbättringsarbete bäst kan inrikas och utvärderas, så att de åtgärder som införs verkligen leder till en förbättring. Detta är viktigt, eftersom tillgängliga resurser bör användas på det sätt som mest effektivt minskar det totala antalet laboratoriemedicinska fel. Av dessa anledningar inleddes ett arbete vid Umeå universitet, som mynnade ut i ny avhandling om preanalytiska fel.

Avhandlingsarbete om preanalytiska fel

Enkätundersökning om venprovtagning

I avhandlingsarbetet genomfördes en stor enkätundersökning på samtliga vårdavdelningar vid två sjukhus och på två kliniska sjukhuslaboratorier. Syftet var att undersöka det praktiska utförandet av provtagning och provhantering. Enkäten utvecklades i en multidisciplinär projektgrupp och innehöll frågor om venös provtagning för klinisk kemisk rutindiagnostik. Huvudstudien föregicks av en studie på en enskild vårdavdelning [19].

Resultaten av enkätundersökningen [19, 20] visade att vissa moment i provtagning och provhantering på vårdavdelningarna utfördes på ett sätt som ökar risken för fel, vilket kan påverka patientsäkerheten och ge ökade kostnader för sjukvården. Detta gällde för patientidentifiering, provrörmärkning, remisshantering och informationssökning, samt praktisk provtagning och provhantering. Den allvarligaste risken var felaktig patientidentifiering och felaktig rörmärkning. Det var även ovanligt att inträffade fel rapporterades på vårdavdelningarna, vilket tyder på att avvikelserapportering underrapporterar antalet preanalytiska fel.

Provtagningspersonalen på laboratorierna rapporterade ett bättre utförande jämfört med personalen på vårdavdelningarna för de flesta av de undersökta momenten, vilket delvis kan förklaras av att laboratorierna länge har arbetat med att förbättra sitt dagliga arbete. Det verkar alltså som att kvalitetsarbetet gett önskat resultat, även om vissa moment ytterligare kan utvecklas. Dessutom visar laboratoriepersonalens bättre rapporterade utförande att praktisk provtagning och provhantering bör kunna förbättras även utanför laboratorierna.

(Fortsätter side 24)

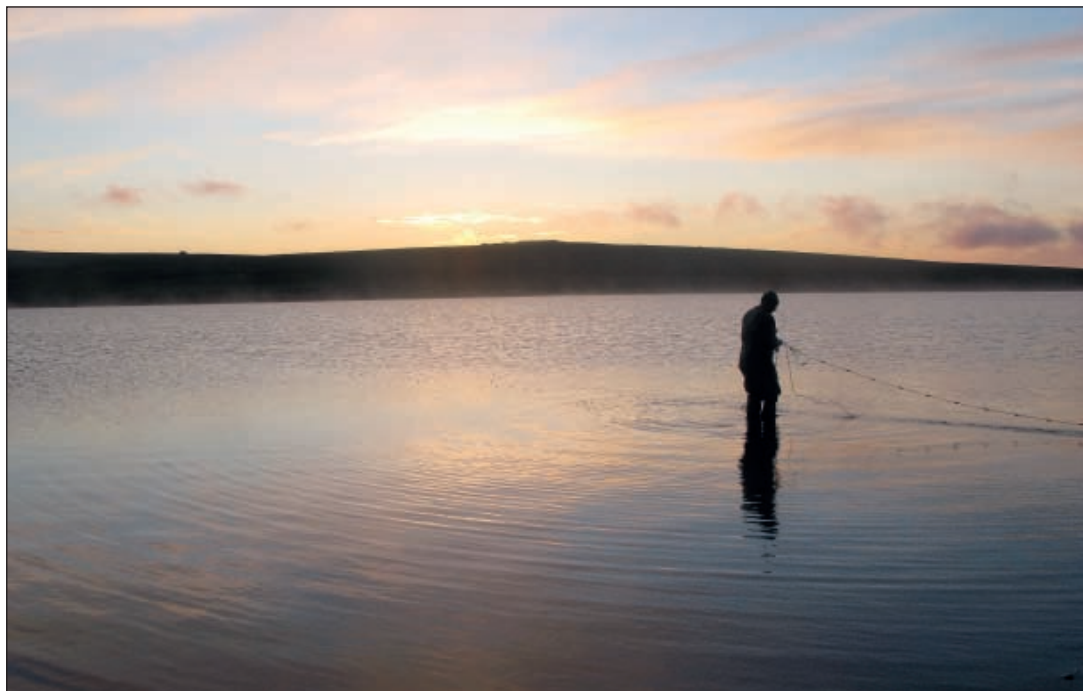


Foto: Ingunn Torsteinsdottir. Landmannalaugar, Island



EliA™ on ImmunoCAP™ 250

*Automation and quality both in allergy
and autoimmunity testing*

State of the arts analytes

EliA™ CCP and EliA™ Celikey

Phadia

Phadia AB
Marknadsbolag Sverige
Box 6460
SE-751 37 Uppsala

Phadia AS
Nydalsveien 33
Postboks 4814, Nydalen
NO-0422 Oslo

Phadia OY
Rajatorpantie 41 C
FIN-01640 Vantaa

Phadia Aps
Gydevang 33
DK-3450 Allerød

cobas[®]

Life needs answers



The cobas[®] way

Reagent preparation: One unique way to handle more



Diagnostics

than 170 applications

cobas[®]
Life needs answers

(Fortsat fra side 20)

Resultaten visade att en mycket liten del av personalen hade fått vidareutbildning i provtagning. Samtidigt ville en stor andel få sådan utbildning och även ta ett ökat ansvar för att förbättra provtagningen. Provtagningspersonalen, som nästintill uteslutande var kvinnor, ansåg att provtagning inte var en prioriterad uppgift på avdelningarna.

Det förefaller som att de felaktigheter som rapporteras i avhandlingen inte i första hand beror på den enskilda provtagaren eller dennes grundutbildning. Resultaten verkar snarare ha kopplingar till sjukvårdsorganisationens inställning till kvalitet i allmänhet och provtagningens betydelse i synnerhet. Provtagningspersonalen vill göra rätt men får inte nödvändigt stöd från sjukvårdens organisation. Detta är anmärkningsvärt, eftersom ett stort antal blodprover analyseras varje år och provresultaten har stor betydelse för patientens vård. Resultaten visar därför att det är viktigt med ett systemperspektiv vid ett framtida förbättringsarbete.

Preanalytisk påverkan av transport med rörpost

Preanalytisk påverkan av rörpost undersöktes en experimentell delstudie [21]. Parade venprover (två

citrat och två EDTA) togs från friska försökspersoner före och efter en veckas behandling med 75 mg acetylsalicylsyra. Ett prov transporterades med rörpost och ett prov stannade kvar på laboratoriet.

Resultaten visade att rörposttransport inte kliniskt påverkar vanliga hematologiska och koagulationsparametrar. Inte heller trombocytfunktionsanalys med PFA-100® påverkades, tvärtemot vad som antytts i en tidigare studie [22]. Däremot koagulerade blodet snabbare vid analys av helblodskoagulation med tromboelastografisk teknik (TEG-5000®). För sådana specialanalyser bör provet transporteras manuellt, för att undvika feltolkning av provresultaten.

Möjligheter till förbättrad patientsäkerhet

Resultaten från avhandlingen väcker frågan om hur patientsäkerheten i den preanalytiska fasen kan förbättras. Samarbete mellan vårdavdelningar och laboratorier, exempelvis med återkoppling av registrerade fel, kan minska preanalytiska fel [5, 23]. Resultaten i avhandlingen talar för att laboratoriepersonalen utför en bättre provtagning. De bör därför ses som en värdefull resurs i ett förbättringsarbete, även om vissa moment bör kunna utvecklas även på laboratorierna. Ett samarbete ökar troligen medvetenheten hos alla



Foto: Ingunn Torsteinsdottir. Landmannalaugar, Island

inblandade aktörer för den komplexa process som ligger bakom ett provsvar och tillvaratar också den erfarenhet om kvalitetsarbete som sedan lång tid finns inom de flesta laboratorieverksamheter.

Väl utarbetade kvalitetsindikatorer är nödvändiga för att samla grunddata och därefter kunna visa på en förbättring. Exempel på sådana indikatorer kan vara svarstid, förnyad provtagning, felmärkning och hemolys. Förslag på lämpliga variabler finns tidigare publicerade [23-25]. Statistisk processtyrning är ett användbart verktyg inom sjukvården [26] och kan vara ett lämpligt sätt att presentera och utvärdera kvalitetsindikatorerna på, exempelvis för återkoppling till personal på gruppnivå.

Ett önskvärt utförande för många av de felaktigheter som rapporteras, exempelvis stas och vila, har varit kända under lång tid. Resultaten från avhandlingen visade ingen tydlig koppling mellan vidareutbildning eller dokumenterade rutiner och bättre rapporterad provtagning. Det är därför viktigt att personal med kunskap om förändringsarbete medverkar i åtgärder för ökad patientsäkerhet i den preanalytiska fasen. Arbetet sker lämpligen lokalt enligt tidigare beskrivna principer [27, 28], med utvärdering i mindre skala innan en storskalig implementering.

Pappersbaserade remisser bör ersättas med datoriserad remisshantering för att eliminera de uppenbara risker som en manuell hantering av remisser innebär. Detta bör dock ske under noggrann övervakning, eftersom oväntade fel kan tillkomma [29]. Eftersom preanalytisk information kan skilja sig något åt mellan olika informationskällor bör dessa anpassas där det är möjligt. Befintliga avvikelserapporteringsystem bör övervakas, så att de verkligen leder till förbättrad patientsäkerhet. I annat fall bör alternativa angreppssätt övervägas.

En tydlig prioritering på ledningsnivå har betydelse för positiva utfall inom kvalitet och patientsäkerhet [30]. Ledningen för sjukvården bör därför markera att god kvalitet alltid ska prioriteras i det dagliga arbetet och att blodprovstagning är en betydelsefull uppgift, exempelvis genom att tillföra tillräckliga resurser för ett förbättringsarbete. Ett vetenskapligt angreppssätt i ett förbättringsarbete kan säkerligen underlätta för att fånga ledningens intresse.

Framtida forskning

Resultaten från avhandlingen visar på behovet av framtida forskning. I första hand gäller det kartläggning

och publicering av grunddata för hela processen från beställning av analys till tolkning av provsvar (Figur 1). I detta arbete kan kvalitetsindikatorer och enkäter användas. Nästa steg är att utforma och utvärdera interventioner som förbättrar denna process, i första hand för patienten, men även för övriga involverade aktörer. Kvalitativa studier kan då vara värdefulla för att ge ökad förståelse för personalens och patientens situation. Med ett systematiskt angreppssätt ökar möjligheten att sprida positiva och negativa erfarenheter från förbättringsarbetet [27]. Patientnära analyser är ett annat viktigt område som troligen kommer att få ökad betydelse de närmsta åren.

Sammantaget rekommenderas alla enheter att undersöka den egna provtagningen och provhanteringen som en del i ett processororienterat förbättringsarbete, framför allt avseende manuella moment som inte enkelt kan ersättas med tekniska lösningar.

Referenser

1. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clin Chem* 2007;53:1338-42.
2. Kalra J. Medical errors: impact on clinical laboratories and other critical areas. *Clin Biochem* 2004;37:1052-62.
3. Wiwanitkit V. Types and frequency of preanalytical mistakes in the first Thai ISO 9002:1994 certified clinical laboratory, a 6 - month monitoring. *BMC Clin Pathol* 2001;1:5.
4. Valenstein PN, Raab SS, Walsh MK. Identification errors involving clinical laboratories: a College of American Pathologists Q-Probes study of patient and specimen identification errors at 120 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1106-13.
5. Quillen K, Murphy K. Quality improvement to decrease specimen mislabeling in transfusion medicine. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1196-8.
6. Murphy ME, Stearn BE, Dzik WH. Current performance of patient sample collection in the UK. *Transfus Med* 2004;14:113-21.
7. Kouri T, Siloaho M, Pohjavaara S, *et al.* Pre-analytical factors and measurement uncertainty. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:463-75.
8. Tolonen H, Ferrario M, Kuulasmaa K. Standardi-

(Fortsätter side 26)

- zation of total cholesterol measurement in population surveys--pre-analytic sources of variation and their effect on the prevalence of hypercholesterolaemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:257-67.
9. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, *et al.* Influence of short-term venous stasis on clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:869-75.
 10. Kjeldsen SE, Eide I, Leren P, *et al.* Effects of posture on serum cholesterol fractions, cholesterol ratio and triglycerides. *Scand J Clin Lab Invest* 1983;43:119-21.
 11. Rasmussen K, Moller J, Lyngbak M. Within-person variation of plasma homocysteine and effects of posture and tourniquet application. *Clin Chem* 1999;45:1850-5.
 12. Thirup P, Ekelund S. Day-to-day, postprandial, and orthostatic variation of total plasma homocysteine. *Clin Chem* 1999;45:1280-3.
 13. Sodi R, Darn SM, Stott A. Pneumatic tube system induced haemolysis: assessing sample type susceptibility to haemolysis. *Ann Clin Biochem* 2004;41:237-40.
 14. Collinson PO, John CM, Gaze DC, *et al.* Changes in blood gas samples produced by a pneumatic tube system. *J Clin Pathol* 2002;55:105-7.
 15. Lippi G, Bassi A, Brocco G, *et al.* Preanalytic error tracking in a laboratory medicine department: results of a 1-year experience. *Clin Chem* 2006;52:1442-3.
 16. Jones BA, Calam RR, Howanitz PJ. Chemistry specimen acceptability: a College of American Pathologists Q-Probes study of 453 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:19-26.
 17. Whitsett CE, Robichaux MG. Assessment of blood administration procedures: problems identified by direct observation and administrative incident reporting. *Transfusion* 2001;41:581-6.
 18. Evans SM, Berry JG, Smith BJ, *et al.* Attitudes and barriers to incident reporting: a collaborative hospital study. *Qual Saf Health Care* 2006;15:39-43.
 19. Wallin O, Söderberg J, Van Guelpen B, *et al.* Patient-centred care--preanalytical factors demand attention: a questionnaire study of venous blood sampling and specimen handling. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:836-47.
 20. Wallin O, Söderberg J, Van Guelpen B, *et al.* Preanalytical venous blood sampling practices demand improvement - a survey of test-request management, test-tube labelling and information search procedures. *Clin Chim Acta* 2008;391:91-7.
 21. Wallin O, Söderberg J, Grankvist K, *et al.* Preanalytical effects of pneumatic tube transport on routine haematology, coagulation parameters, platelet function and global coagulation. *Clin Chem Lab Med* 2008. In press.
 22. Dyszkiewicz-Korpanty A, Quinton R, Yassine J, *et al.* The effect of a pneumatic tube transport system on PFA-100 trade mark closure time and whole blood platelet aggregation. *J Thromb Haemost* 2004;2:354-6.
 23. Opartkiattikul N, Wongtiraporn W, Tientadukul P, *et al.* Application of indicators for quality improvement in the coagulation laboratory. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002;33 Suppl 2:131-5.
 24. Kirchner MJ, Funes VA, Adzet CB, *et al.* Quality indicators and specifications for key processes in clinical laboratories: a preliminary experience. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:672-7.
 25. Howanitz PJ. Errors in laboratory medicine: practical lessons to improve patient safety. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1252-61.
 26. Thor J, Lundberg J, Ask J, *et al.* Application of statistical process control in healthcare improvement: systematic review. *Qual Saf Health Care* 2007;16:387-99.
 27. Brommels M. Implementering är den kliniska forskningens största utmaning. Dags för det tredje steget? *Läkartidningen* 2006;103:2223-6.
 28. Thor J. Förbättringskunskap bör tillämpas i förändringsarbetet inom vården. *Läkartidningen* 2002;99:3312-4.
 29. Georgiou A, Williamson M, Westbrook JJ, *et al.* The impact of computerised physician order entry systems on pathology services: a systematic review. *Int J Med Inform* 2007;76:514-29.
 30. Keroack MA, Youngberg BJ, Ceresse JL, *et al.* Organizational factors associated with high performance in quality and safety in academic medical centers. *Acad Med* 2007;82:1178-86.

Your job is about to get easier



We know it's irritatingly visionary, but it is time to set new standards for consolidation - and that's exactly what we think we have done.

For more information contact:

Danmark: Bregnerødvej 133, 3460 Birkerød, tlf.: +45 4594 8219
Norge: Nesbruveien 75, N-1396 Billingstad, tlf.: +47 66 98 1030
Sverige: Staffans Väg 2, S-191 84 Sollentuna, tlf.: +46 (0)8-626 22 00

Ortho Clinical Diagnostics
a *Johnson & Johnson* company

F-calprotectin – en lovande markör för inflammatorisk tarmsjukdom

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi, Uppsala

E-post: anders.larsson@akademiska.se

Faeces-calprotectin är en analys som vi under de senaste två åren sett en snabb ökning av i Uppsala-regionen. Det känns egentligen ganska naturligt med tanke på hur pass vanlig frågeställning om inflammatorisk tarmsjukdom (inflammatory bowel disease, IBD) är i kliniken. Utredningen var tidigare främst gastro- och kolonoskopi vilket är en förhållandevis dyr undersökning och inte helt behaglig för patienten. Det är naturligt att om det finns laboratorieanalyser som är billigare och enklare för patienten än kolonoskopi så kommer de snabbt att öka i användning. Med tanke på att det är väntetider för gastroskopi så innebär inte en veckas svarstid några större problem.

Nomenklatur

Det svåraste med calprotectin är sannolikt vad man skall kalla analysen för. Calprotectin är den engelska stavningen som vi behållit i Uppsala, men man skulle också kunna tänka sig försvenskningar som kalprotektin. När calprotectin först beskrevs av Fagerholt och medarbetare runt 1980 så kallade de proteinet för L1 eller leukocyt derivat L1 protein. Det har också



Foto: Henrik Alfthan, Svalbard

benämnts Cystic Fibrosis protein, Calgranulin A/B myeloid-related protein (MRP) 8/14 och S100A8/S100A9. Det verkar dock som om namnet calprotectin är på väg att ta över. Namnet calprotectin förslogs då man visade att proteinet är antimikrobiellt och därigenom hade protektiva effekter.

Biokemi och patobiologi

Calprotectin finns i neutrofiler, monocyter och makrofager men även i en del skivepitelceller. Calprotectin finns framförallt i stora mängder i cytoplasman hos neutrofiler. Proteinets tillhör den calcium-bindande S100 protein familjen och består huvudsakligen av en dimer av S100 A8 och A9 med en molekylvikt på 36 kDa. Calprotectin genen är lokaliserad till kromosom 1, q12-q21. Calprotectin har påvisats i faeces, plasma, urin, cerebrospinalvätska och synovialvätska. Calprotectin kan både utsöndras av stimulerade neutrofiler och frisättas i samband med att neutrofilen dör.

I plasma har calprotectin en halveringstid på ca 5 timmar och kan stiga ca 100 gånger som svar på bakteriella infektioner som ger upphov till neutrofilaktivering. Ökade nivåer av calprotectin ses inte bara vid infektioner utan vid alla typer av inflammation som ger upphov till neutrofilaktivering och även vid maligniteter.

Metoder

Roseth et al beskrev den första ELISA metoden för faeces-calprotectin 1992. Faeces-calprotectin nivåerna var ca 6 gånger av plasmakoncentrationerna hos friska individer och man rapporterade även att spot prover kunde användas som mått på dygnsmängden calprotectin i faeces samt att proverna var stabila upp till 7 dagar i rumstemperatur.

Hos vuxna erhålles ökade faeces nivåer av calpro-

tectin hos patienter med IBD, ventrikelcancer, koloncancer och kolonpolyper. Det finns ingen korrelation mellan tumörens histopatologi, lokalisation eller stadium vilket gör faeces-calprotectin mindre intressant som tumörmarkör. Sedan den ursprungliga metoden beskrevs så har framförallt extraktionsmetoderna förbättrats vilket givet en bättre diskriminering mellan patienter och kontroller. Det finns för närvarande minst två kommersiella tester för faeces-calprotectin. Båda är baserade på mikrotiterplatt formatet, men det pågår en snabb utveckling inom området och sannolikt kommer det att komma metoder avsedda för random access instrument inom något år.

Forskning och utveckling

Intrycket är att den kliniska användningen har först anammats inom barn gastroenterologin vilket kanske inte är så konstigt med tanke på att inflammatorisk tarmsjukdom är en vanlig differentialdiagnos hos barn och att det är komplicerat att göra kolonoskopier på barn. Under 2007 disputerade Ulrika Lorentzon Fagerberg, Karolinska Institutet, Stockholm på en avhandling med namnet Fecal calprotectin in children with special reference to inflammatory bowel disease.

Indikationer och tolkning

Faeces calprotectin kan framförallt användas för att utesluta inflammatorisk tarmsjukdom och för att följa behandlingen av IBD. Det gör att man kraftigt kan minska antalet kolonoskopier. Analysen kan ej användas för att skilja mellan olika typer av IBD (Crohn's sjukdom och ulcerös kolit) eller för att skilja mellan IBD och cancer.

Den beslutsgräns som rekommenderats för vuxna < 50 µg/g faeces verkar också vara en bra beslutsgräns för barn (2). Faeces calprotectin hade en sensitivitet på 95% och specificitet på 93%. Framförallt är metoden överlägsen de traditionella inflammationsmarkörerna för IBD (albumin, CRP, Orosomukoid och sänka) för att utesluta inflammatorisk tarmsjukdom (2). I arbete 3 visade Fagerberg et al (3) att faeces-calprotectin var signifikant korrelerat med inflammationens utbredning och den mikroskopiska och makroskopiska inflammatoriska aktiviteten. I ROC analys var faeces-calprotectin överlägset de traditionella inflammatoriska markörerna (4). Normalisering av faeces-calprotectin nivåerna var kopplat till mikroskopiskt normal tarmmukosa. Detta

fynd talar för att markören kan användas för att följa behandlingsresultaten.

Behövs också i primärvården

Även om barn gastroenterologerna var de första som anammade faeces-calprotectin så ser vi nu en snabb ökning av beställningar från andra kliniker och då inte minst primärvården. Primärvården möter ett mycket stort antal patienter som har oklara tarmsymptom som skulle kunna vara tecken på kolon irritabel eller IBD (buksmärta, uppblåsthet, diarré, illamående m.m.) och de behöver en metod för att välja ut vilka patienter som bör genomgå kolonoskopi. Här är faeces-calprotectin ett värdefullt tillskott i den diagnostiska arsenalen. Det är dock viktigt att komma ihåg att testet i första hand är avsett för diagnostik av IBD och inte cancer. Ett negativt faeces-calprotectin utesluter inte malignitet.

Vi räknar med att faeces-calprotectin kommer att fortsätta att öka under de närmaste åren.

Referenser

För de som är intresserade av ämnet rekommenderas Ulrika Lorentzon Fagerbergs avhandling (<http://diss.kib.ki.se/2007/978-91-7357-013-8/thesis.pdf>) och de fyra delarbeten som ingår i avhandlingen:

1. Fagerberg UL, Löf L, Merzoug RD, Hansson L-O, Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2003;37:468-72.
2. Fagerberg UL, Löf L, Merzoug RD, Hansson L-O, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005;40:450-5.
3. Fagerberg UL, Löf L, Merzoug RD, Hansson L-O, Finkel Y. Fecal calprotectin – A quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:414-20.
4. Fagerberg UL, Löf L, Merzoug RD, Hansson L-O, Finkel Y. Serum Amyloid A, high sensitivity C-reactive protein and calprotectin as markers of inflammation in pediatric inflammatory bowel disease. Submitted.

Hur kan man leva utan albumin?

– det märkvärdiga tillståndet analbuminemi

Per Hansson¹ och Andrew Lyon²

¹Docent, medicinskt ansvarig överläkare klinisk kemi, Enhet för laboratoriemedicin och vårdhygien, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås, Sverige. E-post: per.y.p.hansson@vgregion.se

²PhD; verksamhetschef Calgary Lab Services, Calgary, Kanada



Sammanfattning

Analbuminemi är ett extremt ovanligt tillstånd, där albumin helt saknas i blodplasma. Det mest påfallande med tillståndet är hur friska de "drabbade" är. Hyperkolesterolemi är ett regelmässigt fynd men är inte säkert kopplad till ökad ateroskleros.

Vissa analbuminemiker utvecklar en selektiv underkroppsfetma, ett tillstånd vars patogenes är höljdd i dunkel.

Fallbeskrivning Sverige

En man född 1975 uppsöker 1998 primärvården för besvärande acne, och man planerar att sätta in behandling med vitamin A-derivatet Roaccutan®. I samband med screening inför behandlingen upptäcks en betydande hyperkolesterolemi om 10 mmol/l. Som ett led i utredningen av denna tas en serumproteinelfores; denna visar en komplett analbuminemi med S-Albumin < 0,01 g/l (bild 1). Mannen är subjektivt frisk, och har aldrig märkt av svullna ben eller ökad uttrötthet. Han tar inga mediciner av något slag. Efter diskussioner beslutas det att inte inleda någon behandling.

Vår unge man är nu 33 år gammal, gift och småbarnsfar och arbetar som IT-systemutvecklare. Han känner sig helt frisk, och tar fortfarande inga mediciner alls. Han är etnisk svensk; eftersom fadern är adoptivbarn kan ett eventuellt ingifte mellan föräldrarna inte påvisas. Han har en slank kroppsbyggnad och inga tecken till underkroppsfetma (se nedan). Ett par minimala xantelasmer kan ses på ögonlocken.

Fallbeskrivning Kanada

Det är lunch i kafeterian på sjukhuset i Saskatoon. En ST-läkare i pediatrik dyker på författaren AL och

frågar varför laboratoriets albuminvärden varierar så mycket. På motfrågan vad ST-läkaren menar med detta svarar han, att på samma nyfödda barn har man fått tre olika albuminsvar: 3 g/l, < 10 g/l och 17 g/l. AL frågar om barnet är jättedåligt med så patologiska värden, men får svaret att det kliniskt är helt normalt. Nu har nyfikenheten väckts, och en proteinelfores görs. Denna visar total analbuminemi och S-Albumin bestäms immunokemiskt till < 0,01 g/l. När patienten diskuteras på klinikronden, säger en av de äldre överläkarna: – jag trodde att det var analbuminemi, jag såg en annan patient med detta för några år sedan. Detta kan bekräftas vid eftergranskning av elforesplattor. Båda patienterna visar sig komma från en isolerad indianstam i norra Kanada, *Red Earth Crees*. AL får kontakt med en antropolog som studerat dem i många år och har en komplett stamtavla. Stammen uppkom genom utflyttning från andra indianbyar runt 1870; området var då tomt eftersom en smittkoppspidemi på 1700-talet [ett tidigt exempel på biologisk krigsföring av de vita] utrotat de tidigare urinnevånarna. *Red Earth Crees* undviker (förståeligt nog) kontakt med utomstående och har en hög frekvens ingifte. Ytterligare två fall av analbuminemi har senare hittats i samma population (se nedan).

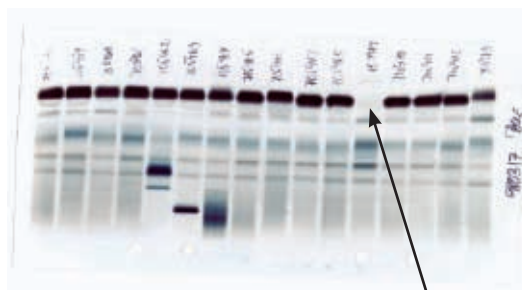


Bild 1. serumproteinelfores av det svenska fallet (pil) jämfört med andra patienters.

Albumin och analbuminemi

Humant albumin är ett protein med molekylvikten 66 kDa, som består av 585 aminosyrarester [1]. Albumin är det protein som förekommer i högst koncentration i blodplasma, drygt 40 g/l. Syntesen sker i levern. Albuminets funktioner i metabolismen är många: upprätthållande av kolloidosmotiskt tryck, transport av fria fettsyror, transport av bilirubin, transport av läkemedel med mera [2]. Lågt albumin i plasma orsakas av inflammation (ökad kapillärpermeabilitet) malnutrition eller leversvikt (sviktande syntes); nefrotiskt syndrom eller proteinförlorande enteropati (förluster). Värden < 1 g/l får dock anses som patognomona för analbuminemi.

Analbuminemi beskrevs först av tysken Bennhold 1954 [3]. Tillståndet är recessivt nedärvt och extremt ovanligt, med en incidens av mindre än en på miljonen. Vårt fall är nr 44 i den databas över analbuminemi som finns på www.albumin.org. Som framgår ur bild 1 är koncentrationerna av ett flertal andra plasmaproteiner kompensatoriskt ökade. Mekanismerna är inte klarlagda, men man har spekulerat i att bristen på mRNA för albumin medför att det finns "ledig" synteskapacitet i leverribosomerna för andra plasmaproteiners mRNA. En liknande mekanism (då avseende den "friska" genens mRNA) skulle kunna förklara varför man inte ser någon påtaglig hypoalbuminemi hos heterozygoterna [3]. Den totala proteinkoncentrationen i plasma hos analbuminemiker är ca hälften mot normalt: 40–50 g/l istället för 60–80 g/l.

Analys av albumin är inte alltid så lätt

Det finns olika metoder för att kvantifiera albuminhalten i serum/plasma. Den enklaste och billigaste är den som även används i urinstickor. Bromkresolgrönt och bromkresolpurpur är pH-indikatorer som uppvisar ett s.k. proteinfel: vid konstant pH ändrar de ändå färg under påverkan från i huvudsak albumin. Denna metod är som sagt billig, men den är inte tillförlitlig vid albuminnivåer under ca 10 g/l. Andra proteiner än albumin ger då ett icke försumbart färgtillskott (bild 2). Den immunologiska tekniken bygger på specifika antikroppar mot humant albumin från mus eller get. Denna metod går att använda ner till betydligt lägre albuminnivåer, 0,01–0,02 g/l. Som alla immunologiska metoder är inte heller denna helt fri från potentiella problem, t.ex. med cirkulerande anti-mus-antikroppar. En samtidig visuell skattning av det infärgade albuminbandet i elfloresen ger emellertid en dubbelkontroll att värdet är rimligt. Denna enkla metod är förvånansvärt bra, och används

även för kvantifiering av M-komponenter (en semikvantitativ metod med optisk densitometri används i Kanada men knappast i Sverige).

Andra laboratorieprover är också avvikande

Ett flertal plasmaproteiner är kompensatoriskt ökade vid analbuminemi: α 1-antitrypsin är minst fördubblat, liksom ceruloplasmin och transferrin. Protrombin och flera andra koagulationsfaktorer är också kraftigt ökade. Totalthyroxin är fördubblat (ungefär 250 nmol/l mot normalt 60–130), beroende på en kompensatorisk ökning av transthyretin. Fritt thyroxin är dock inte påtagligt ökat. TSH är något förhöjt hos vår person, drygt 5 mIU/l, vilket tidigare rapporterats hos en person med analbuminemi medan en annan hade normalt värde [4]. Vi håller nu på att utreda om TSH-resultatet kan vara metodberoende. Prolaktin, parathyreoideahormon sexualhormonbindande globulin och Vitamin B12 tycks vara ökade [4,5], det senare troligen sekundärt till en ökad syntes av transkobalaminer [4].

Hyperkolesterolemin är påtaglig (10–13 mmol/l) och beror på en ökning av low density lipoproteiner, LDL, och i viss mån av very low density lipoproteiner, VLDL. High density lipoproteiner, HDL, är i stort normala [4–6].

Genetik

Albumingenen finns på kromosom 4q och är karakteriserad i detalj [7]. Den består av 14 exon. Flera olika mutationer har beskrivits vid analbuminemi [8–11].

I samarbete med professor Lorenzo Minchiotti's grupp i italienska Pavia har vi kunnat studera genen hos vår indexperson och hans föräldrar. De visar sig ha

(Fortsätter side 32)

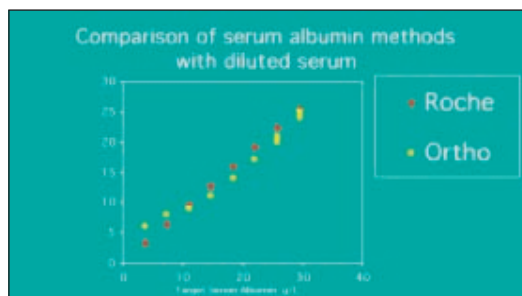


Bild 2. Rapporterat S-albumin vid successiv spädning av ett serum med fysiologisk koksalt. En metod med bromkresolgrönt (gula kvadrater) uppvisar en avvikelse från lineariteten vid låga värden, vilket en immunologisk metod (röda rutertecken) inte gör.

(Fortsat fra side 31)

en deletion av två baser A och T vid position 228-229, med påföljande frameshiftmutation och en prematur stoppkod två aminosyror längre ner [12]. Samma mutation har även hittats hos ett par turkiska barn och den kallas nu analbuminemi Kayseri efter deras hemstad [10]. Även den kanadensiska indiangruppen, samt ett par fall bland romer i Slovakien visade sig ha Kayserimutationen. Analbuminemi Kayseri är därmed den vanligaste orsaken till detta extremt ovanliga tillstånd. Det är inte klart om det trunkerade albuminet syntetiseras, eller om det (eller mRNA) "städas bort" av cellens housekeeping-system. Man har hittills inte kunnat påvisa någon förekomst av trunkat i cirkulationen vid någon av mutationerna.

Analalbuminemins klinik

Det mest påtagliga och förbryllande med analbuminemi är hur friska de "drabbade" är [4,5]. Cirka hälften verkar inte ha några symptom alls, och även hos de andra är besvären lindriga. Det kapillära perfusionsstrycket är sänkt vid analbuminemi (ca 10 mm Hg, mot normalt 25–30), vilket kan demonstreras kliniskt genom att nagelbädden är vit, eller vitnar redan vid mycket lätt beröring. Lätta dekliva ödem uppvisas av en del anal-



Bild 3. Underkroppsfetma hos en 29-årig kvinna av indiansk extraktion med total analbuminemi. Ur referens [15]. © American Society of Clinical Pathology, reproduceras med tillstånd.

buminemiker, framförallt vid varmt väder; ökad uttrötthet beskrivs också.

Hos nyfödda med analbuminemi kan tillståndet vara lite allvarligare; ett hydropsliknande tillstånd har beskrivits [5]. Man har då tillfört albumin intravenöst under en kort tid, varvid tillståndet normaliserats. Det finns hållpunkter för att analbuminemi ökar risken för pre- och perinatal död; upprepade missfall förekommer ofta hos mödrar som fött barn med analbuminemi [8].

Livslängden vid analbuminemi verkar inte vara påtagligt förkortad, och man har inte kunnat finna någon specifik översjuklighet (med undantag av underkroppsfetma, se nedan, och möjligen osteoporos). Bennholds ursprungliga fall (en bror och syster) följdes under fyrtio år [4]. Kvinnan dog av en ovarialcancer vid 69 års ålder, medan hennes bror avled av en coloncancer vid 59; han hade en uttalad osteoporos med gibbus. Båda obducerades, och man fann ingen påtaglig ateroskleros trots höga kolesterolvärden. Kvinnan hade utvecklat en massiv underkroppsfetma (se nedan).

Alla patienter med analbuminemi har en hyperkolesterolemi, vilken är sekundär till kompensatoriskt ökad LDL-syntes samt till minskad leverclearance av LDL [13]. Arcus senilis uppvisas av många, medan xantom verkar saknas hos de flesta. Hyperkolesterolemin svarar ej på diet- eller livsstilsförändringar. Vissa författare förespråkar behandling med statiner [6]. Andra tillråder dock försiktighet, dels på grund av tveksam effekt, dels eftersom analbuminemiker möjligen lättare drabbas av statininducerad rabdomyolys [14].

Selektiv underkroppsfetma – ett gåtfullt symptom

Ett något bisartt inslag i den kliniska bilden utgör den selektiva underkroppsfetma som en del personer (dock inte alla) uppvisar [4,15]. Bild 3 visar en 29-årig kvinna med analbuminemi (fall 4 i indianpopulationen); hon sökte kontakt med sjukvården huvudsakligen på grund av missnöje med sin kroppshabitus [15]. Redan Bennholds indexfall uppvisade en selektiv underkroppsfetma [3,4]. Syndromet har beskrivits tidigare i obesitaslitteraturen, innan kopplingen till analbuminemi gjordes. Underkroppsfetma vid analbuminemi sägs vara vanligare hos kvinnor, men materialet är så litet att detta påstående får anses osäkert. Fetman är resistent mot terapi: vissa analbuminemiker (främst kvinnor verkar det) bantar så hårt att överkroppen blir närmast kakekisk, men underkroppsfetman kvarstår.

Underkroppsfetmans patofysiologi är inte klarlagd, men några tankar inställer sig. Albumin har som en av



Bild 4. En person med analbuminemi är som den berömda humlan, den som inte vet att den aerodynamiskt sett inte kan flyga!

sina viktigaste funktioner att binda och transportera fria fettsyror (FFA). Om albumin saknas, och om man (som de flesta) tillbringar en stor del av sitt liv stående, blir då koncentrationen av FFA högre i underkroppen än i överkroppen? FFA är vävnadstoxiska, och det verkar patofysiologiskt rimligt att ta hand om dem genom förestring till triglycerider. Är detta basen för underkroppsfetman? Varför har då inte alla analbuminemiker detta? Frågorna kvarstår.

Slutord

Den genetiska bakgrunden till analbuminemi är klarlagd i detalj. Men hur dessa personer kan vara i stort sett friska, trots sin extrema avvikelse från normaltillståndet, förstår vi fortfarande knappast (bild 4). Analbuminemi utgör en fascinerande naturens nyck, där man anar att tvärvetenskapliga studier med kliniker och teoretiker skulle kunna ge ny kunskap om fysiologi och patofysiologi.

Artikeln är publicerad tidigare i delvis annan form i svenska Läkartidningen.

Referenser

1. www.albumin.org, access 2008-05-15
2. Stenflo J, Grubb A, Carlson J. Proteinmiljön. In: Nilsson-Ehle P, editor. Laurells klinisk kemi i praktisk medicin. Lund: Studentlitteratur; 2003. pp. 134-6.
3. Bennhold H, Peters H, Roth E. Über einen Fall von kompletter Analbuminämie ohne wesentliche klinische Krankheitszeichen. Verh Dtsch Ges Inn Med 1954;60:630-4.
4. Kallee E. Bennhold's analbuminemia: a follow-up study of the first two cases (1953—1992). J Lab Clin Med 1996;127:470-80.
5. Bart G, Koot P, Houwen R, Pot DJ. Congenital analbuminemia: biochemical and clinical impli-

cations. A case report and literature review. Eur J Pediatr 2004;163:664-70.

6. Dervisoglu E, Turgut T, Yilmaz A. Analbuminemia presenting with severe hypercholesterolemia: a risk for atherosclerosis? Acta Clin Belg 2007;62:68-9.
7. Nishio H, Hamdi HK, Dugaiczak A. Genomic expression across the albumin gene family on human chromosome 4q is directional. Biol Chem 1999;380:1431-4.
8. Minchiotti L, Galliano M, Kragh-Hansen U, Peters T. Mutations and polymorphisms of the gene of the major human blood protein, serum albumin. Hum Mut 2008;0; 1—10. DOI10.0027/humu.20754
9. Campagnoli M, Flisberg A, Galliano M, Niklasson M, Rossi A, Palmqvist L, Minchiotti L. A novel splicing mutation causes an undescribed type of analbuminemia. Biochim Biophys Acta 2002;1586:43-9.
10. Galliano M, Campagnoli M, Rossi A, Wirsing von König CH, Lyon AW, Cefle K, Yildiz A, Palanduz A, Öztürk S, Minchiotti L. Molecular Diagnosis of analbuminemia: a novel mutation identified in two Amerindian and two Turkish families. Clin Chem 2002;48:844-9.
11. Peters T, Campagnoli M, Galliano M, Holowachuk EW, McInerow, R. Albumin locust valley: a new case of analbuminemia. Clin Biochem 2006;39:904-6.
12. Campagnoli M, Hansson P, Dolcini L et al. Analbuminemia in a Swedish male is caused by the Kayseri mutation (c228_c229delAT). Clin Chim Acta 2008, DOI:10.1016/j.cca.2008.06.008
13. Maugeais C, Braschi S, Ougerram K et al. Lipoprotein kinetics in patients with analbuminemia: evidence for the role of serum albumin in controlling lipoprotein metabolism. Arterioscl Thromb Vasc Biol 1997;17:1369-75.
14. Del Ben M, Buratti M, Arca M, Ceci F, Violi F, Angelico F: treatment of severe hypercholesterolemia with atorvastatin in congenital analbuminemia. Am J Med 2004;10:803-4.
15. Newstead J, Card S, Lyon A. Low serum albumin and abnormal body shape in a young Canadian First Nations woman. Laboratory Medicine 2004;35:350-6. [ej indexerad i PubMed]

Fallrapport:

Dunstning av prover i samband med analys

Anders Larsson och Mats Flodin

Klinisk Kemi och Farmakologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Indunstning av prover i samband med analys är något som vi inte diskuterar så ofta även om vi är medvetna om att resultaten kan påverkas av dunstning. Hur mycket påverkan på analysresultaten som dunstningen ger upphov på beror på bland annat om röret är öppet eller tillslutet, vätskeytans storlek, provmängd, temperatur och tid. Oftast har vi relativt stora provvolymen i förhållande till vätskeytans storlek (höga smala rör) och korta analystider. Det är dock inte ovanligt att vi även får prover med små provvolymen, inte minst då proverna tagits på barn.

Vi var nyligen inblandade i analysen av det nya internationella referensmaterialet som skall ersätta CRM 470 materialet som håller på att ta slut. Under en förstudie analyserade vi flera av proteinerna på ProSpec instrumentet för att se om det praktiskt gick genomföra studien enligt plan. Med tanke på att referensmaterial är begränsade ville man minimera provmängderna samtidigt så skulle man analysera materialet i ett flertal olika spädningar. Det innebar att vi hade 200 µL per rör som skulle analyseras. För att minimera CV skulle analyserna utföras på bara ett instrument. Med flera analyter, flera spädningar per rör och allt detta skulle analyseras i triplikat så beräknades analystiden för hela analysserien till närmare 6 timmar.

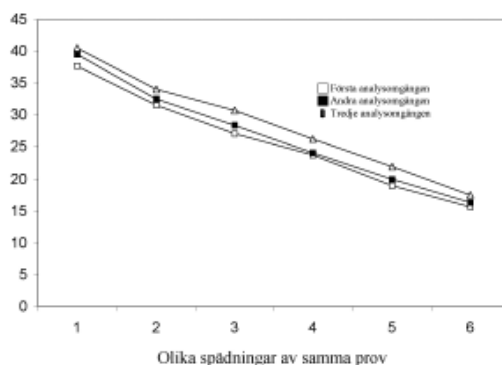
Då proverna i instrumentet är utan kork och proverna står i rumstemperatur kan man befara viss påverkan av dunstning. Förvaring av prover utan kork och i rumstemperatur under kortare perioder är ju ofta en realitet i vår vardagen då proverna står och väntar på att bli analyserade/reanalyserade. Detta är givetvis inte önskvärt om resultaten skulle användas för att åsätta värden på ett referensmaterial, men inte heller då vi analyserar prover från patienter.

Vi använde oss av de inhängsrör avsedda för små provvolymen som finns tillgängliga till instrumentet för att minimera vätskeytan. Vi valde också att analysera hela analysserien i en följd och upprepa detta ytterligare två gånger för att kunna kontrollera eventuella dunstningseffekter. Det innebär att det var ca 1,5-2

timmar mellan första och andra analysomgången och ca 3-4 timmar mellan första och sista analysomgången. (Kör man proverna i triplikat på en gång så blir analystiden lika lång och dunstningen i de sista rören lika stor men det är svårare att bedöma eventuell påverkan av dunstning.)

Vi har valt att illustrera effekterna med albumin (se figur). Koncentrationsökningen av albumin mellan första och andra analysomgången var i medeltal 4% medan koncentrationsökningen mellan första och sista analysomgången var i medeltal 11%. Den större påverkan mellan omgång två och tre skulle kunna bero på att man då hade mindre volymen i kopparna då en del av provmaterialet användes vid varje provtillfälle. Likande effekter som för albumin sågs även för α_1 -antitrypsin, CRP, haptoglobin, IgA, IgG, IgM och orosomukoid. Skillnaderna för dessa analyser varierade mellan 3 och 7% mellan första och andra analysomgången och mellan 10 och 15% mellan första och sista analysomgången.

De här exemplen visar att dunstning i samband med analys av små provvolymen är något som man bör beakta. (I den slutliga studiedesignen användes större provvolymen och tiden i instrumentet minimerades genom att bara ett mindre antal prover analyserades i taget medan övriga rör var försedda med kork fram tills analystillfället.)



Fallrapport:

Avdunstning vid automatiserade processer

Per Simonsson, Stig Persson och Elizabet Grahn

Klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Anders Larsson och Mats Flodin tar upp en lika grundläggande som svårkontrollerad felkälla. Dunstning hindras normalt med att rör är korkade så länge som möjligt preanalytiskt. Det finns nu också system som jobbar med slutna rör och som använder korkpenetration, som vi är vana vid från hematologin. Här är problemet effektivt eliminerat.

Automation har medfört att dunstningsproblemet aktualiseras. I ett automatiserat system kan ett centrifugerat prov vara i väntläge under lång tid, t ex för att användas för efterbeställda analyser. Avdunstning kan minskas genom att provet kylförvaras eller genom att man återförsluter röret under väntetiden. Det senare alternativet är nödvändigt om förvaringstiden är många timmar. Det är dock tekniskt mer komplicerat och därmed dyrt i inköp och drift.

Men var går gränsen för att slippa omkorka alla de tusentalt rör som dagligen processas på ett automatiserat system? Detta testade vi i samband med att vi införde vår automation. I vårt ursprungliga system, utan kylning, fann vi att en dunstning som ger kliniskt signifikant effekt på resultaten uppstod redan efter några timmar (se tabell).

Vi uppgraderade därför systemet till ett med kyl-

Tid (h)	+ 8 grader (%)	+ 23 grader (%)
1	0,2	0,3
3	0,4	0,6
5	0,6	1,6
8	0,8	2,5

Tabell. Avdunstning från plasma (+ 8 grader och +23 grader)
Medelvärde av 9 prov med 1,5 mL plasma.

ning och med större kapacitet. Ny validering gjordes.

Vi fann ingen kliniskt relevant avdunstning inom åtta timmar efter att rören placerats i kylförvaring utan kork (se tabell). Efter åtta timmar hade dunstningen resulterat i en koncentrerings av proverna med knappt en procent. Det är för de flesta analyser inte kliniskt relevant. Undantaget är dock elektrolyter, som natrium och calcium, där våra analytiska kvalitetskrav är stränga, grundade som de är på analyternas lilla biologiska variation. Efterbeställning på prover som kylförvaras utan kork görs därför normalt endast på prover som förvarats under högst åtta timmar.

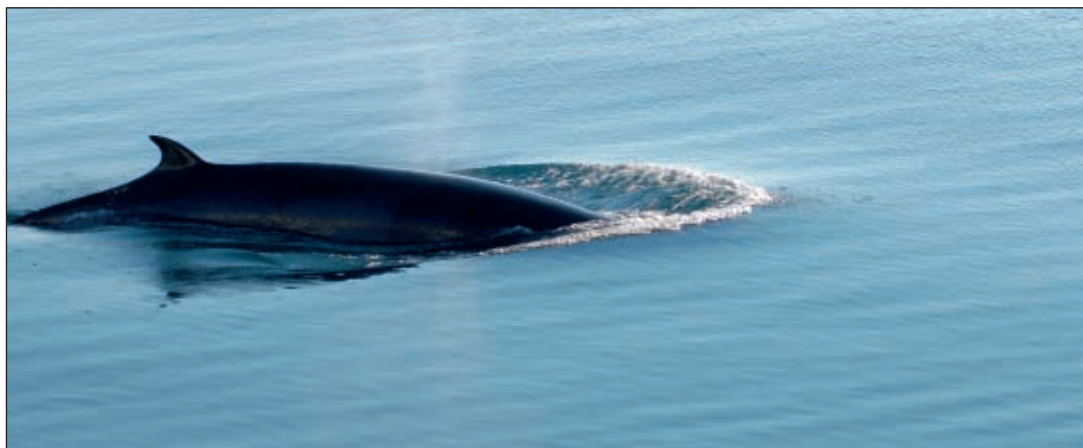


Foto: Henrik Alfthan, Svalbard

Finskt ljus över Nordiska kongressen 2008

Ingunn Þorsteinsdóttir,

Avdelning för klinisk kemi, Landspítali, Reykjavík, Island

E-post: ingunnth@landspitali.is

Den första nordiska kongressen i klinisk kemi ägde rum året 1946 på Finse, högt uppe på Hardangervidda i Norge, och samlade kring 30 deltagare. Behovet av informationsutbyte och gemenskap var speciellt uttalat efter kriget. Samarbetsformer för klinisk kemiska och klinisk fysiologiska laboratorier i de nordiska länderna diskuterades tillsammans med hemoglobinbestämningar och standardisering, proteinbestämningar i serum, plasma och urin samt askorbinsyrebestämningar. Sedan 1946 har nordiska kongresser i klinisk kemi ägt rum regelbundet. Kongresserna hålls numera vartannat år och de nationella föreningarna i de fem nordiska länderna turas om att organisera kongressen.



Foto: Henrik Alfthan

Stor kongress i finskt ljus

Dagarna 14-18 juni var det Finlands tur att vara värd för den trettioförsta Nordiska kongressen i Klinisk Kemi. Antalet deltagare var nu ca 900, inklusive föreläsare och företagsrepresentanter. Kongresslokalen var Mässcentrum i Helsingfors, en lokal som ägnar sig mycket väl för denna typ av möten.

Jag hade varit några gånger tidigare i Helsingfors, men alltid vintertid. Det var därför med stora förväntningar jag reste till Helsingfors. Äntligen skulle jag se staden sommartid. Helsingfors är en fin vinterstad, men under långa sommarkvarnar är staden ännu vackrare. Jag tror knappast att det finns bättre omgivning för en nordisk kongress i klinisk kemi. Helsingfors med de ljusa långa dagarna och alla de fina husen med arkitektur djupt rotad i den nordiska kulturen. Innan kongressen och styrelsemöte i NFKK på lördagsmorgonen hann jag ströva runt i staden och ta pulsen på stadslivet, bl.a. på marknaden runt domkyrkan och hamnen och titta lite i några av de butiker som säljer de berömda finska designvarorna. En del av kongressen är att njuta av och suga till sig atmosfären i värdstaden.

Under kongressen fick vi ta del av ett mycket ambitiöst vetenskapligt program med fyra plenarföreläsningar och fyra parallella symposia. Labquality hade flyttat sitt årliga internationella möte från februari till kongressen. Som brukligt är fanns det utställningar av diagnostikaföretagen som ägde rum i en mycket rymlig utställningslokal. Utställningen är en mycket viktig del av kongresser där man har möjligheter att hålla sig uppdaterat om nya produkter och samtala med företagens representanter.

Det väckte speciellt intresse att av 97 posters var 37 från icke-nordiska länder, och utav ca 900 deltagare var runt 220 från andra länder än de fem nordiska länderna. Den Nordiska kongressen är tydligen på väg att bli tilltagande internationell. Hela kongressen var väl organiserad med tid för att ta del av utställningen, träffa och diskutera med gamla och nya bekanta och vänner.

HbA1c i rampljuset

På en kongress som denna är det ofta svårt att prioritera bland utbudet av föreläsningar och endast möjligt att delta i en liten del av det vetenskapliga programmet. Internationellt och inom Norden pågår omfattande aktiviteter och utveckling inom klinisk kemi. Inom många av dessa internationella projekt är våra nordiska kollegor drivande i frontlinjen. De sista åren har mycket arbete lagts ned på standardisering av hemoglobin A1c, övergång till IFCC-metoden och medelglukoskoncentration. Den första plenumföreläsaren, Jan-Olof Jeppsson, berättade om det nyaste inom detta högt aktuella område. I maj 2007 enades American Diabetic Association, European Association for the Study of Diabetes, International Diabetes Federation och IFCC om international standardisering av HbA1c. Denna standardisering diskuteras nu inom de nationella föreningarna i Norden, liksom i övriga världen. Jan-Olof Jeppsson och Gunnar Nordin har skrivit en sammanfattning i aktuella numret av KBN.

Olika uppfattningar i Norden

Ett annat aktuellt ämne är beräkning av glomerular filtration rate (GFR). Alla behöver vi ta ställning till hur våra laboratorier skall svara ut njurfunktionsanalyser, som kreatinin och cystatin C. Svensk Förening för Klinisk Kemi har under ledning av Per Simonsson

publicerat consensus om GFR estimering och Cystatin C plats i njurdiagnostiken. Dansk Selskab for Klinisk Biokemi har startat en arbetsgrupp "Vedr. metoder til vurdering af nyrefunktion og proteinuri". Ett symposium handlade om njurfunktions markörer och GFR. Där presenterades bl.a. dessa två nordiska projekt. Det är intressant att se hur dessa två grannländer har i vissa avseenden olika åsikter om hur beräkningar av GFR bör göras. Den danska gruppen har inte ännu publicerat sitt slutdokument, men det blir intressant att ta del av deras synpunkter.

Hur skall man sammanfatta innehållet i den nordiska kongressen i klinisk kemi år 2008? Vetenskapliga programmet var mycket omfattande, av god kvalitet och rörde de flesta delar av dagens kliniske kemi. I grunden handlade kongressen om klinisk kemi i nutid och framtid - som sig bör.

Oslo nästa 2010

Jarkko Ihalainen, Ulf-Håkan Stenman och deras medarbetare gjorde ett suveränt arbete att planera denna trettioförsta Nordiska kongress i Klinisk Kemi. Jag vill tacka våra finska kollegor för en lyckat kongress i Helsingfors, med ett mycket stimulerande vetenskapligt program. Det är ett omfattande arbete att organisera en så stor kongress. Nästa Nordiska kongress blir i Oslo om två år, 1 - 4 juni 2010.

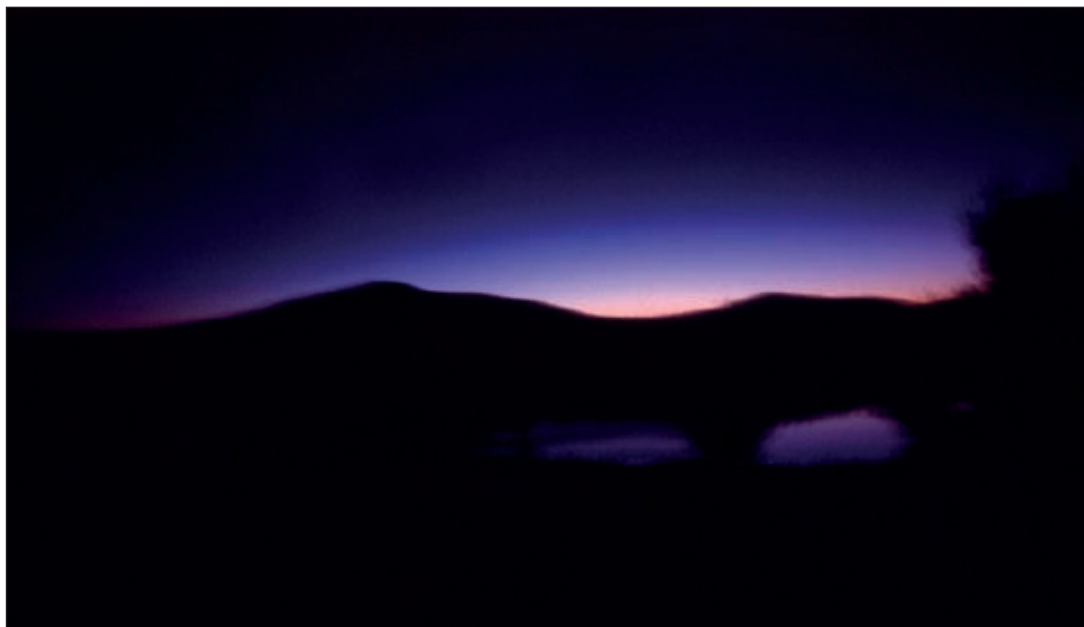


Foto: Henrik Alfthan, Lappland

ASTRUP pris konkurrencen 2008

Ebba Nexø

Klinisk biokemisk afdeling, Århus Universitetshospital

E-post: e.nexo@dadlnet.dk

Stemningen er intens. Vi er midt i den XXXI Nordiske Kongres i Klinisk Biokemi i Helsinki juni 2008. Udenfor er vejret dramatisk med skiftevis sol og regn. Indenfor gør de tre finalister sig klar til at præsentere deres arbejder. Alle håber de at det er netop dem, der vinder første prisen i den traditionsrige Astrup konkurrence.

Astrup prisen blev etableret i 1979 af Radiometer A/S Danmark som en anerkendelse af professor Poul Astrups store indsats indenfor syre-base området. Poul Astrups virke var knyttet til Rigshospitalet i København. Han blev den første professor i klinisk kemi (1964-79). Hans indsats for faget var enorm og fortsatte usvækket frem til hans død i 2000.

Astrup prisen blev uddelt for første gang i 1979 som en hæder til Poul Astrup og også anden gang prisen blev uddelt var det som en hæderspris. Nok en gang til en dansk kliniskkemiker, professor Ole Siggaard-Andersen, Herlev, der har opnået stor international anerkendelse for sin forskning indenfor syre-base området.

Siden da er Astrup pris konkurrencen blevet en vigtig del af de nordiske kongresser i klinisk (Bio) kemi, og mange kendte kolleger har - også før de blev så kendte som i dag - hentet sig en første pris (Tabel 1). Konkurrencen udskrives i et samarbejde mellem Radiometer og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB). I god tid før kongressen indkaldes abstracts fra personer, der ønsker at deltage i årets konkurrence, og efter en grundig vurdering af de indsendte oplæg udvælges de personer, der får mulighed for at deltage i den efterfølgende foredragskonkurrence og for at indsende et manuskript til publikation i Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. Udvælgelsen sker uden at bedømmelseskomiteen ved hvem der har skrevet de enkelt indlæg og baseres på en vurdering af arbejdets videnskabelige niveau og betydning for klinisk biokemi, herunder valg af problemformulering, metodens egnethed, resultatet og dets betydning for klinisk biokemi samt den skriftlige

fremstilling. Poul Astrup var formand for bedømmelseskomiteen frem til 1998 og siden da har Ebba Nexø varetaget dette job.

Men tilbage til årets Astrup pris. Ved årets begyndelse havde 9 forskere fra de nordiske lande indsendt et udførligt abstract med ønsket om at komme i betragtning til årets konkurrence. Et bedømmelsespanel blev nedsat med repræsentanter fra Norge (Tor Arne Hagve), Sverige (Per Simonsson), Finland (Kari Pulkki) og Danmark (DSKB's formand Linda Hilsted og Ebba Nexø), og de tre personer, der nu står klar til at holde deres foredrag blev udvalgt, to fra Finland og en fra Danmark. Som en del af anerkendelsen for deres arbejde har de tre foredragsholdere fået alle udgifter i forbindelse med kongressen dækket, så det at blive udtaget til at holde foredrag belønnes flot.

Første foredrag holdes af Johanna Mattsson, Department of Clinical Chemistry, Institute of Clinical Medicine, University of Helsinki og har titlen *Anti-Angiogenic Properties Of Prostate-Specific Antigen (PSA) On Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVECS)*.

Så er det Jeppe Zacho's tur (Dept. of Clinical Biochemistry, Herlev University Hospital, Copenhagen). Hans foredrag har titlen: *Genetically Elevated C-reactive Protein and Ischemic Heart Disease or Ischemic Cerebrovascular Disease*.

Og til sidst runder Hannu Koistinen, Department of Clinical Chemistry, Institute of Clinical Medicine, University of Helsinki konkurrencen af med et foredrag med titlen *Glycodelin reduces the growth of breast cancer tumours*.

Nu har de tre foredragsholdere gjort hvad de kunne, og nu er det op til bedømmelseskomiteen at beslutte hvem der skal have årets priser. Det var ikke let. Diskussionerne bølgede frem og tilbage, og det tog lang tid inden komiteen i enighed nåede frem til hvem der havde givet den mest overbevisende præsentation og svaret bedst for sig under de efterføl-

gende spørgsmål. Men til sidst lykkedes det og diplomerne blev gjort klar til overrækkelse ved kongressens festmiddag.

Spændingen blev udløst lige før desserten. Med udsigt til den flotte finske natur blev det afsløret at tredjeprisen gik til Hannu (dkr. 10.000) og anden prisen til Johanna (dkr. 30.000). Årets Astrup pris vinder blev Jeppe, som udover hæderen og det flotte diplom fik udleveret en check på dkr 60.000 og indskrev sig som nummer 15 i den række af forskere, der gennem årene har konkurreret om og fået tildelt første prisen i Astrup konkurrencen (Tabel 1).

Årets Astrup konkurrence er den sidste i sin nuværende form. Det blev markeret med en varm tak til Carl Holbek, Radiometer. Carl Holbek har igennem de sidste mere end 10 år været omdrejningspunkt for at alt er forløbet på bedste måde lige fra udskrivelsen af konkurrencen til den festlige prisoverrækkelse under kongresmiddagen.



Udledning af Astruppriset 2008 i Helsingfors. Fra venstre: Hannu Koistinen, Johanna Mattsson, Jeppe Zachø, Ebba Nexø, Carl Holbek.

År	Navn	Land	Nuværende stilling
1981	Jørn Dyerberg	Danmark	Professor emeritus
1983	Bent Nyboe Andersen	Danmark	Specialechef, Med. Afd., Vejle Sygehus
1984	Anders Grubb	Sverige	Professor, överläkare, Klinisk kemi och farmakologi, Universitetssjukhuset i Lund
1986	Steen Stender	Danmark	Led. Overlæge, professor. Klinisk Biokemi, Gentofte Hospital
1988	Björn Dahlbäck	Sverige	Professor, överläkare, klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
1990	Jens F. Rehfeld	Danmark	Laboratoriechef, professor, Klinisk Biokemi, Rigshospitalet
1992	Leena Peltonen	Finland	Professor, Wellcome Trust Sanger Center, Cambridge, England och Helsingfors universitet
1994	Finn Cilius Nielsen	Denmark	Overlæge, professor, Klinisk Biokemi, Rigshospitalet
1996	Magnus Abrahamson	Sverige	Universitetslektor, prefekt, Klinisk kemi och farmakologi, Universitetssjukhuset i Lund
1998	Lars Bo Nielsen	Danmark	Overlæge, professor, Klinisk Biokemi, Rigshospitalet
2000	Sven Björnsson	Sverige	Docent, överläkare, klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
2002	Lars Bo Nielsen	Danmark	Overlæge, professor, Klinisk Biokemi, Rigshospitalet
2004	Anna Blom	Sverige	Professor, klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
2006	Asfaque Ahmed Memon	Danmark	Post.doc, Klinisk Biokemi, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus
2008	Jeppe Zachø	Danmark	Klinisk assistent, Klinisk Biokemi, Herlev Hospital

Tabel 1. Modtagere af første prisen i Astrup pris-konkurrencen 1981-2008

Den vandrande vetenskapsmannen: Kliniska kemister bor också på Chelsea

Per Simonsson

Det är trångt i hotellhissen. En vacker äldre kvinna – späd kropp, blek hy, röda läppar, svart mascara – fyller den med flyttlådor.

- Ursäkta alla mina lådor, säger hon och ler.
- Skall du flytta?
- Inte jag. Jag rensar upp efter Trumans dotter, president Trumans dotter. Det här är hennes bibliotek.

Hon lyfter på den översta lådans lock. En bildbok om den amerikanske presidenten ligger överst. Hans glasögonprydda leende möter mig. Då minns jag en transport dagen innan; rullstol, inplastad madrass, sjuksäng på väg ut genom receptionen. Tydligen har presidentens dotter flyttat ut för gott från Chelsea Hotel.

Till New York City kommer den vandrande vetenskapsmannen förr eller senare, i tjänsten eller bara för att kittlas av pulsen i staden som aldrig sover. Och då flyttar den bereste, beläste och belevade resenären in på Chelsea Hotel. Flyttar in passar bättre än checkar in. För man flyttar in, och flyttar sen ut igen, efter några dagar eller efter några decennier. Här blandas resenärer med långliggare och permanent boende.

Chelsea Hotel är en 1800-tals dam. Byggt för att ta emot överklassen när de steg av ångskeppen nere vid Hudson River efter färden från Europa. Gjutjärn var senaste nytt då. Gjutjärnskonstruktion och gjutjärnsdekoration. Gjutjärnsbalkonger, gjutjärnsräcken i hela trapphuset, som nu är klätt med konst. För hotellet är

också ett konstmuseum. Kvaliteten varierar, mycket är influerat av psykogena droger. Inklusionskriteriet är inte kvalitet utan att konstnären bott här, och antagligen också haft svårt att betala hyran.

Här har de alla bott, kortare eller längre tider. Ofta för att skapa, alltid för att leva. Listan över gäster är lång och liknar en förteckning över 1900-talets amerikanska kulturikoner. Alfabetiskt sträcker den sig från Woody Allen till Thomas Wolfe, med nedslag i Hendrix, Ginsburg, Dylan, Miller.

Det är i rockhistorien som hotellet blivit riktigt känt som en boning för de fria och de kreativa. Och som en tillåtande fristad för sex, kärlek, droger och död. "Givin' me head/ on the unmade bed/while the limousines wait in the street" som Leonard Cohen sjunger om Janis Joplin i "Chelsea Hotel # 2", och fortsätter: "...And that was called love/ for the workers in songs". Och när Bob Dylan skulle skriva sitt mästarprov inom kärlekslyriken till sin blivande hustru var det hit han begav sig: "Staying up for days at the Chelsea Hotel/ Writing Sad-Eyed Lady of the Lowlands for you"

Sen kom drogerna och alla rockbanden, alltihopa filmat av Andy Warhols besättning, med Nico i huvudrollen. Titeln var självklar: *Chelsea Girls*. Det eskalerande drogvansinnet nådde sitt klimax 1978 när Sid Vicious, Sex Pistols tondöve basist, slog ihjäl Nancy Spungen i rum 100 på Chelsea Hotel.

Nu är det lugnare. De unga genierna har inte råd att bo här för 130 dollar natten. Det är de grånade bohemerna – med en privatförmögenhet i pensionsfonder? – som lever ett stilla liv. Det är fridfullt i korridorerna, ingen rockmusik, förvisso rökelsedoft från grannrummet men inga haschångor.

Men stämningen av *bohemia* vårdas och frodas. En familjär ton oss inneboende emellan, ett vänligt igenkännande från de grånade gentlemen som drivet stället. Värme i den konstdekorerade foajén när resenären kommer in från snö och kyla. Slitet men rent, spruckna kakelplattor men för det mesta fungerande toalett. Den patinerade skönhet som bara hårda erfarenhet och ett nyfiket leverne kan skänka en åldrande legend.



Foto: Valdemar Simonsson

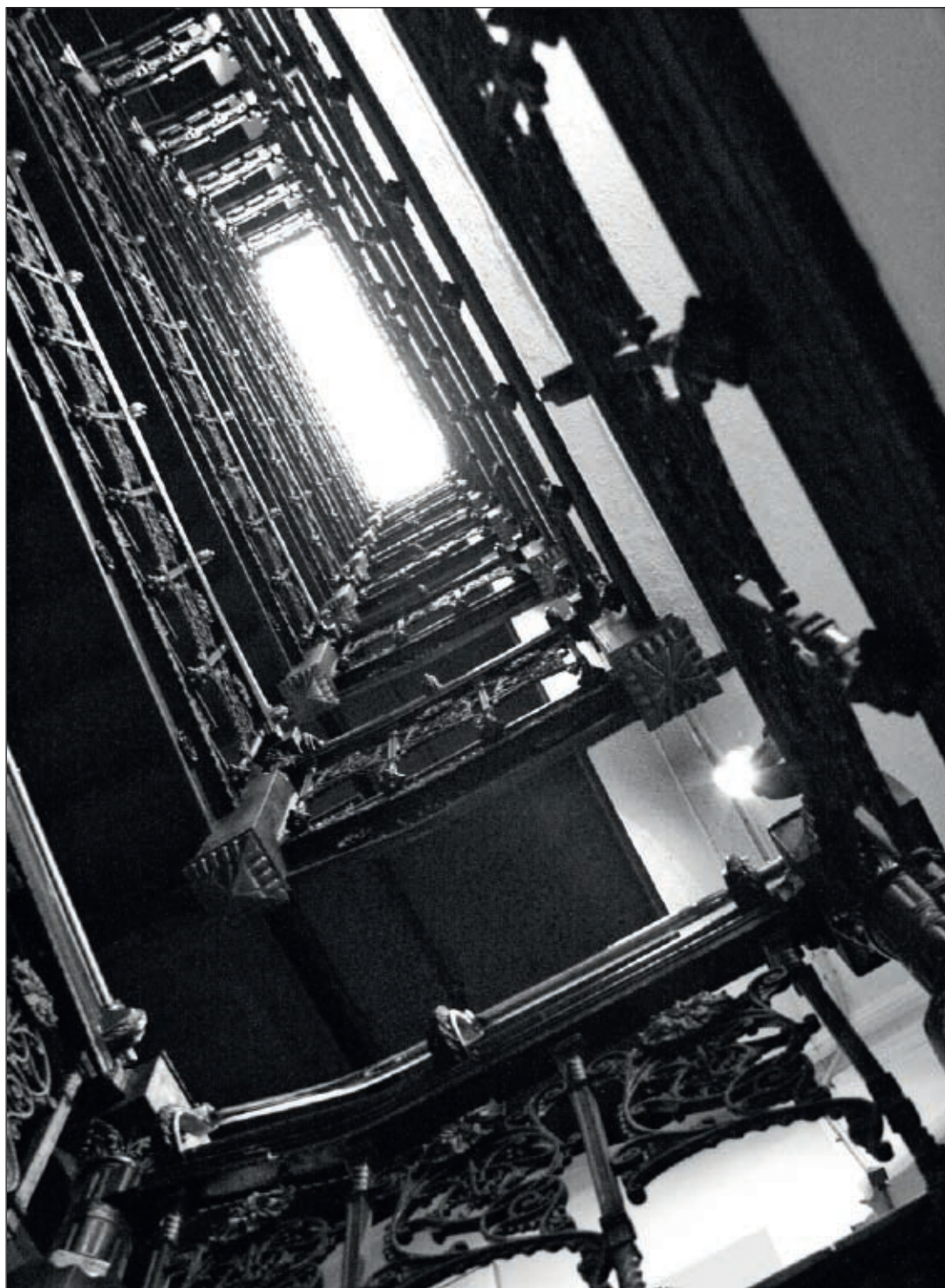
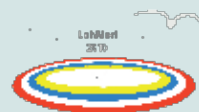


Foto: Valdemar Simonsson

LabMed 2010, Oslo 1-4 juni 2010.



Organisasjonskomiteen er allerede godt i gang med planleggingen av LabMed 2010. Det er imidlertid for tidlig å si noe om det detaljerte faglige programmet. Vi venter derfor med dette til et senere nummer av *Klinisk Biokjemi* i Norden. Denne kongressen vil i enda større grad enn tidligere fokusere på hva som vil skje innen fagområdet medisinsk biokjemi de kommende år, både faglig og organisatorisk. Den vitenskapelige komiteen inkluderer kolleger fra alle de nordiske land. Kongressen arrangeres på Oslo Kongressenter som ligger midt i sentrum av Oslo, med gåavstand til alle aktuelle hoteller, til en rekke av byens mange severdigheter, til et stort antall restauranter, og

ulike former for underholdning. Det faktum at så mange fasiliteter og points-of-interest finnes i nærhet til kongressenter og hoteller er viktig for å utnytte tiden i Oslo best mulig, ikke minst i forhold til den personlige kontakten med kolleger, nettverksbygging og til muligheten for å ta for seg av det mangfoldige kulturelle tilbudet Oslo har å by på. Kongressen avsluttes på en fredag, slik at de kolleger som ønsker det kan bruke week-enden i Oslo eller oppleve andre deler av Norge. Sett av tiden og start planleggingen med å reise til Oslo i juni 2010!

*På vegne av organisasjonskomiteen
Tor-Arne Hagve*

XXXII Nordic Congress
in Medical Biochemistry
1 - 4 June 2010, Oslo, Norway

LabMed 2010

Organizing Committee
Tor-Arne Hagve, Chairman
Olav Klingenberg
Sverre Landaas
Kristian Bjerve
Kari Löhne

We look forward to seeing you in Oslo in 2010 focusing on the future of Medical Biochemistry

Redaktionskomiteen for Klinisk Biokemi i Norden:

Hovedredaktør: Per Simonsson · Tryk: Clausen Offset

Danmark

Overlæge Linda Hilsted
Klinisk biokemisk afd. KB
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
DK-2100 København Ø
Telefon: +45 35 45 20 16
Telefax: +45 35 45 28 80
E-mail: linda.hilsted@rh.regionh.dk

Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentralsjukhus
HUSLAB
Kvinnokliniken
Haartmansgatan 2
FIN-00290 Helsingfors
Telefon: +358 50 4271 457
Telefax: +358 9 471 74806
E-mail: henrik.alfthan@hus.fi

Finland

NFKK: Medicinsk direktør
Jarkko Ihalainen
Oy Medix Laboratorier Ab
Knäktbrogränden 1
FIN-02630 Esbo
Telefon: +358 9 5256259
Telefax: +358 9 5256255
E-mail: jarkko.ihalainen@medix.fi

Norge

Overlege/Professor Tor-Arne Hagve
Medisinsk biokjemi
Laboratoriemedisinsk senter
Akershus universitetssykehus
1478 Lørenskog
Telefon: +47 67894326
Telefax: +47 67928590
E-mail: tor.arne.hagve@ahus.no

Sverige

Professor Anders Larsson
Avdelningen för klinisk kemi
Akademiska sjukhuset
S-751 85 Uppsala
Telefon: +46 18 6114271
Telefax: +46 18 552562
E-mail: anders.larsson@akademiska.se

Island

Överläkare Ingunn Torsteinsdóttir
Department of Clinical
Biochemistry Landspítali - University
Hospital Hringbraut
IS-101 Reykjavík
Telefon: +354 543 5033
Telefax: +354 543 5539
E-mail: ingunnth@landspitali.is

Sverige

Docent Per Simonsson
Klinisk kemi
Universitetssjukhuset MAS
5205 02 Malmö
Telefon: +46 4033 1459
E-mail: per.simonsson@med.lu.se

Til manuskriptforfattere

Bidrag til Klinisk Biokemi i Norden sendes i elektronisk versjon (E-mail eller på diskette) til den nasjonale redaktøren som er angitt ovenfor. Formen på manuskriptet skal være som beskrevet i Vancouver-aftalen (<http://www.etik-kom.no/NEM/REK/vancouv.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 manuskriptet 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.



Redaktion för Klinisk Biokemi i Norden 2008

Linda Hilsted, Henrik Alfthan, Palle Wang,
Ingunn Þorsteinsdóttir, Tor-Arne Hagve,
Per Simonsson, Anders Larsson

Se også KBN's hjemmeside: www.kkno.org

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

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

Det nåværende styre består av Linda Hilsted (København), Lennart Friis-Hansen (København), Päivi Laitinen (Oulu), Jarkko Ihalainen (Helsinki), Isleifur Olafsson (Reykjavik), Ingunn Thorsteinsdóttir (Reykjavik), Bjørn Bolann (Bergen), Kristian Bjerve (Trondheim), Per Simonsson (Malmö), Ingvar Rydén (Kalmar).

Ordförande: Jarkko Ihalainen. Sekreterare: Pamela Edgren (Helsinki).



Do you think there's a company that can offer us
more reagent choices?

Do you think they grow on
trees?

With the most comprehensive selection of immunoassay reagents available, Siemens Healthcare Diagnostics is clearly the one to pick.

Until now, no single company could provide a truly comprehensive menu of immunoassay reagents. By combining three leading diagnostics companies – Diagnostic Products Corporation, Dade Behring and Bayer HealthCare, Diagnostics Division, Siemens now offers testing choices covering more than 15 disease states. In fact, you've already made us a market leader in cardiac, fertility, oncology, thyroid and anemia testing. Our menu of unique assays is unmatched. With more than 150 varieties – and still growing – no one offers a better solution. www.siemens.com/more-choices.

Answers for life.

SIEMENS