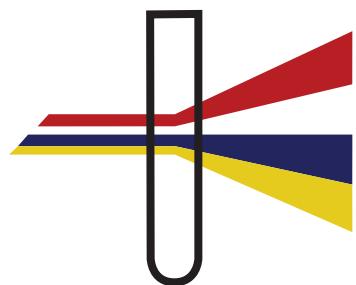


Klinisk Biokemi i Norden



Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Nr. 4, vol. 20, 2008

Att vara eller inte vara är frågan	4
<i>Anders Larsson</i>	
NFKK nytt	6
<i>Jarkko Ihäläinen</i>	
ApoM - protein med flera ansikten	8
<i>Olof Axler</i>	
Informasjonslogistikk – hvert svar skal gi mening	12
<i>Bess Margrete Frøyshov</i>	
Måling av frie lette kappa och lambda immunoglobulinkjeder.....	16
<i>Petter Urdal och Armin Piehler</i>	
Grafer, figurer og filiformater – hvordan illustrere forskning på få kB?	24
<i>Johan Bjerner</i>	
Biobankning: Vår skandinaviska guldgruva	32
<i>Joyce Carlson</i>	
Estimert GFR basert på P/S-kreatinin – et ikke helt elegant framskritt?.....	34
<i>Lars Eikvar</i>	
Mer segling och skidåkning för Klinisk Kemi!.....	38
<i>Mattias Aldtimer och Bess Frøyshov</i>	
Utbildning av sjukhusens akademiska forskningspersonal i Finland	40
<i>Eino Puhakainen</i>	
IFCC kongressen 2008	44
<i>Ingunn Torsteinsdóttir og Palle Wang</i>	
IFCC nytt	48
<i>Päivi Laitinen</i>	
Nordiska kongressen Oslo 2010	50
<i>Tor-Arne Hagve</i>	

Forsidebildet: *Prediktiv modell av apoM enligt Duan, Dahlbäck och Villoutreix. Den typiska lipokalinfickan ses till höger i lila med öppningen uppåt. Signalpeptiden är inte inkluderad; aminoterminalen är aminosyra nr 22 och ses till vänster.*

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 Dxl 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*



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 Dxl 800 available now

Att vara eller inte vara är frågan

Anders Larsson, Uppsala Akademiska Sjukhus, om det nu verkligen existerar....

En ledare i KBN bör enligt vår huvudredaktör ha ett nordiskt perspektiv. Att vara eller inte vara är ju den klassiska frågan i Hamlet som i egenskap av dansk prins har en klar koppling till Norden och därigenom även KBN. Jag kan av egna erfarenheter konstatera att det inte alltid är så lätt att svara på frågan om vi, och framförallt om vårt sjukhus, existerar även om vi ofta tar det för givet.

Jag höll i våras under ett par veckor på med att försöka visa för EU att Akademiska sjukhuset verkligen existerade! Vi skulle delta i en forskningsansökan till EU och helt plötsligt dök det upp en begäran från EU om intyg på att sjukhuset existerade och då helst ett intyg från då organisationen bildades. Akademiska sjukhuset firar i år 300 års jubileum vilket skulle innebära att sjukhuset grundades 1708 under Karl XII:s tid. Som alla förstår så är det inte det lättaste att få ett intyg så här i efterhand från Karl XII om att han grundade sjukhuset.

Forskningsprojektet består av svenska och norska grupper. Det gör att det inte kändes politiskt korrekt att skylla på Norge och säga att vi tyvärr inte kan få fram dokumentet då norrmännen sköt grundaren (Underförstått, hade inte norrmännen skjutit honom utanför Fredrikshalds fästning så skulle vi kunnat ordna fram intyget.). En sådan anklagelse skulle kunna ha en negativ inverkan på det framtida nordiska forskningssamarbetet. Jag försökte även beklaga mig för Tor-Arne Hagve i hans egenskap av norsk redaktör i KBN, men han förnekade allt ansvar för det inträffade och hävdade att det var svenskarna själva som hade skjutit kungen.

Med tanke på att det råder osäkerhet kring vem som egentligen dödade kungen så började jag fundera om det verkligen var klokt att använda mig av den här undanflykten. Det fanns ju en risk att man från Bryssel inte bara skulle vilja se bevis för att kungen var död utan även begära intyg från gärningsmannen och vilja se mordvapnet.

Som läsarna förstår så var jag vid det här laget tvungen att ge upp arbetet med att få fram ett intyg från tidpunkten för sjukhusets bildande. Foton på

sjukhuset eller en hänvisning till hemsidan avisades också snabbt som inte varande acceptabla bevis för att sjukhuset existerade. Det har jag en viss förståelse för men i det här läget började jag gripa efter alla halmstrån. Förr var ju en bild alltid sann, men idag går det ju att manipulera bilder lite hur som helst. Inte heller hemsidor är ju alltid vad de utger sig för. Jag provade sedan att kontakta Patent och Registreringsverket och Bolagsverket, men på båda ställena förklarade man att landsting och kommuner inte låg under deras ansvar och att de därför inte kunde utfärda önskade intyg.

Vid det här laget hade jag blivit lite desperat så jag provade med att skicka över en fakturablankett till Bryssel. I Spanien påstås det att man kan använda en telefonräkning som bevis på vem man är, för vem annan skulle kunna springa omkring med min telefonräkning i fickan. Fungerar det i Spanien så hoppades jag att en orginalfaktura även skulle kunna fungera i Bryssel, men även här fick jag nobben. Till slut fick jag hjälp med ett intyg om att sjukhuset fanns från den svenska Skattemyndigheten. Det är en organisation man kan lita på! Om ingen annan vet att du finns så kan du alltid vända dig dit. De ordnade ett intyg som EU kunde acceptera. Skatteverket verkar alltså även kunna imponera på EU.

I efterhand har jag också fått ett mycket snyggt intyg från Regeringskansliet som intygar att Landstingen i Uppsala län och Akademiska sjukhuset finns. Det ser mycket förtroendeingivande ut. Dock konstaterar man i ett följebrev att man sökt efter författningar som officiellt styrker existensen av Landstingen i Uppsala län. De enda förordningar som man hittade var förordning 2004:881 om kommunalekonomisk utjämning som nämner landstingen och förordning 2006:1072 som nämner Akademiska sjukhuset i samband med ett nationellt kunskapscentrum för frågor om mäns våld mot kvinnor.

Det finns alltså bevis på att vi existerar även om det är lite magert med bevis. Kära läsare, jag har nu intyg på att vi existerar men hur säkra är ni själva på att ni verkligen finns?

**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

Baltic and Nordic collaboration: together, parallelly or different paths?

Jarkko Ihälainen

NFKKs ordförande

jarkko.ihälainen@welho.com



During the Nordic Congress in Helsinki I had the pleasure to meet the representants from our Estonian, Latvian and Lithuanian neighbour associations. We decided to have a longer discussion on coordination of congresses etc at the Baltic Congress in Jurmala near Riga in September.

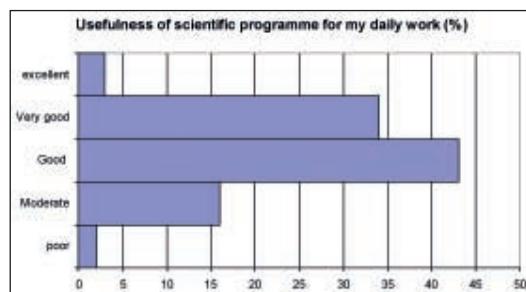
The Baltic organisation (BALM) has existed only a few years and is thus significantly younger than NFKK. Also the scope of the organisation is somewhat different. According to what I saw at the congress and have understood from several discussions, the Baltic model for education of laboratory specialists is mostly "polyvalent" i.e. clinical chemistry/biochemistry and most of clinical microbiology are within the same specialty. The difference is interesting and it might be worthwhile to study the benefits and weaknesses of these models.

The main issue for actual discussion were the congresses. The current interval system means that Baltic and Nordic congresses take place on the same year. This might not be a major problem for the professionals from the laboratories, since not many of us visit both events. Situation is different to our colleagues and collaborators from IVD industry. Many companies have included Nordic and Baltic countries more or less under the same marketing area. This means, that the resources are split to two congresses on the same year. Also professionals may miss the opportunity for interaction across geographical and traditional borders.

The NFKK has already announced the Oslo congress 2010 and also preparations for the congress in Iceland 2012 have been begun. Thus we do not see good prospects for changing the timing of Nordic congresses during the next years. Situation may be somewhat different concerning the Baltic congres-

ses. 2011 is a challenging year to have any clinical laboratory congress in the Northern Europe since the IFCC world congress will take place in Berlin. Thus the postponement of the planned Baltic congress in Estonia 2010 may thus not be easy. The discussions are continued and the result will be seen in due time in congress announcements.

Jag vill tacka alla som svarade på enkäten om NFKK Labmed 2008 i Helsingfors. Vi fick omkring 260 svar. Kvoten svar är omkring 35% vilket inte är en dålig siffra. Generellt var responsen positiv. Vi frågade om praktiska arrangemang, vetenskaplig och praktisk betydelse av programmet samt kongressens effekt på vardagslivet i laboratorier. Enkäten distribuerades först två månader efter kongressen i syfte att få veta mera om effektiviteten och betydelse av kongressen på längre sikt.



Statistiken av svaren läggs till kongressens hemsida www.labmed2008.fi efter NFKK:s styrelse och alla kongressorganisatorer har haft möjlighet att bekanta sig med det. Vi lägger inte fritext svaren på nätet men deras innehåll informeras till organisationskommittén för kongressen i Oslo.

NFKK har sitt styrelsemöte i Oslo i mitten av november. Där diskuterar vi Lorentz Eldjarns testamentsdonation, NFKK:s generella ekonomi i tider av finansiell turbulens samt beslutar om ansökningar till Nordfond och eventuella nya projekt.



Troponin I
CKMB
Myoglobin
CRP*
D-dimer*
βhCG*

* 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

Aktuell avhandling

ApoM – ett protein med flera ansikten

Olof Axler, Klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Olof.axler@med.lu.se

ApoM är ett nyupptäckt apolipoprotein som hör till proteinfamiljen lipokaliner. Nivån av apoM i plasma korrelerar väl med kolesterol, är något sänkt vid insulinberoende diabetes och sjunker även vid inflammation. Musstudier har indikerat att apoM kan skydda mot utvecklingen av ateroskleros men hos människa tycks apoM-nivån i plasma inte vara kopplat till kardiovaskulär risk.



Biokemi

Apolipoprotein M (apoM) beskrevs för första gången år 1999.[1] Proteinet isolerades ursprungligen från kylomikroner men återfinns i alla lipoproteinklasser och är normalt främst associerat med HDL. ApoM består hos människan av 188 aminosyror och har, till följd av variationer i glykosylering, en molekylvikt av 20–25 kilodalton. ApoM uttrycks i levern samt, i mindre utsträckning, njuren. Koncentrationen i plasma är ca 0,9 µM eller 23 mg/l.

Denna fördelning till HDL kan under vissa betingelser ändras. Hos en patient med Tangiers sjukdom och därmed mycket låga HDL-nivåer i plasma återfanns apoM främst i LDL-fraktionen. Plasmanivån av apoM var hos denna patient kraftigt sänkt, till ca 40% av normal nivå. En motsvarande sänkning ses även hos möss med mycket låga HDL-nivåer till följd av apoA1-brist. Då dessa möss uppvisar normala mRNA-nivåer är sannolikt den låga koncentrationen i plasma en följd av förkortad halveringstid. En omfördelning av apoM ses även hos hyperlipemiska möss med LDL-receptorbrist eller apoE-brist, där apoM huvudsakligen associerar med den patologiskt ökade lipoproteinklassen (LDL respektive VLDL).[2]

Ovanlig egenskap

En mycket ovanlig egenskap hos proteinet är att det

exporteras till plasma utan att signalpeptiden klyvts av i samband med transporten in i det endoplasmatiska retiklet. Detta är mycket ovanligt och har endast beskrivits för två andra proteiner, båda i huvudsak HDL-associerade: paraoxonas (PON) 1, och haptoglobinrelaterat protein (HPR). Inget av dessa proteiner uppvisar i övrigt någon släktskap med apoM och associerar inte heller till samma HDL-subfraktion som apoM. Den hydrofoba signalpeptiden är nödvändig för att apoM skall binda till lipoproteiner.[3] Proteinet filtreras i själva verket snabbt ut i glomeruli hos råttor med ett transient uttryckt version av apoM där en punktmutation leder till att signalpeptiden istället klyvs av enligt normalt mönster.[4]

ApoM är ett lipokalin

ApoM hör till proteinfamiljen lipokaliner. Lipokaliner är små, extracellulära proteiner med låg homologi vad gäller aminosyrakevens men starkt bevarad tertiarstruktur, där ett antiparallelt betaflak är vikt till en form liknande ett kaffefilter. Detta skapar en hydrofob ficka och många lipokaliner fungerar som transportörer av lipofila substanser. (Namnet på proteinfamiljen är sammansatt av grekiskans "lipos", fett, och "kalyx", bägare.) Såväl retinol som retinolsyra har visats kunna binda till apoM in vitro.[5] Den fysiologiska relevansen är dock tveksam då ett annat lipokalin, retinolbindande protein, har såväl högre affinitet som högre plasmakoncentration och har experimentellt visats transportera så gott som all retinol i plasma. Någon fysiologisk ligand för apoM är således ännu inte känd. Ingen experimentellt bestämd struktur föreligger heller ännu för apoM, men en prediktiv modell för proteinet baserad på två andra lipokaliner har presenterats (omslagsbilden).[6]

ApoM och inflammation

ApoM uttrycks i huvudsak i levern och, i mindre utsträckning, njuren. Genen för apoM ligger i det sk major histocompatibility complex (MHC) vilket

hos människan återfinns på kromosom 6. De två först beskrivna delarna av MHC är klass I och II, vilka innehåller gener för proteiner som presenterar antigen för T-lymfociter. Mellan dessa ligger en heterogen samling av 61 gener, inklusive apoM, vilka har sammanförts till klass III. ApoM och fjorton andra gener utgör en särskild del av MHC klass III som har kallats inflammationsregionen. MHC klass III är den mest gentäta i människans genom och är väl konserverat genom evolutionen. Fyra av de femton generna i inflammationsregionen tycks i själva verket ha förblivit nära kopplade sedan däggdjuren skiljdes från fiskarna för omkring 450 miljoner år sedan: tumour necrosis factor (TNF), lymphotoxin alpha (LTA), BAT3 och apoM.

Trots denna koppling till viktiga inflammationsmediatorer har få studier med inflammationsfrågeställningar ännu publicerats inom apoM-fältet. Enligt dessa tycks apoM främst vara en negativ akutfasreaktant. Transforming growth factor (TGF) alfa och beta, epidermal growth factor (EGF) och hepatic growth factor (HGF) nedreglerar alla uttrycket av apoM i HepG2-cellerna.[7] Sänkta nivåer har dessutom nyligen rapporterats från plasma hos patienter med såväl akut bakteriell sepsis som kronisk HIV-infektion.[8] Man såg i denna studie även en hämmande effekt av interleukin 1 och TNF på apoM-uttrycket i Hep3B-cellerna. Huruvida apoM spelar en aktiv roll inom inflammation är dock ännu okänt.

ApoM och diabetes

Två av de transkriptionsfaktorer som påverkar uttrycket av apoM-genen har viktiga funktioner inom glukosomsättningen. Den först upptäckta, hepatocyte nuclear factor (HNF) 1α, reglerar ett flertal gener framför allt i levern. Möss med HNF-1α-brist uppvisar grava störningar inom glukos-, kolesterol- och gallsyremetabolismen. Dessa möss har visat sig helt sakna apoM i plasma medan heterozygoti medför halverade nivåer.[9]

Hos människa finns inte total HNF-1α-brist beskriven men heterozygota mutationer orsakar maturity-onset of diabetes in the young (MODY) typ 3. MODY är monogena sjukdomar och innehållar hittills sex typer där typ 3 är den vanligaste i de flesta studerade populationer. De utgör som helhet 2–5% av insulinoberoende diabetes och diagnostiseras genom DNA-analys. Sänkta apoM-nivåer med 36% observerades hos nio patienter med MODY typ 3 i originalrapporten.

men denna dramatiska sänkning har inte kunnat konfirmeras i två mer omfattande studier.[10, 11] ApoM tycks således tyvärr inte vara en användbar biomarkör för MODY typ 3.

Emellertid har sänkt apoM-uttryck och sänkta plasmanivåer även observerats i flera andra diabetiska djurmodeller utan relation till HNF-1α. En attraktiv förklaringsmodell till dessa observationer presenterades nyligen när sänkta apoM-nivåer beskrevs hos möss heterozygota för brist på en annan transkriptionsfaktor, forkhead box (Fox) a2.[12] Även Foxa2 har sina viktigaste kända funktioner i levern och reglerar framför allt uttrycket av gener inom lipid- och glukosomsättningen. Aktiviteten hos Foxa2 styrs av ett insulinberoende kinas och kraftigt sänkt Foxa2-aktivitet föreligger därför hos hyperinsulinemiska möss. Hos hyperinsulinemiska möss med ett modifierat Foxa2 vilket inte kan inaktiveras uteblev den ApoM-sänkande effekten av insulin. Att denna effekt av insulin på ApoM-uttrycket eventuellt även kan föreligga hos människa stöds av att typ 2-diabetiker uppvisar ca 10% lägre apoM-nivåer i plasma än friska kontroller. (Plomgaard et al, opublicerade data).

ApoM och ateroskleros

I en studie av apoM-nivån i plasma eller serum från 598 normalindivider insamlade som en del av det nordiska referensintervallprojektet (NORIP) sågs en tydlig korrelation ($r = 0.52$) mellan apoM och totalkolesterol och, i mindre utsträckning, LDL och HDL.[13] Mekanismen bakom denna korrelation mellan apoM och kolesterol är okänd. ApoM har dock visats stå under reglering av transkriptionsfaktorn liver receptor homolog (LRH) 1. LRH-1 reglerar ett flertal steg i kolesterolomsättningen med det huvudsakliga syftet att transportera kolesterol från plasma in i levern och ut till gallan som gallsyror. Överskott av gallsyror hämmar denna process och möss som fick gallsyror med kosten uppvisade tydligt sänkta apoM-nivåer.[14]

ApoM tycks i sin tur till viss del kunna påverka kolesterolnivån, då möss med apoM-brist har ca 20% lägre totalkolesterol i plasma. En motsvarande höjning ses vid transient överuttryck av proteinet.[15]

Två studier har utförts på möss där uttrycket av apoM har såväl slagits ut som ökats. I en studie sågs i möss med siRNA-inducerad apoM-brist en dramatisk förändring av HDL-metabolismen, med uppkomst

(Fortsätter side 10)

(Fortsat fra side 9)

av stora HDL-partiklar och bortfall av det särskilt antiaterogena, lipidfattiga pre-β HDL.[16] Dessa fynd kunde dock inte observeras i en senare studie utförd med knock-out-teknik.[15] Överuttryck av apoM (till ungefär dubbelt normal plasmanivå) hos möss med LDL-receptorbrist skyddade dock i båda studierna dessa mot ateroskleros med mindre utbredda lesio-ner jämfört med kontrollmöss, även om effekten var måttlig (ca 30%) i en av studierna.

ApoM-partikeln har isolerats från human plasma och karakteriseras. ApoM-innehållande HDL-partiklar hade förbättrad förmåga att hämma Cu²⁺-inducerad oxidation av LDL jämfört med apoM-fritt HDL och stimulerade dessutom starkare kolesterolflödet från skumceller. Den apoM-bärande fraktionen utgör dock bara omkring fem procent av det totala HDL.[17]

Dessa fynd föranledde en utvärdering av apoM som riskmarkör för hjärtkärlsjukdom hos män-niska. Emellertid fann vi vid analys av prover från två prospektiva fall-kontrollstudier från Finland

och Danmark omfattande sammanlagt över två tusen individer inget samband mellan apoM-nivån i plasma och risken för att insjukna i hjärtkärlsjuk-dom.[18]

Framtida utmaningar

Den biologiska funktionen hos apoM är fortfarande inte känd. Denna behöver självfallet inte vara relaterad till lipoproteinmetabolismen – lipokalinernas ringa storlek gör det som regel nödvändigt för dem att associera med andra plasmakomponenter för att undvika elimination i njuren. ApoM har en bindningsficka, men någon fysiologisk ligand som kunde ge ledtrådar till apoMs fysiologiska roll har inte identifierats. En experimentell bestämning av apoM-strukturen med kristallografi eller NMR skulle sannolikt ge viss ledning vad gäller kandidatsubstanser att utvärdera i nya bindningsstudier. De möss med apoM-brist respektive överuttryck som konstruerats har ingen uppenbar fenotyp, men kan bli mycket användbara för att besvara riktade frågeställningar vad gäller apoMs biologiska funktion.



Foto: Ingunn Torsteinsdottir. Landmannalaugar, Island.

Referenser

- [1] Xu N, Dahlbäck B. A novel human apolipoprotein (apoM). *J Biol Chem.* 1999 Oct 29;274(44):31286-90.
- [2] Faber K, Axler O, Dahlbäck B, Nielsen LB. Characterization of apoM in normal and genetically modified mice. *J Lipid Res.* 2004 Jul;45(7):1272-8.
- [3] Axler O, Ahnström J, Dahlbäck B. Apolipoprotein M associates to lipoproteins through its retained signal peptide. *FEBS Lett.* 2008 Mar 5;582(5):826-8.
- [4] Christoffersen C, Ahnström J, Axler O, Christensen EI, Dahlbäck B, Nielsen LB. The signal peptide anchors apolipoprotein M in plasma lipoproteins and prevents rapid clearance of apolipoprotein M from plasma. *J Biol Chem.* 2008 Jul 4;283(27):18765-72.
- [5] Ahnström J, Faber K, Axler O, Dahlbäck B. Hydrophobic ligand binding properties of the human lipocalin apolipoprotein M. *J Lipid Res.* 2007 Aug;48(8):1754-62.
- [6] Duan J, Dahlbäck B, Villoutreix BO. Proposed lipocalin fold for apolipoprotein M based on bioinformatics and site-directed mutagenesis. *FEBS Lett.* 2001 Jun 15;499(1-2):127-32.
- [7] Xu N, Hurtig M, Zhang XY, Ye Q, Nilsson-Ehle P. Transforming growth factor-beta down-regulates apolipoprotein M in HepG2 cells. *Biochim Biophys Acta.* 2004 Jul 5;1683(1-3):33-7.
- [8] Feingold KR, Shigenaga JK, Chui LG, Moser A, Khovidhunkit W, Grunfeld C. Infection and inflammation decrease apolipoprotein M expression. *Atherosclerosis.* 2008 Jul;199(1):19-26.
- [9] Richter S, Shih DQ, Pearson ER, Wolfrum C, Fajans SS, Hattersley AT, et al. Regulation of apolipoprotein M gene expression by MODY3 gene hepatocyte nuclear factor-1alpha: haploinsufficiency is associated with reduced serum apolipoprotein M levels. *Diabetes.* 2003 Dec;52(12):2989-95.
- [10] Skupien J, Kepka G, Gorczynska-Kosiorz S, Gebcka A, Klupa T, Wanick K, et al. Evaluation of Apolipoprotein M Serum Concentration as a Biomarker of HNF-1alpha MODY. *Rev Diabet Stud.* 2007 Winter;4(4):231-5.
- [11] Cervin C, Axler O, Holmkvist J, Almgren P, Rantala E, Tuomi T, et al. An investigation of serum concentration of apoM as a MODY3 marker using a novel ELISA assay. 2008.
- [12] Wolfrum C, Howell JJ, Ndungo E, Stoffel M. Foxa2 activity increases plasma High Density Lipoprotein levels by regulating apolipoprotein M. *J Biol Chem.* 2008 June 13, 2008;283(24):16940-9.
- [13] Axler O, Ahnström J, Dahlbäck B. An ELISA for apolipoprotein M reveals a strong correlation to total cholesterol in human plasma. *J Lipid Res.* 2007 Aug;48(8):1772-80.
- [14] Venticlef N, Haroniti A, Tousaint J-J, Talianidis I, Delerive P. Regulation of Anti-atherogenic Apolipoprotein M Gene Expression by the Orphan Nuclear Receptor LRH-1. *J Biol Chem.* 2008 February 15, 2008;283(7):3694-701.
- [15] Christoffersen C, Jauhainen M, Moser M, Porse B, Ehnholm C, Boesl M, et al. Effect of Apolipoprotein M on High Density Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis in Low Density Lipoprotein Receptor Knock-out Mice. *J Biol Chem.* 2008 Jan 25;283(4):1839-47.
- [16] Wolfrum C, Poy MN, Stoffel M. Apolipoprotein M is required for prebeta-HDL formation and cholesterol efflux to HDL and protects against atherosclerosis. *Nat Med.* 2005 Apr;11(4):418-22.
- [17] Christoffersen C, Nielsen LB, Axler O, Andersson A, Johnsen AH, Dahlbäck B. Isolation and characterization of human apolipoprotein M-containing lipoproteins. *J Lipid Res.* 2006 Aug;47(8):1833-43.
- [18] Ahnström J, Axler O, Jauhainen M, Salomaa V, Havulinna AS, Ehnholm C, et al. Levels of apolipoprotein M are not associated with the risk of coronary heart disease in two independent case-control studies. *J Lipid Res.* 2008 Sep;49(9):1912-7.

Informasjonslogistikk:

Hvert svar skal gi mening!

Bess Frøyshov, Avd f.klinisk kjemi Sykehuset Buskerud HF, Drammen
bess.margrethe.froyshov@sb-hf.no



Vårt fagområde, medisinsk biokjemi representerer billig diagnostikk. Med det mener jeg at man ved lav kostnad kan få entydige og raske svar som kan fastsette diagnoser og gi god og korrekt oppfølging av pasienters behandling og kontroll (1).

Hadde det enda vært så enkelt.

Man må ha kunnskap for å bestille de riktige undersøkelsene til rett tid, og ikke minst for å kunne tolke resultatet korrekt.

Vi i faget medisinsk biokjemi, yter en tjeneste som ved riktig bruk er et meget godt verktøy i pasientbehandling. For at nytten skal være optimal er det mange forutsetninger som må være oppfylt.

Som i alle forhold der flere aktører er involvert, kreves samarbeid og felles forståelse. Vi må snakke samme språk, både medisinske biokjemikere og leger i de kliniske fag. Forutsetningen bør være tilstede ettersom vi alle har gått på ”doktorskolen”, men som alle yrker der man kan velge retninger selekteres vi etter spesielle egenskaper enten det er bevisst eller ei. Deretter utvikles ”stammespråket”- som er basis for vår faglige fellesskap og nødvendig for utvikling av vår retning. Klinikerne utvikler seg i sine retninger og skaper sine subkulturer.

Her møter vi det største og mest avgjørende hinder for fornuftig analysebruk, og samtidig det største potensialet for forbedring av tjenesten.

Forståelse er nøkkelordet

For å ha felles forståelse må vi snakke samme språk, og det er spesialistene i vårt fagfelt som må utvikle forståelse for klinikernes språk og tankesett, ikke omvendt. Vårt fag er et støttefag i pasientbehandling-en, hvilket betyr at vi må tolke klinikernes forespørsel

og bestilling og deretter kommunisere vår kunnskap på deres arena og premisser.

Vi må forstå hva de spør om, hva som er nyttig informasjon for dem og ikke minst for pasienten. Helst bør våre spesialister arbeide tett sammen med klinikeren som konsulenter eller rådgivere for å sikre god forståelse og korrekt tolkning av pasientens biokjemiske situasjon (2).

På et middelstort sykehus i Norge (Sykehuset Buskerud, som dekker en befolkning på ca 250 000 innbyggere) utfører vi ca 2,5 millioner analyser i året, hvorav ca 1,2 millioner på våre innleggende pasienter. Det bestilles i gjennomsnitt 40 medisinsk biokjemiske undersøkelser ved hvert pasientopphold. Det sier seg selv at man ikke kan følge opp hver og en av disse som medisinsk biokjemiker men det burde være like selvfølgelig at hver og en av disse undersøkelsene ble fulgt opp av de som er bestillere, pasientenes behandelnde leger.

Organisering er nok et nøkkelord

Hvordan kan vi best organisere vår tjeneste slik at alle prøvesvar vurderes og får konsekvens for pasientbehandlingen?

De fleste laboratorier har glimrende rutiner for bestilling av analyser og tilgjengelig rådgivning både fra godt kvalifiserte bioingeniører og fra spesialister i vårt eget fag.

På sykehus og ved de fleste legekontor er prøvetakingen god og endog kvalitetssikret i form av akkreditering, sertifisering eller kontinuerlig opplæring av konsulenter knyttet til NOKLUS (Norsk kvalitetssikring av laboratorietjenester utenfor sykehus).

Laboratoriene utfører intern kvalitetskontroll og deltar i eksterne kvalitetssprogram, slik at analysekvaliteten er god og overvåket.

”Turn-around-time” på mindre enn to timer er en

regel mer enn et unntak, det vil si at på mindre enn to timer etter prøvetaking foreligger et kvalitetssikret analysesvar.

De fleste laboratorier overfører sine analysesvar elektronisk til rekvirentene så snart de foreligger, og har i tillegg rutiner for å ringe rekvirentene dersom resultatene krever rask handling.

På tross av at disse forutseningene skulle legge til rette for at hvert prøvesvar gir nyttig pasientinformasjon og får konsekvenser for pasienten og behandlingen av denne, er så ikke tilfelle.

Mer enn 30% av alle medisinsk biokjemiske prøvesvar ses aldri på, eller vurderes ikke til rett tid og få derfor ikke konsekvens for pasientbehandlingen. Informasjonen som ligger i disse 30% analysesvar må komme pasienten til gode. Her tapes viktig kunnskap om pasientenes tilstander og noe som kan gi dem forsinket diagnostikk og klinikerne reduserte behandlingsmuligheter.

På den annen side er overrekvirering, både i forhold til angitte retningslinjer med hensyn til medisinsk indikasjon eller etter anbefalinger om hvor hyppig man behøver å utføre analysene for å følge pasienten korrekt opp, et problem. Konsekvensen kan bli at resultatene tolkes feilaktig da prøvene ikke er tatt slik som anbefalt, eller kan være feilaktig da et større antall analyser statistisk gir økt risiko for feil både preanalytisk og analytisk (3).

I beste fall representerer disse analysene økt belastning med stikk for pasienten, unødvendig arbeid i laboratoriet og eventuelt forsinkelse av andre viktige undersøkelser og oppgaver og ikke minst et vanvittig sløseri med både personalressurser og økonomiske ressurser.

Slik kan det ikke fortsette. Vårt fagfelts bidrag må brukes hensiktsmessig.

Tilrettelegging

For å hindre et slikt misbruk er *tilrettelegging* nok et nøkkelord.

I tillegg til forståelse må vår tjenesteorganisering være slik at rekvirentene ser og har nytte av resultatene til rett tid og på rett sted.

Det utføres mest arbeid, også pasientbehandling, på dagtid. De kliniske avdelingene har rutiner for pasientvurderinger. Under previsitten vurderes prøvesvar og andre undersøkelser som grunnlag for videre oppfølging av pasienten. Deretter går legen visitt og bestiller nye undersøkelser basert på sine

kliniske funn og vurderinger. Vår laboratorierytme må tilpasses klinikkenes rytme, da kan vi best gi rett svar til rett tid.

Det er legene som er våre bestillere, men i praksis ser vi ofte at det er sykepleiere eller kontorpersonalet som utfører bestillingene, med de muligheter for feil og misforståelser som da foreligger. Samtidig er dette grupper av arbeidstakere som er vant til å arbeide systematisk og ved å utvikle et praktisk samarbeid med disse kan man legge til rette for at prøver bestilles korrekt til morgenrunden, prøvesvar foreligger til previsitten og nye prøvebestillinger bestilles til påfølgende prøvetakingsrunde etter visitten. Vårt ansvar er at prøvetakingsrunder er organisert slik at prøven tas raskt etter at bestillingen er utført og analysert raskt nok til at prøvesvarene foreligger før legene går hjem etter ordinær arbeidstid. Man kan nok til tider føle at sykepleiere rapporterer til hverandre både i tide og utide, men den mangelfulle informasjonsoverføringen vi ser ved skifte av leger i vakt er langt mer alvorlig. Ved at vi sikrer at bestillende lege får svaret tilgjengelig under sin arbeidsøkt reduseres mulighet for at viktig informasjon ”forsvinner”.

I vakt sammenheng og i andre akutte situasjoner er faren for å miste oppmerksomheten rundt prøves-

(Fortsætter side 14)



Foto: Henrik Alfthan, Svalbard.

(Fortsat fra side 13)

varene mindre, da videre oppfølging ofte baserer seg direkte på disse. Her er farene at det er legen i akutt-mottaket som bestiller prøven og deretter overføres ansvaret for pasienten til andre aktører i behandlingslinjen, det være seg på sengeposter eller operasjonsstuer. Prøveresultatet sendes bestiller dersom ikke annet er presisert, og dette kan skape forsinkelser og manglende oppfølging.

Det må være sikre rutiner for at informasjonen følger pasienten, også prøvesvar. Laboratoriet må ikke bare forholde seg til bestillende enhet, men utvikle rutiner som gjør at resultatene følger pasienten også ved skifte av post, avdeling eller endog sykehus. Erfaringsvis oppnås dette best ved å involvere avdelingssykepleierne og kontorledere som er kunnskapsrike bidragsytere til å se gode løsninger på et komplisert logistikkproblem.

Siste nøkkelord er oppdragelse.

Leger må oppdras til å følge rutiner og fungere i system. ”Å lede leger er som å lede en flokk katter”, er det sagt. Det er mye egenwilje, initiativ og selvstendighet i vår yrkesgruppe.

Leger behandler enkeltpasienter, unike individer med hver sine problemer og historier. Samtidig er sykehus store logistikkmaskiner som er avhengig av god infrastruktur for å ha gode og sikre kjerneprosesser nemlig pasientbehandling.

Mange sykehus utvikler nå behandlingslinjer for best å behandle pasienter med ”like” lidelser. Systemene sikrer hovedlinjer, men også viktige detaljer i det avanserte samarbeidet mellom mange aktører som bidrar. Dette er et dilemma. Hver pasients unike situasjon, kombinert med fordelene ved å bli behandlet som en av mange. Kombinasjonen av vurdering av enkeltindividet og lojalitet til systemer er vanskelig. Pasientansvarlig lege og behandlingsansvarlig lege er begreper som forsøker å ivareta denne dualisme. I praksis har dette vist seg vanskelig å gjennomføre, til tross for at det i Norge er lovpålagt å etablere en pasientansvarlig lege der pasienten har komplekse problemstillinger. I teorien burde det la seg gjennomføre for alle pasientgrupper, at samme lege er ansvarlig for sin pasient slik en fastlege er i primærhelsetjenesten.

For at systemer skal fungere må aktørene være lojale. Leger må forstå og sette seg inn i rutiner. Laboratorieprøver skal bare bestilles når det har hen-

sikt, bestillingene skal være korrekte og forståelige og helst legges til prøvetakingsrunder. Bruk av øyeblikkelig hjelp undersøkelser skal bare skje der det er nødvendig. Prøvesvar skal ses, og eventuelt etterlyses ved forsinkelse.

I vårt fagfelt er det mange som er kunnskapsrike både i sitt medisinske fagfelt og i kvalitetsarbeid på laboratoriet. Det holder ikke. Ikke for å oppfylle det som kreves av oss.

Det er et krav fra pasienten at han eller hun skal behandles raskt og riktig med minst mulig belastning i form av stikk og undersøkelser og kun det nødvendige personale involvert. Det er et krav fra klinikerne at hensiktsmessig informasjon, raske og kvalitetssikrede analysesvar og rådgiving når det gjelder tolkning av resultater er tilgjengelig. Det er et krav fra oss på laboratoriet at bestillinger er klare og fornuftige og at rutiner følges slik at flest mulig kan få samme service og tjenester. Til slutt er det et krav fra samfunnet at befolkningen ivaretas ved sykdom både menneskelig og medisinsk og at de ressurser som tilføres helse-tjenesten skal benyttes på en best mulig måte, både med hensyn på prioritering, fordeling, kunnskap og økonomisk drift (4).

”Laborera rätt och lagom”- et enkelt begrep men med et komplekst innhold, krever felles forståelse, god organisering og oppdragelse med lojalitet til systemer.

For at hvert analysesvar skal gi mening må vi, medisinsk biokjemikere, utvikle kunnskap om samarbeid, logistikk og pedagogikk. Det kreves av oss.

Referenser

1. Monsen ALB, Gjelsvik R, Kaarbøe O et al. Riktigere bruk av laboratorietjenester- medisinske aspekter. Tidsskr Nor Legeforen nr. 7, 2008; 128: 810-3.
2. Bolann B, Sandberg S. Evaluering av nye laboratorieanalyser. Tidsskr Nor Lægeforen nr. 3, 2003; 123: 337-9
3. Jenum P, Søberg P et al. Overrekvirering av laboratorieanalyser i medisinsk biokjemi. Tidsskr Nor Lægeforen nr. 18, 2005; 125: 2509-11
4. Gjelsvik R, Kaarbøe O. Riktigere bruk av laboratorietjenester- økonomiske aspekter. Tidsskr Nor Legeforen nr. 7, 2008; 128: 814-7.

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
Cirkelgatan 14
781 72 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

Måling av frie lette kappa og lambda immunglobulinkjeder i serum ved diagnostikk og behandling av myelomatose

Petter Urdal och Armin Piehler

Klinisk kjemisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus, Oslo

Innledning

Ved myelomatose (multiple myeloma, MM) foreligger et økt antall plasmaceller som alle opprinnelig har utgått fra én plasmacelle, de er monoklonale. Hos over 80% av pasienter med MM har myelomcellene bevart sin evne til å produsere et immunglobulin, bestående av to tunge og to lette kjeder, men mange produserer i tillegg et større eller mindre overskudd av lette immunglobulinkjeder. Hos nær 15% av MM-pasientene produserer plasmacellene bare lette kjeder (light chain multiple myeloma, LCMM) og hos 4% produserer plasmacellene ingen immunglobulinkjeder (nonsekretorisk myelomatose, NSMM).

Monoklonale frie lette immunglobulinkjelder av type κ eller λ, kalt Bence Jones protein (BJP), er vår eldste cancermarkør. Påvisningsmetoden for BJP besto initialt i å felle proteinene i urin ved oppvarming til 60°C men har blitt raffinert med årene. For 7 år siden kom muligheten for immunturbidimetrisk måling av de frie lette immunglobulinkjeder κ og λ i serum (SFLC) og urin (UFLC) (1). Disse metoder utfordrer nå elektroforese og immunfiksering av urinprotein som standardmetode for påvisning og kvantivering av BJP. Men deres plass i diagnostikk

og oppfølging av myelomatose og beslektede gammopathier, som monoklonal komponent av usikker betydning (MGUS), er ennå ikke avklart og er til dels omstridt (2-5).

Vi skal i denne artikkelen forsøke å vurdere nytten av å måle SFLC både ut fra litteratur og fra egen erfaring. Det kan være hensiktsmessig å starte med de internasjonale retningslinjer.

Internasjonale retningslinjer for diagnostikk og oppfølging av myelomatose

For å sikre god og enhetlig behandling av myelomatosepasienter er det laget flere internasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling (6-8), disse følges i stor grad. De viktigste laboratoriemessige aspektene av retningslinjene er oppsummert i tabellen 1-3.

I retningslinjene er de vanligste funn og symptomer ved MM samlet i begrepet "myeloma related organ or tissue impairment" (ROTI, tabell 1). ROTI foreligger dersom minst ett av kriteriene i tabell 1 er oppfylt. Det er umiddelbart klart at også mange andre tilstander enn MM kan medføre at ett av kriteriene er oppfylt. Hypogammaglobulinemi i serum, påvist ved elektroforese eller ved immunturbidimetrisk måling

Tabell 1. Myeloma related organ or tissue impairment (ROTI) *

Albuminkorrigert s-kalsium	>2.75 mmol/L eller mer enn 0.25 mmol/L over øvre referansegrense
Nyresvikt	Som tilskrives myelomatose
Anemi	Hb<10 g/100 mL eller minst 2 g/100mL under nedre referansegrense
Skjelett	Osteolytiske lesjoner eller osteoporose med kompresjonsfraktur
Annet	Symptomatisk hyperviskositet, amyloidose, residiverende bakterieinfeksjoner (>2 episoder/år)

* Foreligger dersom minst ett av kriteriene er oppfylt.

Tabell 2. Diagnostikk av myelomatose og monoklonal gammopati av usikker betydning (MGUS)

	Monoklonal komponent	Klonale plasmaceller i benmarg	ROTI
Myelomatose	Påvist i serum og/eller urin	Påvist, alternativt påvist plasmacytom	Påvist
Asymptomatisk myelomatose	>30 g/L i serum og/eller (se midtkolonnen)	> 10% av cellene i benmarg	Ikke påvist
Non-sekretorisk myelomatose	M-komponent ikke påvisbar verken i serum eller urin	> 30% av cellene i benmarg	Påvist
MGUS*	Påvist men <30 g/L i serum og/eller påvist i urin	<10% av cellene i benmarg	Ikke påvist

* *Monoclonal gammopathy of uncertain significance*

av immunglobuliner, benyttes også av mange som et tegn på ROTI.

Tabell 2 angir de diagnostiske kriterier for de forskjellige varianter av MM samt tilgrensende gammopatier. Diagnosen baserer seg på tre forhold:

1. Hvorvidt det foreligger en monoklonal komponent i serum og/eller urin.
2. Hvor stor andel monoklonale plasmaceller utgjør av benmargscellene.
3. Hvorvidt det foreligger ROTI.

Dersom alle tre kriterier er oppfylt stilles det for eksempel ingen krav til hvor stor den monoklonale komponenten i serum eller urin skal være.

Pasienter med MM får aktiv og til dels aggressiv behandling og mange lever lenge med sin sykdom. De fleste prøver fra MM-pasienter som kommer til medisinsk biokjemiske laboratorier er derfor knyttet til vurdering av behandlingsrespons mer enn til diagnostikk. I de internasjonale anbefalinger er det listet opp mange kategorier av behandlingsrespons. Disse defineres utelukkende ut fra endringer i konsentrasjon av den monoklonale komponenten (M-komponent), som angitt i tabell 3.

Enighet og uenighet om måling av frie lette immunglobulinkjeder

SFLC sin plass i diagnostikk og oppfølging av MM og andre gammopatier er på ingen måte avklart selv om det er mye man er forholdsvis enige om.

Myelomatose (MM). Dersom det er påvist en M-komponent i serum, vil tilleggspåvisning av BJP, enten som M-komponent i urin eller som isolert økning av frie κ- eller λ-lettkjelder, være uten betydning for selve diagnosen (se tabell 2). Man undersøker allikevel urin på BJP, fordi høy konsentrasjon av de frie lette kjeder kan være nyretoksisk. I oppfølging av myelomatose med M-komponent i serum >10 g/L har heller ikke måling av SFLC noen plass i retningslin-

(Fortsætter side 18)



Foto: Henrik Alfthan, Roald Amundsen, Svalbard.

(Fortsat fra side 17)

jene (8). Men SFLC er aktuell å måle i oppfølging av behandling dersom M-komponenten i serum er <10 g/L og SFLC før behandlingsstart er >100 mg/L (8). Flere sentre, inkludert Ullevål universitetssykehus, har valgt å måle SFLC initialt i utredning av en monoklonal serumkomponent samt følge SFLC underveis i behandling dersom den initiale verdi var markert økt (over ca 100 mg/L av den aktuelle lettkjedetypen), fordi SFLC ofte faller forttere enn M-komponenten i serum ved effektiv behandling (9).

Light chain multiple myeloma (LCMM). Retningslinjene krever at BJP skal påvises ved urinprotein-elektroforese, evt kombinert med immunfiksering. Pasienter med LCMM har imidlertid alle, nesten uten unntak (10), en markert øket serumkonsentrasjon av den ene lettkjedetypen og normal eller nedsatt serumkonsentrasjon av den andre. Det er for tiden betydelig uenighet (2-5) om SFLC kan erstatte urinprotein-elektroforese, med eller uten immunfiksering, for påvisning av BJP. Dette er diskutert nærmere nedenfor. I oppfølging av LCMM er det også uenighet om man kan benytte SFLC eller ikke, denne uenighet gjenspeiler seg også i de internasjonale retningslinjene (tabell 4) hvor den britisk/nordiske rekommendasjon tillater påvisning av LCMM ut fra måling av SFLC (7) mens International Myeloma Foundation (6,8) kun anbefaler SFLC dersom BJP ikke kan måles med urinprotein-elektroforese. Men det er full enighet om at komplett respons bare kan dokumenteres ved immunfiksering og ikke ved SFLC.

Nonsekretorisk multiple myeloma (NSMM). Ved innføring av SFLC erfarte man at et flertall av pasientene rubrisert som NSMM hadde en isolert og til dels markert økning av den ene klasse (κ eller λ) frie lette immunglobulinkjeder i serum men uten at det da forelå BJP i urin (11,12). Disse rubriseres fremdeles som NSMM ut fra retningslinjene gitt i tabell 2. Men tross definisjonen i tabell 2 vil nok de fleste mene at NSMM med isolert økning av den ene lettkjedetypen til over ca 100-200 mg/L egentlig er en feilrubrisert LCMM, der feilrubriseringen skyldes at lettkjedene ikke kommer over til den finale urin hvor diagnostikk av LCMM finner sted.

Monoklonal komponent av usikker betydning (MGUS). MGUS foreligger dersom serum M-komponenten er under 30 g/L og det ikke er sikre tegn på sykdomsrelatert organaffeksjon (tabell 2). Måling av SFLC har derfor egentlig ingen plass i diagnostikken av MGUS. Det er imidlertid publisert (13) at abnorm κ/λ -ratio tilsier økt sannsynlighet for omslag av MGUS til myelomatose. Foreløpig er dette ikke påvist ved andre undersøkelser. Inntil videre er det derfor ikke indisert å måle κ - og λ -frie lettkjelder ved MGUS verken i diagnostikk eller i oppfølging.

Andre tilstander. Ved *amyloidose* slår frie kjeder eller fragmenter av disse, amyloid, seg ned i hjerte, nyre og andre organer. En monoklonal komponent i urin (BJP) kan påvises hos over 90% av pasienter med amyloidose. Økt konsentrasjon av frie lette κ - eller λ -kjelder i serum påvises hos 75-80% av pasientene ved

(Fortsætter side 20)

Tabell 3. Vurdering av respons ved behandling av myelomatose

Komplett respons	M-komponenten ikke påvisbar, negativ immunfixering, i minst 6 uker
Delvis respons	M-komponent i serum redusert til under 50% eller M-komponent i urin redusert til under 10%
Minimal respons	M-komponent i serum redusert til 75-50% eller M-komponent i urin redusert til 50-10%
Platå	Mindre enn 25% forandring av M-komponent i serum eller urin i løpet av 3 mnd
Progresjon	>25% økning av M-komponent i serum eller urin
Ingen forandring	Verken minimal respons eller progresjon
Tilbakefall	Tilbakekomst av M-komponent hos pasient med tidligere komplett respons



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

(Fortsat fra side 18)

diagnosetidspunktet (14,15). SFLC synes også å være nyttig i den videre evaluering av forløp og behandling. Også ved non-Hodgkin lymfom og ved kronisk lymfatisk leukemi sees monoklonalt protein hos 10-15%, som uttrykk for mulig utvikling av MM, og patologisk SFLC påvises hos noen flere men uten at dette i praksis har blitt noe viktig anvendelsesområde for SFLC.

I de internasjonale retningslinjer har således SFLC en forholdsvis begrenset plass. Internasjonale retningslinjer er, og skal være, konservative. De skal sikre at pasienter diagnostiseres og behandles over lang tid i henhold til en fast protokoll. De skal også sikre en mest mulig lik diagnostikk og behandling ved forskjellige sykehus. Ut fra dette er det ikke uventet at den anbefalte bruk av SFLC er beskjeden. De viktigste anvendelsene av SFLC ved myelomatose er summert i tabell 4. De innebærer at man i hvert fall foreløpig ikke kan nedlegge noen av de tradisjonelle elektroforesemetoder, for eksempel av urinprotein, og erstatte disse med direkte måling av frie lette kjeder i serum.

SFLC versus urinprotein-elektroforese

Følgende forhold tilsier at de to målemetoder for BJP supplerer hverandre mer enn de erstatter hverandre:

- Urinelektroforese med påfølgende immunfiksering er mer sensitiv enn påvisning av økt serum λ - eller κ -lettkjeder og patologisk κ/λ -ratio ved lave men patologiske konsentrasjoner av BJP i urin (ned til ca 5-10 mg/L). Således fant Hill (16) patologisk ratio hos 11 av 13 pasienter med BJP, og Beetham (17) fant patologisk ratio bare hos 26 av 34 pasienter med BJP.

Tabell 4. Bruk av SFLC i henhold til de internasjonale anbefalinger

UK myeloma forum Nordic Myeloma study group British Committee for standards in Haematology (7)	SFLC kan benyttes til å kvantitere urin-lettkjeder til erstatning for urinprotein samt urin-elektroforese
International Myeloma Foundation (6)	Ved manglende monoklonal komponent i serum kan SFLC benyttes, men det anbefales døgnurin med kvantitering av proteinutskillelse
International Myeloma Foundation (8)	SFLC er nyttig som behandlingskriterium hos mange pasienter med lavsekretorisk eller nonsekretorisk myelomatose

hvor SFLC ikke ble målt ($n=2750$) var det ingen som fikk påvist myelomatose. Markert abnorm k/λ-ratio ble funnet hos alle 7 LCMM og hos 11 av de resterende 22 med MM. Moderat abnorm k/λ-ratio ble funnet hos 8 av de 11 resterende MM men var heller ikke uvanlig ved andre hematologiske sykdommer og ved nyresykdommer.

Konklusjon: Viktigst er at vi ikke lenger synes å overse myelomatoser, spesielt LCMM. Tidligere overså vi enkel LCMM, mye fordi mistanken ikke var så sterk og det derfor ikke ble sendt inn urin til undersøkelse. Men k/λ-ratio må benyttes med forsiktighet. Markert abnorm k/λ-ratio er en forholdsvis spesifikk markør for MM og da spesielt LCMM, mens en moderat abnorm k/λ-ratio er en mer uspesifikk markør. I oppfølging er SFLC spesielt nyttig ved LCMM men også ved enkelte MM med initialet høy κ- eller λ-konsentrasjon i serum.

Måletekniske problemer med SFLC

SFLC måles med immunturbidimetri, en enkel måle-metode som egner seg for de fleste medisinske biokjemiske analysemaskiner. Det er bare firmaet FreeLite som tilbyr reagenser for måling av SFLC. De vedlegger også applikasjoner for mange av de vanlige medisinske biokjemiske analysemaskinene, men deres applikasjoner har klare svakheter.

Antigen excess: Antigen excess ved høye antigenkonsentrasjoner er et velkjent problem ved immunturbidimetrisk målemetoder. Friske personer har κ- og/eller λ-serumkonsentrasjon i området ca 3-30 mg/L mens pasienter kan ha verdier over 10 000 mg/L.

Antigen excess kan oppleves ved så lav konsentrasjon som 500 mg/L og er ikke uvanlig både for κ og for λ ved konsentrasjoner over ca 2000 mg/L. Dette fører til mange unødige reanalyser i fortynning og eventuelt feil svar dersom antigen excess ikke mistenkes. Det er litt uventet å møte dette problemet, som jo er velkjent og som egentlig er løst på de fleste stormaskiner.

Referanseverdier: FreeLite sine referanseområder for κ, λ og k/λ-ratio er oppgitt å være uavhengig av analysemaskin og applikasjon som benyttes. Pattenden og medarbeidere (19) fant nylig med bruk av reagenser og applikasjoner fra FreeLite at forskjellige analyseplattformer ga forskjellig svar, dokumentert ved forskjellige referanseverdier. Deres forslag til referanseverdier avvek i tillegg til dels betydelig fra FreeLite sine. Liknende er rapportert av andre (20).

Oppsummering

SFLC representerer en styrkning av vårt analyse-repertoire for diagnostikk og oppfølging av myelomatose. Spesielt light chain disease varianten er nå enklere å diagnostisere og å følge, men også ved enkelte av de øvrige myelomatoser kan SFLC være nyttig ved oppfølging. Man bør imidlertid for κ, λ og k/λ-ratio benytte referanseverdier som er riktige for den analyseapplikasjon man benytter. I tillegg er en moderat abnorm k/λ-ratio ikke en spesifikk markør for myelomatose. SFLC kan ikke fullt ut erstatte urinundersøkelse for Bence Jones protein, men er et meget nyttig supplement og bidrar klart til at Bence Jones protein i urin nå måles sjeldnere.

(Fortsætter side 22)



Foto: Ingunn Torsteinsdottir. Kerlingarfjöll, Island.

Referanser

1. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang XL, Showell PJ, Drayson MT, Drew R. Highly sensitive automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001;47:673-80.
2. Sheldon J. Free light chains. *Ann Clin Biochem* 2007;44:503-5.
3. Forsyth J, Hill P. Serum free light chains. *Ann Clin Biochem* 2008;45:444-5.
4. Mead GP, Carr-Smith HD, Bradwell AR. Free light chains. *Ann Clin Biochem* 2008;45:444.
5. Sheldon J. Free light chains: author's response. *Ann Clin Biochem* 2008;45:445-6.
6. International Myeloma working group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
7. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006;132:410-51.
8. Durie BGM, Harousseau J-L, Migule JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
9. Van Gysel M, Marien G, Verhoef G, Delforge M, Bossuyt X. Free light chain testing in follow-up of multiple myeloma. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(8):1044-6.
10. Bradwell AR, Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003;361:489-91.
11. Drayson M, Tang XL, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001;97:2900-2.
12. Shaw GR. Nonsecretory plasma cell myeloma – becoming even more rare with serum free light-chain assay. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1212-5. A brief review.
13. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton J, Bradwell AR, Clark RJ et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106:812-7.
14. Akar H, Seldin DC, Magnani B, O'Hara C, Berk JL, Schoonmaker C et al. Quantitative serum free light chain assay in the diagnostic evaluation of AL amyloidosis. *Amyloid* 2005;12:210-5.
15. Bochtler T, Hegenbart U, Heiss C, Benner A, Cremer F, Volkmann M et al. Evaluation of the serum-free light chain test in untreated patients with AL amyloidosis. *Haematologica* 2008;93:459-62.
16. Hill PG, Forsyth JM, Rai B, Mayne S. Serum free light chains: an alternative to the urine Bence Jones proteins screening test for monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2006;52:1743-8.
17. Beetham R, Wassell JJ, Wallage MJ, Whiteway AJ, James JA. Can serum light chains replace urine electrophoresis in the detection of monoclonal gammopathies? *Ann Clin Biochem* 2007;44:516-22.
18. Piehler AP, Gulbrandsen N, Kierulf P, Urdal P. Serum free light chain quantitation in combination with protein electrophoresis and clinical information for diagnosing multiple myeloma in a general hospital population. *Clin Chem* 2008;54:1823-30.
19. Pattenden RJ, Rogers SY, Wenham PR. Serum free light chains; the need to establish local reference intervals. *Ann Clin Biochem* 2007;44:512-5.
20. Tate JR, Gill D, Cobcroft R, Hickman PE. Practical considerations for the measurement of free light chains in serum. *Clin Chem* 2003;49(8):1252-7. (minireview)

VITROS®

Do More. For Life.

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

Grafer, figurer og filformater

– hvordan illustrere forskning på få kB?

Johan Bjerner, Fürst medisinske laboratorium, Oslo

johan.bjerner@medisin.uio.no

Filformater er et problem – og definitivt løsbart!

Et manuskript bør ha illustrasjoner som er skarpe og med leselig tekst, både i trykket utgave og lavoppløst internettversjon. Dessverre er det vanlig med uleselig tekst og uskarpe bilder i vitenskapelige manuskripter. Ofte forekommer også gigantiske bildefiler. Jeg fikk under min tid som redaksjonssekretær i SJCLI tilsendt en illustrasjon på 26 MB i e-post. Forfatter var ikke sikker på om den var kommet frem, og sende den derfor to ganger... Hensikten med denne artikken er å vise hvordan bilder kan spares og prosesseres, slik at den vitenskaplige forfatteren oppnår best mulig resultat med minst mulig arbeid.

Hva er et bilde i et dataprogram?

En bildefil er egentlig en sekvens av tegn. Denne ”sekvensen av tegn” er helt ubegripelig å lese som tekst. En bildefil har først et navn, f. eks ”Figur1” og etter navnet følger et filformat, som f.eks ”.pdf”. Filformatet er en melding som forteller hvilke programmer som kan brukes for å åpne eller se bildet og hvordan tegnene skal oversettes til et bilde. ”Figur1.ppt” er en fil bestående av en sekvens av tegn. ”.ppt” angir at sekvensen av tegn skal tolkes som en power-point-presentasjon. Hvis endrer navnet fra ”Figur1.ppt” til ”Figur1.pdf” vil alle dataprogrammer tro at bildet nå skal tolkes som et ”Adobe portable document format”, men tegnsekvensen står fortsatt for en power-point-presentasjon. Dersom vi nå prøver åpne bildet vil vi bli avspist med en feilmelding.

Bildeprogrammer er regneprogrammer

Hvordan skal vi da gjøre hvis vi virkelig ønsker nå å lagre ”Figur1.ppt” i .pdf format? Slik vi har forkart oven så kan vi ikke bare forandre navnet til ”Figur1.pdf”. Vi må bruke et dataprogram som først kan åpne ”.ppt”-filen som et bilde, for deretter gjøre en avansert matematisk omregning og så lagre figurfilen som en ny tekstsekvens, denne gangen på ”.pdf”-format.

Slike omregninger er vanligvis ikke reversibele.

Omregninger kan medføre at vi forandrer opplosning eller fargedybde, og tapt opplosning eller fargedybde kan ikke gjenskapes senere. Hvis vi bruker et dataprogram til å omregne ”Figur1.tif” til ”Figur1.gif” og deretter tilbake fra ”Figur1.gif” til ”Figur1_ny.tif” så vil den nye versjonen ”Figur1_ny.tif” nå ha annerledes opplosning og fargedybde enn den opprinnelige versjonen ”Figur1.tif”. Ved all bildebehandling må en ta vare på originalfilen, som skal spares i helt opprinnelig versjon. Alle bearbeidinger utgår så fra originalfilen. Hvis tidsskriftet ber deg om å levere figuren din på et annerledes format, lager du en ny kopi av originalfilen og gjør de påkrevde bearbeidingene på denne, ikke på den bearbeide figuren du opprinnelig sendte til tidsskriftet.

Bitbaserte og vektorbaserte formater

Dataprogrammer lagrer altså figurer som en ”sekvens av tegn”. Det finnes to hovedprinsipper for hvordan figurer kan lagres som en ”sekvens av tegn”.

1. Bitbaserte bilder/formater. Tegnsekvensene står for punkter med fargeinnehold. Et slikt punkt kalles for et ”bit”. Jo flere ”bits”, jo skarpere bilde, men også større lagringsplass. Typeksempl på hvor bitbaserte formater er viktige er fotografi, siden digitale fotografier oppstår som fargede punkter inne i et kamera.

2. Vektorbaserte bilder/formater. Tegnsekvensene står ikke for punkter men for ”instrukser”. En instruks kan være at det skal skrives en setning på en skjerm, eller at det skal trekkes en strek fra A til B. Et vektorbasert bilde tar oftest betydelig mindre lagringsplass enn et bitbasert bilde – hvis en strek skal lagres som mange punkter tar den mye mer plass. Diagrammer og figurer er typiske eksempler, hvor bildene ikke består av fargede punkter, men av vektorer som akser, tall og stjerner. Vektorbaserte bilder/formater er foretrukket format for alle diagrammer og figurer, med et unntak, og det er dersom det er veldig mange observasjoner, f.eks

40.000 kreatininresultater, som skal plottes i grafen. Med mange observasjoner øker størrelsen på vektorbaserte grafer og passerer til slutt størrelsen for bitbaserte grafer.

Bitbaserte formater

Hvor stor lagringsplass en figur krever i et bitbasert format er avhengig av oppløsningen (hvor tett punktene sitter) og fargedybden (hvor mange forskjellige farger en kan ha i et punkt). Høy oppløsning og fargedybde er en fordel i trykk, men større lagringsplass er en ulempe på internett, fordi bildene lastes ned lengre.

1. Oppløsningen måles i dpi (dots per inch). Standardopppløsning for trykk er 300 dpi (noen tidsskrifter ønsker 600 dpi – som tar fire ganger så stor plass...). For å få høy nok oppløsning når du lager bildet, er det enklast å beregne antall punkter i begge ledd og forenkle 300 dpi til 100 punkter per cm. Hvis bildet skal være 10 x 15 cm i trykk bør det inneholde minst 1000 x 1500 punkter. For internett ønskes lavere oppløsning som gir raskere nedlasting av bilder. Standardopppløsningen for internett er 72 dpi, og regelen er derfor at internettbilder blir uskarpe i trykk og tekst vanskelig å lese. Husk også at forlaget trykker en høyoppløst versjon av ditt bilde i tidsskriftet, men de vil gjerne parallelpublisere en lavoppløst internettversjon. Bruker du figurer i bitbaserte formater ser bildene derfor gjerne pene ut på trykk, men internettversjonen blir fort uskarp og vanskelig å lese.

2. Fargedybden er også viktig. Fargedybden er hvor mange varianter på farger som et enkelt bildepunkt (piksel) kan ha. Fotografier krever stor fargedybde, særlig når det er mennesker på bildene. Grafer og diagrammer er oftest laget i kun et par farger, og fargedybden er sjeldent kritisk her. Fargedybden varierer også mellom forskjellige bitbaserte formater:

- a. Bitbaserte formater med stor fargedybde (gir fine farger, men tar stor lagringsplass): .tif/.tiff (Adobe), .bmp (Microsoft). Disse egner seg for trykking.
- b. Bitbaserte formater med liten fargedybde (gir mindre fine farger, men tar mindre lagringsplass): .gif. Formatet egner seg for internett, men har en del ulemper. Et nyere format, .png tar mindre plass og kan dessuten brukes for grafikk med større fargedybder.

3. Formatet .jpg skiller seg fra formatene oven ved at det kan komprimeres. Dette formatet kan passe både bilder for trykk som tar stor lagringsplass, og bilder hvor lite lagringsplass er viktig (internett).

Kompresjon

Bitbaserte figurer tar som sagt stor lagringsplass. Ofte må filen krympes, såkalt "kompresjon". Kompresjonsteori er den moderne alkymien. Dersom du oppdager en effektiv kompresjonsalgoritme, er det raske muligheter til milliardgevinster i form av spart lagringskapasitet på verdensbasis.

Det finnes to hovedtyper av kompresjon:

1. *Lossless.* Kompresjonen ødelegger ikke bildet. Et bilde som er komprimert med Lossless-kompresjon kan dekomprimeres til originalbildet.
2. *Lossy.* Kompresjonen ødelegger bildet noe. Et bilde som er dekomprimert med Lossy-kompresjon kan ikke dekomprimeres tilbake til originalbildet.

(Fortsætter side 28)

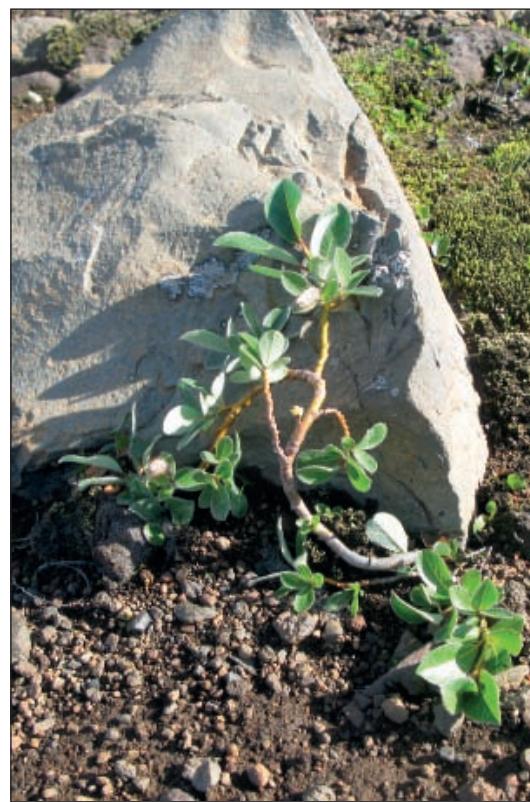


Foto: Ingunn Torsteinsdottir. Kerlingarfjöll, Island.



Life needs answers



The cobas® way

Reagent preparation: One unique way to handle more



Diagnostics



cobas[®]

Life needs answers

than 170 applications

(Fortsat fra side 25)

Lossless kompresjon

Den vanligste kompresjonen er ”zip” (egentlig heter algoritmen lzw). Det finnes også noen videreutviklinger, som f.eks ”rar”. Kompresjonen er basert på en genial algoritme, og har vært gjenstand for omtrent like store patentkrangler som PCR-teknologien. Med ”zip”-kompresjon vokser filstørrelsen for den komprimerte filen med logaritmen på den originale filstørrelsen.

100 kB kan komprimeres til 100 kB

1000 kB kan komprimeres til 200 kB

10000 kB kan komprimeres til 300 kB

For maksimalt utbytte av kompresjon bør alle filer som skal komprimeres samles i en folder. Komprimer deretter hele folderen. Du vil da få mest mulig kompresjon og dessuten slippe mange komprimeringer. ”zip” ikke bare komprimerer, det gjør også alle mulige programmer, og bilder om til en ”fil”. Zip-algoritmen er derfor eksellent for e-post

og brannvegger. .tif kan også velges med innebygget ”zip”-komprimering – velg lzw-komprimering i Adobe Photoshop når du lagrer bildet. Denne komprimeringen vil ikke skade bildet.

Lossy kompresjon

Slik kompresjon er ofte svært effektiv i å redusere filstørrelsen. Kompresjonen kan dog ikke reverseres, slik at bildet ødelegges noe. Ta alltid kopi av originalfilen før ”lossy kompresjon”. Du bør også utføre og lagre editering og andre endringer før du komprimerer, slik at du ikke senere må gjøre disse endringene om på nytt. Se ”lossy”-komprimering som det siste du gjør før du sender et bilde fra deg. Graden av kompresjon kan oftest stilles i programmet som komprimerer. Et bitbasert format med lossy kompresjon er .jpg/.jpeg. Lek deg gjerne litt med .jpg-komprimering og teste lagringplass og bildekvalitet!

Vektorbaserte formater

Prinsippet er enkelt: Hver gang vi skriver et ”t” så lagrer vi ikke et punktbilde av t-et. Vi lagrer en referanse eller peker. I dette tilfelle at datamaskinen skal slå opp utseendet av ”t” i en font, her ”Arial” og størrelsen 28 punkter (et punkt = 0.455 mm). Vi trenger altså ikke å lagre bildet som små digitale punkter, og sparer oftest mye lagringsplass. Det finnes flere vektorbaserte formater. Felles er at de kan håndtere både vektorer og punktgrafikk, fordi bilder ofte er sammensatte av både fotografier, streker og tekst.

1. Stor fargedybde: .eps, .svg og .emf

2. Lite fargedybde: .wmf

De ”vanlige” programmene (Word, Excel og PowerPoint) håndterer grafikken sin vektorbasert. Statistikk- og grafprogrammer som SPSS og liknende håndterer også vanligvis sin grafikk vektorbasert, men standard/default eksportformat er ofte bitbasert(!). Du må altså selv sørge for ved bruk av enten ”save as” eller ”export” at filen blir lagret i et vektorbasert format.

Vektorbaserte versus bitbaserte formater

Vektorbaserte formater kan omregnes til bitbaserte formater – men ikke omvendt! Figur1.wmf (størrelse 15 kB) kan konverteres til et høyoppløst bitbasert bilde – Figur1.tif (størrelse 600 kB). Hvis vi konverterer Figur1.tif tilbake til .wmf vil vi få Figur1.wmf (størrelse 600 kB). Figur1.wmf vil nå være bitbasert (husk

Bruk vektorbaserte formater for grafer og diagrammer (.wmf, .emf, .svg, .eps). Unngå bitbaserte formater.

Ta vare på originalfilen. Hvis forlaget ber deg om endringer, lag en ny kopi av originalfilen og gjør endringene på den.

Ikke scan kromatogrammer og liknende. Send slike til en virtuell skriver slik at de blir lagret som fil direkte.

Legg med (embed) fonter når du lagrer en .pdf-fil. Ellers blir filen vanskelig å endre på og trykkeriet kan ha problemer med trykking.

Hvis du lager noe i sort-hvitt, drep fargene! De tar lagringsplass og kan dessuten gi dårligere trykkeresultat.

Ved sending av mange og store filer med e-post – legg alle filene i en folder og komprimér (zip) folderen.

at vektorbaserte formater kan inneholde både vektorer og bitbaserte bilder, slik at et bilde i .wmf-format ikke automatisk er vektorbasert).

Hvordan kommer bilder og tekst ut på papir?

Datamaskinen oversetter først dokumenter i forskjellige formater (f.eks et .ppt-dokument (vektorbasert) til et standardformat for utskrift/trykking. Dette standardformatet er postscript (.ps) som kan inneholde både vektorer og bitbaserte elementer. Skriveren oversetter deretter det standardiserte formatet (.ps) til en bitbasert fil for utskrift. I matematikk og statistikk vil du kunne finne artikler som er tilgjengelige på .ps-format. Disse kan ikke leses med vanlig programvare på en Windows-maskin. Det finnes dog mange gratis .ps-lesere til nedlasting.

Hva er .pdf?

Adobe har introdusert ".pdf" (portable document format) som vesentlig er et komprimert ".ps"-dokument. ".pdf" kan derfor inneholde både vektorbasert informasjon og bitbasert grafikk. Størrelsen på en ".pdf"-fil fra samme originalfigur kan variere avhengig om den er produsert direkte fra vektorbasert grafikk eller fra bitbasert grafikk. Ikke lag ".pdf" via bitbaserte formater unødig.

Eksempel:

- Figur1.ppt (30 kB) → Figur1.tif (600 kB) → Figur1.pdf (350 kB)
- Figur1.ppt (30 kB) → Figur1.pdf (20 kB)

Hva er .xps?

Microsoft har lansert et konkurrerende format til .pdf, .xps. Du vil se at alle utskrifter fra en Windows-pc kan lagres som en .xps-fil. Sammenliknet med .pdf har .xps flere muligheter til kontroll og styring av dokumenter, f.eks kan rettigheter til et .xps-dokument ligge på en server som sjekker om du har rett til å kopiere eller skrive ut dokumentet. Nyere Windows-operativsystemer som Microsoft Vista skal også ha integrert .xps-lesere og .xps går som standardformat for utskrifter. Hvorvidt .xps vil bli en reell konkurrent til .pdf for eksempel forskningsartikler gjenstår å se.

Hvorfor aksepterer mange tidsskrifter ikke ".pdf" for trykking?

Bilder i .pdf-formater kan lagres i to forskjellige "flavors", med og uten fonter. En font er et oppsett av

bokstaver i en viss stil. Fonter lagres på datamaskinen og er vanligvis ikke fritt tilgjengelige uten må kjøpes. Med programmer som MS Word følger et lite utvalg fonter, og med Adobe Creative Suite vil du få et godt oppsett med høykvalitative fonter, som da også vil bli tilgjengelig for alle programmer. Du må dog huske på at mottakeren (den du skriver artikkelen sammen med og trykkeret) må være eier av den samme fonten for å kunne lese/redigere hva du skriver og figurteksten i dine figurer. Hvis figurteksten er lagret med den noe særlige fonten "Skauby kursiv" og du har valgt å lagre .pdf uten fonter, vil trykkeriet ikke kunne trykke figuren. Velg derfor alltid "pdf med fonter" hvis du skal sende filen videre. Velg også standardfonter, som Arial og Times New Roman.

Hvorfor kan jeg ikke åpne en .pdf-fil?

Hvis en ikke oppgraderer ".pdf"-leseren (Acrobat Reader) vil en med en gammel versjon ikke ha mulighet å åpne alle ".pdf"-filer. Oppgrader alltid til siste eller nest siste versjon!

Farger i dokumenter

Det finnes vesentlig tre systemer for farger:

1. CMYK (for trykk)
Hvitt er 0% Cyan, 0% Magenta, 0% Yellow, 0% Key-line
2. RGB (for skjerm)
Hvitt er 100% Red, 100% Green, 100% Blue
3. Greyscale (sort-hvitt)

Vanligvis jobber du med dokumenter for skjermvisning i RGB-format, selv om du ikke tenker på dette. Når du skal skrive ut dokumentet må dette dokumentet oversettes til CMYK-format. Dette kan skje med "default" oversettelse, som ikke tar hensyn til kvalitet og tykkelse på papir og type farge i skriveren. Et trykkeri er dog sjeldent fornøyt med dette, men styrer konvertering fra RGB til CMYK. Spesielt fargefotografier vil derfor se mye bedre ut på trykkeriet, hvor de har kontroll over konvertingen fra RGB til CMYK, og hvor de jevnlig vedlikeholder og kalibrerer sine skrivere og dataskjermer. Du vil finne at mange av rutinene på et trykkeri minner om rutiner på et laboratorium! En ting bør du dog styre. En skriver kan trykke sort på to måter, kun med fargen sort, eller med alle fire farger oppå hverandre. Alternativet med fire farger er oftest dårligere – det går mye farge og det

(Fortsætter side 30)

(Fortsat fra side 29)

blir mer uskarp. Hvis du har et sort-hvitt bilde som skal trykkes, drep muligheten til å trykke det med farger ved å velge "greyscale" når du lager en ".pdf".

Hvordan få fine figurer?

Bruk vektorbasert grafikk som førstehandsvalg! Skaff deg god programvare, f.eks Adobe Creative Suite. Denne programvarepakken inneholder blant annet et program for bilde/fotografredigering (PhotoShop), et program for å lage illustrasjoner og lagring på vektorbaserte formater (Illustrator) og et program for å lage dokumenter med bilder (InDesign). Slik programvare er dyr, men universitetslisenser er overkomelige. Hvis du ikke har slik programvare, bli kjent med noen som har den. De fleste sykehus eller universitet har en grafisk avdeling med mye kompetanse. Bruk denne! Alternativet til Adobe Creative Suite er gratisprogramvare (open-source). Jeg bruker GIMP som alternativ til PhotoShop og Inkscape som et alternativ til Illustrator. Et glimrende alternativ for Linuxbrukere er også Xfig. Generelt bruker jeg ofte for filhåndtering og problemløsning ofte gratisalternativet OpenOffice i stedet for MS Office, fordi gratisalternativet har flere alternative formater for fillagring. Nedenfor er en fremgangsmåte for SPSS.

- Alt 1.) Kopier din fil med "klipp og lim" inn i et Word eller PowerPointdokument. Dette bildet kan du lagre som .wmf i Word eller PowerPoint. Du kan også lage en ".pdf"-fil fra Word eller PowerPointdokument. Bruk Adobe Acrobat (lisens) eller pdf-online (gratis konvertering på internett) til dette.
- Alt 2.) Velg Fil/Export og lagre grafen som ".wmf" eller ".emf". Konverter denne til ".pdf" via Adobe Acrobat (lisens) eller pdf-online. Konvertering til .pdf i OpenOffice gir dessverre ofte skuffende resultater.
- Hvis tidskriftet kun aksepterer ".tif" og ".eps" – konverter dine bilder til ".eps" på en ordentlig måte. Du kan for eksempel lime inn ditt ".wmf"-bilde i et Adobe InDesign-dokument og lagre dokumentet som .eps.
- Ikke eksporter eller lagre grafer/figurer som ".jpg" eller ".tif"!

Hvordan få fine grafer fra instrumenter?

Grafer fra instrumenter er ofte vanskelig å lage figur-

filer fra. Det er vanlig å "scanne" utskrifter, og dette gir dessverre nesten alltid stygge resultater.

Riktig fremgangsmåte er:

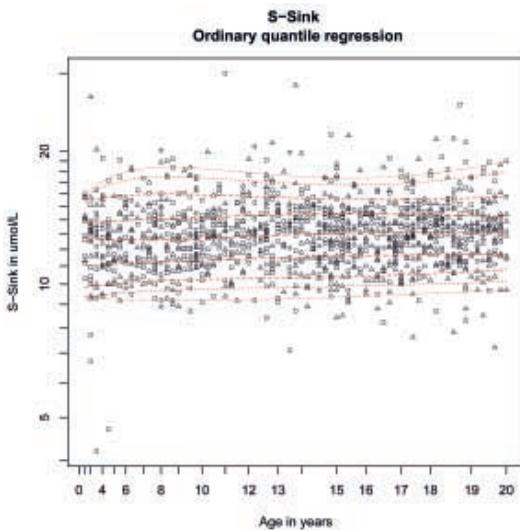
1. Sjekk om du har mulighet til å lagre grafen i et fornuftig format (f.eks .wmf) under Fil/Export.
2. Hvis du ikke har dette, prøv å emulere en skriver (CutePDF eller liknende). Emulering betyr at du setter opp en virtuell skriver som i stedet for å skrive ut grafen lagrer den som en fil!

Hvordan kontrollere resultatet?

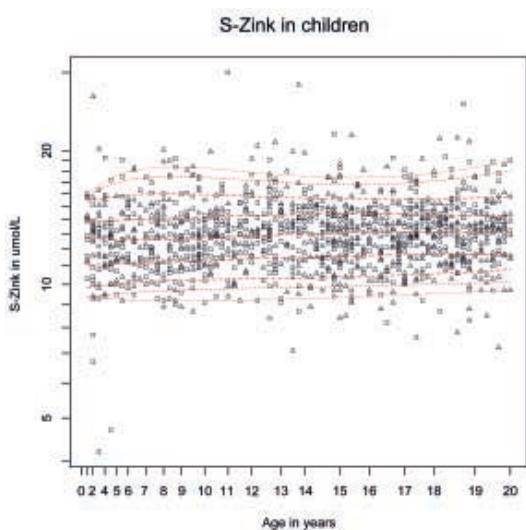
Se på filstørrelsen, store figurer er det noe galt med. Hvis en graf har filstørrelsen 7 MB, må noe være galt. Forstørr bildet kraftig (800%). Bitbaserte grafer blir uskarpe, vektorbaserte forblir skarpe. Hvis du sitter med bitbasert grafikk, vurder om du skal gå tilbake til originalfiguren og så lage en vektorbasert graf.

Til sist, et praktisk eksempel

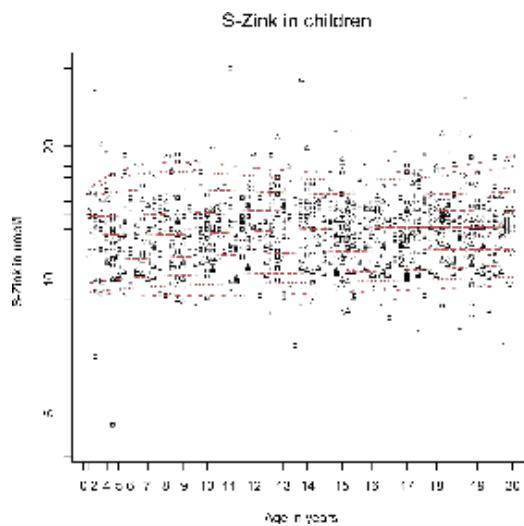
Jeg bruker programmet "R" for statistiske beregninger. Her har jeg lagd et skript som kobler seg til en database med svardata, henter ut svardata, og lager et forslag til referansegrenser, her som 2.5, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 og 97.5 persentiler. Jeg lager også en figur i R, og denne vil jeg nå ha i et trykkevennlig format. Først leter jeg etter hva som er standardformat/default i R. R har standardformatet ".wmf" og standardfonten "Helvetica". Jeg kan til nöds akseptere ".wmf", men jeg vil heller prøve å ta ut grafen i postskript/.eps/.pdf (disse formatene er vesentlig detsamme) direkte. Kommandoen *pdf(file="Figur1.pdf")* lager en ".pdf"-fil av min graf. Dette ser tilsynelatende bra ut – men, denne grafen vil være umulig å redigere i andre programmer, og kanskje vanskelig å trykke. Fonten "Helvetica" er nemmelig ikke standard i Windows-systemer. Jeg må gjøre en endring, slik at fontene blir vedlagt min pdf-fil. Jeg søker i brukerveileldningen. Komandoen *pdf(file="Figur1.pdf", family="Helvetica", font="Helvetica")* spesifiserer at fonten "Helvetica" skal brukes og at den skal legges ved filen. Grafen er nå brukbar (Figur1a) og redigerbar i andre programmer, f.eks Adobe Illustrator eller Inkscape. Jeg forandrer nå tittelen fra sink (norsk) til zink (engelsk) og legger til noen ekstra tall på aksen (Figur1b). I Inkscape er det også mulig å lage bitbasert grafikk. Jeg lager en høyoppløst versjon på 300 dpi (Figur1c) og en lavoppløst versjon på 72 dpi (Figur1d) for å vise forskjellene.

**Figur1a**

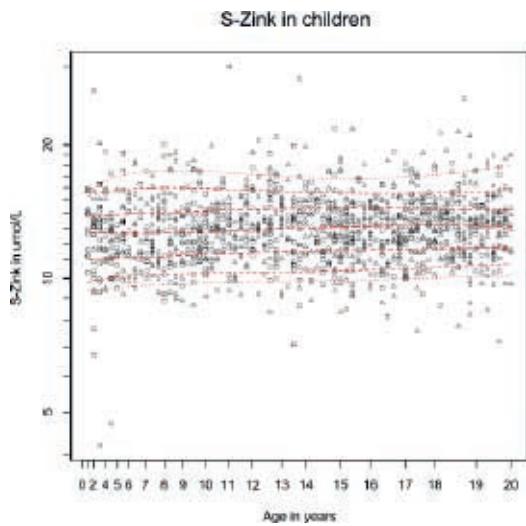
Figuren slik den ser ut når den kommer fra statistikk/grafprogrammet. En må passe på at fontene fra statistikk/grafprogrammet er vedlagt i filen.

**Figur1b**

Her har jeg åpnet figuren i et redigeringsprogram og gjort noen små endringer. Redigeringer går greit når fontene er med. Husk at bitbaserte formater ikke er mulige å redigere.

**Figur1c**

Her er Figur1b på bitbasert format med høy oppløsning (300 dpi). Det er vanskelig å se forskjeller i trykk sammenliknet med et vektorbasert format.

**Figur1d**

Her er nettversjonen av Figur1b med lav oppløsning (72 dpi). Denne er stygg, og ofte kan det være vanskelig å lese tekster i figurene.

Biobankning: Vår skandinaviska guldgruva

Joyce Carlson, Klinisk kemi och farmakologi, Lund

joyce.carlson@skane.se

Har ni utnyttjat – eller hjälpt Era kliniska kolleger utnytta - vårt unika skandinaviskt arv? Jag syftar på vår potential för systematisk, omfattande, och objektiv hantering av biologiska prover och associerad information, d.v.s. våra biobanker. Några förutseende kolleger började redan på 1970-talet att skapa tekniker för bra epidemiologisk forskning, som idag har förläts till en nordisk konst. Med vår tradition av systematik, unika personnummer och god tillgång till offentlig sjukvård, samt tidig anslutning till internationella konventioner såsom ICD diagnosnummer, har vi skapat ett antal tillförlitliga datoriserade sjukdomsregister och omfattande biologiska provsamlingsregister. Tillsammans stödjer dessa resurser dagens livaktig biobanksbaserad forskning som är en av grundbultarna i bl.a. genetisk epidemiologi. Tillgängliga resurser i Sverige inkluderar regionala cancerregister, svensk familjecancer register, diagnoser i sluten vård, tvillingregister och ett multipelgenerationsregister. Liknande register finns i andra nordiska länder. Snart kommer även datoriserade register över läkemedelsinköp och diagnoser i öppenvård.

Biologiska prover har samlats över längre perioder inom rutinsjukvård, t.ex. serumprover för virus eller serologisk analys från blodgivare, gravida kvinnor, och flera diagnostiska grupper. De i särklass största samlingsbeståndet är av Guthrie blots a.k.a. PKU lappar eller dried blood spots i alla de nordiska länderna. I dessa samlingsbeståndet finns miljontals prov från >90% av nyfödda barn sedan > 20 år tillbaka. Histologisk vävnad från kirurgi eller obduktion finns på många av våra patologilaboratorier. Icelandic Cancer Society (www.krabb.is), Janus (www.kreftregistret.no/janus) och cytologiska preparat från populationsbaserade hälsoundersökningar har i många fall lagrats i > 10 år. Gemensamt för dessa samlingsbeståndet är att de täcker stora delar av befolkningen, är identifierbara via sjukvårds

databaser till individuella provdonatorer, men är inte idag direkt kopplade till andra sorters information. I många fall är det endast små mängder serumprov som finns tillgängliga.

Skandinavien har även en tradition av stora prospektiva populationsbaserade projekt. I detta sammanhang erbjuds stora delar av befolkningen en hälsoundersökning, inkluderande t.ex. antropometri (BMI), rutinbiokemi och omfattande enkäter angående livsstil, hälsotillstånd, ärflighet och socioekonomiska faktorer. Oftast har serum/plasmaprover och ibland buffy coat eller DNA lagrats för analys i framtiden. Bland välkända provsamlingsregister finns the Medical Biobank Umeå (www.umu.se/naringsforskning/Medical_Biobank.se), Malmö Kost Cancer Studien, Helseundersökelsen i Nord-Trondelag (HUNT, www.hunt.ntnu.no) och Copenhagen Heart Study.

Som en tredje skatt bland dessa juveler finns några omfattande sjukdomsspecifika cohorts med mycket hög kvalitet. Projekten jag känner närmast är inom diabetes med Botnia Studien, Diabetes Prevention in Skåne (DiPiS), och Alla Nya Diabetiker i Skåne (ANDIS) och en internationell Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC) som exempel. Därtill adderas talrika lokala provsamlingsregister av högst variabel storlek och kvalitet.

Tack vare de tekniska landvinningar inom HUGO projektet, och i high-throughput DNA analyser under senare år, har dessa unika provsamlingsregister så tidigt som 1935 på Island, blivit åtråvärd internationellt som fruktbar jaktmark för genetisk epidemiologi. Trots att deCode's stora satsningar ännu ej skapat en medicinsk revolution, har fr.a. stora multicenter genome wide association studies (GWAS) identifierat och i bl.a. våra biobanker replikerat en handfull ofta oförväntade riskfaktorer för bröst-, colon- och prostatacancer, kardiovaskulär sjukdom och andra folksjukdomar. Medan såväl

prislappen som rubrikerna har varit mycket mindre, har lika spänande resultat erhållits för t.ex. Sjögrens syndrom och glaukom.

Införande av en ny biobankslag 2004 gör det möjligt att registrera informerat samtycke (eller snarare endast avsaknad av samtycke) på kliniska remisser för provtagning inför vävnadsbiopsi eller provtagning för serologisk eller virologisk analys. Provdonatorn får välja att provet får sparas endast för egen sjukvård, för sjukvård och forskningsändamål, alternativt att provet bör förstöras efter utförande av avsedd analys. Sedan 2004 finns även regionala Biobanksregister som skall säkerställa god praxis vid användning av provsamlingar samt underlättar för individer att få insyn i lagring och användningen av eget biologiskt material.

Respekt för ELSI

I internationella biobankskretsar står ELSI för "ethical, legal, and social issues". Good Biobank Practice (GBP) innebär att identifierbara prover ej får användas till forskning eller annat ändamål än avsedd vid provtagning utan provdonatorns informerade samtycke. Svensk biobankslagen gör undantag för äldre samlingar (legacy collections) om användningen har

godkänts av en forskningsetisk nämnd. Det är också tillåtet inom våra kliniska laboratorier att använda kliniskt provmaterial – efter avidentifiering – som internkontroll eller för t.ex. metodutveckling. Viktigt också i forskning på identifierbara prover är användning av koder och skyddade kodnycklar så att forskningsanalyser aldrig skapar information länkad till en persons identitet som kan spridas till obehöriga.

Så hur påverkar trenderna till biobanksrelaterad forskning klinisk kemi? Visst har vi ibland kunnat öka vår produktivitet, bekostad av externa intäkter. Men har vi osystematiskt gömt undan provmaterial utan etiskt tillstånd eller informerat samtycke i våra frysar? Bör vi kanske rensa och förstöra sådant material där ingen förutsättning för vetenskaplig användbarhet kan skönjas? Och bör vi kanske rycka upp, införa samtycke för lagring av vissa provtyper, och etablera anständig dokumentation av gamla och nya provsamlingar som kan vara en verklig resurs – inte bara för forskning kring kända riskfaktorer för sjukdom men även för upptäckt av nya biomarkörer och för berikande av kunskap kring och kvalitetssäkring av våra analyser. Under senaste månader har jag insett mitt behov av minst tre nya samlingar men det får bli en annan berättelse.



Foto: Henrik Alfthan, Rysk kolgruva, Svalbard.

Estimert GFR basert på P/S-kreatinin – et ikke helt elegant framskritt?

Lars Eikvar

Klinisk kjemisk avdeling, Ullevål universitetssykehus, Oslo

lars.eikvar@ullevaal.no



For at en lovende ny analytt skal nå fram til våre rekvisisjoner, kreves det en omfattende prosess med dokumentasjon av metodens analytiske egenskaper, så vel som analyttens diagnostiske egenskaper. Det har imidlertid ofte stilt seg noe annerledes for anvendelse av nye parametere basert på eksisterende analyser, i form av algoritmer og nye uttrykk. Disse har hatt en tendens til å ”snike seg inn fra sidenlinjen”. Et eksempel på en slik algoritme som har fått stor utbredelse de senere år er estimering av glomerulær filtrasjonsrate (GFR) med utgangspunkt i pasientens kjønn, alder, etnisitet og p/s-kreatinin.

Et laboratorieresultat skal alltid ha en definierbar relasjon til en aktuell problemstilling knyttet til diagnostikk eller behandling. For mange parametere er relasjonen relativt direkte, og i beste fall er det en entydig nummerisk sammenheng mellom verdien av resultatet og den aktuelle problemstillingen. Noen ganger er det fastlagt definerte grenseverdier som innegår i definisjonen av en diagnose eller i indikasjonen for videre utredning. Andre ganger brukes analyseresultatet til å fastlegge grad av sykdom eller funksjonsnivå, og vår kunnskap og forståelse av sykdommen eller tilstanden og effekten av ulike behandlingstiltak bygger i stor grad direkte på analyseresultater.

Men ikke sjeldent er sammenhengen mellom sykdom og analyseresultat betydelig mer sammensatt. En rekke analytter bruket i rutinediagnostikk er nærmest å regne som surrogatmarkører på en sykdom eller funksjonstilstand. Disse anvendes i stedet for mer nøyaktige men langt mindre tilgjengelige parametere, og må vurderes med betydelig skjønn. Noen ganger har antropometriske og demografiske forhold påvirkning på den aktuelle analytten, noe som må hensyntas

for å kunne tolke resultatet riktig. I en del sammenhenger har man utviklet algoritmer for å konvertere informasjonen fra et analyseresultat for en parameter (eller flere) til en annen parameter med mer direkte utsagnskraft om den aktuelle tilstanden.

En av de hyppigst rekvirerte analysene i laboratoriemedisinen er kreatinin i serum eller plasma. Dette reflekterer interessen for informasjon om pasientens nyrefunksjon. Nyrefunksjonen står stadig mer sentralt i vurderingen av pasientens helsetilstand og utgangspunkt for diagnostikk og behandlingsvalg. Den viktigste parameter for nyrefunksjonen er GFR. I tillegg til betydningen av kjennskap om nyrefunksjonen per se og for riktig valg og dosering av legemidler, er det også en økende oppmerksomhet om betydningen av nedsatt nyrefunksjon som risikomarkør for hjerte-kar sykdom.

Men selv om den viktigste faktoren for nivået av kreatinin i blodet er nyrefunksjonen, er ikke kreatinin målt i plasma/serum noen ideell markør for GFR. Den er avhengig av muskelmassen, og nedsatt filtrasjon kompenseres innledningsvis av økt sekresjon. Det er forståelig at man ønsker et bedre estimat for pasientens nyrefunksjon, enn det en får ved å vurdere kreatinin alene. Erfarne klinikere har alltid tatt pasientens alder, kjønn, kroppstørrelse og ernæringstilstand med i betraktingen ved vurderingen av kreatininverdien. Et bedre mål for nyrenes filtrasjonsevne er beregning av utskillelsen av kreatinin, uttrykt som kreatinin clearance. Nøyaktig samling av urin i klinikken er ofte vanskelig i praksis. Det ble da også utviklet en enkel algoritme for estimering av kreatinin clearance ”på sengekanten”, basert på pasientens alder, kjønn og kroppsvekt (1). Dette ga en mer standardisert framgangsmåte for å justere kreatininverdien for alder, kjønn og kroppstørrelse enn klinisk skjønn, og var nyttig som et utgangspunkt for mer optimal dosering av enkelte legemidler med nyrefunksjons-avhengig

clearance. For å kunne sammenholde en estimert eller målt kreatinin clearance med referanseverdier måtte man imidlertid normalisere resultatet i forhold til en gjennomsnittlig kroppsoverflate.

Med den store amerikanske studien Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), ble det introdusert en ny algoritme for estimering av GFR (2). I studien ble algoritmen vist å kunne stratifisere pasientene etter grad av nyresvikt. Den ble raskt tatt i bruk i andre epidemiologiske studier. Algoritmen fikk imidlertid etter hvert også anvendelse som verktøy for å gradere nyresvikt hos den enkelte pasient, uavhengig av alder og kjønn. Det ble anbefalt fra ulike autorative organer i en rekke land at laboratoriene heretter skulle utgi et estimat av GFR med alle kreatininsvar.

Man gjorde seg raskt erfaringer med algoritmens begrensninger. Manglende standardisering av kreatininmetoden resulterte i overestimering av frekvens av nedsatt nyrefunksjon i enkelte studier (3), og også i urimelig store avvik ved studier som sökte å bekrefte algoritmens evne til å estimere GFR sammenliknet med målt GFR med "referansemetodikk" (4). Det ble også klart at algoritmen ikke kunne anvendes direkte på andre etniske grupper. I enkelte studier var forskjellen mellom etniske grupper nesten like stort som kjønnsforskjellen (5). Det er også tvilsomt om den etniske faktoren for afrikansk-amerikanere har gyldighet utenfor den populasjonen som har sitt etniske opphav fra slave-migrasjonen fra Vest-Afrika (6).

Det er også klart at nyrefunksjonen setter klare grenser for gyldigheten av algoritmen. Selv med en feilmargin på 30 %, hvilket er langt utover hva man ellers er villig til å akseptere i laboratoriemedisin, har algoritmen bare gyldighet for estimatorer $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. Og den prosentvis feilen øker med lavere verdier (7). Enkelte av disse forholdene belyser egentlig de matematiske begrensningene i selve algoritmen, hvilket nok ikke alltid har vært gjenstand for tilstrekkelig oppmerksomhet. Grunnlidelse og forekomst av annen sykdom i pasientmaterialet begrenser også anvendbarheten. De spesielle patofisiologiske forholdene hos diabetespasienter er et slikt eksempel.

Et forhold som i mindre grad har vært gjenstand for diskusjon, har vært i hvilken grad det har vært en tilstrekkelig grad av standardisering av de ulike høykvalitetsmetodene for måling av GFR. Dette vil også påvirke gyldigheten av evaluering av MDRD og andre algoritmer. Det har da også vært anvendt en

rekke forskjellige høykvalitetsmetoder for sammenlikning, uten at man har sett på graden av standardisering på dette området.

Innføring av estimert GFR som tilleggsinformasjon til alle kreatininsvar skaper også andre problemstilinger. Forutsetningen for å kunne estimere GFR ut fra S-kreatinin er at det foreligger en likevekt mellom produksjon og utskillelse. Akutt sykdomsutvikling, skader, diagnostiske og terapeutiske inngrep vil kunne forstyrre denne likevekten. Det mest eklatante eksempelet på en slik situasjon er kanskje på dialyseavdelingene, hvor laboratoriets estimat for GFR basert på kreatininmålinger stiger dramatisk etter dialysen.

Det har i de fleste sammenhenger vært de nefrologiske fagmiljøer som har promotert estimering av GFR i tillegg til utgivelse av p/s-kreatinin. Våre nasjonale og internasjonale faglige organer har enkelte steder blitt trukket noe sent inn i prosessen. I Sverige synes det å være en god nasjonal dialog mellom laboratoriemedisin og nyrelegene. En spørreundersøkelse i Norge i regi av Norsk Klinisk Kjemisk

(Fortsætter side 36)



Foto: Ingunn Torsteinsdottir. Landmannalaugar, Island.

(Fortsat fra side 35)

Kvalitetssikring i 2006 viste at det i over halvparten av sykehushistoriene var klinikere ved det lokale sykehuset som hadde tatt initiativet til innføringen av estimert GFR. Men flertallet av kreatininanalysene ved slike laboratorier rekvireres av allmennleger, som forholder seg til en helt annen pasientpopulasjon. Har vi alltid vært like flinke til å rådspørre dem?

Økt interesse for og anvendelse av estimater for GFR har gitt medisinen bedre muligheter til epidemiologisk kartlegging av nedsatt nyrefunksjon i befolkningen, og bidratt til å fremskaffe økt kunnskap om assosiasjonen mellom nedsatt nyrefunksjon og økt dødelighet av hjerte-karsydommer. Det har blitt økt aktivitet for standardisering av kreatininmetodene, og industrien har fått betydelige incentiver til å forbedre sine produkter.

Men samtidig ser vi at kravet om innføring av estimert GFR har medført en rekke problemer og bekymringer for laboratoriene. Det er fortsatt så vidt store nivåforskjeller mellom ulike kreatininmetoder at det skaper problemer for estimering av GFR. Og forstår våre rekvirenter alltid hvilke begrensninger som foreligger for bruk av estimatene? Det er rekvirentene, ikke laboratoriene som kjerner situasjonen for den enkelte pasient. Selv om algoritmene til en viss grad korrigerer for grunnleggende forhold som alder og kjønn, vil ofte andre mer situasjonsbetingede forhold være av større betydning for algoritmens gyldighet.

Det kan være ganske tungt for et lite fagområde som vårt å løfte fram nye parametre til bruk i medisinsk rutine. Ikke sjeldent ser vi at de kliniske fagmiljøene kan fremme ny diagnostisk anvendelse av laboratoriebaserte data med betydelig større gjennomslagskraft. Det kan synes behagelig å lene seg tilbake og la andre gjøre den jobben. Men det er også vi som blir sittende med problemene knyttet til rutinebruken. Svaret er nok at laboratoriemedisinske kompetanse må tidligst mulig inn i prosjektene som likeverdig faglig premissleverandør, ikke bare som leverandører av resultater. Og laboratoriemedisinerne må pro-aktivt løfte fram problemstillingene knyttet til for eksempel manglende standardisering før nye parametre tas i bruk i rutinen. MDRD-studien illustrerer vel egentlig hvor galt det kan gå når så ikke er tilfelle, selv om man også "bare" skulle ha analysert kreatinin...

Algoritmer for estimering av GFR på basis av krea-

tin har nok gitt rekvirentene et bedre verktøy for å vurdere pasientens nyrefunksjon enn kreatinin alene. Men måten algoritmene har blitt innført i rutinediagnostikk har også reist mange problemer. Det er derfor håpe at denne utilfredsstillende situasjonen kan medføre økt innsats for laboratoriemedisinen og nefrologien sammen kan finne fram til bedre funderte og mer universelt anvendbare diagnostiske verktøy for diagnostikk av nyrefunksjonen.

Referanser

- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999; 130(6):461-70.
- Couser WG. Chronic kidney disease - how many have it? *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(11):2810.
- Rule AD, Larson TS, Bergstrahl EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2004;141(12):929-37.
- Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Watanabe T, Moriyama T, Ando Y, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2007;11(1):41-50.
- van Deventer HE, George JA, Paiker JE, Becker PJ, Katz IJ. Estimating glomerular filtration rate in black South Africans by use of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations. *Clin Chem*. 2008 Jul;54(7):1197-202.
- Coresh J and Auguste P. Reliability of GFR formulas based on serum creatinine, with special reference to the MDRD Study equation. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68(1): 30 — 38

XE-5000

Managing your cases!



What to do now?
Increase the dose?

Immediate platelet transfusion
or wait until platelet count
recovers?

Immediate intervention?
Or just and investigate the cause
of thrombocytopenia in the
next morning?

Infectious sepsis
or what's
the matter?

Sysmex Sverige
Mariöös Gata 13, 43437 Kungsbacka, Sweden
Phone +46 (300) 567202 · Fax +46 (300) 567203
www.sysmex.se

Sysmex Norge
Hvamsvingen 24, 2013 Skjetten, Norway
Phone +47 63840160 · Fax +47 63843140
www.sysmex.no

Sysmex Danmark
Møsvæj 23, 6051 Almind, Denmark
Phone +45 70204501 · Fax +45 70204541
www.sysmex.dk

**sysmex**

Mer segling och skidåkning för Klinisk Kemi!

*Mattias Aldrimer, Klinisk Kemi och Transfusionsmedicin i Dalarna, Falun
mattias.aldrimer@ltdalarna.se*

*Bess Frøyshov, Avd f.klinisk kjemi, Sykehuset Buskerud HF, Drammen
bess.margrethe.froyshov@sb-hf.no*

Ett par dagar på en segelskuta eller på norsk fjällgård kan vara avgörande i valet mellan Klinisk Kemi och Internmedicin. Låt oss fortsätta skapa tillfällen för yngre kollegor att hitta sin yrkesroll och identitet inom Klinisk Kemi.

För tredje gången har T/S Helene av Ystad fört samman ett gäng yngre kliniska kemister från Norden. Solsken, regn, frisk bris, stiltje och diskussioner om den kliniska kemins framtid har skapat viktiga nätverk och stärkt vår identitet som kliniska kemister i Norden.

Årets tema för kursen på Helene var "Future and Visions within Clinical Biochemistry".

Palle Wang delade med sig av sina tankar om hur viktig den kliniska kemin är för sjukvården och hur vi skall förmedla detta till oss själva och sjukvården.

Per Simonsson inspirerade deltagarna till att öka sitt medvetande om kommunikation och gav tips och trix för god kommunikation.

Ingunn Thorteinsdottir berättade om framtidens samarbete över gränserna i laboratoriemedicin utifrån utredningen "Report of the Review of NHS, Pathology Services in England (chaired by Lord Carter of Coles)".

Elvar Theodorsson presenterade olika lösningar för utbildning och organisation av kliniskt kemiska laboratorier i europeiska länder.

I mindre grupper diskuterades praktiskt samarbete på olika nivåer samt att deltagarna fick dela med sig av vad som är bra och dåligt på deras respektive hemlaboratorier. Allt för att kunna öppna några

dörrar till en bättre framtid inom klinisk kemi för deltagarna.

Ett litet urval av tankarna från diskussionsgrupperna presenteras för deras allmängiltiga värde:

- Mötesstrukturen och mötesdisciplinen inom våra organisationer är av största vikt för hur vi skall trivas. Om vi har lagom många möten och effektiva möten kan det hjälpa oss att behålla yngre kollegor inom specialiteten.
- Forskning och kontakt och möten med de kliniska kollegorna behövs för att göra vardagen mer meningsfull och inspirerande.
- Om man får diskutera laboratoriets organisation och arbetsuppgifter är det lättare att se möjliga lösningar för amarbeta och arbetsfördelning mellan de olika laboratoriedisciplinerna. På flera områden är det oklara gränser mellan vem som skall göra vad inom laboratoriemedicin, samtidigt som vi har ökande krav från dem som bestämmer att vi måste komma överens och samarbeta.
- Ekonomiska förhållanden på det lokala sjukhuset gör att underläkartjänster inte tillsätts trots att det både finns läkare att anställa och kapacitet och kompetens att utbilda specialister.
- För att skapa nätverk och plattformar för nödvändigt samarbete med kliniska läkare och andra laboratorieläkare behövs informella mötesplatser (t ex en segelskuta eller en norsk fjällgård).
- Vi fick också en historia från en förstaårs underläkare som berättade att han först på skrivarkursen på fjällgården Finse, fick en känsla av att han hörde hemma i klinisk kemi – för att han fick några kollegor han kunde spegla sig i. Utan kursen hade han mycket väl kunnat byta specialitet (t ex internmedicin).

Denna sista punkt är värd att stanna upp vid:

Kan det vara så att vår specialitet, som har sådan bredd och så spretiga arbetsuppgifter att arbetsbeskrivningen ofta blir lite diffus, kan stöta bort de oinvigda underläkarna?

Kan det vara så att vi skulle ha lättare att behålla och rekrytera underläkare om de yngre kollegornas identiteter som kliniska kemister stärktes, genom t ex informella träffar med yngre nordiska kollegor?

Vi vet i varje fall att i Helsingfors, på NFKK-mötet, kunde man se små glada grupper med Helene-/Finsedeltagare lite här och var. Sannolikt hade perso-

nerna i dessa grupper inte umgåtts om det inte vore för kurserna.

Dessa små trivsamma, internordiska grupper tror vi är en viktig del av den kliniska kemins framtid, både för professionellt utbyte och för att kunna rekrytera nya specialister till Klinisk Kemi..

Så, stort tack till NFKK och KBN för att ni finansierar Helenekurserna. Kanske är det dags att ordna en speciell underläkardag på NFKK-mötet i Oslo också?

Och till alla verksamhetschefer: Se till att era underläkare får träffa många kollegor under förhållanden som gynnar nätverksbyggande och ett stärkande av identiteten som klinisk kemist.



Foto: Martin Carlsson. Forfattarna gör strandhugg på Christiansø.

Utbildning av sjukhusens akademiska forskningspersonal i Finland

Eino Puhakainen, HUSLAB, Helsingfors

eino.puhakainen@hus.fi

Vid sjukhusen i Finland arbetar akademiska forskare, vars yrkesbeteckningar är sjukhusfysiker, sjukhusgenetiker, sjukhuskemist, sjukhusmikrobiolog och sjukhuscellbiolog. Vid universitetssjukhus finns det även utbildningsverksamhet för yrkesbeteckningar med prefixen "biträdande" och "specialiserande". Ytterligare beteckningar är överkemist, biträdande överkemist, överfysiker, biträdande överfysiker och övercellbiolog. Av dem som avlagt specialistutbildningen arbetar 65 % i kommunförvaltningen, 30 % inom den privata sektorn och 5 % är i statlig tjänst (tull, militär, polis).



Enligt nya förordningar leder alla de ovannämnda specialistutbildningarna till filosofie licentiats examen. Denna examen innehåller systematisk teoretisk och praktisk fördjupning i specialområdet, licentiatavhandling i det egna specialområdet samt handledd arbetsfarenhet.

I utbildningsprogrammen har man beaktat kraven som EU:s medlemskap fört med sig, i den omfattning de har funnits för de olika yrkesgrupperna.

En utredning gjord av fackorganisationerna i slutet av år 2005 visar att 30-60% av den akademiska forskningspersonalen uppnår pensionsåldern under perioden till och med år 2014. Å andra sidan finns det på många håll ett stort behov att öka personalen då den snabba utvecklingen av instrumenten och de diagnostiska metoderna kräver ett sådant specialkunnande som saknas hos vårdpersonalen och läkarkåren. Då de i utbildningsprogrammen angivna universitetssjukhusens laboratorier med fulla utbildningsrättigheter omvandlas till affärsvärk hotas utbildningskapaciteten ytterligare. Cirka hälften

av lönen vilken läkarna i specialistutbildningen får finansieras från den s.k. specialstatsandelen (EVO). Trots upprepade försök har man inte kunnat använda dessa medel för avlöning av akademisk forskningspersonal under specialisering. Det finns ett stort antal villiga till utbildningen men flaskhalen är det ringa antalet utbildningsplatser i sjukhusen för dessa.

Då de olika utbildningsprogrammens grundkrav och struktur fortfarande är mycket liknande presenteras sjukhuskemisternas specialistutbildning som exempel.

Sjukhuskemisternas specialistutbildning

Grundutbildningen är filosofie magisters eller kandidats eller diplomingenjörs examen med huvudämnet kemi, biokemi eller något annat huvudämne inom kemi. Vid många universitet finns också klinisk-analytisk biokemi som tillval, vilken ger de bästa grundförutsättningarna för de som kommer att specialisera sig till sjukhuskemister.

Filosofie licentiats examen hör till utbildningen ifall den specialiseringen inte i ett tidigare skede har avlagt filosofie doktors grad. Utbildningen består av fem huvuddelar vilka är 1) grundutbildning (1 år), 2) specialutbildning (4 år), vilken innehåller praktisk tjänstgöring och arbetsplatsutbildning, 3) teoretisk utbildning i kursform (80 timmar), 4) förhör, vilka är sjukhuskemisternas riksomfattande kompetensförhör och strålsäkerhetsförhöret samt 5) filosofie licentiats (eller doktors) examen.

Allmän utbildning

Personen under utbildning skall som huvudsyssa tjänstgöra minst ett år i en kemist- eller biokemistbefattning vid universitet, enhet för hälso- och sjukvård, industriföretag eller någon annan av utbildningsnämnden beviljad forskningsuppgift.

Specialutbildning

Praktisk tjänstgöring

Minst 2 år av utbildningen bör ske på enheten för klinisk kemi på ett universitetssjukhus. Utbildningsnämnden kan godkänna som utbildning 6 månader som sjukhuskemistvikariat vid andra enheter för hälso- och sjukvård samt ytterligare 2 år under handledd tjänst som sjukhuskemist i ett mångsidigt klinisk-kemiskt laboratorium vid ett centralsjukhus eller forskningsanstalt.

Målsättningen med arbetsplatsutbildningen är att förse fortsättningsstuderanden med tillräckliga bas-kunskaper inom de olika biokemiska delområdena så att hon eller han självständigt och kritiskt skall kunna ta sig an specialuppgifter. Under utbildningen genomgås centrala delområdena inom klinisk biokemi samt behandlas aktuella teman. Arbetsplatsutbildningens innehåll läggs upp separat inför varje läsår.

Då grundutbildningen för en biokemist eller kemist i allmänhet inte ger tillräckliga färdigheter för sjukhuskemistens arbetsområde, planeras för varje fortsättningsstuderande ett skräddarsytt utbildningsprogram, i vilket man beaktar vars och ens bakgrundskunskaper. För att uppnå detta mål utses en stygrupp för fortsättningsstuderanden. Till denna grupp hör ansvarspersonen för utbildningsprogrammet samt 1-2 instruktörer, av vilka den ena är utbildningsenhetens överkemist. Detta sker då fortsättningsstuderanden påbörjar utbildningen vid ett universitetssjukhus. Vid samma tidpunkt lämnas in närvoroanmälan till universitetet.

Studeranden bör delta i den kliniska laboratorieverksamheten. Hon skall tillsammans med kemisten/läkarinstruktören delta regelbundet i klinisk-patologiska möten och via denna väg få insikt i hur bestämningarna inverkar på patientens diagnostik och vård. I fråga kommer närmast de gemensamma tillfällena mellan klinikerna för invärtesmedicin, pediatrik, kvinnosjukdomar och kirurgi samt intensivvårdsavdelningarna och laboratorierna. Ett annat utbildningsområde är att fungera tillsammans med instruktören som konsult i det egna sjukhuset och sjukvårdsområdet. I utbildningsprogrammet ingår också en fördjupning i biostatistik, laboratoriets och sjukhusets IT-system, kvalitetssäkring, kvalitetssystem samt tolkning och beräkning av kvalitetskontroller.

Tjänstgöring i laboratoriet

En förutsättning för att kunna fungera som självstän-

dig sjukhuskemist och sköta om diverse lednings- och administrationsuppgifter är goda kunskaper i olika klinisk-analytiska metoder, analystekniker och om apparatur samt med dessa behäftade felkällor. Utbildningen går bäst till så att den i utbildningstjänst befintliga deltar under handledning av en ansvarig sjukhuskemist i evaluering och i bruktagande av nya metoder samt i upprätthållning och kvalitetssäkring av dessa. Speciellt under den här utbildningspunkten inverkar tidigare arbetserfarenhet i biokemisk forskning på innehållet i utbildningen. Studenten kan inte själv få ansvar för en arbetspunkt utan har hela tiden som stöd en instruktör, endera en sjukhuskemist eller en laboratorieläkare. Till sjukhuskemistens arbetsuppgifter hör också att utföra sällsynta specialanalyser och på dessa, samt kalibrering av analysinstrumenten, bör speciell tyngdpunkt läggas.

Litteraturstudier

Instruktören förser studenten genast vid inledning-

(Fortsätter side 42)



Foto: Henrik Alftan, Finland.

(Fortsat fra side 41)

en av studierna med den behövliga facklitteraturen, i vilken hon systematiskt fördjupar sig under utbildningen.

Vetenskapligt forsknings- och utvecklingsarbete

Studenten bör under handledning av instruktörer bekanta sig med principerna för vetenskapligt forsknings- och utvecklingsarbete samt aktivt delta i utföring av projekt, vilka redan på kort sikt gagnar patientvården.

Seminarieföreläsningar

Två till tre gånger per år bör studenten hålla seminarieföreläsningar vars innehåll anknyter sig till specialistutbildningens huvudämnen.

Projektarbete

Studenten deltar i det arbete olika projektgrupper utför, t.ex. inom laboratoriet, mellan laboratoriet och kliniken, mellan laboratoriet och IT-avdelningen o.s.v. Till uppgifterna hör också krävande utredningar och sammandrag.

Undervisning

Studenten deltar i arbetsplatsutbildningens föreläsningar.

Teoretisk och kursbaserad utbildning

Den teoretiska kursbaserade utbildningen är en fördjupande utbildning, vilken innehåller ett antal ämnen och vilken godkänns och arrangeras av utbildningsenheten. Till utbildningen hör också fördjupande studier i det egna specialområdet samt studier i administration och planering av hälsovården.

För teoretisk kursbaserad utbildning i specialområdet klinisk biokemi krävs minst 60 studietimmar undervisning, vilka ordnas av olika fackliga och vetenskapliga organisationer.

Utbildningen i administration och planering av hälsovården, vilken innehåller minst 20 studietimmar, arrangeras gemensamt för alla medicinska utbildningsområden.

Förhören

Det riksomfattande kompetensförhöret och strålsäkerhetsförhöret för sjukhuskemisterna arrangeras av de olika utbildningsenheterna. Kurslitteraturen till kompetensförhöret består av 7 läroböcker samt

3 senaste årgångar av 5 mest centrala vetenskapliga tidskrifter. Sjukhuskemistkompetensen förutsätter förutom godkänt avklarat kompetensförhör även goda kunskaper i praktisk och teoretisk användning av radioaktiva strålkällor samt i kvalitetsfrågor med anknytning till radioaktiva ämnen. Grunden för strålsäkerhetsförhöret ligger i lagen och förordningarna om radioaktiva ämnen samt i böcker och instruktioner utgivna av Strålsäkerhetscentralen (STUK). Båda förhören koordineras av Medicinska Fakulteten vid Helsingfors universitet.

Om studerandens grundutbildning inte är biokemi, bör hon kunna påvisa tillräckliga kunskaper i ämnet, vilket utreds i förhöret med separata frågor.

Filosofie licentiats och filosofie doktorsexamen

Då licentiatexamen avläggs utgående från en högre högskoleexamen, kan sjukhuskemisten specialistutbildning ingå däri. Under sin specialisering har studeranden minst 5 studieveckor teoretiska fortsättningsstudier. Sjukhuskemistexamen motsvarar 35 studieveckor av studietiden. I samarbete mellan studenten och de utbildningsansvariga utarbetas ett praktiskt laboratoriearbete för vetenskapliga fortsättningsstudier till filosofie licentiatexamen.

För de som avlagt filosofie doktorsexamen krävs inte filosofie licentiatexamen som en del av sjukhuskemistutbildningen.

Ansökning av namnskyddad yrkesbeteckning

Efter att studeranden fått sitt intyg bör hon ansöka om rätten att få arbeta med den namnskyddade yrkesbeteckning sjukhuskemist från social- och hälsoministeriets rättskyddscentral för hälsovården. I rättskyddscentralens register fanns det 2007 180 sjukhuskemister, 107 sjukhusfysiker, 28 sjukhusmikrobiologer, 17 sjukhusgenetiker och 14 sjukhuscellbiologer.

Den europeiska kliniska kemistens kompetens

"European clinical chemist"

Efter att ha arbetat inom fackområdet i minst ett år efter utexamineringen kan sjukhuskemisten ansöka om medlemskap i "European Communities Confederation of Clinical Chemistry (EC4)" från den nationella kommittén och få ett tidsbundet diplom. Sjukhuskemisten som innehåller detta diplom är formellt behörig att arbeta inom EU som klinisk kemist eller laboratoriechef.

Historik

Den första sjukhusfysikern började sin verksamhet i Helsingfors år 1937 på det Allmänna Sjukhusets strålbehandlingsklinik. Den yngsta yrkesbeteckningen är sjukhusmikrobiolog, av vilken den första började arbeta på ett sjukhus år 1980. Till en början ansvarade de inom fackföreningarna grundade kompetensnämnderna för organisering av specialistutbildningen och förhören. År 1966 grundades de första nämnderna för sjukhusfysikerna och -kemisterna. Senare under 1990-talet flyttades all specialutbildning av den akademiska forskningspersonalen till universitetet, men utbildningen resulterade inte ännu i akademisk examen. Bestyrkta specialutbildningsprogram fanns antingen i den medicinska eller naturvetenskapliga fakulteten och de administrerades av

fakultetens enheter för specialutbildning. Redan i detta skede var strukturen för fordringarna i specialistprogrammen mycket lika. I Helsingfors fanns specialistprogram för sjukhusfysiker, -genetiker, -kemister och -mikrobiologer, i Kuopio för sjukhusfysiker och -kemister, i Jyväskylä för sjukhuscellbiologer och i Uleåborg för sjukhusfysiker. I tabell 1 har vi några centrala datum för utbildningsverksamheten av sjukhusens akademiska forskningspersonal och i tabell 2 antalet personer år 2007.

Tabell 1. Historik över den akademiska forskningspersonalen vid sjukhusen i Finland.

Yrkesbeteckning	Sjukhus-fysiker	Sjukhus-genetiker	Sjukhus-kemist	Sjukhus-mikrobiolog	Sjukhus-cellbiolog
Första tjänsten	1937	1979	1952	1980	1978
Kompetensnämnden	1966	1990	1966	1986	1990
Till universitetet	1995	1990	1995	1998	1995

Tabell 2. Antalet verksamma personer vid sjukhusen år 2007.

Yrkesbeteckning	Sjukhus-fysiker	Sjukhus-genetiker	Sjukhus-kemist	Sjukhus-mikrobiolog	Sjukhus-cellbiolog
Tjänster	85	18	125	16	11
Kompetenta yrkespersoner	101	26	150	35	16
I utbildningsprogrammen*	19	28	20	4	11
utbildningstjänster (biträdande, under specialisering)	14	2	15**	2	3,5
I rättspsykiatrin register	109	17	180	28	14
Beviljade kompetenser totalt	ca. 140	26	275	35	16

* Exakta uppgifter endast från institutioner med fullständiga utbildningsrättigheter.

** Av utbildningsbefattningarna är 3 temporära.

IFCC-Worldlab 2008:

Kaos och kommersialism i Brasilien

Ingunn Torsteinsdóttir og Palle Wang

IFCCs kongres 2008 var en fælles kongres med to brasilianske selskaber (Clinical Analysis och Clinical Cytology) och omfattade också en række emner fra patologi och mikrobiologi. Programmet var överväldende stort med en del föredrag på portugisisk, som blev simultanoversat till engelsk och/eller spansk. När man filtrerade utbudet af forelæsninger och sympo-sier blev der trods alt en del tilbage af interesse for en europæisk klinisk biokemiker.

Antalet deltagare på kongressen var runt 5000. En stor andel av deltagarna var från Sydamerika och Brasilien.

Fortaleza betyder på portugisiska fästning. Fortaleza är huvudstaden i Ceará delstaten i nordöstra Brasilien, strax söder om ekvatorn. Fortaleza har cirka 3 miljoner invånare. Staden är en mycket populär turistort, mest känd för sina vidsträckta vita stränder. Solen skiner ca 2800 timmar per år, medeltemperaturen är mellan 23 och 30°C. Det blåser hela tiden från havet vilket gör klimaten mycket behagligare. Havet är alltid varmt och den ständiga vinden gör att olika strandsporter som surfing är mycket populära.

IFCC-board meeting

Innan kongressen började hölls det tjugonde mötet av IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) council. Detta möte äger rum vart tredje år i samband med den internationella kongressen i klinisk kemi. Jocelyn Hicks (USA), ordförande för IFCC, lämnade sin rapport för de senaste tre åren. Vi fick även rapport från olika divisioner inom IFCC. Det framgick att mycket aktivitet äger rum inom IFCC, bland annat med stöd till U-länder. Mer om IFCC finns att läsa i Päivi Laitinens artikel i detta nummer av KBN!

Språkförbistrad omröstning

Efter rapporten från IFCC-divisioner var det dags för röstning av ny styrelse för IFCC. På mötet var det deltagare från 59 länder, från alla delar av världen, som

röstade. Röstningen föregick enligt alla protokoll. För att utse vinnare i omröstningen behövdes majoritet av rösterna. Om det inte lyckades i första omgång blev det omröstning mellan de som hade flest röster. Under röstningen ropade man namn och land på alla deltagare. Italienskan som läste namn på deltagarna kunde läsa någorlunda alla namn, utan ett. Det var namnet på undertecknat från Island, som hon absolut inte klarade av. Jag fick därför den äran att presenteras som "Iceland". Ny president för IFCC, Graham Beastall (UK) röstades fram med en stor majoritet. Till ny vice-ordförande valdes Christopher Lam (Hong Kong). Päivi Laitinen (Finland) blev omvald till sekreterare och till kassör Ghassan Shannan (Syrien). Ledamöter är de nästa tre åren Joseph Lopez (Malaysia), Ulisses Tuma (Brasilien) och Bernard Gouget (Frankrike).

Opening Ceremony en stort anlagd begivenhed

Åbningsceremonien var en i alle henseender stort anlagt begivenhed. Den var fri adgang for alle, ikke kun registrerede deltagere.

Ceremonien skulle begynde kl. 18.30 og kom i gang ca. 40 minutter senere. Programmets första punkt, Welcome, var sat til at være 5 minutter, men varede over en time med höjtidelig präsentation af alle IFCCs dignitarer, præsidenter med alenlange titler for andre selskaber, politikere osv., som alle med stor alvor gik op og satte sig ved et ophøjet bord. Derpå blev fanerne fra alle Brasiliens 26 delstater båret ind én efter én, led-saget at billede fra den pågældende stat og korte kommentarer om hver enkelt stat læst op med rungende røst af en militært udseende kvinde – og oversat til et nydeligt engelsk af en anden kvinde. Et karakteristisk træk for en af staterne var de troendes store fromhed!

Derpå begyndte kongressens præsident på en meget lang tale. Programmet havde yderligere fire talere og talrige prisoverrækkelser osv. for receptionen, så Deres udsendte fandt en taxa tilbage til centrum og en god middag.

Plenarforelæsningar och bussförseningar

Kvart i åtta nästa morgon var vi nere i receptionen på hotellet. Denna morgon hade vi turen att bussen kom i rätt tid och vi hann fram till den första plenarföreläsningen. När föreläsningen började var det tyvärr ganska glest i raderna, bussarna hade inte hunnit komma i rätt tid från alla hotellen.

Kongressen blev indledt med et fremragende foredrag af den israelske professor A. Ciechanover, der fik Nobelprisen i 2004 for sit arbejde med Ubiquitinsystemet.

Ubiquitinsystemet er det meget komplekse proteolytiske system, der nedbryder cellernes proteiner i en tidsstyret, kontrolleret proces. Proteindegraderingen har central betydning for en lang række basale pathways i cellens livscyklus og dermed for sundhed og sygdom. Hvert døgn nedbrydes 7 – 8 % af kroppens proteiner. Nogle proteiner nedbrydes meget hurtigt, andre langsommere, men man er – bogstavelig talt – ikke den samme person i dag, som man var for en måned siden.

Ubiquitinsystemets gener optager næsten 10% af genomet, hvad der også er et tegn på dets store

betydning. Alzheimers og Parkinsons sygdomme har begge et abnormt ubiquitin, så de sygdomsrelaterede proteiner ikke nedbrydes normalt og ophobes i hernen. Mange cancerformer har abnorme ubiquitinformer som medfører, at onkogene proteiner ikke nedbrydes hurtigt nok, mens tumorsuppressorproteiner nedbrydes for hurtigt. Velcade, der har givet mange myelomatose-patienter langvarige remissioner, virker ved at stabilisere myelomcellernes abnorme ubiquitin. Valcade kan leda till död av cancerceller. FDA (U. S. Food and Drug Administration) godkände Valcade i juni 2008 som första behandling av patienter med multiple myeloma.

Næste dags plenarforelæsning af den brasilianske professor J. Kalil handlede om HIV og CD4+ T-celleinducerende HIV-vacciner, forståeligt nok i betragtning af Brasiliens høje hyppighed af HIV-inficerede patienter. Selvom der er sket visse fremskridt i udviklingen af HIV-vacciner, var det dog helt klart, at der er lang vej endnu.

Professor Matthias Müller fra Østrig holdt en plenarforelæsning om Molecular basis of diseases.

(Fortsætter side 46)



Foto: Palle Wang, Brasilien.

(Fortsat fra side 45)

Indholdet kan man finde i nyere lærebøger kombineret med en review-artikel eller to. Professor Müller er en af IFCCs dignitarer og har vel fået den fornemme placering af sin forelæsning som en anerkendelse af hans indsats, men tiden kunne have været brugt bedre.

Intressanta symposier

De fleste dage var der 3 – 4 parallelle symposier, så det gjaldt om at vælge og fordele efter muligheder og interesser. De fleste symposier var velplanlagte med gode forelæsere. Der var ikke meget diskussion under dem, antagelig fordi mange tilhørere ikke beherskede engelsk særligt godt. En undtagelse var her workshoppen: Evidence in laboratory practice, som Sverre Sandberg var medarrangør af. Her var diskussionen livlig og interessant.



Foto: Palle Wang, Brasilien.

Evidence based laboratory medicine.

Mens nye behandlinger af patienter nu kun sjældent indføres uden en omhyggelig undersøgelse af de fordele de har over for den konventionelle behandling af sygdommen, gælder det langtfra altid for laboratoriemedicinske undersøgelser, hvis resultater kan have stor betydning for diagnostik og monitorering af sygdommens forløb. Randomiserede, kontrollerede studier og outcome studier er sjældne inden for laboratoriemedicin og vi mangler god evidens for mange af de almindelige analyseresultater som vi producerer hver dag.

Professor A.H. Horvath, Ungarn gennemgik problemstillingen og hvad vi mangler: Forskning, systematiske reviews, evidensbaserede retningslinjer, databaser over pre-test probability og diagnostisk akkuratesse af laboratorieundersøgelser, forskning i den kliniske og økonomiske impact af laboratorieundersøgelser, klinisk audit og et verdensomspændende samarbejde mellem laboratoriemedicin, klinik, patientorganisationer og den diagnostiske industri, som kan fremsaffe disse resultater.

De øvrige forelæsere anvendte eksempler i deres gennemgang: PSA screening og måling af BNP/NT-proBNP og gennemgik ”A5” systematikken i EBLM:

- Ask (*a clinical question*)
- Acquire (*information*)
- Appraise (*the evidence*)
- Apply (*the evidence into practice*)
- Audit (*how the application of evidence performs relative to what was expected*).

Kristin Aakre fra Haukeland gennemgik til sidst den store undersøgelse af praktiserende lægers brug af retningslinjer for måling af U-Albumin forståelse for konsekvenserne af resultatet i 11 forskellige lande. Det var ikke ret godt nogen steder. Desværre var Kristin placeret lige efter en portugisisk-talende foredragsholder, hvad der fik en del tilhørere til at flygte. Det var dårlig planlægning.

Proteomics

Selvom der har været en del skuffelser (fx den herofraktsk berømte ovariecancerartikel i Lancet) er der ingen tvivl om, at der ligger store muligheder også for diagnostik i proteomforskningen. I dette symposium med foredrag af M. Wilkins, Aebersold

og Hochstrasser var jeg mest imponeret af det utrolige systematiske arbejde, der udføres på KTH og Uppsala Universitet med etableringen af proteinatlas. Version 4.0 indeholder nu proteiner fra 5.000 humane gener og der er planer om en ny struktur, der vil indeholde proteiner fra alle "predicted genes" (vi er nu nede på 20.500). E Lundberg holdt et fremragende foredrag om atlassen og dets mål. Et besøg på hjemmesiden www.proteinatlas.org kan anbefales alle med blot den mindste interesse for proteiner. Selv fandt jeg amylo -1,6-glucosidase som jeg sammen med andre forsøgte at placere på et kromosom ved hjælp af koblingsanalyser tilbage i 70-erne. Vi fik det til at ligge på nr. 7 – det ligger på nr. 1 og atlassen indeholder sekvensen og en lang række andre nyttige oplysninger.

Rise of mass spectrometry – fall of immunoassay?

Et lidt mærkeligt symposium, hvor repræsentanter for industrien (hhv. Waters og Siemens) fik lejlighed til lidt markedsføring, heldigvis fulgt op af to kliniske biokemikere, der kunne sige det forløsende: både – og. Men der er ingen tvivl om, at skal man måle lave koncentrationer af hormoner som fx testosteron nærmer det sig kvaksalveri at bruge immunoassay. Et andet eksempel er U-Cortisol.

Hjärtmarkörer

Två symposier ägnades åt hjärtmarkörer. De fyra första föreläsningar handlade mest om troponiner. Troponinerna förvandlade drastiskt diagnostiken av hjärtinfarkter. Man hade fått en biomarkör mycket specifik för hjärtmuskeln. Det blev poängerat att det inte finns internationell standard för troponin I. Det samma gäller för BNP, pro-BNP och NT-proBNP, det behövs international standardisering. ProBNP korsreagerar med BNP och NT-proBNP i dagens kommersiella metoder. Dagens metoder för att mäta troponin saknar sensitivitet för att mäta normal koncentration troponin i blod. Förhöjt troponin i blodet betyder sjukdom i hjärtmuskeln, men säger ingenting om etiologin bakom hjärtsjukdomen. Det är mycket viktigt att bedöma patienten kliniskt, samt värdera EKG tillsammans med hjärtmarkörerna.

Stor utställning och undanskymda posters

Under kongressen kunde vi ta del av en mycket stor utställning af diagnostikaføretagen. Utställningen var lokaliserat i tre stora salar. Alla de stora føretagen

inom diagnostikabranschen deltog i utställningen. På plads fanns också många føretag som vi i Norden ikke känner till. De flesta på utställingen var lokale repræsentanter, men det fanns även engelskspråkig personal, for de av oss som ikke behårskar portugisiska. Det nyaste inom diagnostik presenteredes, med pre-analytisk og post-analytisk utrustning, og transportband mellem instrumenterne. En posterutställning fick jämfört med diagnostikutställningen relativt undanskymt utrymme. Posterutställningen fanns på andra våningen, klämd i ett hörn bakom diagnostikaföreställningen. Ett mycket stort antal posters visades dock varje dag.

Sammanfattnings

Under kongressen fick vi ta del av ett flertal fina föreläsningar och en stor utställning. Vissa föreläsningar föregick enbart på portugisiska. Organisationen var jämfört med Skandinavien och Europa något kaotisk, med bussar som kom för sent. Det ledde till att deltaare missade bl a plenarföreläsningar. Om man jämför för denna kongress med tex de nordiska kongresserna de sista åren, ser man att de nordiska kongresserna har bjudit på ett vetenskapligt program som helt klart kan jämföras med denna kongress.

På svenska säger man: Borta bra, men hemma bäst. Efter resan till Brasilien, var bästa delen att komma hem igen. Trots att en av oss kom hem till ett land i kaos och i djup ekonomisk kris.

Det var helt klart, hvad der havde været udslagsgivende for IFCCs valg af Brasilien som kongresland: Industriens interesse i det meget store latinamerikanske marked. Udstillingsområdet var enormt, 5 -6 gange så stort som det område der var afsat til forelæsninger, symposier og workshops. Og en stor del af disse var industri sponsorerede og lå for en sikkerheds skyld i frokostpausen. De var meget velbesøgte, for der fulgte frokost eller anden traktering med til de fleste, så var man sulten måtte man stå ud med en lønprisning af en producents varer, for kantinefaciliteterne var helt utilstrækkelige. Posterudstillingen var, som Ingunn skriver, klemt op mod væggen i endnu en kæmpemæssig udstillingshal. Det var en skandale og viste tydeligt, hvor lidt arrangørerne regnede den videnskabelige side af kongressen.

Er det umagen værd at tage til næste IFCC-kongres? Tja måske, hvis man står over for at skulle købe større udstyr til afdelingen – ellers er mindre, målrettede møder og kongresser meget mere giveende.

IFCC NEWS

Päivi Laitinen



The 20th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine was held in Fortaleza, Brazil on Sept. 28 to Oct. 2, 2008. IFCC Executive Board had its meeting and the IFCC triennial Council meeting was held before the opening of the Congress. Council meeting is always the one everybody expects with anxiety, because the new Executive Board is elected by the delegates of the Council.

The agenda of the Council meeting starts by triennial reports of the President, the Treasurer, the Vice-President and the Chairs of the Divisions. The IFCC President Jocelyn Hicks highlighted some of the achievements of the present Executive Board (EB). During the term of this EB the number of Full Members has increased from 72 to 79, of Affiliate Members from 4 to 6, and of Corporate Members from 30 to 37. IFCC has negotiated with the European Federation an agreement which states that EFCC is a branch of IFCC in Europe.

The EB has developed a mission statement and a vision and set top five priorities for its activities during its term. The first priority was to develop integrated projects. The work of the Scientific Division (SD) should be integrated with the other Divisions. The Education and Management Division (EMD) will assist with educational materials concerning new standards and reference methods. The Communications and Publications Division (CPD) will be sure that the information is posted on IFCC web, and will assist with needed monographs. The Committee on Congresses and Conferences (C-CC) will ensure that IFCC meetings will contain sessions devoted to the newest work from SD.

The second priority of the EB was to improve Public Relations. EB has worked through CPD to make Member Societies and the public aware of IFCC activities. The biggest problem in communication has been the difficulties of having a user friendly website.

The problems of the website will be solved within a month's time, when the new website will be launched. Labs are Vital program is a program developed in partnership with Abbott Laboratories. This program is one which emphasizes the value of the laboratory professional both inside the health care system and to the general public. It is available on www.labsarevital.com.

The third priority was education. EB has decided to develop educational programs to help not only our members, but clinicians and patients as well. EB has also continued to provide specialized educational programs such as the ones in evidence based medicine and in analytical quality. The EB has increased the donation to the other Federations than EFCC to 10,000CHF per annum in order to help with educational and scientific activities in these regions.

The fourth priority was assisting developing countries in improving analytical quality.

These countries must be encouraged to take advantage of the greatly expanded Visiting Lecture Program. In addition, "Young's Effects" on-line is available for developing countries free-of-charge and the new program of travel scholarships enables young clinical chemists from developing countries to attend congresses and conferences.

The fifth priority was to better reflect that Laboratory Medicine is part of the name of our organization. We should seek areas in which we can expand our scientific activities such as in Microbiology and Virology.

During the IFCC General Conference in Antalya last April there were five discussion groups discussing different topics. The main message of the discussion groups was that the IFCC has to collaborate more with the International Clinical Associations as well as with the National Societies and this has to be two-way communication. The EB has listened to the suggestions of these discussion groups and is working on the following topics. IFCC has created together with Siemens a distance-learning project, which is at the moment available on <http://www.siemenslearning.com/IFCC/>. The first program is on the Natriuretic

Peptides. A letter informing of this has been sent to the National Societies on Oct. 10, 2008.

A working group on the relations with the clinical associations has been formed in the recent EB meeting and this will be chaired by Ian Watson. Another working group on POCT in HIV testing in developing countries was also formed. The IFCC Divisions have already been working on the other issues which were brought up in the discussion groups, like accreditation and harmonizing the training, improving public relations, increasing efforts to reduce errors from the pre-analytical phase.

After the reports there were the elections in the agenda. This time 59 of the 79 Full Member Societies attended the Council meeting and they all were allowed to vote. The voting process itself is a complicated one, but this time there was no question of the final result. Graham Beastall was elected IFCC President during the first round by the majority of votes. Also Chris Lam was elected Vice-President on the first round by the majority of votes. For the Secretary

and the Treasurer there were only one candidate and these elections were approved by acclamation. For the Member of the EB there were 7 candidates. Ulisses Tuma and Joe Lopez were elected on the first round by the majority of votes. A second round was needed for the third position and Bernard Gouget was elected. Jocelyn Hicks will stay on the Board as Past-President for the three-year term. We have a new EB which represents quite well all parts of the world and I am sure we will have exciting times ahead of us.

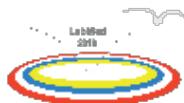
Fortaleza was an EXPERIENCE in many ways. It was shocking to see the poverty, dirty streets, abandoned buildings, polluted beaches. On the other hand there was the most beautiful beach with only a few tourists walking there, palm trees, coconut trees, sunshine. It was the paradise I thought I was going to when flying to Fortaleza.

I wish you all a pleasant winter!
Päivi Laitinen



Foto: Päivi Laitinen, Brasilien.

The XXXII Nordic Congress in Medical Biochemistry (www.labmed2010.no)



Facts of today – visions for tomorrow
1-4 June 2010, Oslo, Norway



The Munch Museum.

We have the pleasure of inviting you to participate at The XXXII Nordic Congress in Medical Biochemistry in Oslo in June 2010.

In addition to the traditional focus on new developments within the science of medical biochemistry we also want to address the importance of research in the interface between medical biochemistry, clinical medicine and basic research fields. Medical biochemistry has the tools and the competence neces-

sary for validation of biomarkers available for diagnostic and prognostic use and has therefore a unique position to develop and influence the progress of translational research.

The program will be organized in plenary lectures and parallel sessions including symposia, workshops and selected abstracts for oral presentations.

The program will provide time and space for interaction at both formal and informal arenas such as lecture halls, seminar rooms, poster presentations and exhibition area.

The congress site is Oslo Congress Center situated in the middle of down-town Oslo, in short walking distance to all hotels, restaurants and sites of interest. Oslo is especially nice in June and makes a perfect background for meeting colleagues for both scientific discussions and social contact.

We look forward to seeing you in Oslo in June 2010.

*Tor-Arne Hagve
Chairman
Organizing Committee*

*Jens Petter Berg
Chairman
Scientific Committee*



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

Island

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

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

Sverige

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

NFKK

Medicinsk direktør
Jarkko Ihäläinen
Oy Medix Laboratorier Ab
Knäktbrogränden 1
FIN-02630 Esbo
Telefon: +358 9 5256259
Telefax: +358 9 5256255
E-mail: jarkko.ihäläinen@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

Til manuskriptforfattere

Bidrag til Klinisk Biokemi i Norden sendes i elektronisk versjon til den nasjonale redaktøren som er angitt ovenfor. Formen på manuskriptet skal være som beskrevet i Vancouver-aftalen (<http://www.etikkom.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 sendes i elektronisk form.

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

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

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

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), Tuula Metso (Helsinki), Jarkko Ihäläinen (Helsinki), Elin Olafsdottir (Reykjavík), Ingunn Thorsteinsdóttir (Reykjavík), Bjørn Bolann (Bergen), Johan Bjerner (Oslo), Per Simonsson (Malmö), Ingvar Rydén (Kalmar).

Ordførande: Jarkko Ihäläinen. 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