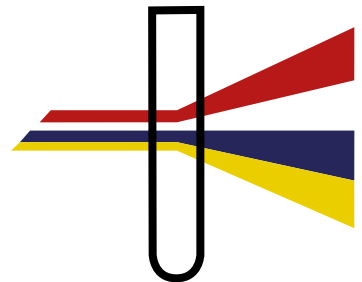


# Klinisk Biokemi i Norden



Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Nr. 3, vol. 23, 2011

There's **never** been a **better time** to get into **the game**.

## Join the most experienced team in lab automation.

What's true on the playing field is equally true in the field of laboratory automation: You can't win until you're in the game.

With the recent addition of the new *AutoMate* 1200 and 2500 sample processing systems to Beckman Coulter's winning automation lineup, the time is right to collaborate with the market leader in lab automation. Get off the sideline and score big results no matter what your level of throughput – from low volume to ultra-high.

Focusing solely on the goals of your lab, Beckman Coulter can help you develop a strategy to optimize your workflow, turnaround time and efficiency.

Don't wait to automate. Team up with your Beckman Coulter representative or visit us on the web today.

[www.beckmancoulter.com](http://www.beckmancoulter.com)

Blood Bank Testing   Immunodiagnosics   Centrifugation   Molecular Diagnostics   Hematology   Hemostasis  
Chemistry   Disease Management   Information Systems   **Lab Automation**   Flow Cytometry   Primary Care



Power Processor



AutoMate 600



AutoMate 800



AutoMate 1200/2500



AutoMate 1250/2550

## INDHOLD

---

Analytik - inte bara pre eller post . . . . .	4
<i>Henrik Alftan</i>	
Ordförandespalt . . . . .	6
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Nordic Congress in Clinical Chemistry in Reykjavik, Iceland June 12th-15th, 2012 . . . . .	8
<i>Jón Jóhannes Jónsson</i>	
PSA-baseret screening for prostatacancer . . . . .	10
<i>Peter Iversen</i>	
Prostata-specifikt antigen . . . . .	16
<i>Ulf-Håkan Stenman</i>	
Gastrin som markør af gastrinomer: Et lærestykke om immunanalyse-kits . . . . .	20
<i>Jens F Rehfeld, Linda Bardram, Jens Peter Gøtze og Linda Hilsted</i>	
IFCC – Worldlab - EuroMedLab, Berlin . . . . .	24
<i>Linda Hilsted</i>	
Nuclear hormone receptors – a family of hormone dependent transcriptional regulators . . . . .	30
<i>Jørgen W Sagen</i>	
The Arctic Experience 2012 . . . . .	36
En inte så kort introduktion till probabilistiska (Bayesianska) metoder . . . . .	38
<i>Johan Bjerner</i>	
Utbildning till biomedicinsk analytiker i Sverige . . . . .	44
<i>Bodil Persson</i>	
B-Leukocyter som akut infektionsmarkør . . . . .	46
<i>Sven Björnsson och Per Simonsson</i>	
SKUP evaluation: HemoCue® WBC for B—Leukocytes . . . . .	48
<i>Arne Mårtensson</i>	
Laboratorieundersøgelser. Klinik og biokemi . . . . .	50
<i>Søren A Ladefoged</i>	
Erratum . . . . .	50
<i>I artikkelen "Micro-RNA: Key regulators of gene expression – analytical aspects and clinical potential" av Helge Røsjo og Kari Bente Foss Haug publisert i KBN nr 2, 2011 (<a href="http://www.kkno.org/hefter2011/kkn2011-2.pdf">http://www.kkno.org/hefter2011/kkn2011-2.pdf</a>) er feil Figur 2 angitt. Korrekt figur er satt inn under. I tillegg er feil referanse angitt i tabellen, det riktige skal være; "Modified from ref. 38". Feilene oppstod i produksjon og redaksjonen beklager det inntrufne.</i>	
Den (ut)vandrande vetenskapsmannen: Tre måneder på Psyk i Falun . . . . .	52
<i>Johan Bjerner</i>	
Kristoffer Hellsingpriset 2010 till Christer Alling . . . . .	53

*Omslagsbild: Tekstilkollage (1983) af Lene Lundgaard, der viser den DNA-sekvens i det humane gastrin-gen, der koder det biologisk aktive site i gastrin-17 peptidet. h-Gastrin cDNA blev klonet fra mRNA fra en dansk Zollinger-Ellison patient (Boel et al., Proc Natl Acad Sci USA 1983;80:2866-9). Se i øvrigt p. 20 (Rehfeld et al).*

Klinisk Biokemi i Norden er medlemsblad for Nordisk Forening for Klinisk Kemi

---

# Analytik - inte bara pre eller post

Henrik Alfthan



Preanalytik har redan under en längre tid varit ett så gott som dagligt samtalsämne inom klinisk kemi. Med fog har man i allt större grad börjat fästa uppmärksamhet vid enskilda parametrar och händelseförlopp som inverkar på det slutliga analysresultatet. Vi vet till

exempel att uppbevaring av serumprover vid förhöjd temperatur (+30°C) redan inom några timmar spjälker delvis sönder hCG till dess fria  $\alpha$ - och  $\beta$ -underenheter. Då första trimesterns serumscreening för Downs syndrom (21-trisomi) bland annat grundar sig på kvantitering av hCG $\beta$  är det klart att temperaturkontroll i transportbilarna under varma sommarkdagar är ytterst viktigt. Och vem har inte hört talas om att proteiner i urinprov adsorberas ospecifikt till plaströr, förvaring av urinprover vid -20°C resulterar i varierande sönderfall av LH, hemolys gnagar sönder insulin, bara för att nämna några stötestenar inom preanalytiken.

Det har forskats mycket och studerats flitigt på nämnda område. Så intensivt att man nästan skulle tro att själva analytiken är fläckfri. Tyvärr, så lyckligt lottade är vi inte!

Vi har en uppsjö olika bestämningar i vår laboratoriehandbok - korta, till synes entydiga namn som ger en bild av att vi har läget under kontroll. Man glömmer dock tidvis bort att i kroppen syntetiseras ett protein som proform, det genomgår processering, utsöndras, och bryts till slut ner. Processeringen innebär bland annat spjälkning av polypeptidkedjan samt av de kovalent bundna kolhydraterna. För att ta ett exempel resulterar allt detta i inte mindre än ca 10 molekylvarianter av graviditetshormonet koriongonadotropin (hCG), alla med ett likaså flertal olika kolhydratvarianter.

Metoder som specifikt mäter huvudkomponenterna hCG och hCG $\beta$  finns tillgängliga men på de stora analysatorerna heter bestämningen "hCG" och marknadsförs vanligtvis med benämningen total-hCG-metod. En gemensam nämnare för de olika metoderna är att de till en mycket varierande grad känner igen hCG $\beta$  - allt från att underskatta till att överskatta två-till-

tre-faldigt. Resultaten från två olika analysatorer är därför inte nödvändigtvis jämförbara. Inom graviditetsdiagnostik har denna egenskap föga betydelse då största delen av hCG-immunreaktiviteten består av intakt hCG men vid uppföljning av en mängd olika tumörer som producerar huvudsakligen hCG $\beta$  är det viktigt med både optimal känslighet och specificitet, vilka dessa till en stor del saknar.

Mångfalden i cirkulerande proteinformer återspeglar sig också hos prolaktin. Förutom monomert och biologiskt aktivt prolaktin kan man uppmäta i serum varierande mängder big-, och big-big-prolaktin. De sistnämnda, vilka inte har känd biologisk aktivitet, blir ofrivilligt uppmätta med dagens bestämningsmetoder. För att kringgå problemet krävs tidskrävande förbehandling av provet (precipitation av de högmolekylära proteinkomplexen) för att få ett kliniskt relevant resultat. Analogt med hCG-metoderna reagerar även prolaktinmetoderna mycket olika med big- och big-big-prolaktin. En intressant iakttagelse är att metoderna med de kortaste inkubationstiderna reagerar sämst fastän nog betydelsefullt, med dessa prolaktinvarianter. Ur klinisk synvinkel har denna egenskap dock ingen betydelse.

Det är lätt att instämma att en polypeptid med flera 100-tal gånger högre massa än ett steroidhormon är behäftat med mångfalt flera potentiella problem. De immunologiska steroidbestämningarna har dock också sina handikapp i form av störningar från bindarproteiner, korsreagerande steroider och steroidkonjugat. Här har vi ändå kommit en bra bit framåt under senaste tid genom intensiv utveckling av masspektrometriska metoder, vilka i dag på många håll redan är rutinbestämningar. Motsvarande analytik för polypeptider och andra makromolekyler har ännu en bit att vandra.

Generellt sett har vi en helt brukbar analyspark. Det klaraste tecknet på att våra metoder duger långt är att klinikerna beställer och betalar för dem! Det rättfärdigar dock inte oss att ligga på våra lagrar. Att utveckla metoder med bättre specificitet och mindre benägenhet till störningar är i allas vårt intresse.

---

# Do more with less.

## Let allergy testing be part of your Immunoassay main-stream testing

---

3gAllergy® provides laboratories with a fully automated solution for better diagnosis of allergic diseases, while improving workflow and reliability of testing. IMMULITE® allergen-specific IgE assays are based on a patented, liquid-allergen technology.

Siemens proprietary liquid allergens are the key to making IMMULITE® Immunoassay allergy tests sensitive, specific, and reliable. The soluble polymer support for the allergens increases the number of binding sites and their accessibility to allergen-specific IgE antibodies. Analytical evaluations and clinical comparison studies<sup>1,2</sup> confirm the reliable performance of the assay system and the utility of 3gAllergy® for specific IgE determinations in the routine laboratory setting.

3gAllergy assays are FDA-cleared for quantitative results and calibrators are standardized against the WHO 2nd International Reference Preparation (IRP)75/502, a coded sample of human serum total IgE.

The comprehensive 3gAllergy® menu covers more than 400 allergens, 55 panels and a growing number of molecular allergens.



With the introduction of molecular allergens the laboratory can provide physicians with additional information such as risk assessment and cross-reactivity patterns and thereby improving allergy diagnosis. Information obtained from analyzing molecular allergens also aids the physician in deciding on allergen specific immunotherapy.

All allergens on the 3gAllergy® menu, including the molecular allergens, can be assayed for specific IgG or IgG4 in addition to the routine testing of specific IgE.

The quantitative measurement of specific IgG antibodies may serve as a monitoring tool for the evaluation of immunological responses during immuno-therapy<sup>3</sup>.

Allergy testing on the IMMULITE® platform provides laboratories with unparalleled flexibility in terms of work-flow capabilities. Depending on the needs of your laboratory – allergy can be run alongside your routine immunoassays either on a stand alone instrument or fully integrated on a track system (ADVIA WorkCell® or ADVIA LabCell® systems).



There are already several customers in the Nordic countries that are running allergy as part of their fully automated processes.

For further information visit us at [www.siemens.com/diagnostics](http://www.siemens.com/diagnostics) or contact your local Siemens representative.

1. Ollert, M, et al. Allergen-Specific IgE Measure by a Continuous Random-Access Immunoanalyzer: Interassay Comparison and Agreement with Skin Testing. *Clin Chem*, 2005; 51(7) 1241-1249
2. Guilloux, L. et al. Peanut allergy diagnosis in the context of grass pollen sensitization for 125 patients: roles of peanut and cross-reactive carbohydrate determinants specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:91–97
3. Müller UR. Recombinant hymenoptera venom allergens. *Allergy*. 2002;57:570-6.

ADVERTISEMENT

# Ordförandespalt

*Ingunn Þorsteinsdóttir*



Nu i maj har många kollegor deltagit i IFCC-Worldlab-Euromedlab kongressen i Berlin, bland de största kongresserna och mötesplatserna inom vår specialitet. Euromedlab hålls som bekant vartannat år och IFCC kongressen vart tredje år. Under EFCCs (<http://www.efclm.org/>) möte under kongressen i Berlin ägde en omröstning rum om värdstaden för Euromedlab kongressen 2015. Våra kollegor i Sverige lämnade in en ansökan om att få kongressen till Stockholm och kom god tvåa efter Paris. Jag vill tacka Svenska Föreningen för Klinisk Kemi för allt arbete de har lagt ner i ansökan för denna kongress, och på detta sätt påminna om det fina, entusiastiska och framåtsiktande arbete som drivs inom klinisk biokemi i de nordiska länderna.

I detta nummer annonseras den nordiska kursen i att skriva vetenskapliga manuskript. Den arrangeras vartannat år på Finse i Norge, och nu för tredje gången. Kursen finansieras av Nordisk Förening för Klinisk Kemi och Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI). Kursledare är Tor-Arne Hagve och lärare på kursen är redaktionsmedlemmar i SJCLI. Målgruppen för kursen är yngre medarbetare inom klinisk biokemi verksamma i Norden och deltagarna bör vara medlemmar i någon av de nordiska föreningarna i klinisk kemi. Målsättningen med

kursen är att öka förståelsen av hur viktigt det är att skriva vetenskapliga artiklar och att träna deltagarna att skriva sådana. Undervisningen är en blandning av föreläsningar och praktiskt arbete. Slutresultatet är skrivning av ett gemensamt manuskript som publiceras i SJCLI. Rapporter från tidigare kurser 2008 och 2010 har publicerats i Klinisk Biokemi i Norden. Sammanfattningsvis har deltagarna varit mycket nöjda med kursen. Förutom det vetenskapliga innehållet i kursen ges ypperlig möjlighet att lära känna kollegor från hela Norden. Jag uppmuntrar med detta yngre kollegor att ansöka om och delta i denna kurs på Finse.

Nu är sommaren på väg och vi ser alla fram emot ett efterlängtat sommarlov med längre och ljusare dagar. Jag önskar er alla en riktigt ljuvlig sommar.



# Become best practice in cell morphology



Using manual microscopy for cell differentials is time-consuming and inconsistent. And when a consultation is needed, your answer may be days away.

These drawbacks can be quickly eliminated by a CellaVision® DM digital cell morphology system that pre-classifies cells and displays them in sharp focus ready for analysis or real-time consultation with your expert.

Invest in CellaVision® digital cell morphology and:

- Compensate for labor you may not have in the future
- Create a lab full of experts
- Reduce patient waiting time

**Contact us today as the first step towards becoming best practice in cell morphology.**

**Our CellAtlas educational App is available at your App Store for iPhone & Android.**

**CELLAVISION** 

CellaVision AB  
Lund, Sweden, Phone +46 46 286 44 00  
info@cellavision.com, blog.cellavision.com

# The XXXIIIth Nordic Congress in Clinical Chemistry in Reykjavik, Iceland June 12th-15th, 2012

*Jón Jóhannes Jónsson, Chairman of the Scientific Committee*



One of the highlights of our Nordic cooperation is the Nordic Congress in Clinical Chemistry. The Icelandic Society for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine is honored to host this congress in 2012. The congress will take place on June 12th-15th, the sunniest month of the year when Iceland has daylight around the clock. This will be the fourth time the congress is held in Iceland, the first one being in 1982. Preparation for the congress is always an exciting task for our small society. All hands on deck and everyone is involved in multiple tasks! There are many administrative issues to address and we plan a strong scientific program to reflect how fascinating our field is.

The members of the organizing committee are Ingunn Þorsteinsdóttir, chairman, Ísleifur Ólafsson, president of the congress, Guðmundur Sigþórsson, Jón Jóhannes Jónsson, Leifur Franzson and Ólöf Sigurðardóttir. The members of the scientific committee are Jón Jóhannes Jónsson, chairman, Elvar Theodórs-son, Ingunn Þorsteinsdóttir, Ísleifur Ólafsson, Leifur Franzson, Nader Rifai, and Vilmundur Guðnason. These individuals are all actively working in clinical laboratories and members of the The Icelandic Society for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine. The first task of the committee was to determine the overall aim of the scientific program and the topics to be covered. The program should be both interesting and useful for clinical laboratorians as well as clinicians and basic scientists interested in recent developments in our discipline. It will contain a mixture of practical aspects facing us today and more forward looking subjects portraying what our discipline will be occupied with in the future.

Our discipline is in a critical transition stage. New technologies are creating massive information on

human biochemistry at ever increasing rate. Translation into practice and implementation in clinical medicine will be in the clinical laboratory. We have to be prepared for this revolution and take a leadership role at our institutions in introducing this technology locally. One goal of the meeting is to help us prepare for this task.

We will continue the high standard for the scientific program set by previous congresses. In preparing the program, the committee wrote to the presidents of all the other Nordic Societies asking for suggestions on topics for symposia as well as the potential speakers. They sent us numerous interesting suggestions from various national experts. The current program reflects them in numerous ways. In addition, the scientific committee has sought advice from various experts in the Nordic countries and around the world. The scientific committee would like to thank all these people for contributing their time and expertise to help us develop the outstanding program we aim for.

Information on the congress will be posted on the website [www.nfkk2012.is](http://www.nfkk2012.is) as it becomes available. It will include plenary lectures, symposia and workshops where research at the interface of clinical biochemistry, clinical medicine and basic biomedical science will be presented. A central underlying theme will be how recent scientific advances impact the practice of medicine through the services of the clinical laboratory. International leaders in various key areas will present their work and thoughts.

At present the scientific committee has planned lectures, symposia and workshops covering the following topics:

- Factor VII and the new antithrombotics
- Cardiovascular markers
- Systems biology of human metabolism
- Aging and its effect on the brain, cardiovascular system and bone



- Inborn errors of metabolism and biochemical genetics
- Therapeutic drug monitoring
- Development of new biomarkers and proteomics
- Cancer including tumor markers, biorhythms and changes in cellular intermediary metabolism
- Molecular diagnostics including next generation sequencing of plasma DNA, genetics of complex diseases and clinical practice in the era of whole genome sequence of an entire population
- Genetic origin of Icelanders
- Peptide hormones and prohormones as diagnostic markers in cardiovascular, inflammatory and neoplastic disease
- Laboratory aspects of sports medicine
- Pros and cons of immunoassay vs. mass spectrometry
- Anemia of chronic disorders and iron deficiency
- Patients' response to laboratory results and direct to consumer testing

As of now, more than 40 speakers have confirmed their attendance. They come from all the Nordic countries, other European countries, North America and Asia. Besides symposia on these topics the program will contain symposia for the Astrup and Eldjarn Prizes. The scientific committee welcomes suggestions for other interesting topics to be included in the conference.

Of special interest to the younger members of our profession, we are privileged to announce that the journal *Clinical Chemistry* will have a symposium on scientific writing. Writing for an internationally leading journal is a vital skill for ambitious young scientists.

In short, we aim to present the best possible program at the best possible time of year in Iceland. Now we need the best possible people to attend. Please join us in Reykjavík in 2012!



*Landmannalaugar, Island. Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir.*

# PSA-baseret screening for prostatacancer

Peter Iversen

Urologisk Afdeling D, Rigshospitalet, Københavns Universitet

piv@rh.regionh.dk



Antallet af nye tilfælde af prostatacancer (PCa) passerede i 2003 antallet af nydiagnosticerede tilfælde af lungecancer, og PCa er nu suverænt den mest almindelige kræftsygdom også blandt danske mænd – ganske som det i flere år har været tilfældet i USA og

flere vesteuropæiske lande. I Danmark er stigningen i nydiagnosticerede tilfælde af PCa meget stejl. Sidste officielle incidenstal er fra 2008 hvor der blev diagnosticeret 3991 nye tilfælde af PCa. Dette svarer til en aldersstandardiseret incidensrate på 147/100.000 sammenlignet med en tilsvarende rate på 91/100.000 i 2000 - en stigning på 62 % på kun 8 år. PCa udgør nu 22 % af samtlige cancere hos mænd. Da flertallet af de nydiagnosticerede tilfælde af PCa er i tidlige stadier og med god prognose, er prævalensen af canceren hastigt stigende, og ved udgangen af 2009 havde 20.130 danske mænd diagnosen PCa – en tredobling på 10 år (1,2).

Langt den største del af den dramatiske stigning i både incidens og prævalens kan tvangfrit forklares af tidlig diagnostik af PCa ved en stærkt øget brug af prostata-specifikt antigen (PSA). Tal fra Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium har tidligere vist en tidobling af antallet af PSA-analyser over en 10-årig periode.

PCa fylder meget mere end tidligere i vores sundhedsvæsen. Sundhedsstyrelsens statistikker viser en markant stigning i antallet af ambulante besøg i urologiske afdelinger pga. diagnosen PCa, fra 38.621 i 2005 til 62.992 i 2007. En stigning på 63 % på kun 2 år, og næsten 4 gange så mange besøg som i 2000.

Parallelt er der sket en eksplosiv stigning i antallet af kurativt intenderede behandlinger for tidlig PCa. I 2010 har skønsmæssigt 1000 patienter fået udført radikal prostatektomi, enten som et åbent eller et laparoskopisk robot-assisteret indgreb. Yderligere strålebehandles stadig flere patienter med lokaliseret og lokal avanceret PCa (3).

Stigning i incidens og prævalens samt øget behandlingsaktivitet er i skarp kontrast til mortaliteten som i Danmark (DK) igennem mange år har ligget stabilt med en aldersstandardiseret mortalitetsrate på 50-52/100.000 mænd, svarende til 1216 døde i 2009 (2).

## Screening for prostatacancer – hvorfor?

Af ovenstående fremgår at en vis form for usystematisk PSA-baseret screening for PCa allerede foregår. Denne udvikling har vel i virkeligheden været forventelig. Efter introduktion i 90'erne af radikal prostatektomi og ekstern strålebehandling som kurativt intenderede behandlinger, forstærkedes motivation og interesse markant for at diagnosticere PCa i kurabelt stadie. I en logisk forlængelse heraf intensiveredes diskussionen om hvorvidt egentlig populationsbaseret screening for PCa ved brug af regelmæssig PSA-måling ville kunne reducere mortaliteten af sygdommen.

PCa, der diagnosticeres på baggrund af symptomer eller kliniske fund, fx rektal-eksploration, er oftest avanceret og ikke tilgængelig for kurativt terapi. Ratio-nalet for screening er at detektere canceren mens den stadig er lokaliseret og dermed principielt tilgængelig for kurativt terapi:

### Rationale for prostatacancer-screening

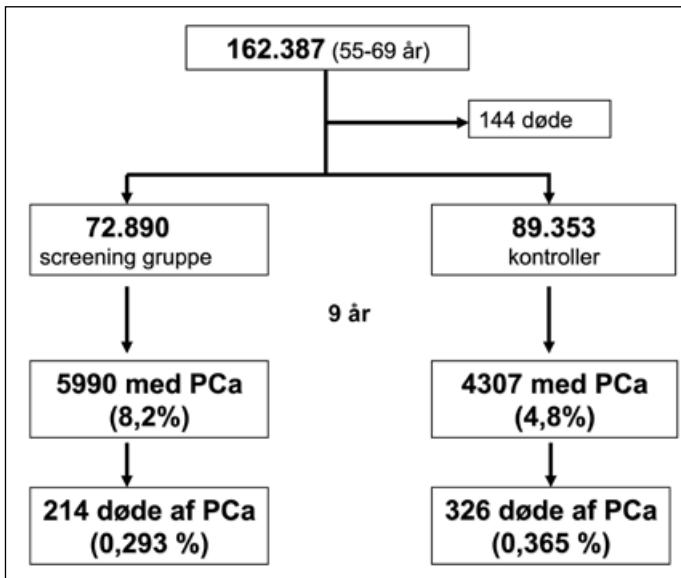
Præmisser:

- 1: Primær prævention ikke mulig
- 2: Avanceret PCa er ikke kurabel
- 3: Tidlig lokaliseret PCa er kurabel
- 4: Tidlig diagnostik baseret på PSA-måling er mulig

Hypotese:

Kombination af screening og kurativt terapi vil reducere PCa-mortaliteten.

En forudsætning for at screening har effekt er at sygdommen gennemløber en fase hvor tidlig diagnostik er mulig samtidig med at sygdommen i denne fase er kurabel. PCa opfylder dette kriterium. Longitudinelle



Figur 1. Kumuleret incidens og mortalitet af PCa i ERSPC efter median 9 års opfølgning. Fra (12)

studier har demonstreret at PSA-baseret diagnostik kan fremrykke diagnosetidspunktet med 5 – 10 år, og at både alder, tumorbyrde og histologisk gradering ændres i gunstig retning således at flere tilfælde kan behandles kurativt (4).

### Screening for prostatacancer – hvorfor ikke?

Diskussionen for og imod screening for PCa har imidlertid været heftig, og argumenterne imod har været mange (5,6):

Gennemsnitsalderen ved død af PCa i DK er høj, median ca. 78 år. Dette betyder at en reduktion af PCa-mortaliteten kun vil resultere i en marginal gevinst i form af vundne leveår da patienterne eksponeres for konkurrerende mortalitet. Det kan beregnes at selvom PCa elimineres som dødsårsag, vil dette ikke ændre den mandlige befolknings gennemsnitslevetid måleligt, om end gevinsten for den enkelte patient naturligvis kan være betydelig.

#### Prostatacancerscreening – argumenter imod

- 1: Prævalensen af histologisk PCa er høj
- 2: Overdiagnostik og - behandling er uundgåelig
- 3: Sygeliggørelse af en stor del af den mandlige befolkning
- 4: Effekt af tidlig behandling er omdiskuteret
- 5: Er mortalitetsreduktion dokumenteret?
- 6: De sundhedsøkonomiske konsekvenser er uafklarede

PCa har en lang naturhistorie – ofte over flere decennier. Dette forhold gør sygdommen egnet til screening, men udgør samtidigt paradoksalt nok et væsentligt argument mod tidlig diagnostik og behandling da det sammenholdt med den relevante aldersgruppe åbner for en betydelig konkurrerende mortalitet.

Autopsi-prævalensen af PCa er høj allerede fra 4. dekade, og mindst 40 % af alle over 60 år vil have histologisk påviselig PCa (7,8). Risikoen for at udvikle klinisk PCa før 80 års alderen er ca. 6 %, og af disse patienter dør omkring 2/3 af sygdommen. Der findes således en meget stor gruppe mænd med histologisk påviselig PCa der ikke udvikler – eller når at udvikle - klinisk manifest sygdom.

Screening for en sygdom med meget lang udvikling og en samtidig høj forekomst af ”klinisk insignifikante” tumorer kan således resultere i betydelig overdiagnostik og overbehandling – forstået som diagnostik og behandling af tumorer der aldrig, hvis ladet urørt, ville have ført til morbiditet endelige mortalitet (9,10).

#### Randomiserede studier af PSA-baseret screening for PCa

I 90'erne blev flere screeningsstudier påbegyndt. Tre af de randomiserede undersøgelser skiller sig ud hvad angår størrelse, kvalitet og opfølgningstid:

- ”Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial” I USA (76.693 men 55-74 years of age) (11)

(Fortsætter side 12)

(Fortsat fra side 11)

- "European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)" (182.000 men 50-74 years of age) (12)
- Göteborg studiet – populations-baseret randomiseret undersøgelse af screening for prostatacancer (20.000 men 50-64 years of age) (13)

Alle tre studier er primært baseret på gentagne plasma-PSA målinger med rekommandation om ultralydsvejledt transrektal biopsi ved forhøjede værdier (>2.5 til 4 µg/l). I både PLCO og ERSPC blev også i en vis udstrækning anvendt digital rektal eksploration (DRE) som screeningsundersøgelse. Intervallerne mellem PSA målinger var 4 år i ERSPC, 2 år i det svenske, og årligt de fire første år kombineret med DRE i PLCO.

I modsætning til både ERSPC og Göteborg studiet viste PLCO ingen forskel i PCa- mortalitet efter median 11,5 års opfølgning. Diskrepansen er søgt forklaret i studiets størrelse og design, men mest af alt i det forhold at op til 52 % af mændene i kontrolgruppen (ingen screening) havde fået målt PSA mindst én gang inden for de første 6 år af studiet. Sammenholdes dette med en compliance i screeningsgruppen på 85 %, er et meget relevant spørgsmål om en forskel på kun 33 % i PSA-testning er nok til at generere en signifikant forskel i PCa-mortalitet.

ERSPC blev rapporteret efter en median opfølgning på 9 år og med fokus på 162.243 mænd 55-69 år gamle ved indgang i studiet. Studiets resultater er summeret i Figur 1. Den kumulerede incidens af PCa

var 8,2 % og 4,8 % i henholdsvis screeningsgruppe og kontrolgruppe. Forskellen i mortalitet svarer til en 20 % reduktion i risikoen for PCa-død ved "intent to screen analysis". Et meget stort antal biopsier (16,2 % af alle PSA-værdier var forhøjede) og et stort antal falske positive (75,9 % af alle biopterede mænd havde benign histologi) kan synes retfærdiggjort ved en så markant reduktion i risiko – en risikoreduktion, der hos dem som faktisk mødte til screening, nåede 27 %.

*Den alvorligste pris er dog overdiagnostik og overbehandling: For hvert PCa-dødsfald som blev undgået i ERSPC, blev 1410 mænd screenet og 48 behandlet.*

Göteborg studiet overlapper ERSPC idet en del af de svenske mænd indgår i ERSPC. Det svenske studie er betydeligt mindre, men dog interessant da PSA blev målt hvert andet år, og opfølgningen var lang, median 14 år. Den kumulerede incidens af PCa var 12,7 % i screeningsgruppen sammenlignet med 8,2 % i kontrolgruppen, mens den absolutte kumulerede risiko for død af PCa var 0,50 % og 0,90 % i de to grupper. Dette svarer til en reduktion på 56 % i risiko for PCa-død i screeningsgruppen. *Bemærkelsesværdigt i sammenligning med ERSPC er at "kun" 293 mænd skulle gennemgå screening – og "kun" 12 skulle diagnosticeres med PCa for hvert undgået PCa-dødsfald.*

I Tabel 1 vises den beregnede kumulerede sandsynlighed/risiko for en række screening-relevante begivenheder, og tabellen kan opfattes som en slags "status" i de to grupper af mænd efter 14 år i Göteborg studiet. Det fremgår at sandsynligheden for ikke at dø af PCa, efter 14 års screening med PSA hvert andet år,

	Kontrolgruppe	Screeningsgruppe
Død af PCa	0,9%	0,5%
Diagnosticeret PCa	8,2%	12,7%
Ingen diagnosticeret prostatalidelse	91,8%	87,3%
Forhøjet PSA	-	33%
Ét eller flere sæt biopsier	-	30%
Indlæggelse p.g.a. komplikationer efter biopsi	-	1,2%
PCa behandling	6,9%	11,3%
Kurativt intenderet behandling	3,5%	7,1%
Radikal prostatektomi	2,7%	5,6%
Erektile dysfunktion	2,3%	4,8%
Død af alle årsager	19,9%	19,9%

Tabel 1. Kumuleret sandsynlighed/risiko for screeningsrelevante begivenheder i screeningsgruppe og kontrolgruppe efter median opfølgning på 14 år i Göteborg-studiet. Udregnet fra (13)

øges fra 99,1 % (uden screening) til 99,5%. Samtidig er mortaliteten (alle årsager inkl. PCa) fuldstændig identisk i de to grupper. Tabellen illustrerer at ikke kun PCa-mortalitet er et vigtigt effektmål i screeningsundersøgelser. For at eftertiden ikke skal dømme os hårdt på et etisk grundlag, er det afgørende nødvendigt at en mulig gevinst i PCa-specifik mortalitet afvejes i forhold til de oplagte skadevirkninger et populationsbaseret screeningsprogram for PCa vil have. Sygeliggørelse og andre psykologiske bivirkninger (14) i forbindelse med diagnostik og behandling, overdiagnostik og -behandling med betydelig risiko for unødvendige bivirkninger (inkontinens, erektil dysfunktion etc. efter kirurgi, strålebivirkninger og øget risiko for sekundærcancere efter strålebehandling (15,16)) sammenholdt med et ganske betydeligt forbrug af ressourcer i et i forvejen presset sundhedsvæsen er alle faktorer der i omfang og karakter synes vanskelige at retfærdiggøre, og som alle taler imod strategien i den endelige evaluering af screening for PCa (17).

### Perspektiver og konklusion

Selvom en statistisk og klinisk signifikant reduktion af PCa-mortaliteten er opnået i randomiserede screeningstudier, synes det langt fra sikkert at omkostningerne, såvel de økonomiske som de menneskelige i forbindelse med screeningsprogrammet, kan retfærdiggøres (18). Populations-baseret PSA-drevet screening for PCa kan ikke anbefales på de hidtidige præmisser. Tanken om tidlig identifikation af klinisk signifikant PCa som har potentiale til at forårsage morbiditet og mortalitet, er imidlertid ikke død. Mere rationel brug af PSA til at afgrænse store grupper med lav risiko for PCa-mortalitet, fx ved brug af en "base-line PSA" i 60-års alderen, synes mulig (19) og vil kunne reducere antallet af mænd der regelmæssigt bør screenes. Brug af diverse nomogrammer og kalkulatorer, som inkluderer andre faktorer som alder, etnicitet og hereditet foruden PSA i vurderingen af indikationen for biopsi, synes at kunne reducere antallet af unødvendige biopsier uden at overse klinisk signifikant PCa. Flere biomarkører som vil kunne gøre selektionen af kandidater til biopsi og senere behandling endnu mere præcis, er under udvikling (20). Identificerede PCa-associerede genetiske variationer påvirker enkeltvis kun PCa-risikoen beskedent, men eksistensen af flere prædisponerende genetiske variationer hos den enkelte kan blive et vigtigt værktøj i identifikationen af mænd med høj risiko for PCa (21).

Prostatacancer-udvalget under Dansk Urologisk Selskab har tidligere anbefalet at PSA-måling forbeholdes *patienter* hvor fund eller symptomer gør PCa til en diagnostisk mulighed, mens PSA-måling hos personer uden mistanke om PCa bør undlades. En undtagelse er mænd med mindst 2 nære slægtninge med PCa. Disse mænd rekommanderes årlig PSA-måling fra 45 års alderen, eller senest 5-7 år før tidligste debutalder i familien.

Aktuelt synes der ikke at være grundlag for at ændre disse rekommandationer.

### Referencer

1. Cancerregisteret 2009, Sundhedsstyrelsen.
2. Dødsårsagsregisteret 2009, Sundhedsstyrelsen.
3. Borre M, Iversen P, Bendixen A, Iversen MG, Kehlet H. Organisation og tidlige operationsresultater efter radikal prostatektomi I Danmark 2004 – 2007. Ugeskrift for Læger 2008; 170:2545-9.
4. Draisma G, Boer R Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schröder FH, de Koning HJ. Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:868-78.
5. Borre M, Iversen P. Screening for prostatacancer – hvad siger evidensen? Ugeskrift for Læger 2007;169:1887-8.
6. Ablin RJ. The great mistake. The New York Times 2010; 10. marts.
7. Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. J Pathol Bacteriol 1954;68:603-16.
8. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF et al. The frequency of carcinoma and intra epithelial neoplasia of the prostate in young males. J Urol 1993;150:379-85.
9. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA 2005;293:2095-101.
10. Parker C, Muston D, Melia J et al. A model of the natural history of screen-detected prostate cancer and the effect of radical treatment on overall survival. Brit J Cancer 2006; 94:1361-8.

(Fortsætter side 13)

*(Fortsat fra side 13)*

11. Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL et al. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
12. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
13. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening study. *Lancet Oncol* 2010;11:725-32
14. McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Caubet JF, Bates DW, Lee JM, Hauser A, Barry MJ. Psychological effects of a suspicious prostate cancer screening test followed by a benign biopsy result. *Am J Med* 2004;117:719-25.
15. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen H, Rapin CH, Schmidlin F, Miralbell R, Zanetti R. Increased risk of colon cancer after external radiation therapy for prostate cancer. *Int J Cancer* 2008;123:1141-5.
16. Nieder AM, Porter MP, Soloway MJ. R adia-tion therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *Urology* 2008;18:2005-9.
17. Boyle P, Brawley O. Prostate cancer: current evidence weighs against population screening. *Clin Cancer J* 2009;59:220-4.
18. Clarke NW. Is population screening for pro-state good or bad? *Eur Urol* 2011; 59: 363-4.
19. Vickers AJ, Cronin AM, Björk T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, Bjartell A, Scardino PT, Ulmert D, Lilja H. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case control study. *BMJ* 2010;341:c4521.
20. Vickers AJ, Cronin A, Roobol M, Savage C, Peltola M, Pettersson K, Scardino PT, Schröder F, Lilja H. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. *J Clin Oncol* 2010;28:2493-8.
21. Eeles RA, Kote-Jarai Z, Al Olama AA et al. Identification of seven new prostate cancer suscepti-bility loci through a genome-wide association study. *Nat Genet* 2009; 41: 1116-21.



Foto: Henrik Alfthan



# ALLERGY AS YOU'VE NEVER SEEN IT

## ImmunoCAP<sup>®</sup> Molecular Allergology pinpoints disease-causing allergens, for unparalleled insight into allergy

Now you can take allergy diagnosis to a whole new level. Because Phadia, pioneers in allergy testing with nearly 40 years of expertise, are pleased to bring you **ImmunoCAP Molecular Allergology**. It's the most precise, comprehensive and advanced diagnostic technology available today.

Unlike traditional allergy testing, **ImmunoCAP Molecular Allergology** uses single allergen components to quantitatively detect IgE antibodies. It's a level of insight previously unimaginable – one that gives you the ability to accurately assess the risk of allergic reaction, identify cross-reactivity patterns, and determine a patient's suitability for specific immunotherapy. All of which means that you can help your patients put their allergy in perspective, and get back to enjoying life.

To learn more about the advancements we're making in allergy testing, contact your local Phadia representative or visit [www.phadia.com](http://www.phadia.com).



ImmunoCAP is a registered trademark of Phadia AB.

# Phadia

Setting the Standard

# Prostata-specifikt antigen

Ulf-Håkan Stenman

HUSLAB och Helsingfors Universitet, PB 63, FIN-00014 Helsingfors, Finland

ulf-hakan.stenman@helsinki.fi



## Introduktion

Prostata-specifikt antigen (PSA), som numera även kallas KLK3, beskrevs som en ny markör för prostatacancer (PCa) för drygt tre decennier sedan och är i dag den mest använda och nyttigaste tumörmarkören (1). Praktiskt taget alla prostatatumörer producerar PSA, som därför är en mycket säker markör för uppföljning av PCa-patienter medan användningen för tidig diagnostik och sållning är kontroversiell. Den allmänna användningen av PSA för opportunistisk diagnostik har lett till en dramatisk ökning av sjukdomens incidens. I USA har den fördubblats sedan PSA-bestämningar började användas allmänt i slutet av 1980-talet. PCa är nu den vanligaste canceren hos män av vilka 17 % beräknas få denna diagnos. En liknande utveckling har skett i Skandinavien. I Finland ökade förekomsten 3-faldigt mellan åren 1990 och 2003, då över 5000 fall diagnostiserades. Den ökade förekomsten av PCa beror på att minst hälften av fallen är överdiagnostiserade, d.v.s. man hittar tumörer, som inte skulle ha utvecklats till klinisk sjukdom under patientens livstid. Detta förorsakar onödiga kostnader och behandlingar som medför biverkningar och bekymmer för patienten. I USA har mortaliteten i PCa börjat sjunka och är i dag cirka 2.5 %. Sålunda dör bara var sjunde patient i sjukdomen, men den är ändå efter lungcancer den nästvanligaste orsaken till cancerdöd.

Vi vet i dag mycket om hur PSA bör och icke bör användas. Den diagnostiska träffsäkerheten kan förbättras genom bestämning av olika varianter av PSA och genom att kombinera denna information med kliniska fynd med hjälp av logistisk regression och neurala nätverk. Dessa metoder är redan tillgängliga, men de används inte effektivt.

## Olika former av PSA i cirkulationen

PSA är ett serinproteas med kymotrypsinliknande specificitet. Det produceras i höga koncentrationer av prostatans epitelceller och utsöndras i seminalvätskan, där dess fysiologiska funktion är att sönderdela semenogeliner i den gel, som snabbt bildas i seminalplasma efter ejakulationen (2). Den enzymatiskt inaktiva proformen av PSA, proPSA, aktiveras vid utsöndringen av ett annat prostata-specifikt proteas, hK2 eller KLK2. Huvudparten av det PSA i seminalplasma är aktiverat och cirka 30% är vidare inaktiverat genom proteolytisk klyvning (3). Huvudparten av det PSA som produceras i den normala prostatan utsöndras i seminalvätskan och bara en liten del läcker "bakvägen" ut i cirkulationen. När en prostatacancer växer, tappar den kontakten med prostatans utförsgångar, och PSA utsöndras därför i extracellulärvätskan och direkt i cirkulationen. Det förklarar varför en liten prostatacancer så tidigt höjer PSA-nivån i blodet (4). En tumör som väger 0.5 – 1 g höjer PSA koncentrationen i serum över den allmänt använda beslutsgränsen 4 µg/L. Läckaaget från en normal prostata är 30 gånger lägre än från en cancer, men godartad prostatahyperplasi (BPH) läcker cirka 3 gånger mer PSA i cirkulationen än en normal prostata. Då förekomsten av BPH ökar efter 50-årsåldern stiger PSA-nivån i serum, och man bör därför använda åldersspecifika referensvärden (5).

Då enzymatiskt aktivt PSA läcker ut i cirkulationen bildar det komplex med proteasinhistorer, som förekommer i stort överskott i plasma där de utgör 10 % av proteinerna. Huvudparten av PSA inaktiveras av alfa-2-makroglobulin (A2M), som kapslar in PSA, så att det inte kan mätas med konventionella immunologiska metoder. Då A2M-komplexet med PSA metaboliseras snabbt utgör det mindre än 10 % av PSA i plasma. Den kvantitativt näst viktigaste inhibitorn är alfa-1-antikymptrypsin (ACT), och då PSA-ACT-komplexet metaboliseras långsamt utgör



det huvudformen av PSA i cirkulationen. PSA bildar även komplex med alfa-1-proteasinhittorn (API) och inter-alfa-trypsininhibittorn (IATI), men dessa utgör tillsammans mindre än 10% av PSA i plasma. Den första studien av olika former av PSA i cirkulationen visade att andelen PSA-ACT var högre hos patienter med prostatacancer än hos män med BPH (6). Orsaken till detta är antagligen att en större del av det PSA som tumören utsöndrar är enzymatiskt aktivt än det PSA som läcker ut från benign prostatavävnad. Inaktivt PSA består dels av proPSA, dels av PSA som har inaktiverats av proteaser i extracellulärvätskan. Det förblir därför fritt och höjer andelen fPSA i plasma (4).

Teoretiskt sett borde man bestämma PSA-ACT eftersom det är den mest cancerspecifika formen av PSA. Det kan bestämmas specifikt med en antikropp som fångar upp PSA och en märkt antikropp mot ACT. Metoden har tyvärr hög ospecifik bakgrund p.g.a. det stora överskottet av ACT i plasma (6). Det är därför fördelaktigare att bestämma totalt och fritt PSA och beräkna procenten fritt PSA, ofta förkortat %fPSA (7). En låg andel fPSA är direkt relaterad till en hög andel PSA-ACT och ökad risk för PCa. Då totalt PSA (tPSA) är 4 µg/l och %fPSA 17%, är sannolikheten för att en prostatacancer hittas med biopsi cirka 25%. Med samma tPSA men 7 % fPSA är sannolikheten för cancer 40 % medan risken är bara 4% om %fPSA är 35% (8). Det här exemplet visar att %fPSA i hög grad påverkar risken för prostatacancer. Även då tPSA är "normalt" är cancerrisken hög om %fPSA är lågt. Då %fPSA är under 10 % och tPSA 2 – 3 µg/L är sannolikheten för en positiv biopsi över 30%. Detta är speciellt viktigt hos män i åldern 50 – 60 år, för vilka övre referensgränsen för tPSA är 2,5 µg/L (9). Ett lågt %fPSA är också associerat med hög risk för aggressiv prostatacancer och det är därför viktigt att göra biopsi och diagnostisera män med lågt %fPSA.

### Bestämningsmetoder

PSA bestäms med immunologiska sandwichmetoder av vilka de flesta baserar sig på monoklonala antikroppar, vilka gör det möjligt att mäta olika former av PSA med samma känslighet. För mätning av fritt PSA används en antikropp, som känner igen en epitop, som blockeras i komplexbundet PSA (7). Generellt sett är metoderna väl standardiserade och i de vanligaste metoderna är skillnaderna i kalibrering av tPSA små men metoderna för fPSA varierar mer. Detta har

stor betydelse då man använder algoritmer baserad på fPSA och tPSA för att beräkna sannolikheten för cancer vid biopsi. Perkin-Elmer Wallacs AutoDelfia, Abbotts metoder och Siemens Centaur är kalibrerade med WHO-standarderna och ger mycket likadana resultat både för fPSA och tPSA. Siemens Immulite, Beckman-Coulter och Roche Elecsys ger cirka 20% högre värden för tPSA och 20% lägre värden för fPSA. I Immulite är skillnaden för fPSA hela -35 %. Algoritmer för kalkylering av cancerrisken bör därför basera sig på de PSA-bestämningar som används (10).

### Serum PSA under utvecklingen av prostatacancer

Vi har studerat hur PSA-nivån i serum speglar utvecklingen av PCa genom att analysera prover från en serumbank med prover tagna 1968 – 1972. Vi bestämde PSA i sera från 44 män, som diagnostiserades med PCa under de följande 10 åren. Detta visade att PSA-nivån i serum steg över referensgränsen 5 -10 år innan PCa diagnostiserades. På basen av hur snabbt PSA-koncentrationen steg beräknade vi att tumörens volym fördubblades på 2-3 år. Detta betyder att prostatacancer växer ovanligt långsamt. Vi kunde även analysera hur PSA-nivån korrelerade med dödligheten i PCa och fann att män med ett PSA-värde kring 4 µg/l levde i genomsnitt 17 år innan de dog av PCa. På basen av detta räknade vi ut att sällning och tidig diagnostik av män över 65 år inte skulle minska dödligheten i PCa (11). Denna beräkning har nyligen verifierats i den skandinaviska studien SPCG4, i vilken prostatektomi jämfördes med uppföljning. Dödligheten minskade signifikant hos män under men inte över 65 år (12). Man borde därför inte använda PSA-bestämningar för att hitta PCa hos män äldre än 65 – 70 år. Förekomsten av ockult prostatacancer ökar med åldern och närmare 80% av 80-åringar har åtminstone en liten tumör, som kan upptäckas med biopsi. En positiv biopsi innebär att en tidigare rätt frisk man blir cancerpatient med all den oro, som detta innebär.

Radikal behandling används sällan på äldre män, men kirurgisk och medicinsk kastrering används ofta. Även denna behandling ger biverkningar och patienter med en liten och godartad cancer behandlas numera i allt högre grad med aktiv uppföljning. Man följer tumörens utveckling med PSA-bestämningar och vid behov med biopsier. Om tumören börjar växa snabbare eller visa tecken på aggressivitet i biopsi-

(Fortsätter side 18)

(Fortsat fra side 17)

erna, kan man i nästan alla fall ännu bota tumören med radikal behandling. Den viktigaste faktorn vid val av aktiv uppföljning är tumörens differentieringsgrad i biopsierna, som representerar endast en liten del av tumören. Därför underskattas aggressiviteten ofta och 30 – 50 % av tumörerna ”upptraderas” om man undersöker hela prostatan efter en prostatektomi. Sannolikheten för upptradering kan bedömas med hjälp av %fPSA. Män med ett lågt värde har större risk att ha en aggressiv tumör och de bör följas oftare med nya biopiser (13).

Prostatacancer utvecklas långsamt i det skede då den upptäcks på basen av ett förhöjt PSA-värde i serum, men i ett tidigare skede måste tumören växa snabbare (4). För att en cancercell skall växa till en tumör på 1 g och höja PSA-nivån över 4 µg/L har den delat sig 32 gånger (4). Med en dubblingstid på 3 år skulle detta ta 96 år och tumören måste därför växa snabbare under ett tidigt skede. Histologisk undersökning av prostatavävnad från män som dött unga har visat att mikroskopisk prostatacancer förekommer redan hos 30 – 40-åriga män. Intressant nog har män, som senare utvecklar prostatacancer, redan i denna ålder högre PSA-värden än de som inte får prostatacancer. I detta skede är tumören så liten att den inte höjer PSA-nivån i plasma. Detta tyder på att PSA kan stimulera uppkomsten av prostatacancer, vilket kan ske genom att klyva IGFs bindarprotein IFGBP3 varvid tillväxtfaktorn IGF-1 frigörs. Å andra sidan har PSA visat sig vara anti-angiogent, d.v.s. hindra utveckling av blodkärl. Därför kan PSA förhindra prostatacancerens tillväxt i det skede då tumören nått en diameter på 2 – 3 mm och behöver vaskularisering. Dessa skenbart motsatta mekanismer verkar i olika skeden av tumörens utveckling och tillsammans kunde de förklara varför PCa å ena sidan är en så vanlig tumör men att å andra sidan en så liten del av tumörerna utvecklas till klinisk sjukdom.

### **Användning av PSA för tidig diagnostik och sällning av prostatacancer**

Vår och andras serumbankstudier visade att PCa kan diagnostiseras på basen av ett förhöjt PSA-värde länge innan den förorsakar symptom. PSA kan därför användas för tidig diagnostik och sällning av prostatacancer. I olika sällningsprogram används en beslutsgräns för PSA på 2,5 - 4 µg/L som indikation

för fortsatta undersökningar med nålbiopsi. I åldersgruppen 55 – 70 år är PSA måttligt förhöjt, d.v.s. 4 – 10 µg/l, hos ca 10% av männen och av dessa har ca 25 % en positiv biopsi (14). Med radikal behandling, d.v.s. prostatektomi eller strålbehandling, kan cirka 70 % av dessa botas. Det finns därför goda förutsättningar att minska dödligheten i PCa genom sällning. Stora sällningsstudier utförs både i Europa och USA och resultaten av den europeiska sällningsstudien (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC) visar att dödligheten minskar med ca 30% (15). Man måste emellertid diagnostisera och behandla många patienter för att hindra en patient från att dö. Antalet varierar i olika studier från 48 i hela ERSPC-studien till 12 patienter i den svenska delstudien (16). I den amerikanska sällningsstudien fann man inte någon minskning av mortaliteten, vilket uppenbarligen berodde på PSA bestämdes i en stor del av männen i kontrollarmen (17). Detta motsvarar gängse praxis i dag, och därför är nyttan av en organiserad sällning ifrågasatt. En fördel med organiserad sällning vore att man kunde minska användningen av opportunistisk sällning hos äldre män. I USA är nu användningen av sällning störst i åldersgruppen 70 – 85 år i vilken PSA bestäms på 50 %. Dessa drar inte nytta av att diagnostiseras men de lider av att veta att de har en PCa. Bara 25 - 30 % av män testas i åldersgruppen 50 – 65 år fastän dessa sannolikt drar nytta av tidig diagnostik.

### **Konklusioner**

På basen av den information vi har i dag är det möjligt att förbättra tidig diagnostik av PCa. Genom att kombinera resultat för tPSA, fPSA, prostatans volym och fynd vid touchering av prostatan kan vi beräkna sannolikheten för att hitta PCa i biopsi (14). Beslutet att göra biopsi bör göras på basen av sannolikheten för PCa i stället för en fixerad beslutsgräns för tPSA. Större vikt skall fästas vid %fPSA på grund av dess korrelation med aggressiv PCa. Sällning skulle starta vid 50 och avslutas vid 65 – 70 års ålder. Val av sällning och behandling bör göras på basen av en sannolikhetskalkyl för att patienten kan dra nytta av olika behandlingar. Målet skulle vara att hitta aggressiva tumörer i ett tidigare skede och att inte göra friska äldre män till cancerpatienter. På detta sätt kunde vi minska dödligheten i PCa och samtidigt sänka sjukvårdskostnader och onödigt lidande.

**Referenser:**

1. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Kilian CS, Shimano T, Valenzuela L, Nishiura T, Murphy GP, Chu TM. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980;40:4658-62.
2. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985;76:1899-903.
3. Zhang W-M, Leinonen J, Kalkkinen N, Dowell B, Stenman U-H. Purification and characterization of different molecular forms of prostate-specific antigen in human seminal fluid. *Clin Chem* 1995;41:1567-73.
4. Stenman U-H, Leinonen J, Zhang W-M, Finne P, Wu P. The clinical importance of free PSA. *Curr Opin Urol* 1998;53:53-60.
5. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, Pettersson K, Piironen T, Abrahamsson PA, Stenman UH, Dowell B, Lövgren T, Lilja H. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol* 1995;154:1090-5.
6. Stenman U-H, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51:222-6.
7. Lilja H, Björk T, Abrahamsson P-A, Stenman U-H, Shaw N, Dowell B, et al. Improved separation between normals, benign prostatic hyperplasia (BPH) and carcinoma of the prostate (CAP) by measuring free (F), complexed (C) and total concentrations (T) of prostate specific antigen (PSA). *J Urol* 1994;151:400A.
8. Finne P, Auvinen A, Aro J, Juusela H, Määttänen L, Rannikko S, Hakama M, Tammela TL, Stenman UH. Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination. *Eur Urol* 2002;41:619-27.
9. Finne P, Auvinen A, Määttänen L, Tammela TL, Ruutu M, Juusela H, Martikainen P, Hakama M, Stenman UH. Diagnostic value of free prostate-specific antigen among men with a prostate-specific antigen level of <3.0 microg per liter. *Eur Urol*. 2008;54:362-70.
10. Stephan C, Siemßen K, Cammann H, Friedersdorff F, Deger S, Schrader M, Miller K, Lein M, Jung K, Meyer HA. Between-method differences in prostate-specific antigen assays affect prostate cancer risk prediction by nomograms. *Clin Chem*. 2011 May 24. [Epub ahead of print].
11. Stenman U-H, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L, Leinonen J. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with  $\alpha_1$ -antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994;344:1594-8.
12. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-17.
13. Visapää H, Hotakainen K, Lundin J, Ala-Opas M, Stenman UH. The proportion of free PSA and upgrading of biopsy gleason score after radical prostatectomy. *Urol Int* 2010;84:378-81.
14. Finne P, Finne R, Bangma C, Hugosson J, Hakama M, Auvinen A, Stenman UH. Algorithms based on prostate-specific antigen (PSA), free PSA, digital rectal examination and prostate volume reduce false-positive PSA results in prostate cancer screening. *Int J Cancer* 2004;111:310-5.
15. Roobol MJ, Kerkhof M, Schroder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, et al. Prostate Cancer Mortality Reduction by Prostate-Specific Antigen-Based Screening Adjusted for Nonattendance and Contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2009.
16. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725-32.
17. Roobol MJ, Carlsson S, Hugosson J. Meta-analysis finds screening for prostate cancer with PSA does not reduce prostate cancer-related or all-cause mortality but results likely due to heterogeneity - the two highest quality studies identified do find prostate cancer-related mortality reductions. *Evid Based Med* 2011;16:20-1.

# Gastrin som markør for gastrinomer: Et lærestykke om immunanalyse-kits

Jens F Rehfeld<sup>1</sup>, Linda Bardram<sup>2</sup>, Jens Peter Gøtze<sup>1</sup> og Linda Hilsted<sup>1</sup>  
Klinisk Biokemisk Afdeling<sup>1</sup> og Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling<sup>2</sup>,  
Rigshospitalet, Københavns Universitet.  
jens.f.rehfeld@rh.regionh.dk



## Forhistorien

Gastrin var det første mavetarmhormon, der kunne måles i plasma (1,2). Det gav store kliniske forventninger: Mavesår var en folkesygdom, hvori gastrin formodedes at spille en central rolle (3,4). Mange forventede også, at gastrin, som en del af det gastro-intestinale "inkretin", var involveret i type-2 diabetes (5). Den promiskuøse gastrin-genekspression i mange cancerformer fremmede yderligere interessen (6). Og endelig var der de relativt sjældne Zollinger-Ellison tumorer (gastrinomer), hvis diagnose forudsatte måling af gastrin i plasma (1,6,7).

I dag er billedet et andet. Det almindelige mavesår er en infektionssygdom (*helicobacter pylori*), der ikke kræver gastrinmåling. Inkretinerne GLP-1 (glucagon-

like peptide-1) og GIP (gastric inhibitory polypeptide) har marginaliseret den diabetologiske interesse for gastrin (8). Og i cancerforskningen er gastrin ikke avanceret til vækstfaktor-superligaen (9). Tilbage står gastrinomdiagnostikken, som til gengæld er øget. Med andre ord, klinisk biokemisk gastrinmåling er i dag kun indiceret ved diagnostik og behandlingskontrol af gastrinomer. Det kræver knapt 200 målinger årligt per million indbyggere (10).

Sideløbende med præcisering af den diagnostiske indikation har imidlertid fire forskellige udviklinger kompliceret spørgsmålet om gastrinmåling (11). Først peptidbiokemien: Gastrin er ikke et enkelt peptid på sytten aminosyrer, som det så ud i 1970. Tværtimod cirkulerer gastrin som fem biologisk aktive par af forskellig længde (-14, -17, -34, -52 og 71 aminosyrer), hver med og uden O-sulfatering af tyrosin i position 6 fra den C-terminale ende. Dvs. normale gastrinceller syntetiserer og frisætter 10 forskellige biologiske aktive gastriner med samme bioaktive C-terminus (Fig. 1), men meget forskellig halveringstid i blodbanen (11-13).

Den molekylære heterogenitet rejser spørgsmål om

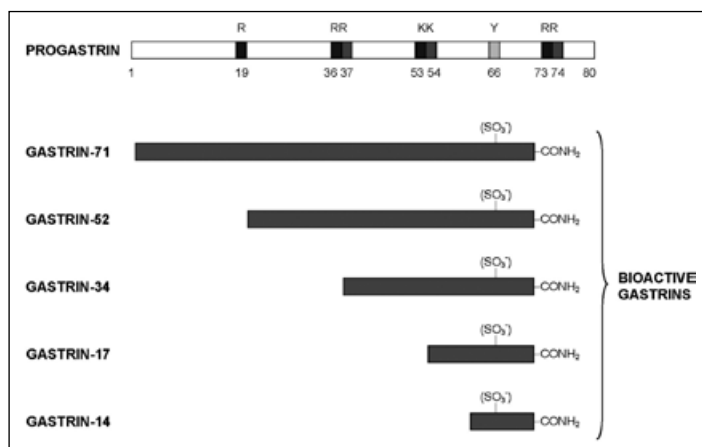


Fig. 1: Strukturen af humant progastrin og dets biologisk aktive gastrinprodukter i plasma/serum. Figuren angiver dels de endoproteolytiske spaltningssteder i progastrin ved basiske aminosyrerester (R = arginin, K = lysin), dels O-sulfateringen (SO<sub>3</sub><sup>-</sup>) af tyrosin (= Y) samt den C-terminale caroxyamidering (-CONH<sub>2</sub>), der er en forudsætning for receptorbinding og dermed biologisk aktivitet.

immunkemisk specificitet: Alle diagnostiske gastrin-analyser er baseret på antisera, der er produceret mod gastrin-17 i den ikke-sulfaterede form. Gastrin-17 er hovedformen af gastrin i normale gastrin-producerende celler (G-celler) i mavesækken. Ikke-sulfateret gastrin-17 kan købes forholdsvis billigt, er robust, nemt at koble til et immunogent carrier-protein, og konventionel immunisering resulterer oftest i højtiterede antistoffer med høj bindingsaffinitet. Problemet er, i hvilket omfang gastrin-17 antistoffer reagerer med de andre gastriner i plasma. Variationen er nemlig stor, både mht. længde og sulfatering af diverse gastriner (14,15). Nogle antistoffer reagerer kun med gastrin-17, og sulfatering inducerer en 100-fold variation i bindingen (15). Derfor er omhyggelig validering af den immunkemiske specificitet nødvendig. Som minimum må både sulfateret og ikke-sulfateret gastrin-17 samt gastrin-34 undersøges før udvælgelse af et antiserum til en diagnostisk immunanalyse.

Dernæst er der tumorbiologien: Gastrinomceller processerer ofte progastrin i mindre grad end normale gastrinceller (6). Selvom tumorceller generelt er mindre effektive, hvilket resulterer i mere uprocesseret progastrin og lange gastriner (-34, -52 og -71), er det svært at generalisere, fordi hvert gastrinom opfører sig individuelt (16,17). Det gælder både endoproteolytiske precursor-spaltninger (18) og aminosyrederivatiseringer som sulfatering (15). Sammenholdt med lange gastriners langsomme clearance fra blodbanen betyder det, at det molekulære gastrinmønster i plasma varierer betydeligt fra patient til patient (16). Plasma fra nogle gastrinompatienter er endog uden gastrin-17 (16,18).

Den sidste udviklingstendens vedrører afhængigheden af kommercielle analyser og reagenser. Efterhånden udføres næsten alle gastrinanalyser med kommercielle immunanalyser (RIA eller ELISA). Det ser imidlertid ud til, at ikke alle diagnostikproducenter er fulgt med i udforskningen af gastrins peptidkemi og tumorbiologi (6,12,13). Det umiddelbare krav til diagnostiske gastrinmålinger er, at målingerne kvantiterer plasmakoncentrationen af biologisk aktivt gastrin korrekt (dvs. ækvimolært) – uanset peptidkædelængde og grad af aminosyrederivatisering. Imødekommes det krav ikke, vil nogle gastrinomer blive overset, og det kan have katastrofale, evt. letale konsekvenser for patienterne (19).

## Historien

I begyndelsen af 1970'erne havde mange (de fleste?) af de diagnosticerede Zollinger-Ellison patienter fulmi-

nante gastrointestinale symptomer, metastaserede gastrinomer, nano- til mikromolære gastrinkoncentrationer i plasma og en betydelig mortalitet (20). I takt med udbredelsen af første generations gastrin-RIA ændrede billedet sig til flere gastrinompatienter, men nu med lettere, undertiden intermitterende symptomer og tilsvarende mere moderate forhøjelser af gastrinkoncentrationer i plasma (100-1000 pmol/l (normalt <50 pmol/l)). Patienterne blev simpelthen diagnosticeret væsentligt tidligere i sygdomsforløbet. Da de effektive protonpumpehæmmere i 1980'erne kom frem, kunne gastrinompatienterne desuden holdes symptomfrie (21), hvilket gav tid til at lokalisere og behandle den primære tumorsygdom, gastrinomerne.

Til det nye billede hørte også enkelte patienter med tilsyneladende normale gastrinkoncentrationer i plasma. Med fortsatte symptomer er de fulgt op med kontrolmålinger af gastrin. I større undersøgelser varierer forekomsten af normale gastrinkoncentrationer blandt Zollinger-Ellison patienter fra 0,3 til 3% (22-24). Enkelte patienter udvikler imidlertid fulminante Zollinger-Ellison-symptomer med svær ulcussygdom, multiple ulcera i den distale del af duodenum og i jejunum, perforation, blødning, diarré og massive sure opkastninger trods normale eller næsten normale gastrinkoncentrationer i plasma (19). I lyset af gastrins komplekse biokemi og tumorbiologi og – på den anden side – den stigende udbredelse af gastrinkits, besluttede vi derfor at undersøge den diagnostiske følsomhed og analytiske specificitet af alle tilgængelige gastrin kits (19).

Vi købte gastrinkits fra 12 producenter, syv RIA- og fem ELISA-kits. Dvs. alt, der kunne findes i kataloger og på nettet. Sammen med et grundigt undersøgt "in-house" gastrin-RIA, der kvantiterer alle cirkulerende gastriner ækvimolært (referenceanalysen (25,26)), målte vi gastrinkoncentrationerne i plasma fra 40 Zollinger-Ellison patienter (23-78 år gamle, 19 kvinder) henvist til Rigshospitalet. Seks patienter var under stærk gastrinomtænke uden lokalisering og definitivt bevis for en tumor, mens de resterende alle havde eller havde haft et gastrinom. Ud fra referenceanalysen fordelte patienterne sig i tre grupper: Gastrinkoncentrationen i gruppe A (n=14) var <100 pmol/l; i gruppe B (n=14) mellem 100 og 400 pmol/l; og i gruppe C (n=12) >400 pmol/l. Desuden målte kendte mængder af forskellige syntetiske humane gastriner tilsat "O"-plasma med alle analyser. I "O"-plasma er gastrin først bortabsorberet. Endelig blev plasmaprøver med "falsk" lave eller høje

(Fortsætter side 22)

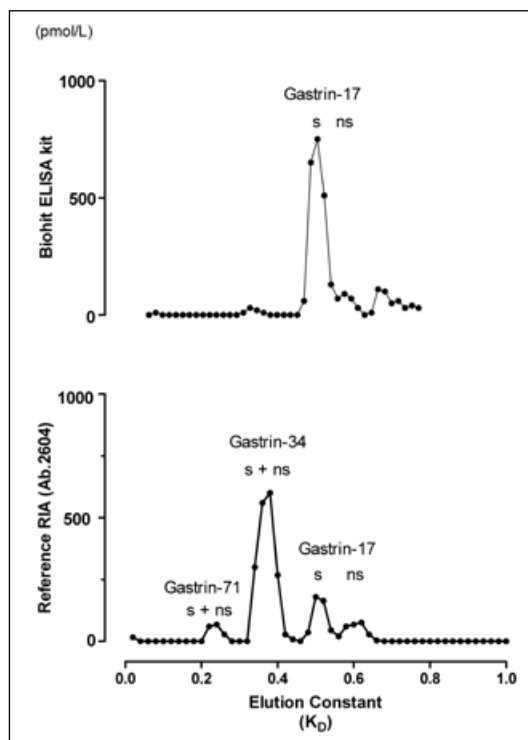


Fig. 2: Gelkromatografisk elueringsdiagram (Sephadex G50SF søjle) af plasma fra en gastrinompatient. Det øvre panel viser elueringsmønsteret med et gastrin-17-specifikt gastrinkit. Det nedre panel viser elueringsmønsteret med referenceanalysen, der måler alle biologisk aktive former af gastrin.

(Fortsat fra side 21)

koncentrationer gelfiltreret, og eluaterne fra gel-kromatografierne monitoreret, dels med de gastrinkits, der målte afvigende koncentrationer, dels med referenceanalysen.

Undersøgelsen viste, at fire af de 12 kommercielle gastrin kits målte "falsk" lave koncentrationer, tre målte "falsk" høje koncentrationer, mens fem kits fungerede mere acceptabelt (19). Tilsætningsforsøgene og kromatografierne gav en præcis molekylær forklaring på analyseresultaterne, idet "falsk" lave koncentrationer skyldtes kits, der kun målte gastrin-17 (Fig. 2), men ingen af de øvrige gastriner i plasma. Nogle af de gastrin-17-specifikke kits overreagerede i øvrigt med sulfateret gastrin-17. De "falsk" høje koncentrationer skyldtes overreaktion mod sulfaterede gastriner, mens to kits desuden reagerede uspecifikt med plasma-proteiner. Den diagnostiske følsomhed udtrykt som

sandsynligheden for at måle diagnostisk forhøjede gastrinkoncentrationer hos Zollinger-Ellison patienter er sammenfattet i tabellen. Bemærk, at procenttallene kun vedrører patienter med moderat øgede gastrinkoncentrationer (<600 pmol/l, målt med standard-/referenceanalysen). Det er netop disse patienter med let eller moderat forhøjede gastrinkoncentrationer og mindre fulminante symptomer, der er dagens diagnostiske udfordring. En patient med klassisk fulminant Zollinger-Ellison syndrom og massivt forhøjede gastrinkoncentrationer i plasma (hvad næsten alle gastrinkits ville måle) kræver ikke megen diagnostisk kunnen. Desuden er det hos sådanne patienter ofte for sent pga. den høje mortalitet.

### Konklusion

Det er fascinerende, at peptidhormoner – in casu gastrin – har en langt mere kompleks biologi og patologi end oprindeligt formodet. I det omfang, peptidhormoner og andre bioaktive peptider er diagnostiske markører, er det selvsagt nødvendigt, at den biokemiske diagnostik tager højde for den immunkemiske, cellebiologiske og biogenetiske kompleksitet. Gastrinomer er langsomt voksende neuroendokrine carcinomer. Såfremt de ikke diagnosticeres i tide, bliver patienterne svært syge og dør eller må leve med invaliderende komplikationer (19). Det er ikke acceptabelt, at utilstrækkelig undersøgelse af immunanalyser spe-

Gastrin kit	Sandsynlighed (%)
Biohit	68
Correlate	77
DiaSorin	77
DRG	94
EuroDiagnostica	100
Immulite Siemens	90
MP Biomedical	87
Peninsula	81
Phoenix ELISA	84
Phoenix RIA	45
Siemens RIA	97
US Biological	68

Tabel: Sandsynlighed for at måle diagnostisk valide gastrinkoncentrationer med gastrinkits (i forhold til en valideret gastrin-radioimmunanalyse) hos gastrinompatienter med plasma-gastrinkoncentration på <600 pmol/l.

cificitet i dag skal koste menneskeliv og førlighed. I den forstand kan gastrin-/gastrinohistorien forhåbentlig inspirere til omhyggelig evaluering af både diagnostisk følsomhed og analytisk specificitet af de efterhånden mange immunanalyser, der i dag indgår i det kliniske biokemiske armamentarium.

## Referencer

1. McGuigan JE, Trudeau WL. Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger-Ellison variety. *N Engl J Med* 1968;278:1308-13.
2. Stadil F, Rehfeld JF. Radioimmunoassay of gastrin in human serum. *Scand J Gastroent* 1971;suppl. 9:61-65.
3. Kirsner JB. Peptic ulcer; review of the literature for 1964. *Gastroenterology* 1965;49:79-106.
4. Walsh JH, Grossman MI. Gastrin. *N Engl J Med* 1975;292:1324-32.
5. Dupre J, Curtis JD, Unger RH, Waddell RW, Beck JC. Effects of secretin, pancreozymin or gastrin on the response of the endocrine pancreas to administration of glucose or arginine in man. *J Clin Invest* 1969;48:745-57.
6. Rehfeld JF, van Solinge WW. The tumor biology of gastrin and cholecystokinin. *Adv Cancer Res* 1994;63:295-347.
7. Creutzfeldt W, Arnold R, Creutzfeldt C, Track NS. Pathomorphologic, biochemical and diagnostic aspects of gastrinomas (Zollinger-Ellison syndrome). *Human Pathol* 1975;6:47-76.
8. Rehfeld JF. Incretin physiology beyond glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide: Cholecystokinin and gastrin peptides. *Acta Physiol* 2011;201:405-11.
9. Aaronson SA. Growth factors and cancer. *Science* 1991;254:1146-53.
10. Jacobsen O, Bardram L, Rehfeld JF. The requirement for gastrin measurements. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46:272-4.
11. Rehfeld JF. The art of measuring gastrin in plasma: A dwindling diagnostic discipline? *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:353-61.
12. Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev* 1998;78:1087-108.
13. Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, Wang T. The gastrins: Their production and biological activities. *Ann Rev Physiol* 2001;63:119-39.
14. de Magistris L, Rehfeld JF. A simple enzymatic procedure for radioimmunochemical quantification of the large molecular forms of gastrin and cholecystokinin. *Anal Biochem* 1980;102:126-33.
15. Rehfeld JF, de Magistris, Andersen BN. Sulfation of gastrin: effect on immunoreactivity. *Regul Peptides* 1981;2:333-42.
16. Rehfeld JF, Stadil F. Gel filtration studies on immunoreactive gastrin in serum from Zollinger-Ellison patients. *Gut* 1973;14:369-73.
17. Bardram L. Progastrin in serum from Zollinger-Ellison patients. An indicator of malignancy? *Gastroenterology* 1990;98:1420-6.
18. Rehfeld JF, Zhu X, Norrbom C, Bundgaard JR, Johnsen AH, Nielsen JE, Vikesaa, Stein J, Dey A, Steiner DE, Friis-Hansen L. Prohormone convertases 1/3 and 2 together orchestrate the site-specific cleavages of progastrin to release gastrin-34 and -17. *Biochem J* 2008;415:35-43.
19. Rehfeld JR, Gingras MH, Bardram L, Hilsted L, Goetze JP, Poitras P. The Zollinger-Ellison syndrome and mismeasurement of gastrin. *Gastroenterology* 2011;140:1444-53.
20. Rehfeld JF, Stadil F. Zollinger-Ellison's syndrome. *Ugeskrift f Læger* 1971;33:979-83.
21. Bardram L, Stadil F. Effects of omeprazole on acid secretion and acid-related symptoms in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Scand J Gastroent* 1989;24:95-100.
22. Wolfe MM, Jain DK, Edgerton JR. Zollinger-Ellison syndrome associated with persistently normal fasting serum gastrin concentrations. *Ann Intern Med* 1985; 103:215-7.
23. Zimmer T, Stölzel U, Bäder M, Fett U, Foss HD, Riecken EO, Rehfeld JF, Wiedenmann B. A duodenal gastrinoma in a patient with diarrhoea and normal serum gastrin concentrations. *N Engl J Med* 1995;333:634-6.
24. Jais P, Mignon M. Normal serum gastrin concentration in gastrinomas. *The Lancet* 1995; 2:1421-2.
25. Rehfeld JF, Stadil F, Rubin B. Production and evaluation of antibodies for the radioimmunoassay of gastrin. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;30:221-32.
26. Stadil F, Rehfeld JF. Determination of gastrin in serum. *Scand J Gastroent* 1973;8:101-3.

# IFCC – Worldlab- EuroMedLab Berlin 15.-20. maj 2011

Linda Hilsted

Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, Københavns Universitet.

*linda.hilsted@rh.regionh.dk*

## Fit for future – Help healing the world

Under denne imponerende overskrift (med lette reminiscenser til 80'er-tekst af Michael Jackson og Lionel Richie) har vi været samlet 4518 kongresdeltagere og foredragsholdere med 1307 posters, i alt 8409 besøgende i Internationale Congress Centrum i Berlin.

Kongressen er velorganiseret, det må konstateres *up front*. Der holdes ikke plenary lectures men i stedet er der 3 speakers i 'plenary sessions' – med til tider divergerende data og synspunkter der giver en god debat. Stor flot udstilling fra diagnostika-industrien – og 'poster walks', der fremhæves af arrangørerne, fungerer også fint. Abstracts er kun på CD-rom (det er nye tider, husk at medbringe pc!) og i de store sale er foredragsholderne på storskærm (forbløffende mange tygger tygegummi – det må frarådes).

Der er op til 7! parallelle sessioner – ind i mellem med samme emne undervejs, således at forfølger man et emne, er der logistiske udfordringer med at løbe rundt til de forskellige lokaler og få plads hvilket ikke altid lykkes. Og når man skal skynde sig igennem den snævre passage hvor selskaberne og foreningerne har deres stande, i kaotisk trafik med- og mod-strøms mange hundrede myldrende kongresdeltagere, alle med navneskilte og kongrestasker, kan der melde sig en betragtelig klaustrofobi, både åndeligt og fysisk. Er det umagen værd at deltage? Hvad laver jeg her? Hvad ville man ikke få ud af at sætte sig derhjemme og læse ny litteratur i samme periode som kongressen varer?

Svaret er at jeg ville ikke kunne læse svarende til den bredde jeg bliver præsenteret for ved kongressen. Den er overvældende: Vi bevæger os fra præ- og postanalytiske studier, standarder og guidelines – i øvrigt med meget væsentlige nordiske bidrag – til 'next generation genomics' og 'deep mass spectrometry'. Vi får opdateret vores klassiske medicinske viden – og vi får præsenteret ny viden i laboratoriemedicin.

*Diabetesområdet* fylder meget: Spændende genetiske data fra Lund, D.Sachs om HbA1C i diagnostik (der er drawbacks ved HbA1C, men hvad er den samlede kvalitet af glukosemålingerne?). Og estimeret average glucose er ikke med i de nye IFCC-anbefalinger – men anvendes som et pædagogisk værktøj over for patienterne. D. Bruns belyser betydningen af 'total error' på POCT-glukosemålinger for høj-dosis insulinbehandling på Intensive Care Units – ved hjælp af computersimulerede data på glukoseomsætning. Smuk kombination af fysiologi og klinisk biokemi. *Biomarkører* er et andet gennemgående tema: *Akut og kronisk nyreskade*: C. Ronco præsenterer spændende data om NGAL hos traume patienter, børn og intensivpatienter. A. Grubb nye data bl.a. om standardisering af cystatin C. *Kronisk nyreskade*. J. Delanghe: Har creatinin-standardiseringen løst problemerne? Svaret er nej – og formentlig får cystatin C en større rolle i kommende guidelines. *Biomarkører v. neurologiske sygdomme* – J. Beaudoux's studie om S-100 B viser lavere negativ prædiktiv værdi end forventet, men der er metodologiske problemer. Fremragende forelæsning om *Alzheimers sygdom*, hvor R. Martins dækker spektret fra molekylær genetisk diagnostik (mutationer i APOE,  $\beta$ -amyloid og  $\gamma$ -secretase) til behandling (kassistik: testosteron forhaler udviklingen af demens hos unge patienter).

*Vitamin D* fylder rigtig meget! M. Holick sætter nye standarder for videnskabelige præsentationer. 'Take home messages' blinker ind på skærmen fra begge sider i font 60 i pink el. neongrøn. Derudover flimrer alle associationsstudierne om hvad D-vitamin er godt for henover storskærmen, illustreret med filmklip, omslag fra glossy magazines (filmstjerner med og uden tøj på etc.). Amerikanske anbefalinger om indtag er for LAVE, forkerte og forstokkede. Dermatologers HYS-

(Fortsætter side 27)





*Name: Paul R.*

*Job: Haematologist, Lab Manager*

*Mission: Pioneer*

*Name: XN-9000*

*Job: Efficient Analysis*

*Mission: Pathfinder*



## XN ÄR SYSTEMET FÖR DIG ...

när pålitliga hematologireultat räknas. När ett effektivt arbetssätt är viktigt. Då förmågan att vara förberedd på framtidens behov gör ditt laboratorium framgångsrikt ... VARJE DAG

GIVING EVERYTHING. EVERY DAY.

- Vi er på · Höstmöte Klinisk Kemi i Västerås 13 – 15 september 2011  
· NMLL & DEKS i København 13 – 15 september 2011  
· Lab 11 i Lillestrøm 26 – 29 september 2011

[www.sysmex.se/xn](http://www.sysmex.se/xn)

# Congress Impressions



(Fortsat fra side 24)

TERI medvirker til den massive D-vitamin mangel vi befinder os i. Der er IKKE D-vitamin i kosten. Vi skal spise tilskud (MEGET), være i solen (Moderat) og IKKE måle D-vitamin. Tilhørerne klapper ivrigt til slut – og nogle klinisk biokemikere er rystede!

*Next-generation sequencing og klinisk implementering* K.Voelkerding: Nye platforme er ved at blive udviklet, der tillader random access i stedet for batch-analysering – men bioinformatisk dataanalyse er flaskehalsen. Exome-sequencing (180.000 exons) rummer størstedelen af 'Mendelian inherited disorders' og er ved at nærme sig diagnostikken. Også her er datamængden overvældende – men ny software til databehandling er udviklet og valideret.

D.Hochstrasser fortæller, at al sygdom jo skyldes 'genes, toxics and microbes' og viser anvendelse af MS-teknologi i toksikologisk screening samt til bakterie species-identifikation. Hurtigt og billigt er budskabet (for those who know how tænker man).

*Standardisering – harmonisering og sporbarhed.* P. Laitinen gennemgår resultaterne fra spørgeskemaer udsendt fra IFCC Working group on cardiac biomarkers: En del laboratorier bruger stadig ASAT og LDH. Og mange af os implementerer ikke nye troponin-grænser i samarbejde med klinikerne. POCT anvendes nogle steder uden intern- eller ekstern QC. Der er således rum for forbedring.

Nye termer som 'pragmatic metrology' som kræver 'an open mind' (L.Thienpoint) bliver gennemgået. Ved heterogene analytter og non-kommutabilitet af referencematerialer kan anvendes recalibrering via 'all method trimmed mean' – er fx anvendt på TSH. L. Siekmann rejser advarselsflaget: Metoden kan kun anvendes hvis der er styr på de forskellige molekylære formers kliniske relevans og vil være livsfarlig at anvende fx på HCG! Spændende diskussion.

Diagnostikaindustriens udstilling har fine rammer og er meget velbesøgt. I en sådan grad at det kan være svært at få ørenlyd eller øjenkontakt med firmaets repræsentanter når vi næsten altid er mindst 10 interesserede der alle vil stå i første række under udstyrsdemonstrationerne. Men alle tager det med rimelig ro – og repræsentanterne er meget tålmodige.

Så er der den traditionelle kongresmiddag – som er helt utraditionel. Den holdes i en vidunderlig forsommeraften på Museumsinsel – med buffet og herlig vin i kolonnaderne – og derefter adgang til det restaurerede Neues Museum, Alte Nationalgalerie og Pergamon-

museet. Vi er et par tusinde kongresdeltagere der ser Nefertete, Pergamon-frisen og Ishtar-porten og til sidst går ud i måneskinnet fuldstændigt overvældede. En uforglemmelig oplevelse.

Nu handler det bare om at få fordøjet alle disse indtryk – og pakke dem ud hjemme i afdelingen. Nye retningslinjer? Nye analyser? Nye projekter? Der er nok at tage fat på.

P.s. Professor Ulf-Håkan Stenman fik prisen 'the 2011 IFCC Distinguished Clinical Chemist Award sponsored by Beckman Coulter' for 'outstanding contributions to the science of Clinical chemistry and Laboratory medicine'.



Foto: Henrik Alfthan

## Certified traceability and higher efficiency

- *IFCC certified on all platforms*
- *Improved workflow*
- *Reduced number of workstations*
- *Accelerated result reporting*

## Roche Tina-quant HbA1c

*Integrate HbA1c testing into your routine*





*tine*

**cobas**<sup>®</sup>  
*Life needs answers*

# Nuclear hormone receptors – a family of hormone dependent transcriptional regulators

Jørn V Sagen

Hormone Laboratory, Haukeland University Hospital, Institute of Medicine, Section for Endocrinology, University of Bergen, Bergen  
jorn.sagen@med.uib.no



## Introduction

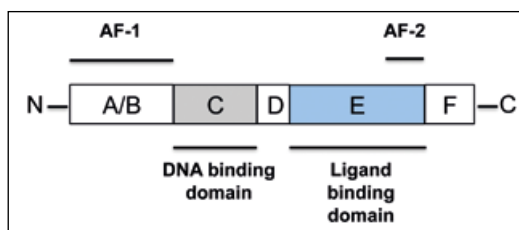
Hormones play key roles in development, cell differentiation, reproduction and metabolism, and they carry out their effects by different mechanisms. Hydrophilic or water-soluble hormones bind to cell membrane associated receptors followed by activation of second messengers, whereas small lipophilic hormones are able to diffuse over the cell membrane and bind to intracellular receptor proteins known as nuclear receptors (1). The nuclear receptors are important regulators of many physiological processes, and changes in their functional properties may be associated with disease. Importantly, nuclear receptors have also been shown to be targets of treatment for diseases such as breast cancer and type 2 diabetes mellitus.

## Gene transcription and nuclear hormone receptors

Our genes contain information about the development and function of the cells. However, the genetic information needs to be translated into proteins that execute the cellular functions encoded by the genes. The information contained by deoxyribonucleic acid (DNA) is transferred to ribonucleic acid (RNA) by gene transcription, a process that is followed by translation in which a protein is synthesised under the direction of an mRNA molecule. Gene transcription is a regulated process that involves a multi-subunit complex consisting of transcription factors, coregulators, and the basal transcriptional machinery (1, 2). Transcription factors are proteins that recognize and bind to specific DNA sequences. Binding of the transcription factors typically initiates gene expression by recruitment of chromatin remodelling protein-complexes which

change the chromatinized or tightly packaged DNA to a more accessible DNA which enables interactions with the general transcriptional machinery and RNA polymerase. Nuclear receptors comprise a family of ligand-dependent and highly conserved transcription factors that function in response to endocrine and dietary signals.

The transcriptional function carried out by the nuclear receptors are determined by their structural features which comprise several domains (Figure 1) (1). Each nuclear receptor has a highly conserved and central DNA-binding domain (DBD) that targets the receptor to specific binding sites in the promoter region of a target gene known as Hormone Response Elements (HRE). Within the DBD there are two



**Figure 1.** Structural and functional domains of nuclear hormone receptors. Nuclear receptors contain different functional domains. The DNA-binding- (DBD) domain (C) is a highly conserved domain. It targets the receptor to specific binding sites in the promoter region of a target gene called hormone response elements (HRE). The ligand-binding domain (LBD) (E) binds the ligand and comprises the ligand-dependent transactivation function AF-2 and is also involved in the interaction with coregulators. A hinge region (D) is localized between DBD and LBD and contains nuclear localization signals. In the N-terminus there is variable domain that includes the ligand-independent transactivation domain AF-1 (A/B), whereas in the C-terminus there is a variable domain (F) but its function is less clear.

C<sub>4</sub>-zink fingers, a DNA binding motif in which each finger consists of four cysteine residues binding a zink ion. The nuclear receptors are ligand-dependent transcription factors, and hormones bind to the ligand-binding domain (LBD) of the receptor. Upon binding of a hormone the nuclear receptor becomes activated due to a conformational change of the protein structure. The ligand-dependent activation is determined by the activation function 2 (AF-2) within the LBD. The receptor specificity is also highly dependent on the LBD. Moreover, the functional properties of the LBD includes binding of coregulators as well as dimerization of the receptor. Most nuclear receptors act as dimers, either as hetero- or homodimers. A homodimer consists of two identical subunits whereas a heterodimer is formed by two different molecules.

The DBD and LBD are connected by a flexible hinge region which regulates the subcellular distribution of the receptor due to its nuclear localization signal (NLS). In the N-terminus of the receptor there is variable domain (A/B) that includes the ligand-independent activation function AF-1 which synergizes with AF-2 to upregulate gene transcription. Finally, in the C-terminus of the receptor there is a variable domain, but its function is less clear.

To date, 48 different nuclear receptors have been identified in humans which can be subdivided into different groups (1,4-7). The classical nuclear receptors belong to the steroid receptor family which include oestrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR),

(Fortsætter side 32)

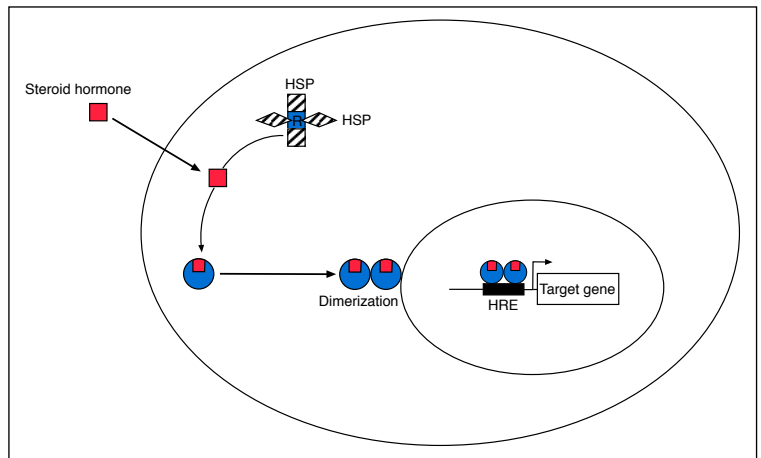


Figure 2A

**Figure 2.** Mechanism of nuclear receptor function. A. In the absence of hormone, the steroid hormone receptors (R) are bound to heat-shock proteins (HSP) in the cytosol or associated with the nucleus (8). Upon ligand-binding, the nuclear receptor dissociates from the heat-shock proteins, followed by conformational change, receptor dimerization and binding to specific steroid hormone response elements (HREs) in the promotor region of target genes. The ligand-bound nuclear receptor will then recruit coactivators that enhance the transcriptional activity. B. Many non-steroid receptors dimerize with retinoid X receptor (RXR), and in the absence of hormone this heterodimer is bound to specific HRE in the promotor region of target genes interacting with corepressors. Upon ligand-binding, the conformational change of the receptor results in corepressor dissociation in favour of binding coactivators.

Figurer: Ellinor Moldklev Hoff, Fotoseksjonen, Universitetet i Bergen.

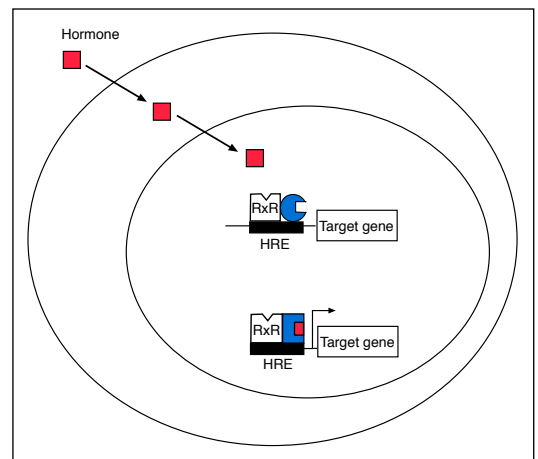


Figure 2B

(Fortsat fra side 31)

androgen receptor (AR), glucocorticoid receptor (GR), and mineralocorticoid receptor (MR). The unliganded steroid receptor is bound to heat shock proteins (HSP) either in the cytosol or loosely associated with the nucleus (8) (Figure 2A). Upon binding of a ligand, the receptor dissociates from the HSPs followed by receptor dimerization and binding to specific steroid HREs in the promoter region of the target gene. The transcriptional activation is enhanced by recruitment of coactivators. A large number of nuclear receptors function as heterodimers in which they bind to another receptor, retinoid X receptor (RXR) (Figure 2B). In the absence of a hormone, the heterodimers are bound to specific DNA sequences in the promoter region of a target gene where they interact with corepressors. Upon ligand-binding, the corepressors dissociate and coactivators are recruited resulting in increased gene transcription. Among the RXR heterodimerization partners we find the receptors peroxisome proliferator-activated receptor family (PPARs) that respond to fatty acids, eicosanoids, and synthetic ligands (5,



Foto: Henrik Alfthan

9). The PPARs is a family of receptors consisting of three members, PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , and PPAR $\delta$ . Finally, for some receptors the putative ligand is unknown, and these are designated orphan receptors which can function as monomers or heterodimerize with RXR.

The ligand-dependent gene activation is the best characterised function of the nuclear receptors and this requires an interaction with factors named coregulators which is a group of proteins that comprise of coactivators and corepressors (10, 11). To date, more than 350 different coregulators have been identified of which several have been associated with disease (12). The actions of coregulators modify gene transcription by multiple mechanisms and these proteins may conceptually be considered as master regulators (13). However, a discussion about coregulators is beyond the scope of this review.

### Nuclear hormone receptors and disease

In the extension of the discovery of nuclear receptors a key question was what role these factors could play in development of disease. Mutations in nuclear receptors have been shown to result in many different clinical conditions, and common variants may increase the risk for disease. The nature of nuclear receptors has also opened new avenues to treat diseases using synthetic ligands. Here the clinical relevance of three different nuclear receptors will be discussed briefly.

### Monogenic and polygenic diabetes

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) is a monogenic diabetes estimated to account for 1-2% of all diabetic cases (14). Clinically, MODY can be characterised by: 1) autosomal dominant mode of inheritance (disease in at least two consecutive generations); 2) age at diagnosis before 25 years; and 3) reduced insulin secretion due to a primary  $\beta$ -cell defect. Type 1 MODY (MODY1), is caused by heterozygous mutations in the gene encoding the orphan nuclear receptor hepatocyte nuclear factor -4A (HNF-4A) (15). In HNF-4A mutation carriers, significant reductions in ApoA1, ApoA2, and HDL-cholesterol have been found, whereas LDL-cholesterol and ApoB have been shown to be elevated in HNF-4A (16), a lipid pattern resembling that seen in type 2 diabetes. Moreover, increased birth weight and neonatal hypoglycaemia have been found in HNF-4A mutation carriers (17). Importantly, it has been shown that diabetic patients with an HNF-4A mutation can be successfully treated



with the oral hypoglycaemic agent sulphonylurea (SU) (18), a compound that acts on the ATP-dependent potassium channel in the beta-cell and promotes insulin secretion. This implies that identifying an HNF-4A mutation in a diabetic patient is of interest not only for diagnostic purposes, but it may also have implications for the choice of treatment.

The prevalence of type 2 diabetes has reached epidemic proportions. Type 2 diabetes is associated with the metabolic syndrome, which is characterised by insulin resistance, overweight, hypertension, and dyslipidaemia. The development of type 2 diabetes can be attributed to a combinatorial effect of genetic and environmental factors. Many genes are associated with type 2 diabetes, but each gene contributes only marginally to the overall risk. Mutations in HNF-4A result in MODY1, but common variants in the regulatory region of this gene seem to predispose to type 2 diabetes (18, 19). It has been shown that HNF-4A binds to a large number of actively transcribed genes in pancreatic islets and hepatocytes (20). Therefore, common variants in HNF-4A may contribute to the overall risk of type 2 diabetes due to minor changes in the transcriptional regulation of genes involved in glucose homeostasis. In the future it may be possible to predict the risk of diabetes based on the variation in diabetic-associated genes. Importantly, it may also become possible to individualize treatment based on this genetic variation.

The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) is one of three related isotypes and is a key regulator of adipocyte differentiation (21). Thiazolidinediones (TZDs) are synthetic ligands that activate PPAR- $\gamma$  and are widely used in the treatment type 2 diabetes (9). These compounds improve peripheral insulin sensitivity and their effect on metabolic control evaluated by glycosylated haemoglobin (HbA1c) is comparable to that seen with sulphonylureas and metformin (22). TZDs may also have a positive effect on the circulating lipid pattern. However, these drugs are associated with increased body weight due to a redistribution of fat to the subcutaneous adipose tissue in addition to accumulation of body fluids (23). A meta-analysis showed that the TZD rosiglitazone is associated with an increased frequency of cardiovascular side effects (24), and this compound was recently withdrawn from the European market (25). Pioglitazone is another TZD that is still available for the treatment of type 2 diabetes.

## Breast cancer and endocrine treatment

Oestrogen receptor (ER) belongs to the steroid receptor family of which there are two different isoforms, ER $\alpha$  and ER $\beta$ . The naturally occurring hormone 17 $\beta$ -oestradiol is synthesized from the conversion of testosterone by the enzyme aromatase, a member of the cytochrome P450 superfamily. 17 $\beta$ -oestradiol binds ER $\alpha$  and ER $\beta$ . Breast cancer is the most prevalent type of cancer in women worldwide. About 80% of breast cancer cases have been shown to express ER $\alpha$  (ER-positive) (26). Expression of ER $\alpha$  in breast cancer tissue is an important biomarker as it provides information about the response to endocrine treatment. Moreover, oestradiol is the main growth stimulus in ER $\alpha$ -positive breast cancer. The effect of endocrine breast cancer treatment can be achieved by two different approaches. By using an aromatase inhibitor the enzyme that converts testosterone to oestradiol is inhibited thereby lowering the level of growth stimulus. However, one can also directly target ER using a selective oestrogen receptor modulator (SERM) like tamoxifen. Metabolites of tamoxifen compete with oestradiol in binding to ER $\alpha$  and their binding to the LBD causes an inhibition of the AF2-activity and a conformational change of ER. This prevents recruitment of coactivators in favour of corepressors which repress the ER $\alpha$ -dependent transcriptional activation. In breast tissue, tamoxifen has ER antagonistic effects whereas in other tissues it can function as an agonist. Endocrine breast cancer treatment can decrease mortality and prolong disease-free survival (27). Interestingly, it has been shown that the expression levels of coactivators increase during endocrine treatment, which may represent an early response to deprivation of oestrogen (28, 29).

## Conclusion

In conclusion, nuclear receptors are ligand-dependent transcription factors with key functions in systems biology. Besides their role in normal physiology, nuclear receptors have also been shown to be involved in development of disease. Importantly, nuclear receptors may act as potential therapeutic targets, which have been the case in the treatment of breast cancer and type 2 diabetes. Undoubtedly the discovery of nuclear receptors has broadened our understanding of many physiological processes and has opened new and important avenues in the treatment of several conditions.

*(Fortsætter side 34)*

(Fortsat fra side 33)

**References**

1. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schütz G, Umesono K, Blumberg B, Kastner P, Mark M, Chambon P, Evans RM. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*. 1995;83:835-9. Review.
2. Lee TI, Young RA. Transcription of eukaryotic protein-coding genes. *Annu Rev Genet*. 2000;34:77-137. Review.
3. Orphanides G, Reinberg D. A unified theory of gene expression. *Cell*. 2002;108:439-51. Review.
4. Maglich JM, Sluder A, Guan X, Shi Y, McKee DD, Carrick K, Kamdar K, Willson TM, Moore JT. Comparison of complete nuclear receptor sets from the human, *Caenorhabditis elegans* and *Drosophila* genomes. *Genome Biol*. 2001;2.
5. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science*. 2001;294:1866-70. Review.
6. McKenna NJ, O'Malley BW. SnapShot: Nuclear receptors I. *Cell*. 2010;142:822-822.
7. McKenna NJ, O'Malley BW. SnapShot: Nuclear receptors II. *Cell*. 2010;142:986.
8. Weigel NL. Steroid hormone receptors and their regulation by phosphorylation. *Biochem J*. 1996;319:657-67. Review.
9. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem*. 1995;270:12953-6.
10. Lonard DM, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: judges, juries, and executioners of cellular regulation. *Mol Cell*. 2007;27(5):691-700. Review.
11. McKenna NJ, O'Malley BW. SnapShot: NR coregulators. *Cell*. 2010;143:172-172.
12. Lonard DM, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators and human disease. *Endocr Rev*. 2007;28:575-87. Review.
13. O'Malley BW. Molecular biology. Little molecules with big goals. *Science*. 2006;313:1749-50.
14. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4:200-13. Review.
15. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, Fajans SS, Signorini S, Stoffel M, Bell GI. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MOD Y1). *Nature*. 1996;384:458-60.
16. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HA, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Clark PM, Lebl J, Pedersen O, Ellard S, Hansen T, Hattersley AT. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MOD Y caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia*. 2005;48:878-85.
17. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med*. 2007;4:e118.
18. Love-Gregory LD, Wasson J, Ma J, Jin CH, Glaser B, Suarez BK, Permutt MA. A common polymorphism in the upstream promoter region of the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene on chromosome 20q is associated with type 2 diabetes and appears to contribute to the evidence for linkage in an Ashkenazi jewish population. *Diabetes*. 2004;53:1134-40.
19. Silander K, Mohlke KL, Scott LJ, Peck EC, Holstein P, Skol AD, Jackson AU, Deloukas P, Hunt S, Stavrides G, Chines PS, Erdos MR, Narisu N, Conneely KN, Li C, Fingerlin TE, Dhanjal SK, Valle TT, Bergman RN, Tuomilehto J, Watanabe RM, Boehnke M, Collins FS. Genetic variation near the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene predicts susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:1141-9.
20. Odom DT, Zizlsperger N, Gordon DB, Bell GW, Rinaldi NJ, Murray HL, Volkert TL, Schreiber J, Rolfe PA, Gifford DK, Fraenkel E, Bell GI, Young RA. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science*. 2004;303:1378-81.
21. Rosen ED, Spiegelman BM. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000;16:145-71. Review.
22. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Manage-

ment of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72. Erratum in: *Diabetes Care*. 2006;49:2816-8.

23. Yang X, Smith U. Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer? *Diabetologia*. 2007;50:1127-39. Review.
24. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007;357:100.
25. Gale EA. Therapy: The second time as farce: rosiglitazone and the regulators. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:5-6.
26. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and pre-

diction. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:R245-62. Review.

27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717.
28. Flåeng MH, Moi LL, Dixon JM, Geisler J, Lien EA, Miller WR, Lønning PE, Mellgren G. Nuclear receptor co-activators and HER-2/ neu are upregulated in breast cancer patients during neo-adjuvant treatment with aromatase inhibitors. *Br J Cancer*. 2009;101:1253-60.
29. Haugan Moi LL, Hauglid Flåeng M, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, Bonanni B, Lazzaroni M, Gjerde J, Lien EA, DeCensi A, Mellgren G. Effect of low-dose tamoxifen on steroid receptor coactivator 3/amplified in breast cancer 1 in normal and malignant human breast tissue. *Clin Cancer Res*. 2010;16:2176-86. Erratum in: *Clin Cancer Res*. 2010;16:5087. De Censi, Andrea [corrected to DeCensi, Andrea].



Foto: Henrik Alfthan

# ”The Arctic Experience 2012” Course in Scientific Writing and Publishing

February 14-17, 2012

Finse, Norway

The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI) and the Nordic Society of Clinical Chemistry (NFKK) hereby invite colleagues from the Scandinavian countries to participate in an extensive course in scientific writing and publishing. The Editorial Board of SJCLI will be responsible for the program.

The aim of the course is to increase the awareness of the participants of the importance of scientific writing and to train them in writing a scientific manuscript.

The course will be organized in both structured lectures and in groups of participants writing a scientific manuscript based on given data and literature.

Finse is located at the southernmost part of Europe with an arctic climate at 1222 meter above sea level, and only accessible by train, from either Bergen or Oslo ([www.finse1222.no](http://www.finse1222.no) and [www.finse.com](http://www.finse.com)).

This remote location has been selected in order to find the necessary calm and tranquility for maximal focus on the activities during the course as well as for team-building and network forming.

The course is open for Scandinavian/Nordic collea-

gues within the field of medical biochemistry/clinical biochemistry/clinical chemistry, primarily for those in postgraduate specialist training and/or involved in research projects. Participants should be members of one of the Nordic societies of clinical chemistry. The maximum numbers of participants is 20. The official language is English or a language understandable for all participants.

Registration fee and housing will be financed by NFKK and SJCLI. The participants do have to cover their own travel expenses.

The application to participate has to include information related to scientific background, present position, institution and the applicant's relationship to medical biochemistry/clinical biochemistry/clinical chemistry.

**Deadline is October 31, 2011.** Applications have to be sent to Tor-Arne Hagve, [tor.arne.hagve@ahus.no](mailto:tor.arne.hagve@ahus.no) (Division of Diagnostic and Technology, Akershus University Hospital, 1478 Lørenskog). Phone 47-90510956.

Find information about the previous courses in KBN 2/2008 and 2/2010 ([www.kkno.com](http://www.kkno.com)).





## CGM Analytix - ett ÄKTA multidisciplinärt LIS

- Ett komplett stöd från provtagning till provsvar - stöd för hela laborieprocessen
- Förenklad och förbättrad driftsituation - ett system istället för flera
- Nya medicinska möjligheter - patientdata tillgängligt över disciplin-gränserna i ett och samma system
- Förenklad integration mot omgivande vårdssystem - gränssnitt mot endast ett laborieredatasytem
- Förbättrad kvalitet, säkerhet och spårbarhet - data på ett ställe i ett och samma system

CGM Analytix är nästa generations laborieredatasytem med stöd för klinisk kemi, mikrobiologi och patologi/cytologi.



[www.compugroupmedical.se](http://www.compugroupmedical.se)

CompuGroup Medical LAB  
Cirkelgatan 14  
SE-781 72 Borlänge  
T: +46 (0)243 21 76 00  
E: [info@compugroupmedical.com](mailto:info@compugroupmedical.com)

CompuGroup Medical LAB  
Djäcknegatan 23  
SE-211 35 Malmö  
T: +46 (0)46 16 27 70  
E: [info@compugroupmedical.com](mailto:info@compugroupmedical.com)

CompuGroup Medical LAB  
Smidesvägen 10-12  
171 41 Solna  
T: +46 (0)8 404 11 60  
E: [info@compugroupmedical.com](mailto:info@compugroupmedical.com)

# En inte så kort introduktion till probablistiska (Bayesianska) metoder

Johan Bjerner

Först medisinsk laboratorium, Oslo



*Precis som datavärlden har sina Windows och Macintoshanhängare, så är statistik ofta delat mellan anhängare av "klassiska metoder" och "probabilistiska metoder". En grov gissning är väl att statistikvärlden fördelar sig 50/50 mellan dessa, och diskussionen mellan anhängarna är ofta både intensiv och emotionell. I medicinsk biokemi har alltid "klassiska metoder" dominerat fullständigt, men en ändring verkar vara på väg. Den mycket omdiskuterade ekvationen för att beräkna "estimated average glucose" från HbA1c blev härledd med probabilistiska metoder.*

Först några tröstande ord: Resultaten från klassiska och probabilistiska metoder blir oftast ganska lika. Man kan därför fortfarande använda "klassisk statistik" med gott samvete. Och mera, probabilistiska metoder är inte mer osäkra än klassiska metoder, man får konfidensintervaller på samma sätt som med klassiska metoder. Probabilistiska metoder har dock tydliga användningsområden:

1. För att kontrollera resultaten från klassisk statistik (!)
2. Metoderna är något mer exakta än klassiska metoder, så när det är frågan om mycket pengar och stora kvalitetskrav (läs läkemedelsutprovningar) så används ofta probabilistiska metoder.
3. Probabilistiska metoder är ofta överlägsna när det är få observationer (fem råttor...)
4. Probabilistiska metoder kan för en del problem vara mycket enklare att använda än klassiska metoder.

Med andra ord: Jag har både en Windowsmaskin och en Macintosh hemma som jag använder till olika saker, och jag menar att man bör behärska både klassiska och probabilistiska metoder och använda det som passar bäst!

## **På besök hos två statistiker**

England 1921. I en grå, kall och vedeldad vinter sitter den klassiska statistikern i ett omgjort femtonhundratalslott framför pärmar med siffror beskrivande imperiets livsmedels- och industriproduktion. Vår statistiker är underbetald, lammullströjan har hål, och på bordet framför honom ligger endast en räknemaskin med vev och ett antal räknatabeller. Vår klassiska statistiker gör följande:

1. Datareduktion. Tusentals observationer (från 1920) reduceras med räknemaskinen ned till två-tre "estimatorer", vanligtvis genomsnitt och standardavvikelse.
2. Statistisk test. Estimatorvärdena (från 1920) jämförs med tidigare estimatorvärden (från 1919) i en tabell. I tabellen får man ett värde på testen (t.ex. F-test) och ett p-värde. Det finns inte så många tabeller, mest bara tabeller för normalfördelade data.

Kalifornien 1962. Vår probabilistiska statistiker har alldeles nyss kommit in från beachen. Hawaiiiskjortan och solglasögonen är fortfarande på. Som efternamnet antyder blev vår statistiker headhunted från Östeuropa efter kriget. Här har han fått en "dator", en exklusiv grå sak som kräver godkännande från FBI/CIA. Framför honom ligger data från tester av telekommunikation.

1. Precis som i klassisk statistik antar vår statistiker att data kommer från en statistisk fördelning, t.ex. normalfördelningen. Normalfördelningen kan beskrivas med ett genomsnitt och en standardavvikelse.

2. Med hjälp av datamaskinen testar vår statistiker ALLA möjliga värden för genomsnitt och standardavvikelse mot de data han har. Resultatet blir en kurva (så kallad posterior) över sannolikheten för olika värden på genomsnittet och standardavvikelsen.

Vårt tankeexperiment sammanfattar skillnaderna mellan klassisk och probabilistisk statistik. I klassisk statistik är oftast beräkningsmetoderna enkla, men resultatet är svårtolkat. Resultatet är ett eller flera "punkttestimat", det vill säga ett tal som betecknar genomsnitt eller standardavvikelse, och i tillägg en statistisk test med ett p-värde. Enkla beräkningar och komplicerade svar, således. I probabilistisk statistik är beräkningarna svårare, och i realiteten behöver man oftast datorstöd. Svaret är inte ett punkttestimat utan en fördelning/kurva. Det går lätt att läsa ut vilket som är det troligaste värdet och ett konfidensintervall. Probabilistiska metoder, till skillnad från klassiska metoder, kännetecknas alltså av komplicerade beräkningar och enkla/tydliga svar.

### **Vad man vet före (prior) och efter (posterior) testet**

Utgångspunkten för probabilistiska metoder är alltid sannolikheter. Man räknar med att man innan man har gjort testen eller undersökningen har en sannolikhet

för sjukdom. Sannolikheten "innan" testen kallar vi "prior". Efter testen har sannolikheten ändrat sig och vi kallar sannolikheten för sjukdom "efter" att vi har gjort testen för "posterior". Hur mycket sannolikheten ändrar sig beror ju givetvis på hur bra testen är, som vi kan formulera som sannolikheten för att en person med sjukdomen testas positivt, på engelska "likelihood" eller "evidence". Av och till kommer vi att behöva en konstant som motsvarar sannolikheten för ett positivt test i hela befolkningen, detta för att få riktig skala, på engelska kallar vi denna "normalizing constant". Tänk på detta som:

"Vad man vet efter testen" = "Vad testen visade" \*  
"Vad man visste innan testen" / konstant

Detta formulerades av Thomas Bayes (år 1763) som Bayes sats:

$$P(A|D) = P(D|A) * P(A) / P(D)$$

(Sannolikheten för att A har sjukdomen givet positiv test) = (Sannolikheten för att en person med sjukdomen testas positivt) \* (Sannolikheten för att en person i populationen har sjukdomen (innan det gjorts ett test)) / (Sannolikheten för ett positivt test i populationen).

(Fortsätter side 40)



Foto: Henrik Alfthan

(Fortsat fra side 39)

Vi skall nu räkna lite:

Vi har en test som har 95% sensitivitet och 90% specificitet för sjukdomen A. Sjukdomen A förekommer hos 3% av befolkningen. Hur stor är sannolikheten (positiv prediktivt värde) för att en person med positiv test har sjukdomen?

$$P(A|D) = 0,95 \cdot 0,03 / (0,03 \cdot 0,95 + 0,97 \cdot 0,10) = 0,227$$

Med andra ord: Innan testen utfördes var sannolikheten för att patienten hade sjukdomen 3%, men efter en positiv test har sannolikheten ökat till 23%.

Ett lite svårare exempel:

Patienten har symptom som kan förekomma endast vid tre sjukdomar: A, B och C. Vi har ett test vi kan använda. Vi vet att:

- Sjukdom A förekommer hos 2% av befolkningen. 30% av sjuka har positiv test
- Sjukdom B förekommer hos 4% av befolkningen. 65% av sjuka har positiv test
- Sjukdom C förekommer hos 1% av befolkningen. 90% av sjuka har positiv test.

Patienten har positiv test. Hur stor är sannolikheten för A, B eller C?

Vi skriver Bayes teorem:

$$P(A|D) = P(D|A) \cdot P(A) / P(D), \quad P(B|D) = P(D|B) \cdot P(B) / P(D) \quad \text{och} \quad P(C|D) = P(D|C) \cdot P(C) / P(D)$$

$$P(A|D) = 0,3 \cdot 0,02 / P(D), \quad P(B|D) = 0,65 \cdot 0,04 / P(D) \quad \text{och} \quad P(C|D) = 0,9 \cdot 0,01 / P(D)$$

vilket ger:

$$P(A|D) = 0,006 / P(D), \quad P(B|D) = 0,026 / P(D) \quad \text{och} \quad P(C|D) = 0,009 / P(D)$$

$P(D)$  eller sannolikheten för positiv test vet vi inte (då måste vi veta hur stor andel av friska som har positiv test). Men vi behöver inte känna till  $P(D)$ !

Den relativa risken för sjukdom A är  $0,006 / (0,006 + 0,026 + 0,009) = 0,146$ , för B  $0,026 / (0,006 + 0,026 + 0,009) = 0,634$  och för C  $0,009 / (0,006 + 0,026 + 0,009) = 0,220$

Sannolikheten för sjukdom A var alltså 28,6 % (2/7) före testen och 14,6 % efter testen, för B 51,7 % (4/7) före testen och 63,4 % efter testen och slutligen för C 14,3 % före testen och 22 % efter testen.

Testen talar för (sannolikheten ökar efter testen) sjukdom B och C och talar mot A. Vi ser att namnet "normalizing constant" för sannolikheten för positiv test inte är så konstigt. I många lägen kan vi klara oss utan att känna till den!

### En probabilistisk T-test

Vi har nu ett mer typiskt problem. Vi har behandlat 14 patienter med medicin A och 12 patienter med medicin B och gjort mätningar som är relaterade till risken för biverkningar. Vi förutsätter att mätresultaten är normalfördelade. Är det någon skillnad mellan A och B?

I A-gruppen mäter vi: 23,2 29,1 24,7 30,1 27,4 27,7 21,7 27,0 28,4 22,2 30,3 28,2 21,5 25,3

I B-gruppen mäter vi: 25,9 22,0 33,0 32,7 40,1 31,7 33,7 33,3 23,4 31,3 25,8 31,5

Först skall vi använda klassisk statistik:

Vi börjar med en datareduktion. Värdena i grupp A ersätts med "estimatorer", dvs. genomsnitt och standardavvikelse. Grupp A har genomsnittet 26,2 och standardavvikelsen 3,08. Grupp B har genomsnittet 30,4 och standardavvikelsen 5,15. Vi gör nu ett T-test för att se om det finns signifikanta skillnader mellan grupperna. Observera att vi inte gör T-test på "observationerna" utan på våra estimatorer (antal patienter i grupperna, genomsnitten och standardavvikelserna). T-testen ger alltså samma resultat för alla grupper som har dessa genomsnitt och standardavvikelse. Så om vi i A-gruppen i stället hade haft mätningarna:

30,4 25,6 27,9 30,5 31,0 27,1 24,7 21,7 25,6 21,9 25,2 26,3 27,0 21,9

som har närmast identisk standardavvikelse och genomsnitt så hade T-testen gett samma värde. Resultatet av T-testen är ett punkttestimat för skillnaden mellan medelvärdena på 4,2 med konfidensintervallet 0,6 til 7,7. Skillnaden mellan medelvärdena är alltså signifikant och testen ger ett p-värde på 0,0248.

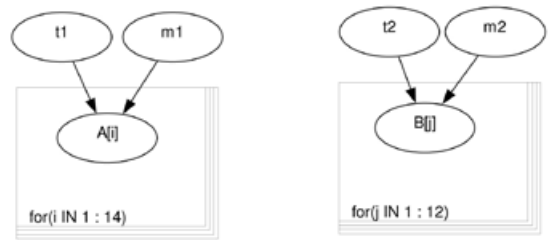
Vi skall nu använda probabilistiska metoder. Här kan vi inte längre räkna för hand utan måste använda ett datorprogram. Ett sådant dataprogram baseras på



MCMC (Markov Chain Monte Carlo). Teorin bakom MCMC är tyvärr extremt komplex och utelämnas här. I praxis är dock flera av programmen mycket lättanvända. Mest använt är WinBUGS/OpenBUGS, ett gratisprogram som kan lastas ned från webben, tyvärr kan det bara köras i Windows (Macintosh och Linuxversioner lär vara på väg). BUGS står inte för ”programfel”, utan för Bayesian inference Using Gibbs’ Sampling. Om man gillar OpenBUGS kan man använda BRugs som gör att man kan göra beräkningarna från R tillsammans med alla möjliga klassiska metoder, och från valfritt operativsystem, men programmet blir då inte lika lättanvänt. Jag börjar gärna i OpenBUGS och går sedan vidare till BRugs när programkoden fungerar och är stabil.

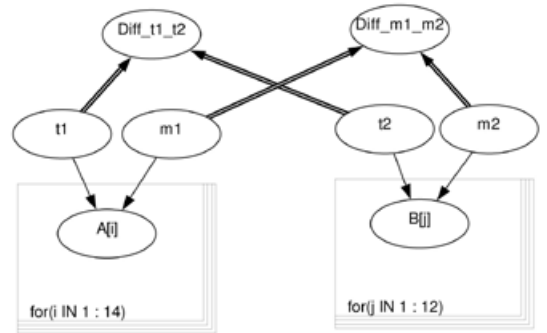
Här några helt onödiga ord om WinBUGS/OpenBUGS. Programmet härrör från David Spiegelhalter som var medlem i den statistiska gruppen runt Medical Research Council (med statistiska storheter som Douglas Altman, Julia Bland, Patrick Royston, Angela Wade, m.m.). WinBUGS har dock gjort allt genom åren för att vara ”alternativt”. Chief Software BUG är nu Andrew Thomas. Ett tag höll han till på Helsingfors universitet. På sin blogg la han då ut en video där han viker ett pappersflygplan, går upp til taket på universitetet och man kan följa pappersflygplanet ned till marken. Videon avslutas med ”and the best of all – I get paid to do this!”. Till min besvikelse har nu hemsidan för WinBUGS blivit lika tråkig som andra statistiksidor. Jag saknar t.ex ”Sampling is extremely dangerous” i fetstil!

Så till beräkningarna, vi antar att båda grupperna är normalfördelade med genomsnitten  $m_1$ ,  $m_2$  och standardavvikelserna  $s_1$ ,  $s_2$ . För att kunna göra beräkningarna måste vi ange de konjugata fördelningarna till genomsnittet och standardavvikelsen för normalfördelade variabler. Detta kan man slå upp på Wikipedia: För genomsnittet är detta enkelt, den konjugata fördelningen är normalfördelningen (!). För standardavvikelsen är det värre. Vi har därför ett litet trick: vi använder oss inte av standardavvikelsen, men av precisionen, som är definierad som  $1/\text{variansen}$ . Precisionen (vid normalfördelning) har en relativt enkel konjugat fördelning, nämligen gammafördelningen. I WinBUGS skissar man nu sin modell. Detta gör man grafiskt, genom att rita bubblor och fyrkanter (en bubbla kallas dock för ”node” i WinBUGS)! En modell för vårt problem kan se ut så här:



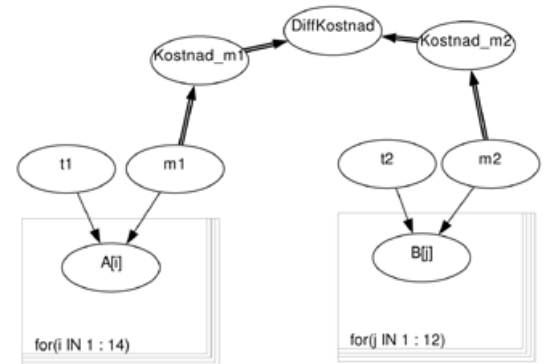
Figur 1

Om vi önskar att se på skillnaderna mellan genomsnitten, så kan vi lägga till nya noder:



Figur 2

Av och till är vi inte intresserade av själva resultaten. För vår medicinstudie ovan vet vi att inköpskostnaderna för medikament A är NOK 5300 och B är NOK 3600. Kostnaderna för biverkningar är  $NOK 2100 + 53 \cdot x + 3,4 \cdot x^2$  där  $x$  är vår mätning. Är det signifikant skillnad i kostnad mellan medikament A och B? Med klassisk statistik finns det självklart ingen test. I BUGS lägger vi bara till nya noder!



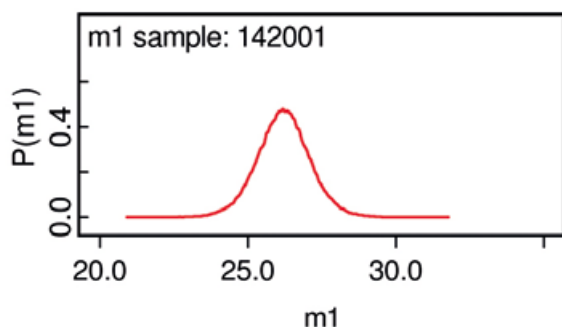
Figur 3

(Fortsätter side 42)

(Fortsat fra side 41)

Vi har nu gjort modell(er). För att kunna starta WinBUGS behöver vi ytterligare två saker, startvärden och våra data förstås. WinBUGS är ett simuleringsprogram, och man behöver därför ange förnuftiga startvärden för den första simuleringen. Jag använder gärna estimat från klassisk statistik som startvärden. Med fel startvärden kan man hamna någonstans i yttre rymden, och man bör ha till vana att testa sina simuleringar med minst två set av startvärden.

Vi startar nu vår simulering/sampling. För A-gruppen hamnar toppen för genomsnittet på 26,2 och toppen för standardavvikelsen på 3,09 – nästan identiskt med den klassiska statistiken. WinBUGS visar gärna grafiskt, här är kurvan för genomsnittet. Osäkerheten i genomsnittet får man som percentiler i kurvan:



Figur 4

Vi får liknande kurvor med toppar för alla variabler. Vi får en topp för kostnadsskillnaden mellan A- och B-gruppen på NOK 673 per individ, och konfidensintervallet är NOK -288 till NOK 1589. Eftersom konfidensintervallet omfattar 0 är inte skillnaden i kostnad signifikant.

### Små urval

Så till det sista av användningsområdena för probabilistiska metoder – när vi har små urval. Vi har tidigare formulerat att:

”Vad man vet efter testen” = ”Vad testen visade” \*

”Vad man visste innan testen” / konstant

Klassiska metoder är som bekant bara baserade på ”Vad testen visade” och ingenting annat. När vi har små urval blir detta ofta absurt. Ett år refuserade tidskriften ”Sjcli” 50% av alla manuskript. Det varierade dock stort mellan olika länder. Låt oss säga att det

kommer in ett manuskript från ett nytt land. Hur stor är sannolikheten för att manuskriptet blir refuserat? Klassiska metoder är här inte entydiga, men jag tror att de flesta läsare hade gissat på 50%. Och ja, det första manuskriptet blev refuserat, så vad är nu sannolikheten för att också nästa manuskript från detta land blir refuserat? I klassisk statistik har vi ett manuskript, detta är refuserat och punkttestimatet är därför 100% för att också nästa manuskriptet refuseras! En probabilistisk metod väger i stället samman både det vi vet om alla manuskript (prior) och att ett tidigare manuskript har blivit refuserat (evidence).

Självklart kan vi skriva ett skript i WinBUGS, men problemet ovan har en relativt enkel exakt probabilistisk lösning. Genom att ta sig genom en snårskog av komplicerade integraler (av typen beta-integraler) kommer man fram till den så kallade ”Laplace regel”. Sannolikheten för manuskriptet accepteras är allmänt:  $(A+1)/(A+B+2)$ , och efter en tidigare refusion ( $A=0$  och  $B=1$ ) är sannolikheten för accept  $1/3$ . För ett land med två tidigare refusioner och tre accepterade manuskript ( $A=3$  och  $B=2$ ) är sannolikheten för accept för nästa manuskript  $4/7$ .

*Vidare läsning (båda böckerna kan lastas ned gratis från nätet):*

*David JC McKay: Information Theory, Inference and Learning Algorithms.*

*Charles M Grinstead and J Laurie Snell: Introduction to Probability.*



Foto: Henrik Alfthan



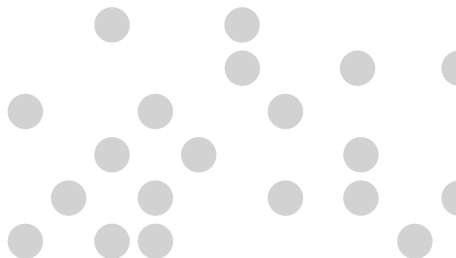
## OCD Remote Monitoring Center

Our team is dedicated to your uptime.

Our Remote Monitoring Center has a support team of highly skilled service professionals who continuously track the condition of instruments, monitor performance and diagnose issues remotely. We are there when you need us. We are committed to keep your lab up and running because you are committed to your patients.

For more information on our Remote Monitoring Centres  
go to: [www.orthoclinical.com](http://www.orthoclinical.com)

Ortho Clinical Diagnostics  
a *Johnson & Johnson* company



# Utbildning till biomedicinsk analytiker i Sverige

Bodil Persson

Fakulteten för Hälsa och samhälle.

Enheten för Biomedicinsk Laboratorievetenskap, Malmö högskola.

bodil.persson@mah.se



Den akademiska utbildningen i Sverige är i enlighet med Bologna-processen och trädde i kraft 2007 och delas upp i tre nivåer: grundnivå, avancerad nivå och forskarnivå.

Skillnaden mot vårt tidigare system i Sverige, som före 2007 endast hade två nivåer - grundutbildning och forskarutbildning - är att den treåriga biomedicinska analytikerutbildningen är på grundnivå 180 högskolepoäng (hp) och magisterutbildning (one year master) 60 hp och masterutbildning 120 hp (two year master) som är på avancerad nivå. För vidare studier på avancerad nivå krävs 180 hp.

För tillträde till forskarutbildning krävs förutom grundexamen även minst magisterexamen. Forskarutbildningen är fortfarande fyraårig men diskussioner förs om den skall vara treårig och bygga på en tvåårig masterutbildning.

## Biomedicinsk analytikerutbildning

Biomedicinsk analytikerutbildningen är en treårig akademisk yrkesutbildning som omfattar 180 hp. Utbildningen leder till yrkesexamen och kandidatexamen. Biomedicinsk analytiker är ett legitimationsyrke med skyddad yrkestitel i Sverige. Efter avslutad yrkesexamen utfärdar Socialstyrelsen efter ansökan legitimation.

Utbildningen finns på 11 högskolor och universitet i landet och ges vid Göteborgs universitet, Högskolan i Jönköping, Högskolan Kristianstad, Karlstads universitet, Karolinska Institutet, Linköpings universitet, Linnéuniversitetet, Malmö högskola, Umeå universitet, Uppsala universitet och Örebro universitet.

## Utbildningens innehåll

Mål för utbildningen anges i Högskoleförordningen 1993:100 (examensordningen bilaga 2) i dess lydelse

070701. De nya målen för utbildningen enligt Bologna-processen är mer omfattande än tidigare och bygger på lärande mål (*learning outcomes*). Lärandemålen är kunskap och förståelse, färdighet och förmåga, samt värderingsförmåga och förhållningssätt. Ett examensarbete skall också ingå i utbildningen. Det skall klart framgå vad studenten skall lära sig i utbildningen och kunna tillämpa då den klarat av utbildningen.

Varje utbildningsort tolkar målen och organiserar utbildningen därefter, gemensamt är utbildningens huvudområde biomedicinsk laboratorievetenskap med fokus på metodiker (BML). I utbildningen ingår också naturvetenskapliga, biomedicinska, beteende- och samhällsvetenskapliga ämnen. Kvalitetssäkring, dokumentation och förmåga att problematisera vetenskapliga frågeställningar samt kunskaper om relevanta författningar. Verksamhetsförlagd utbildning är en viktig del i utbildningen och bör ha sin huvudsakliga placering inom kliniska laboratorier.

## Huvudområde Biomedicinsk laboratorievetenskap

Utbildningens organiseras så att biomedicinsk laboratorievetenskap omfattar minst 90 hp och ett examensarbete på kandidatnivå om 15 hp ingår. Övriga ämnen (bi-stödämnena) omfattar 90 hp.

BML fokuseras på laboratoriemetodiker och innehåller teoretisk och laborativ utbildning i metoder. Laboratoriemetodiken vilar på vetenskap och beprövad erfarenhet. Exempel på laboratoriemetodiker är biokemisk, molekylärbiologisk, cellbiologisk, mikrobiologisk, immunologisk, transfusionsmedicinsk, morfologisk, klinisk kemisk, fysiologisk, ultraljud och djurexperimentell metodik för att nämna några av de metodiker som utbildningen i BML byggs upp och fördjupas i. Omfattningen av den verksamhetsförlagda utbildningen varierar vid de olika utbildningsorterna och är vanligtvis mellan 20 – 30 hp. Omfattningen av

de olika metodikerna är lokalt betingade och kan därför inte anges i timmar eller poäng. En tumregel är att 1,5 hp motsvarar en veckas studier.

### Bi- och stöddämnena

Naturvetenskapliga, biomedicinska, tekniska, betende- och samhällsvetenskapliga ämnen samt vetenskaplig metodik ingår i olika kombinationer vid de olika utbildningarna. Hur utbildningarna fördelar bi-stöddämnena är också en lokal organisationsfråga.

### Forskarutbildning

I samband med att utbildningen blev en högskoleutbildning 1977 har möjligheter för fortsatta studier till doktorsexamen erbjudits. Cirka 300 biomedicinska analytiker har avlagt doktorsexamen, merparten vid medicinsk fakultet och har blivit doktor i medicinsk vetenskap/medicine doktor. Några har avlagt doktors-examen vid teknisk fakultet och är teknologie doktor, och ett fåtal har tagit examen vid samhällsvetenskaplig fakultet och är filosofie doktor.

När utbildningen blev högskoleutbildning uttalades krav om att ett huvudämne skulle finnas. I början betecknades ämnet laboratorieteknik, därefter laboratoriemetodik och från 1989 biomedicinsk laboratorievetenskap med domänen laboratoriemetodik.

BML blev etablerat som ett forskarutbildningsämne 2000 i samband med att professorer i ämnet utsågs (vid KI benämns ämnet biomedicinsk analys och vid Malmö högskola biomedicinsk laboratorievetenskap). Doktorander finns i ämnet och de första doktorerna i biomedicinsk laboratorievetenskap examinerades 2004.

### Inriktningar

Utbildningen förlängdes 1993 till tre år och en generell utbildning. Tidigare fanns fem inriktningar mot biokemi och molekylärbiologi, morfologisk cellbiologi, klinisk kemi, klinisk fysiologi och mikrobiologi. En del utbildningsorter fortsatte att dels ge en generell biomedicinsk analytikerutbildning, dels ge en direktutbildning till klinisk fysiologi. Detta har ifrågasatts av Högskoleverket (HSV) utvärderare. Vid den senaste utvärderingen 2006 blev tre utbildningar underkända av HSV eftersom dessa inte bedömdes ge en generell kompetens. I början av 2000 började inriktning laboratoriemedicin och klinisk fysiologi användas vid flera lärosäten. Enligt HSV fanns det inte stöd för detta i högskoleförordningen. Företrädare för klinisk fysiologi samt flera andra intressenter menade att det var viktigt att klinisk fysiologi med dess specifika metoder fick större utrymme i utbildningarna.

I oktober 2010 har beslut kommit från HSV (Reg. nr 641-654-10) om att det inte möter något hinder att använda begreppet inriktningar. Om utbildningen organiseras med två inriktningar såsom laboratoriemedicin och klinisk fysiologi ska en gemensam del ingå i utbildningen under de första terminerna. De utbildningar som inte har klinisk fysiologi måste tydligt ange detta för de studenter som söker till utbildningen. För närvarande ges klinisk fysiologi vid Göteborgs, Umeås och Örebro universitet samt vid Karolinska institutet. Malmö högskola har i nuläget inte inriktningar men klinisk fysiologi kan väljas sista året. Sista ordet är säkert inte framfört i denna fråga och den närmaste framtiden kommer att utvisa vilken utveckling det blir för de olika utbildningsanordnarna.



Fakulteten för Hälsa och samhälle, Malmö högskola.

# B-Leukocyter som akut infektionsmarkör

Sven Björnsson och Per Simonsson

Klinisk kemi, Labmedicin Skåne

sven.bjornsson@skane.se

*Att analysera antalet vita blodkroppar i blodet är en väl etablerad strategi för att få ett begrepp om kroppens inflammatoriska aktivitet, t. ex. vid en misstänkt infektion. Flera studier har under senare åren gjorts för att utvärdera leukocyternas diagnostiska prestanda i akuta situationer, speciellt hos barn. Slutsatsen är att akut infektionsdiagnostik baserad på räkning av leukocyter inte är tillförlitlig. Det är inte heller belagt att val av terapi kan styras bättre utifrån B-Leukocyter.*

## Stor biologisk variation

Analys av cirkulerande leukocyter är behäftad med flera brister som gör den till en svårbedömd markör för att vägleda i diagnostik och terapi. Fysiologiskt och patobiologiskt finns det en väsentlig variation inom och mellan individer i antalet cirkulerande leukocyter. Barn har normalt dubbelt så höga nivåer som vuxna.

En stor del av kroppens granulocyter sitter bundna till kärlendotelet i en s.k. marginalpool som kan frisättas till cirkulationen vid stimuli som t ex infektion. Mobiliseringen kan också stimuleras av biokemisk stress och av fysisk ansträngning som är oberoende av infektiöst agens. Steriodbehandling kan å andra sidan hämma frisättningen ur benmärgen. Nybildning av leukocyter sker till skillnad från mobiliseringen långsamt och tar flera dagar till veckor.

## Bakterier eller virus?

Det finns en föreställning om att bakteriell infektion har högre totalantal leukocyter än virusinfektion. Analysen skulle i så fall kunna fungera som en markör för antibiotikakrävande infektioner. Även om medelvärde för en population med bakteriell infektion ofta är högre (1) så är spridningen så stor att det

prediktiva värdet blir så lågt att den kliniska nyttan minimeras (2). Flera studier har inte heller kunnat påvisa att bakteriell infektion har högre antal leukocyter än virus (3-6). En orsak är att olika bakterier och virus ger olika grad av leukocytos. Infektioner med pneumococcus och Escherichia coli ger vanligen leukocytos men detta ses i mindre än hälften av fallen med staphylococcus aureus. Däremot ger infektioner med adenovirus ofta leukocytos och även förhöjda CRP-nivåer (7). CRP har också bristande diskriminativ förmåga i dessa situationer men har visat sig vara en bättre markör för bakteriell infektion hos barn (8). Man har också försökt att kombinera leukocyter med CRP men problemet är då att man får motstridiga resultat i 74% av fallen (9).

Engelska Practice Guidelines föreslår feber över 39°C och B-Leukocyter  $>15 \times 10^9/L$  som tecken på bakteriell infektion hos barn. Det positiva prediktiva värdet blir dock mycket lågt och har beräknats till 13% vid en sensitivitet på 75% (10). Även i Rosen's Emergency Medicine (11) och Point-of-Care-Testing (Price, St Johns, Hicks) (12) avråds från analysen vid dessa akuta indikationer.

Sammanfattningsvis så har B-Leukocyter, ensamt eller i kombination med CRP, begränsad roll för differentialdiagnostik mellan bakteriella och virala infektioner. Om båda markörer är ökade så är sannolikheten för en bakteriell infektion förvisso ökad, men låga värden utesluter inte bakteriell etiologi (13).

## Att styra terapi med B-Leukocyter

Leukocyträkning har utvärderats i en studie över styrning av insättandet av antibiotika i den ofta besvärliga diskussionen med patient och föräldrar (14). Av 1956 barn med övre luftvägsinfektion eller hög feber hade 1219 (62%) uppenbara tecken på bakteriell infektion. Bland de övriga barnen var 351 (48%) möjliga kandi-

dater för antibiotikaterapi. B-Leukocyter analyserades därför inför vidare ställningstagande. Av dessa 351 barn hade 96 % B-Leukocyter inom referensintervallet medan endast 14 (4%) hade  $>15 \times 10^9/L$ . Antibiotika ordinerades för 13 av dessa barn. Med denna regim blev återbesök inom 2 veckor sparsamma (13 % av 737 patienter), och ingen patient med allvarlig sjukdom missades. En randomiserad kontrollgrupp saknas dock och det är därför omöjligt att veta om det kliniska resultatet varit annorlunda om leukocytkoncentrationen inte analyserats.

### **B-Leukocyter vid andra indikationer än infektion**

Endast 15 % av akuta leukemier har perifer leukocytos vid debuten och utredning medan 50-60% har normala eller låga nivåer leukocyter, varför enstaka B-Leukocyter inte har någon plats i leukemidiagnostiken. Granulopenier är allvarliga tillstånd som kräver analys med hög precision i det nedre mätområdet. Därtill skall differentialräkning utföras. Vid misstanke på blodsjukdomar behövs därför fullständig hematologisk analys med blasträkning och också blodstatus med erytrocytparametrar inför ställningstagande till vidare utredning.

#### **Referenser**

1. Dos Anjos BL, Grotto HZ. Evaluation of C-reactive protein and serum amyloid A in the detection of inflammatory and infectious diseases in children. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:493-9.
2. Krüger S, Ewig S, Papassotiropoulos J, Kunde J, Marre R, von Baum H, Suttor N, Welte T; CAPNETZ Study Group. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res.* 2009 Jul 12;10:65.
3. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax.* 2002;57:438-41.

4. Lagerström F, Engfeldt P, Holmberg H. C-reactive protein in diagnosis of community-acquired pneumonia in adult patients in primary care. *Scand J Infect Dis.* 2006;38:964-9.
5. Lee JY, Hwang SJ, Shim JW, Jung HL, Park MS, Woo HY, Shim JY. Clinical significance of serum procalcitonin in patients with community-acquired lobar pneumonia. *Korean J Lab Med.* 2010;30:406-13.
6. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J.* 1997;10:1125-9.
7. Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr.* 2006;149:721-4.
8. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi S, Amir J. C-reactive protein as a marker of serious bacterial infections in hospitalized febrile infants. *Acta Paediatr.* 2009;98:1776-80.
9. Peltola V, Toikka P, Irjala K, Mertsola J, Ruuskanen O. Discrepancy between total white blood cell counts and serum C-reactive protein levels in febrile children. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:560-5.
10. Brendon S. Evidence based medicine and practice guidelines for management of fever without source in young children. *Brendon S. Emergency Medicine* 1998;10:129-140.
11. Rosen's Emergency Medicine. Marx J, Hockberger R, Walls R. 7<sup>th</sup> Edition, 2010, Elsevier Health.
12. Point-of-Care-Testing, Eds: Price C, St Johans, Hicks B. 2<sup>nd</sup> Edition, 2004, AACCC Press.
13. Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int.* 2009;51:91-6.
14. Casey JR, Marsocci SM, Murphy ML, Francis AB, Pichichero ME. White blood cell count can aid judicious antibiotic prescribing in acute upper respiratory infections in children. *Clin Pediatr.* 2003;42:113-9.

## SKUP evaluation: HemoCue® WBC for B–Leukocytes

Arne Mårtensson

EQUALIS AB, Uppsala

arne.martensson@equalis.se



The HemoCue® WBC system (HemoCue WBC) measures the “number concentration” of leukocytes in blood (B–Leukocytes) and is intended for use in primary health care. HemoCue WBC is manufactured by HemoCue AB, Sweden, and supplied in the Scandinavian countries by the HemoCue subsidiary companies. The HemoCue WBC system consists of the HemoCue WBC Analyzer and the HemoCue WBC Microcuvettes. The measurements can be done on whole blood from a capillary finger prick or a venous sample. The sample volume, about 10 µL, is achieved by filling the microcuvette. After the placement of the filled microcuvette in the instrument, the procedure

is automatic. HemoCue WBC counts the number of stained leukocytes in the microcuvette by image analysis. The result is displayed on the screen at the end of the test. The measuring range is 0,3 to 30,0 x 10<sup>9</sup>/L. Measurement duration is 3 minutes.

This evaluation was carried out in a hospital laboratory with venous samples, and at two primary care centres with venous and capillary samples. The comparison method was the measurement of venous samples with an Advia 2120 cell counter at the Department of Clinical Chemistry, Södra Älvsborgs Sjukhus (SÄS), Borås, Sweden. The method is accredited by Swedac.



Figure 1. Picture of HemoCue WBC Analyzer

### Quality goals

The quality goal for imprecision was  $\leq 5.5\%$ , and the bias should not exceed  $\pm 6.0\%$ . The quality goal for total error was that 95% of the HemoCue WBC results should not deviate more than  $\pm 18\%$  from the comparison method results. The theoretical limits of  $\pm 15\%$  had then been widened with  $\pm 3\%$  considering the analytical quality of the comparison method. Fraction of technical errors should be  $< 2\%$ .

### Results

Venous samples in the hospital laboratory The estimated CV obtained with all venous samples was 3.1%. The between-days imprecision for patient sample results and for control blood results was 4.4%. The HemoCue WBC results with venous samples fulfilled the quality goal for precision.

HemoCue WBC showed different bias depending on the level of B–Leukocytes. The results were divided into three concentration level groups. The results in the low and high level groups showed almost no bias. The results in the medium level group (3.8 to 7.7 x 10<sup>9</sup>/L) showed a negative bias of  $-6.6\%$ . The HemoCue



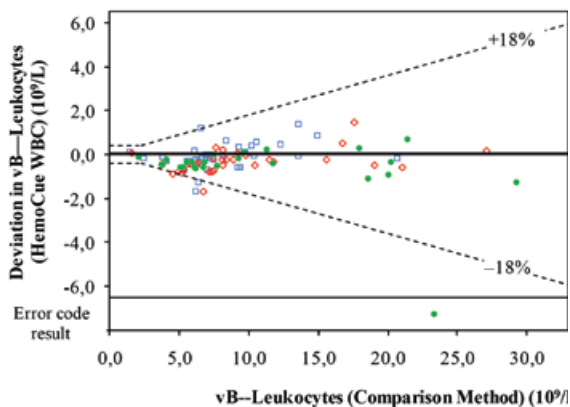


Figure 2. Difference plot, venous samples in the hospital laboratory

WBC results from venous samples almost fulfilled the quality goal for bias.

Twenty samples containing atypical leukocytes according to the Advia cell counter were selected to check the ability of HemoCue WBC to measure such samples correctly. Almost all venous samples showed good agreement between the HemoCue WBC and the Advia results.

95% of the results were inside the limits of  $\pm 18\%$ , and the quality goal for total error was fulfilled.

Venous samples at the primary care centres The imprecision was similar to the imprecision in the hospital laboratory, and the quality goal for precision was fulfilled.

The bias of HemoCue WBC was estimated for the results divided into two concentration level groups. The bias for the low level group at the two primary care centres was  $-16.0\%$  and  $-12.1\%$  respectively, and for the high level group  $-6.1\%$  and  $-5.4\%$  respectively. The quality goal for bias was only fulfilled for the high level group. The samples in the primary care evaluation were stored before measured with the comparison method. This may have influenced the bias.

Capillary samples at the primary care centres The agreement was not good when comparing capillary HemoCue WBC results with results from the venous comparison method. The imprecision for capillary samples was  $13.4\%$  and  $14.1\%$  respectively at the two

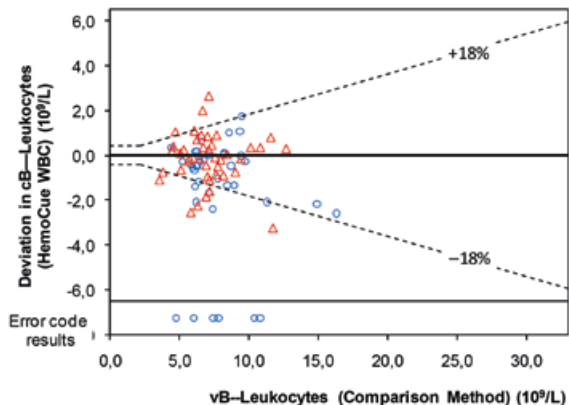


Figure 3. Difference plot, capillary samples in primary care

primary care centres. The quality goal for bias was fulfilled although the uncertainties in the estimates are large. The storing time before the measurements with the comparison method may have influenced the bias as described for venous samples.

Seventy-seven percent of the capillary results were inside the limits for total error. The HemoCue WBC results did not fulfil the SKUP quality goal.

User-friendliness HemoCue WBC was regarded as user-friendly and easy to handle. Short shelf life for the internal quality control materials when unopened is a drawback. The mean error code frequency for all measurements in the evaluation was  $1.6\%$ .

### Conclusion

For venous samples the analytical quality of HemoCue WBC was good and fulfilled the quality goals. However, for capillary samples the quality goals were not fulfilled. HemoCue WBC was easy to handle.

The complete report, SKUP/2010/73, with comments and additional information from HemoCue AB, is available at [www.skup.nu](http://www.skup.nu)

## Bog anmeldelse:

# Laboratorieundersøgelser

### Klinik og biokemi. 5. udgave

Hilsted L, Hippe E, Kamper A-L

Forlag: København: FADL's forlag, 2010.

Sider: 185. Pris: 234 kr. ISBN:978-87-7749-561-8



Søren A Ladefoged  
Klinisk Biokemisk Afd.  
Århus Universitetshospital,  
s.ladefoged@dadlnet.dk

e-GFR, ALAT, Ercs(B)-Hæmoglobin og APTT - mødet med klinisk biokemiske analyser kan være vanskelig for studerende, nyuddannede læger, sygeplejersker og bioanalytikere. "Laboratorieundersøgelser", der er udkommet i femte udgave, er med til at afhjælpe dette. Bogen er gennemgribende revideret og har fået den nye undertitel "Klinik og biokemi" som en understregning af, at der er lagt øget vægt på en klinisk tilgang til emnet.

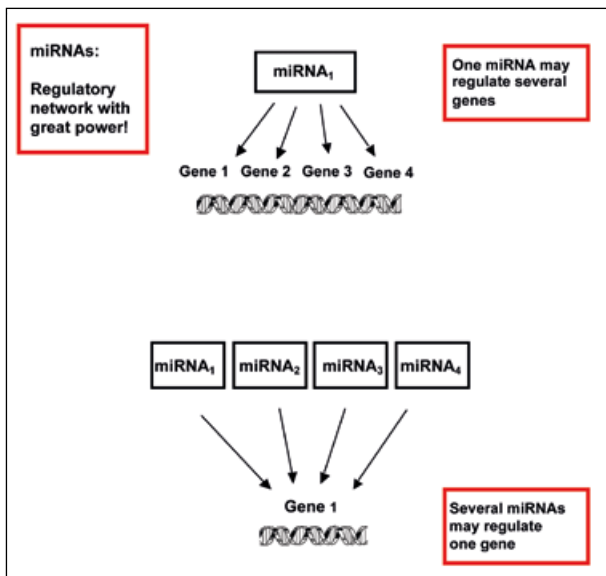
Bogen består af fem hovedafsnit: Først en kort

introduktion til basale termer som referenceintervaller, diagnostisk sensitivitet og specificitet. Herefter følger et centralt afsnit med forslag til klinisk biokemiske udredningsstrategier for hyppigt forekommende sygdomme/differentialdiagnoser opdelt efter sygdomsgrupper.

Efter et kort afsnit om systematikken i opbygningen af analysenavne og analysesvar følger bogens hovedafsnit med en alfabetisk opdelt gennemgang af de hyppigst anvendte analyser, der kan udføres på blod, urin, spinalvæske og fæces. Hver analyse beskrives i fire delafsnit: Først en kort omtale af biokemien, herefter referenceintervaller fulgt af årsager til afvigende værdier og til sidst indikationer for analysen. Som et lille vedhæng følger et afsnit om blodbanksanalyser og blodtransfusion. Det omfattende stikordsregister er en stor hjælp for læseren.

Bogen er et anbefalelsesværdigt opslagsværk til kittellommen hos studerende og nyuddannede. Bogens eneste problem er, at der ligger rigtig meget i kittellommerne i forvejen, bl.a. en smartphone. Spørgsmålet er derfor, om denne bog ikke ville have opnået en betydelig større udbredelse, hvis den var tilgængelig i elektronisk form.

Tidigare publicerad i Ugeskr Læger 2010;172(49):3422 (med tillstånd från tidskrift och författare).



## Erratum

**Figure 2.** miRNAs: Key regulators of gene expression with great flexibility. Interaction of miRNA and complementary binding sites on target messenger RNA (mRNA) initiates post-transcriptional gene regulation and inhibition of the protein synthesis of the target mRNA. Functional miRNA activity does not require perfect sequence homology between miRNA and target mRNA, and opens for a great binding flexibility and a broad regulatory capacity.



- Troponin I
- CKMB
- Myoglobin
- CRP
- D-dimer
- BhCG
- NT-proBNP
- Troponin T\*
- hsCRP\*
- PT-INR\*
- APTT\*

\* in development

# Result in just 18 minutes

## The new AQT90 FLEX immunoassay POCT analyzer

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

### Simpler, faster, better



**Denmark**  
Radiometer Danmark  
Åkandevvej 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



## Den (ut)vandrande vetenskapsmannen: Tre månader på Psyk i Falun

Johan Bjerner

Januari 1996 börjar jag som AT-läkare (turnuslege) på Psykiatrisk avdelning, Falu lasarett. Vi är mitt inne i finanskrisen. Dalarnas läns landsting har nyss lagt ned 13 avdelningar vid sjukhuset. Man kan ta en tur genom de öde avdelningarna och samla möbler till sitt kontor om man vill. Jag får ihop en hyfsad samling med Bruno Mathson-stolar och -fåtöljer. Snart kommer bulldozrarna och grävskeporna och river och schaktar bort. Parkeringsplatser med motorvärmare. Bråten hamnar i ett gruvhål eller två, Falun har många sådana.

Sjukhusadministrationen har flyttat säger de på sjukhuset. Administrationen har hyrt sig ett stort hus nere i staden. Vi ser inte administrationen, vi är nöjda, administratörerna är nöjda. Ingen säger välkommen eller hej då på Falu lasarett. Man får ett brev hem.

Aage är överläkare på avdelningen och mentor. Aage är dansk, bullrar och skrattar, patienterna förstår honom inte så bra och jag tolkar. Aage jobbar jämt, pengarna går till hans stora intresse, barockljusstakar. Han lär ha en fantastisk samling. Aage har också varit på Grönland och jobbat, på julafton sätter han på sig sina eskimåstövlar och spelar dragspel för patienterna.

Falun är tyst, Falun är alltid tyst. På lördagar klockan tre stänger staden, personalen plastar in sina bagels i gallerian. Bara pubarna är

öppna efter tre. Falun har två pubar; Shopen och Banken. Shopen har låga priser, dit kan alla gå. Banken har höga priser, för att de som går till Shopen inte skall gå till Banken. Patienterna går på Shopen, läkarna går på Banken, ölen smakar likadant överallt. På måndagarna är patienterna nyförälskade, de har träffat någon ny på Shopen.

Personalen lär mig psykiatri. Jag har läst Freud, men Freuds läror kan inte användas i Falun. Freud skrev om frustrerade kärnfamiljer. I Falun finns inga kärnfamiljer, i Falun finns inga pappor. Psykiatriska diagnoser ärvs direkt från mormor till mor och till dotter utan att passera kärnfamiljen. Männerna har spriten, ölen. Spriten kan man köpa på Systemet, ölen på bensenmacken, tjugofyra halvlitersburkar för 96 kronor, räcker en dag. Tycker man att Systemet är dyrt kan man köpa sprit på dunk, det kommer en lastbil



Axel Fridell, *Krogen II* (torrnål 1932-33), Dalarnas Museum, Falun. Tack till Susanne Nyhlén, Dalarnas museum.

söderifrån varje vecka. Väggar i Avdelning 65 luktar sprit, dunksprit, Dalarnas egen grappa.

Personalen lär mig mer psykiatri. Sprit påverkar färgseendet säger de. När kostnären har druckit använder han mycket blått, intensivt blått, kornblått. Jag känner igen blåfärgen, jag har sett den - Bengt Lindström, Jakob Weidemann, Edvard Munch...

Någon har rymt, vi ringer polisen. Polisen kommer en kvart senare, och har med sig någon tillbaka. Polisen hittar i staden, de åker först till Shopen och så vidare till ett par lägenheter, och de hittar alltid rymlingen.

Falun är tyst, min granne kallar alltid Falun för Twin Peaks. Falun är kallt och vindstilla och röken stiger alltid rakt upp precis som i Twin Peaks på TV. Av och till mördas någon i Twin Peaks, av och till mördas någon i Falun. Plötsligt slår en av patienterna sönder en garderob och jagar oss med garderobstången. Vi lägger honom i bälte. Det är tyst i Falun igen.

Personalen lär mig ännu mer psykiatri. Den patienten kan du aldrig lita på, säger vårdaren. Jag tog honom med på permission en vårdag med solsken, jag körde och han satt i baksätet. Så kände jag hans händer runt halsen. Jag har mördat förut och jag kan göra det igen, sade han.

Polisen kommer och hämtar någon på avdelningen,

någon som skall utvisas. Flygplanet skall gå till Bosnien, Kosovo eller Östasien. Ingen skriker, flyktingen är tyst, polisen är tyst.

Jag har snygga läderskor. Ljudet är viktigast, klackarna mot golvet när man går genom en tom korridor. Jag väntar på bussen, ensam. Jag lär mig vissa tvåstämmigt, kan det fortfarande, men inte lika bra.

Fredag och fikapaus. Några har blivit uppsagda och gråter. Det finns kaffe och knäckebröd (alltid Falu Rågrut). När man inte har något jobb längre kan man flytta, till släkten, till solen, till Norge. Lägenheten kan man sälja på radannons (pris kan diskuteras vid snabb affär). Någon nämner Mattias Flink. Alla tystnar, ingen vill tala om Mattias Flink, i alla fall inte just nu, såret har inte läkt än. Någon kände offren, någon jobbade på akuten den dagen. Någon kände också Mattias Flink och har en annan historia om det som hände. Jag vill höra en annan historia, men det blir inte i dag.

Jag går en ny runda genom spökavdelningarna på jakt efter tavlor till mitt kontor. Hittar kopparstick från kopparstaden: Hans Norsbo och Stig Åsberg. Letar förgäves efter de två "stora": Bertil Bull Hedlund och Axel Fridell. Mest efter Fridell, längtar efter en Fridellsning på väggen, svärtan, smutsen, stillheten. Fridell har nästan aldrig motiv från Falun, men det är alltid Falun i motiven.

## Kristoffer Hellsings pris till Christer Alling



Christer Alling är 2010 års Kristoffer Hellsingpristagare.

Varje år väljer redaktionen den bästa artikeln som publicerats föregående år i KBN. Såväl innehåll som litterära kvaliteter granskas. Det skall helt enkelt vara bra läsning om vår specialitet, med fakta men också med en djupare nyans.

Priset är instiftat för att hylla minnet av KBN:s grundare Kristoffer Helsing, en sann och entusiastisk nordist som kunde konsten att fånga klinisk kemi i ord.

Priset för 2010 går till professor Christer Alling, Lund, för artikeln "Fosfatidyletanol – molekyl på villovägar som hittade rätt". Den publicerades i KBN nr 1 2010. Hela detta nummer, liksom andra editioner, finns att läsa på vår hemsida. Här är länken: <http://www.kkno.org/hefter2010/kkn2010-1.pdf>.

Artikeln tål att läsas om. Den beskriver en forskares initiala eufori när något nytt upptäckts, men också de är av hårt arbete och intermittent frustration som ofta krävs för att en vetenskaplig nyhet skall bli en klinisk analys. Christer Alling belyser färden med konkreta nedslag i händelseförloppet och drar sig inte för att ge sina personliga reflektioner.

Årets pristavla är en liten marinmålning av Anders Olsson från 1924.

# IDS Nordic

Bone, Growth and Cartilage Diagnostics

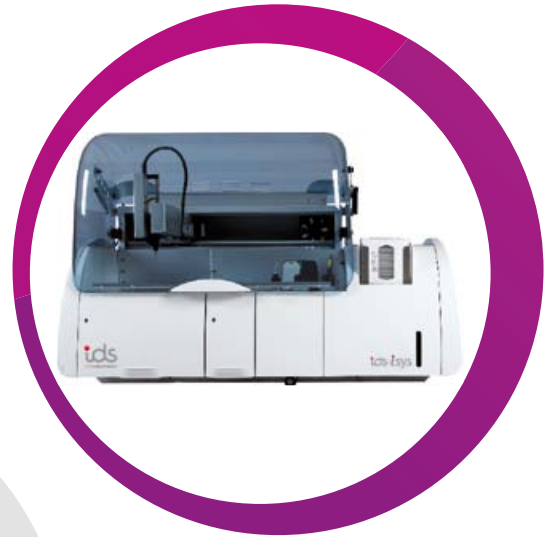


## IDS-iSYS - Our Fully Automated Speciality Analyzer

### IDS-iSYS Growth -

According to the Keswick guidelines\*

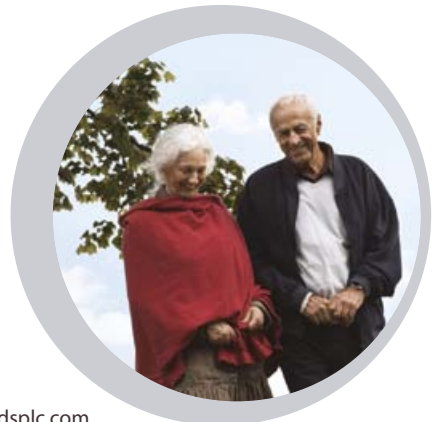
- hGH
- IGF-I
- IGFBP-3



Meet us  
13.-15. Sept. 2011:

**Höstmöte Klinisk Kemi 2011**  
Västerås, Sweden

**NML kongres og  
DEKS Brugermøde**  
Copenhagen, Denmark



Immunodiagnostic Systems Nordic a/s (IDS Nordic)  
Marielundvej 30, 2. sal, 2730 Herlev, Denmark  
Tel: + 45 44 84 0091 Email: info.nordic@idsplc.com Homepage: www.idsplc.com

**IDS-iSYS – Our fully Automated Speciality Analyzer**

\*David R. Clemmons in Clinical Chemistry 57:4 (2011)

## Redaktionskomitén for Klinisk Biokemi i Norden:

Hovedredaktør: Per Simonsson · Tryk: Clausen Offset

### Danmark

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

### Finland

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

### Norge

Overlege Kristin Moberg Aakre  
Laboratorium for klinisk biokjemi  
Haukeland Universitetssykehus  
N-5020 Bergen  
Telefon: +47 5597 3188  
Telefax: +47 5597 5976  
E-mail:  
kristin.moberg.aakre@helse-bergen.no

### Sverige

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

### Island

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

### Sverige

Docent Per Simonsson  
Klinisk kemi  
Labmedicin Skåne  
SE-205 02 Malmö  
Telefon: +46 768 890504  
E-mail: per.simonsson@med.lu.se

### NFKK

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

## 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/vancouver.htm>). Meddelelser og korte innlegg skrives fortløpende, mens lengre artikler med fordel bør inndeles i avsnitt med en kort overskrift. Tabeller skrives på eget ark sammen med en tekst som gjør tabellen selvforklarende.

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

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

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

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



## Klinisk Biokemi i Nordens redaktion 2011

Linda Hilsted, Kristin Aakre, Per Simonsson,  
Palle Wang, Henrik Alfthan, Ingunn  
Þorsteinsdóttir, Anders Larsson.

Se også KBN's hjemmeside: [www.kkno.org](http://www.kkno.org)

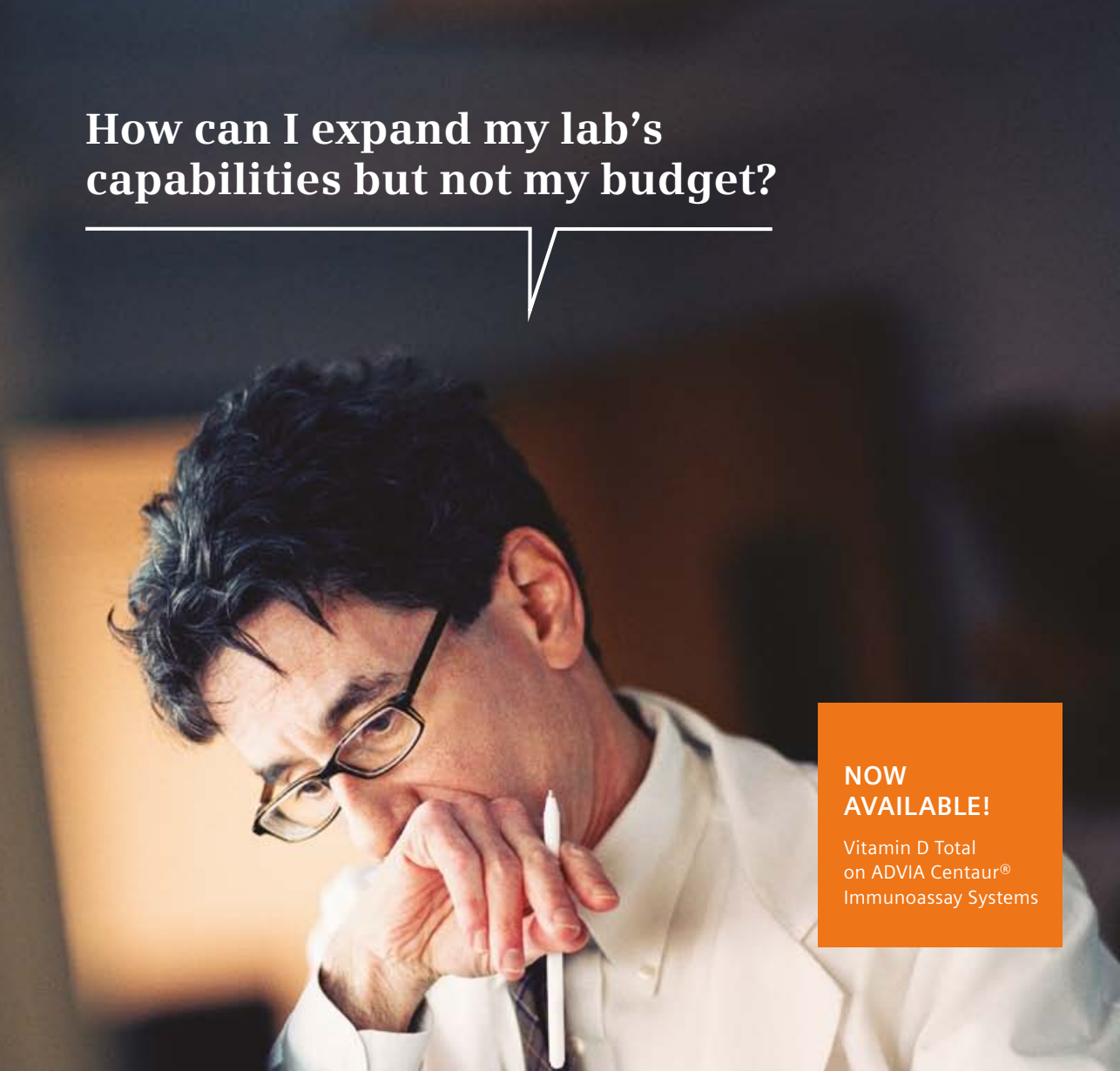
## Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

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 vitenskapelige ansvar for *Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI)*, har ansvar for utgivelse av *Klinisk Biokemi i Norden*, og står bak arrangering av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styre består av Nete Hornung (Randers), Henrik Jørgensen (Bispebjerg), Tuula Metso (Helsingfors), Harri Laitinen (Helsingfors), Jón Jóhannes Jónsson (Reykjavík), Ingunn Þorsteinsdóttir (Reykjavík), Lars Eikvar (Oslo), Helge Rootwelt (Oslo), Per Simonsson (Malmö), Per Bjellerup (Västerås).

Ordförande: Ingunn Þorsteinsdóttir. Sekreterare: Vakant.

# How can I expand my lab's capabilities but not my budget?



**NOW  
AVAILABLE!**

Vitamin D Total  
on ADVIA Centaur®  
Immunoassay Systems

**Siemens offers flexible systems and a versatile assay portfolio to increase capacity without straining your resources.**

With our diverse range of immunoassay, clinical chemistry, and integrated platforms, you can enhance your operational efficiency while seamlessly meeting ongoing demands. And, together with our comprehensive disease-state menu, Siemens enables you to focus on what matters most—improving service to clinicians and care to patients. Find out more at [www.siemens.com/diagnostics](http://www.siemens.com/diagnostics)

**Answers for life.**

**SIEMENS**