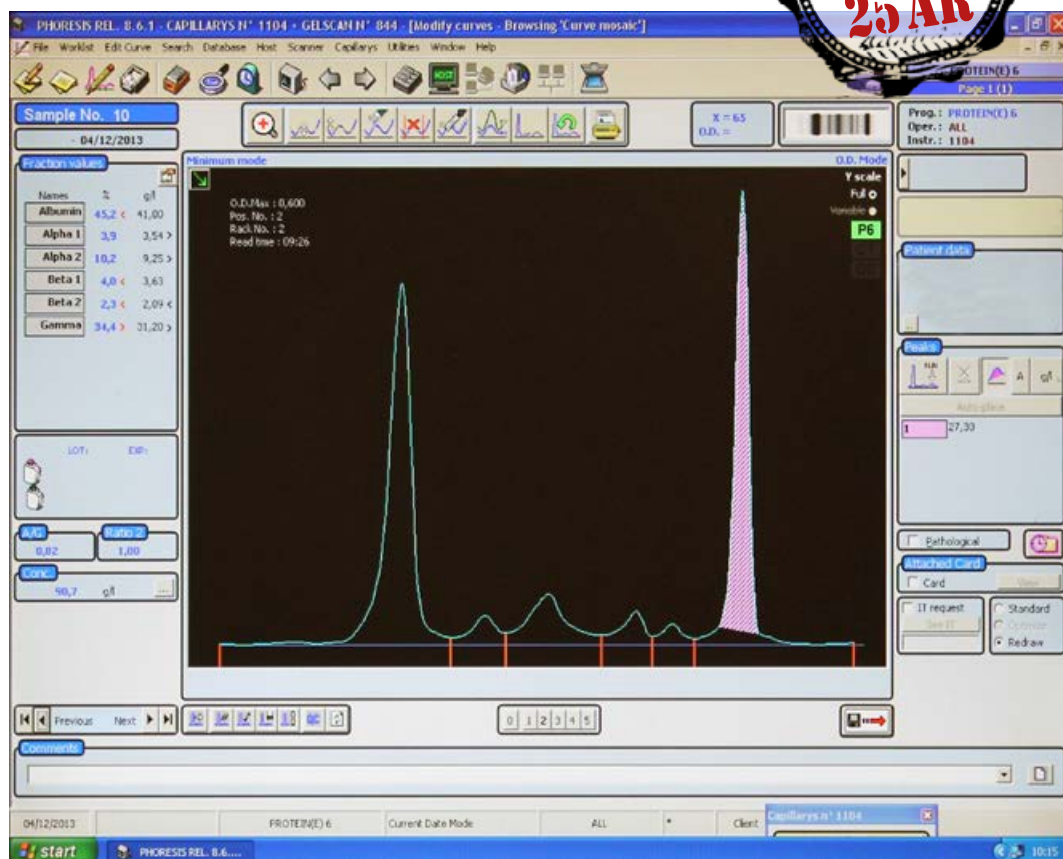
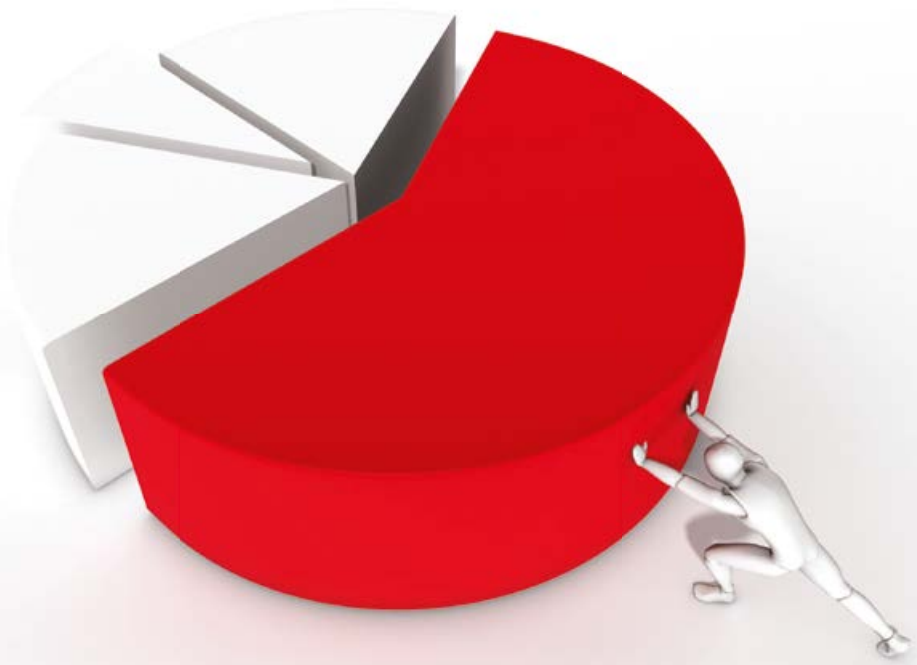


Klinisk Biokemi i Norden



The power of productivity



Benefit from the highest output core laboratory systems with the smallest footprint on the market

The new AU5800 Series Clinical Chemistry Analyser

With the highest throughput chemistry systems available, we can give your laboratory the power to manage variable and increasing workloads without the need for large-scale reorganisation. As the world's proven No.1 automation supplier, our configurations ensure you meet your turnaround targets whilst minimising workforce pressure.



AU5800 Series

www.beckmancoulter.com



INDHOLD

En rejse med akkreditering	4
<i>Linda Hillsted</i>	
Notis från SFKK	4
<i>Mattias Aldrimer</i>	
Ordförandespalt.	6
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Carl-Bertil Laurells resestipendium	7
Nordic Congress 2014	8
<i>Ola Hammarsten</i>	
M-Komponent diagnostik i Danmark – set fra klinikerens synsvinkel	10
<i>Peter Gimsing</i>	
Erfarenheter från myelomutskick i samarbete mellan Equalis och Nordiska myelomgruppen . . .	14
<i>Anders Larsson och Gunnar Nordin</i>	
Klinisk Kemi är politik också	18
<i>Mattias Aldrimer</i>	
NORDFOND 2014	20
25 år med KBN	21
<i>Palle Wang och Tor-Arne Hagve</i>	
KBNs resestipendium	29
Gallsyror	30
<i>Gösta Eggertsen</i>	
”På sommaren bör man låta barnen brunstekas i solen.”	35
<i>Per Simonsson</i>	
Njurfunktionsmätningar inom intensivvården.	36
<i>Johan Mårtensson och Max Bell</i>	
Disruptive applications of non-disruptive technology	40
<i>Per Simonsson</i>	
Referensvärden för faste-insulin hos 75 åriga män och kvinnor	42
<i>Anders Larsson, Mats Stridsberg och Lars Lind</i>	
Krympande sten – växande värld	44
<i>Per Simonsson</i>	
Litteraturhänvisningar	46

Omslagsbild: Billede af et elektroferogram (skærm-billede fra Capillarys®), hvor det skraverede område viser en M-komponent beliggende i Gamma-zonen.

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

En rejse med akkreditering ...

Linda Hilsted



I det offentlige rum er det blevet moderne at tale om alt, hvad man har været igennem (fra TV-talentkonkurrencer til uddannelser, store og små udviklingsprojekter) som "en rejse". "Det har været en rejse" siger den, der udtaler sig, gerne med lidt fugtige øjne, så vi

andre forstår, at her er der tale om en STOR ting, der har forandret den pågældende. Når jeg skriver en rejse med akkreditering, mener jeg således ikke et akkrediteringsbesøg i provinsen som DANAK-assessor, men jeg følger blot tidens trend og udtrykker mig som alle de andre. Og udtrykket kom til mig, da jeg sad og læste i den nye (5.) udgave af ISO15189. Den akkrediteringsstandard rigtig mange klinisk biokemiske afdelinger skal følge og akkrediteres efter de næste år.

Danmark begyndte på akkrediteringsprocessen nogle år efter de andre skandinaviske lande, og vi kæmpede alle for og med at gøre ISO17025 relevant i indhold og sprog for vores laboratoriehverdag. Stedvis var sproget decideret "sort", uforståeligt og indholdet nærmest uoversætteligt til et meningsfyldt klinisk biokemisk brug. Men processen skred langsomt fremad, og der kom noget brugbart ud af det. Så kom ISO15189 til de medicinske laboratorier, og hvis man kunne lægge irritationen fra sig over at nu skulle akkrediteres efter en ny standard, efter man endelig havde fået indarbejdet den kryptiske 17025 i tankegang og diverse dokumenter, så var sprog og indhold jo mere vedkommende. Man forstod (i hvert fald de fleste steder...) umiddelbart, hvad der stod i teksten og indholdet passede meget bedre til vores verden. Vi er nu nået til 5. udgave, der har en hel del flere sider end 4. udgave. Flere krav? Nej – meget af omfangsforøgelsen skyldes, at annex B om Laboratorieinformationssystemer er blevet en del af standardens tekst, og at standarden er blevet mere overskuelig ved hjælp af underpunkter med meningsfyldte overskrifter. Ind i mellem er sproget stadig lidt pudsigt, og nogen gange skyldes det en uhensigtsmæssig oversættelse fra engelsk (det forlyder, at i en

af de første danske udgaver stod ordet "ligdele" – der kunne spores tilbage til "body parts"...), andre gange er det den engelske formulering, der er mærkelig. Og man skal også lige komme sig over, at vores fag er betegnet et "servicefag" i indledningen (det stod der også i 4. udgave). Men i det store og hele er 5. udgave blevet endnu mere vedkommende og relevant.

Om end jeg ikke har fugtige øjne, mens jeg skriver dette, så passer det med "rejsen" godt. For det er et mindset, der er blevet indarbejdet hos os, der i laboratorierne følger ISO15189. Hvis jeg skal fremhæve ét område, hvor standarden har flyttet og udviklet os, så er det det fokus, der er på klinikkens behov. Selvom jeg er stærk modstander af at kalde en klinisk biokemisk afdeling for en serviceafdeling, så er min berettigelse som læge i afdelingen netop klinikken og forståelsen af klinikkens og patienternes behov. Via standarden fastholdes dette perspektiv, og vi fastholdes i, hvorfor vi er der. En floskel som "patienten i centrum" kan være fin at have stående i et værdigrundlag, men det er gerningerne, der skal vise realiteterne. Og noget så tørt som en ISO-standard har været en god rejsefører.

Notis från SFKK

Mattias Aldrimer, ordförande

Svensk förening för Klinisk Kemi vill gärna diskutera och kommunicera elektroniskt med sina medlemmar. SFKK håller sakta men säkert på att få ett komplett adressregister, men vi saknar fortfarande åtminstone 100 aktuella e-postadresser. Så om du är SFKK-medlem och inte vet när du uppdaterade dina adressuppgifter senast, gå till www.klinisk kemi.org och ge oss en chans att skriva e-post till dig.

Increase efficiency

Inflammatory bowel disease (IBD) or irritable bowel syndrome (IBS)? Differentiate between IBD/IBS quickly and clearly with EliA Calprotectin – the first fully automated calprotectin stool test. High sensitivity, high specificity, and excellent predictive values deliver reliable results and provide early diagnostic guidance. Increase efficiency in autoimmune diagnostics:

EliA™ Calprotectin

COMPLETELY AUTOMATED

EliA™
Excellence in Autoimmunity

www.thermoscientific.com/phadia

Denmark

Tel: +45 70 23 33 06
info-dk.idd@thermofisher.com

Finland

Tel: +358 9 3291 0110
info-fi.idd@thermofisher.com

Norway

Tel: +47 216 732 80
no.idd@thermofisher.com

Sweden

Tel: +46 18 16 60 60
info-se.idd@thermofisher.com

Ordförandespalt

Ingunn Þorsteinsdóttir



De nordiska kongresserna i klinisk kemi som äger rum vartannat år är bland de viktigaste händelserna i det nordiska samarbetet inom klinisk kemi. De fem nordiska länderna turas som bekant om att organisera kongresserna. Nu har turen kommit till Sverige, och den

nästa Nordiska kongressen i klinisk kemi äger således rum i Göteborg 16-19 september 2014. Närmare information om kongressen finns i detta nummer av tidskriften. På kongressens hemsida (<http://www.nfkk2014.se>) finns nu information om det vetenskapliga programmet som är mycket spännande. Anteckna gärna redan nu kongressen i Göteborg i din kalender. Sista datum för att skicka in abstrakt för kongressen är den 28 februari 2014.



Foto: Henrik Alfthan.

I detta nummer publicerar två före detta huvudredaktörer för Klinisk Biokemi i Norden (KBN), Palle Wang och Tor-Arne Hagve, en mycket läsvärdig artikel om deras 25 år av arbete med KBN. Tidskriften grundades 1989 på initiativ av Kristoffer Helsing, och har sedan dess utkommit med fyra nummer varje år. KBN har i alla dessa år varit en viktig förenande kraft och kommunikationskanal inom klinisk kemi i Norden. Palle, Tor-Arne och de många som har varit engagerade i tidskriften under alla dessa år är verkligen värdiga vår uppskattning och tack.

Nordfond instiftades 1995 av NFKKs styrelse med medel från Nordkem. Alla studier och projekt viktiga för utvecklingen och användningen av klinisk kemi kan stöttas med medel från fonden. De projekt som stöds måste ha utgångspunkt inom klinisk kemi i de nordiska länderna och vara av gemensamt nordiskt intresse. Det är också viktigt att de personer som ansöker kommer från flera än ett nordiskt land. En av målsättningarna när Nordfond startade var att engagera flera miljöer i de olika nordiska länderna. Kort sammanfattning av projekt som får stöd från Nordfond bör publiceras i KBN. Möjligheter att ansöka om stöd från Nordfond annonseras i detta nummer av KBN. Sista ansökningsdag är den 1 juni 2014.

Carl-Bertil Laurells stipendium annonseras också i detta nummer av tidningen. Stipendiefonden instiftades 1984 efter den nordiska kongressen i Malmö för att hedra Carl-Bertil Laurell. Fondens avsikt är att stödja yngre forskare som arbetar vid nordiska laboratorier och ge dem möjlighet att besöka andra laboratorier för att där lära sig nya metoder. Ekonomiskt stöd kan sökas för resa och uppehälle. Sista ansökningsdag för Carl-Bertil Laurell stipendium är 1 april 2014.

KBN utlyser tre resestipendium på 5000 danska kronor för deltagande i nordiska kongressen. De som söker skall presentera sina resultat på mötet, t ex som en poster. Ansökan skall vara huvudredaktören till handa senast 1 maj 2014. Skicka mail med en A4-sidas motivering till varför du vill delta och vad du vill presentera på mötet till: per.simonsson@med.lu.se

Dags att söka resebidrag från Carl-Bertil Laurells fond 2014

En speciell fond skapades 1984 efter den nordiska kongressen i Malmö för att hedra Carl-Bertil Laurell. Fondens avsikt är att stödja yngre forskare som arbetar vid nordiska laboratorier och ge dem möjlighet att besöka andra lab för att där lära sig nya metoder. Bidrag ges också för deltagande i utländska kurser.

Sökande skall vara under 40 år.

Ekonomiskt stöd kan sökas för resa och uppehälle. Medel ges däremot inte till kongresser.

Resestipendier delas ut i samband med varje nordisk kongress och nästa tillfälle är därför vid kongressen i Göteborg 2014.

Ansökningen skall innehålla en kort beskrivning av sökandes forskningsprojekt och vad som är målet med studieresan. Högst fem särtryck skall bifogas ansökan.

Sista ansökningsdag är 1 augusti 2014.

Ansökningen skall skickas till ordföranden i organisationskommittén för den nordiska kongressen:

Ola Hammarsten
Avdelningen för Klinisk Kemi
Göteborgs Universitet
Bruna stråket 16
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
41345 Göteborg
Sverige



Professor Carl Bertil Laurell med en kromatografiapparat, tidigt 80-tal. Källa: lasarettsfotograf Björn Henrikssons samling, Sydsvenska medicinhistoriska sällskapet.



The XXXIVth Nordic Clinical Chemistry Congress

Göteborg, Sweden, September 16-19, 2014

Ola Hammarsten, Chairman of the Scientific Committee



One of the highlights of our Nordic cooperation is the Nordic Clinical Chemistry Congress. The Swedish Society for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine is honored to host this congress in 2014. The congress will take place on September 16-19, 2014, in Göteborg, Sweden.

borg, Sweden.

The Scientific Committee is now finalizing the program with the overall theme "*Future opportunities in clinical chemistry*," that can be viewed in detail as it develops on the official website, www.nfkk2014.se/.

The meeting will open with a healthy west coast-inspired lunch, a seminar discussing the medical implications of how we eat and the gut flora, followed by a generous Welcome Reception hosted by the City of Göteborg and the Region of Västra Götaland.

The themes for the second day are cardiology and technology. The first speaker of the day will be professor Bertil Lindahl from Uppsala who summarizes the latest in biomarkers for the diagnosis of myocardial infarction. This is followed by a seminar on novel biomarkers able to predict the likelihood of developing cardiac disease. In the afternoon we will learn about new diagnostic cardiac biomarkers including a novel application of copeptin/ADH and its use in the emergency ward.

The technology theme involves morning seminars on challenges in point-of-care testing and novel tech-

nologies with existing laboratory applications. The diagnostic industry has been specially invited to present their latest technology platforms. The scientific committee will select the most novel and innovative company contributions. Let's hope for an interesting and competitive event. In the afternoon, professor Fredrik Höök from Chalmers University of Technology will present his perspective of the technological forefront. The technology theme will close with a seminar on how Next Generation Sequencing will change our ability to diagnose and predict disease. This seminar will also cover the quality control and ethical implications of next generation sequencing when applied in the clinic. Should we always communicate disease-linked mutations to the patient? Is there a need for consensus on ethical principles?

The third day will have hematological and laboratory organization themes and opens with a plenary session by professor Ebba Nexö, Aarhus, who once and for all will teach us how to diagnose B12 deficiency. Seminars in the morning and in the afternoon will cover the diagnosis of disorders of iron metabolism and myeloproliferative disorders. Neurochemistry in Mölndal, one of the leading laboratories in the field, will host a seminar where international experts will discuss biomarkers in neurodegenerative diseases.

As more and more medical decisions will be based on biomarkers analyzed by increasingly advanced technology, the future clinical laboratory is expected to rely even more on collaborations between physi-

ans, biomedical scientists and clinical chemists. Two seminars will therefore illustrate good examples of ways to organize clinical laboratories and novel ways to interact along the chain of events, from analysis to medical decisions. Education that will be an integral part of this development will be discussed in a seminar on the last day.

As the grand finale of the third day, the members of the organizing committee have planned a spectacular gala dinner on the theme of “Glitter & Glamour” at one of the nicer restaurants located close to the congress hall. Be there or be square!

We have saved some of the highlights to the last day. Professor Ulf Gyllensten, Director of the National Genomics Infrastructure, Uppsala, and an international expert in the field of molecular genomics, will give us his view of how new DNA-based technology will change the medical profession. Professor Per Venge, Uppsala, will host a seminar on inflammation and the interesting prospect of tissue-specific inflammation markers. If you think that you understand the basis of cancer development, think again. Professor Ingemar Ernberg, Stockholm, will in layman’s terms explain how mathematical strange attractors now offer an explanation of how cancers can be so stable and untreatable. We will also learn about novel biomarkers that allow for the diagnosis and treatment control of our most common cancers.

As usual, the program will include seminars related to the Astrup and Eldjarn Prizes. Posters will be on display close to the seminar rooms in the congress hall throughout the meeting. The best posters will be highlighted in abstract presentations and guided poster walks. To further inspire the submission of posters, the Scientific Committee will award generous poster prizes in categories published on the abstract submission page (www.nfkk2014.se/abstracts/).

The meeting will also feature company-sponsored lunch seminars and breakfast seminars. A newsletter,



covering the meeting highlights and interviews with participants and speakers, will be published daily in your smartphone.

Göteborg, Sweden’s second largest city, is located on the west coast, and in the early fall, the weather is usually excellent. The short distance to the sea results in healthy, top quality fresh fish and seafood and the possibility to experience both river ferries to view the city from the water and the nearby archipelago just off the coast. For more information on Göteborg, the official visitor’s guide provides good guidance

www.goteborg.com.

Information on the congress will continuously be posted on the website www.nfkk2014.se as it develops. Here, you also can see photos of the scientific committee, deadlines for abstract submissions and registration as well as a backward-running clock, showing the time left to the meeting. In addition I will post updated newsletters on how the arrangements proceed.

Important dates

- November 2013 - Submission of Abstracts opens
- January 2014 – Registration and hotel reservation to the congress opens
- February 2014 – Deadline for abstract submission
- June 2014 – Deadline for reduced congress fee

It is our mission to make you see the future of laboratory medicine.

We hope to see you all in Göteborg!



M-Komponent diagnostik i Danmark – set fra klinikerens synsvinkel

Peter Gimsing

Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet, København

pgims@dadlnet.dk



M-komponent bestemmelse og anvendelsen i daglig klinik har været genstand for tilbagevendende debat. Selvom analysen har været anvendt som diagnostisk værktøj og tumormarkør i de seneste 50 år, har analysen ikke sjældent givet anledning til undren på grund af uoverensstemmelse mellem resultater og de kliniske observationer.

Imidlertid er bestemmelse af M-komponent i blod og urin helt central i diagnosticering, behandling og opfølgning af patienter med myelomatose, macroglobulinæmia Waldenström, AL amyloidose og MGUS (Monoklonal Gammopati af Ukendt Signifikans). Senere er der kommet yderligere tilbud om supplerende parametre i form af bestemmelse af frie lette kæder (FLC) og nu også HeavyLite® analysen. Selvom adgangen til bestemmelse af FLC i blod er et nyttigt supplement, kan analysen indtil videre ikke erstatte M-komponent bestemmelse hverken kvalitativt eller kvantitativt. Desuden er erfaringen fra den daglige klinik, at analysen er behæftet med en relativ stor variation, og at det kan være et særligt stort problem for enkelte patienter.

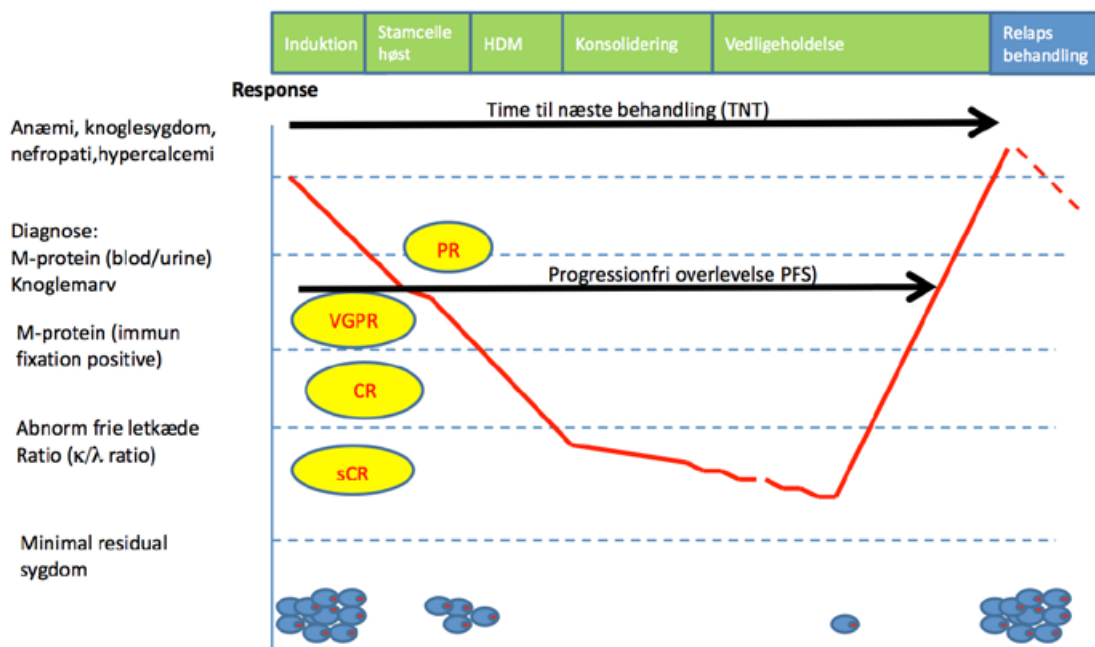
M-komponent påvisning og typning indgår i de diagnostiske kriterier for alle 4 patientgrupper, og kvantitering er nødvendig for at skelne mellem eksempelvis MGUS og Smouldring myelomatose, hvor en grænse på 30 g/l blandt er afgørende for diagnosen i henhold til internationale diagnostiske kriterier(1). Derimod indgår M-komponentens størrelse ikke mere i prognostisering af myelomatose i henhold til den seneste stadiestilling, International staging system (ISS)(2), i modsætning til den tidligere stadiestilling efter Durie og Salmon(3).

Kvantitering af M-komponent i blod og urin er helt afgørende for at vurdere behandlingseffekt ifølge

internationale responskriterier og kriterier for progression(4) (Tabel 1). Ændringer i S-M-komponent på 25 % (mindst 5 g/l) og U-M-komponent på 25 % (mindst 200 mg/døgn) skal kunne bestemmes med rimelig akkuratitet. Hvis M-komponent ikke længere kan erkendes, skal man kunne gennemføre immunfixation for at afgøre, om patienten kunne have opnået komplet respons (CR), som endeligt bekræftes ved efterfølgende knoglemarvsundersøgelse. CR anses for at være et vigtigt mål for behandling og er forbundet med lang sygdomsfri- og total overlevelse. Ved genkomst af M-komponent efter CR, eller i efterforløbet af højdosis kemoterapi, er det vigtigt at vide, om der er tale om den samme M-komponent som på diagnostidspunktet eller, om der kan være tale om en ny M-komponent, som udtryk for udvikling af MGUS, eller den kan være led i en oligoklonal regeneration. Tilsvarende indgår kvantitering af M-komponent i dokumentationen af partielt respons (PR) og 'very good partial response' (VGPR) med reduktion med mindst hhv. 50 % og 90 % af M-komponenten før behandling (Tabel 1). Således er vi i den kliniske dagligdag afhængig af adgang til løbende kvantitering og eventuel typning af M-komponenter med rimelige svartider, dvs. indenfor få uger.

I figur 1 er illustreret et typisk eksempel på sygdomsforløbet for en yngre myelomatosepatient, som gennemgår højdosis kemoterapi med stamcellestøtte eventuelt efterfulgt af konsoliderende behandling og vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression og fornyet behandling. En sådan patient, som opnår sCR, kan forvente 3 år progressionsfri overlevelse og en total overlevelse på mere end 7 år, hvilket er signifikant bedre end blot CR (5).

De lidt sene svartider, som er en konsekvens af at M-komponent-analysen er mere manuelt arbejdskrævende og ofte skal fortolkes, kan til en vis grad afhjælpes ved hurtige analysesvar på IgG,



Figur 1. Skematiseret klinisk forløb ved behandling af yngre nydiagnosticeret myelomatosepatient med induktionsbehandling efterfulgt af høst af autologe stamceller, som indgives efter højdosis kemoterapi. I visse tilfælde anvendes konsoliderende behandling og/eller vedligeholdelsesbehandling frem til eventuel fornyet sygdomsaktivitet (progressiv sygdom) og fornyet behandlingsforsøg. Respons graderes i henhold til internationale retningslinier i 'partial response' (PR) (fx $\geq 50\%$ reduktion af P-M protein), 'very good partial response' (VGPR) (fx $\geq 90\%$ reduktion af P-M protein), 'complete response' (CR) (ingen P-M protein ved immunfixation) og 'stringent complete response' (sCR) (CR + normalt kappa/lambda ratio).

IgA og IgM og adgang til frie kappa- og lambda-kæder i blod. Imidlertid har disse 'hjælpe'-analyser begrænsninger:

Patienterne med myelomatose har ofte varierende grad af hypogammaglobuinæmi af polyklonale immunglobuliner (immunparese), som i varierende grad normaliseres afhængig af behandling og respons. Derfor kan ændringer i eksempelvis IgG hos patienter med IgG myelomatose fejltolkes pga. hurtig stigning af polyklonal IgG, mens M-komponenten aftager.

Ændringer i frie lette kæder kan være et tidligt tegn på sygdomsprogression længe før patienten opfylder de internationale kriterier for progression og benyttes derfor især til at justere kontrolinterval-lerne. Samtidig er analysen noget upålidelig, og man registrerer ikke sjældent uforklarlige spring i analyseresultaterne, uden der tilsyneladende er relation til

klínikken, eller svingende nefropati kan påvirke FLC koncentrationerne, uden at patientens myelomatose nødvendigvis er ændret.

For patienter som har forløb mellem flere forskellige hospitaler, fx patienter, som diagnosticeres og primært behandles lokalt, men som i kortere eller længere forløb - ved højdosisbehandling eller som led i eksperimentel behandling - behandles på en centerafdeling, er det af største betydning, at de klinisk biokemiske afdelinger kan reducere den interlaboratorielle analysevariation om muligt gennem guidelines og løbende kvalitetskontrol, eller alternativt organiserer mere centraliseret analysering fx ved videreforsendelse af prøvemateriale.

For patienter, som indgår i behandlingsprotokoller og især internationale multicenterundersøgelser, er kravene til analysernes kvalitet og ikke mindst svartider endnu større:

Ved mistanke om komplet respons skal der planlægges knoglemarvsundersøgelse hurtigt.

Ved mistanke om sygdomsprogression skal analyseresultatet oftest bekræftes, inden patient udgår af forsøget og kan skifte behandling.

Desuden kræves ofte en løbende responsevaluering dvs. kræver M-komponent bestemmelse i døgnurin efter hver behandlingsserie, hvorimod man i daglig klinik kan klare sig med FLC indtil maximalt respons.

Som klinikere, der behandler myelomatosepatienter, har vi i Danmark været utrolig glade for det forbilledlige samarbejde mellem Dansk Myelomatose Studiegroupe og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, som har

ført til fælles guidelines og deres implementering (5). Samtidig vil vi gerne understrege, at en løbende dialog mellem kliniker og kliniske biokemikere er nødvendig for at identificere patienter, som trods guidelines ikke synes at kunne monitoreres optimalt med de gældende analysemetoder.

Som aktivt mangeårigt medlem af den Nordiske Myelomatose Studiegroupe, som gennem mere end 25 år har gennemført talrige klinisk kontrollerede undersøgelser, vil jeg gerne opfordre til, at alle de nordiske lande kan nå frem til fælles guidelines, så vi kan opnå responsevalueringer af samme kvalitet i alle de nordiske lande.

Klinisk situation	P-M protein Type (immunfixation)	P-M protein Kvantitering
<u>DIAGNOSE</u>		
MGUS	+	+
Myelomatose		
• Klassisk	+ (og symptomer)	+
• Letkæde	(+)	(+)
• Non-sekretorisk	(+)	(+)
• Smouldering myelomatose	+	+ (>=30 g/l)
AL Amyloidose	+	+
Macroglobulinæmia Waldenström	+	+
<u>MONITORERING</u>		
MGUS		+
Myelomatose	*	+
• Klassisk		+
• Letkæde		
• Non-sekretorisk		+
• Smouldering myelomatose		(+)
AL Amyloidose		+
Macroglobulinæmia Waldenström		
<u>RESPONSEVALUERING</u>		
• Partiel respons (PR)		+(>=50% reduction)
• Very good partial respons (VGPR)		+(>=90% reduktion)
• Komplet respons (CR)	+(IF negative)	+(0 g/l)
• Stringent komplet respons (sCR)	+(IF negative)	+(0 g/l)
• Progressiv sygdom		+(>=25% stigning og >= 5 g/l)

Tabel 1. Anvendelse af M-komponent analyse og analyse af fri lette kæder i diagnosticering, monitorering og respons evaluering af M-komponent sygdomme.

Referencer

1. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749-57.
2. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al.: International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412-20.
3. Durie BGM, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1075;36:842-54.
4. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006;20:1467-73.
5. Kapoor P, Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Dingli D, et al.: Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. J Clin Oncol, 2013 Nov 18. [Epub ahead of print]

U-M protein type	P-M protein Kvantitering	FLC§
+	+	+
+	+	+
+ (og symptomer)	+	+
(+)	(+)	+
+	+	+
+	+	+
+	+	+
*	+	+
	+	+
	+	+
	+	+
	+	+
	+	+
	(+)	(+)
+ (IF negative)	+(>=90% reduction eller < 200 mg/24 timer)	(+)#
+ (IF negative)	+(<100 mg/24 timer)	
	+ (0 g/l)	+ (normal k/l ratio)
	+ (0 g/l)	
	+(>=25% stigning og >= 200 mg/d)	

* Ved genkomst M-komponent eller lille rest M-komponent bør typning dokumentere, at der er tale om den oprindelige M-komponent

§ FLC kan anvendes til monitorering af patienter i stedet for U-M-komponent, som dog er nødvendig for respons evaluering

Ved non-sekretorisk myelomatose med abnorm kappa-lambda ratio defineres PR som >= 50% reduktion af differencen mellem involveret og ikke involveret letkæde

Erfarenheter från specifika myelomutskick som gjorts som ett samarbete mellan Equalis proteingrupp och Nordiska myelomgruppen

Anders Larsson¹, Gunnar Nordin²

¹Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala Universitet. Medlem av Equalis proteingrupp.

²Equalis, Uppsala



Behandlingen av myelompatienter diskuteras ofta på nordisk eller europeisk nivå och utvärderingar av olika behandlingar görs på poolat patientmaterial från olika länder. I regel ingår laboratorieanalyser både i inklusionskriterier och i utvärdering av behandlingseffekter. Några av analyserna som man anser vara särskilt betydelsefulla för vården av myelompatienter är givetvis M-komponentens storlek och koncentrationen normala immunglobuliner. Man använder sig även av albumin och beta-2-mikroglo-

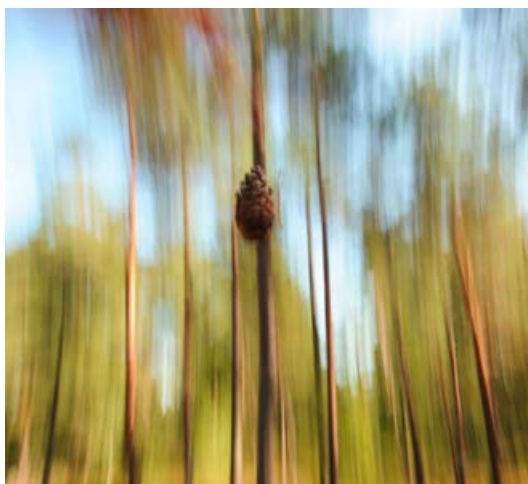


Foto: Sebastian Alfthan.

bulin som prognostiska markörer. Andra markörer som är viktiga som behandlingsindikationer är kalcium, hemoglobin, kreatinin (alternativt cystatin C) och allmäntillstånd.

Skillnader i analysresultat mellan olika sjukhus eller länder tolkas lätt som att patienter är sjukare eller friskare. Ett exempel på detta var i början på 90-talet då patienter i Malmö verkade sjukare än i övriga delar av Sverige eftersom de i genomsnitt hade högre utsöndring av Bence Jones-proteiner. Från laboratoriehåll var vi mer tveksamma till denna tolkning då vi visste att Malmö använde sig av en annan kalibrering än övriga Sverige vilket innebar att utsöndringen av Bence Jones-protein föreföll att vara dubbelt så hög som på andra svenska laboratorier. Det finns fortfarande klara skillnader i hur vi kvantifierar M-komponenter inom Sverige och troligen är skillnaderna ännu större mellan nordiska länder. I regel anser vi att noggrannheten i bestämning av kalcium, hemoglobin och kreatinin och albumin är god. När vi kommer till "M-komponentens storlek" och "bakgrundsgamma" så blir det genast svårare, eftersom det saknas gemensamma kalibratorer. Genom de nationella kvalitetssäkringsorganisationerna har vi en relativt bra kännedom om jämförbarheten av resultaten inom landet, men vi har liten kunskap om skillnaderna mellan länderna. Vi vet alltså inte om en M-komponent är lika stor i Sverige som i Danmark. Tillsammans med Nordiska Myelomgruppen gjorde Equalis tre provutskick under 2009-2011 till de Nordiska laboratorier som var intresserade av att delta. 17-19 laboratorier deltog i de olika utskicksomgångarna.

P-albumin och beta-2-mikroglobulin är prognostiska markörer vid myelom och de ingick därför i utskicket. Som förväntat uppvisade albumin en god överensstämmelse mellan laboratorierna med CV

IDS iSYS Menu

Calciotropic Hormones

25-Hydroxy Vitamin D
1,25-Dihydroxy Vitamin D
Intact PTH
Bioactive PTH (1-34)

Bone Turnover

Intact PINP
N-MID[®] Osteocalcin
Ostase^{®+} BAP
CTX-I (CrossLaps[®])
TRAcP 5b* (BoneTRAP[®])

Growth Disorders

hGH
IGF-I
IGFBP-3

Hypertension

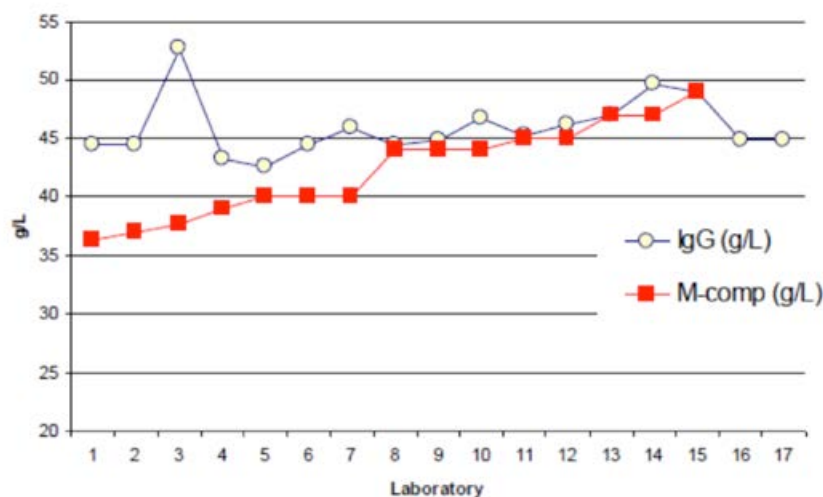
Aldosterone
Renin



Immunodiagnostic Systems Nordic a/s (IDS Nordic)
International House, Center Boulevard 5, 2300 København S, Denmark
Tel: + 45 44 84 0091 Email: info.nordic@idsplc.com Homepage: www.idsplc.com

* Under Development.
+ Ostase is a registered trademark
of Hybritech Incorporated,
a subsidiary of Beckman Coulter, Inc.

IDS-iSYS – Our fully Automated Speciality Analyzer



Figur 1. Kvantifiering av total IgG respektive M-komponent av de enskilda laboratorierna.

på 4-5 % under 2009-2010. Under 2011 steg CV för albumin till 8,5 %, sannolikt framförallt till följd av ett kalibreringsfel i Roches immunologiska albuminmetod (Tinaquant) vilket även observerades i andra kvalitetssäkringsprogram. I Sverige hade vi för drygt 10 år sedan noterat klara metodskillnader för beta-2-mikroglobulin vilket resulterade i att man försökte samla analysen till färre laboratorier. Vi hade befarat en hög CV för denna metod men CV för de 3 utskicken varierade mellan 6 och 10 % vilket vi uppfattar som bra för denna variabel. Det var bara en tredjedel av laboratorierna som rapporterade beta-2-mikroglobulinresultat vilket visar att analysen är koncentrerad till färre laboratorier än M-komponentdiagnostiken. Detta kan ha bidragit till att hålla nere CV.

De 3 utskicken bestod av prover innehållande M-komponenter av IgG-kappa (2009), IgM-kappa (2010) och IgM-kappa (2011). Hälften av laboratorierna använde sig av agaroselektrofores och den andra halvan använde kapillärelektrofores för analys av M-komponenten. I princip gjorde laboratorierna en korrekt klassificering av M-komponenterna i samtliga fall.

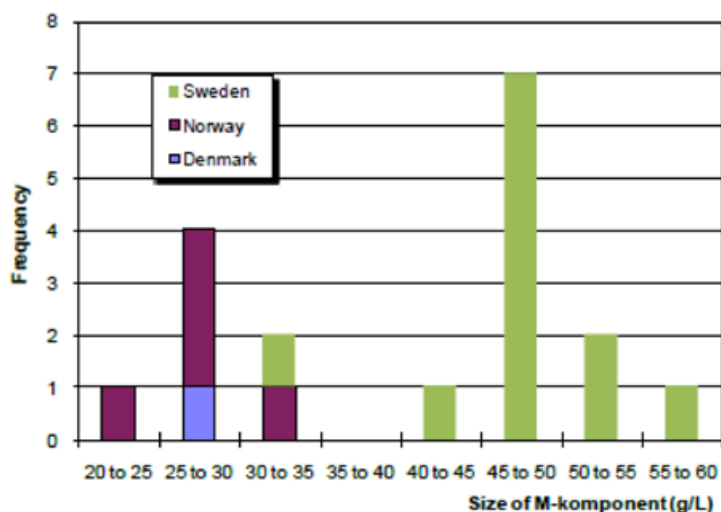
År 2009 var medelvärdet för den immunologiska kvantitativa analysen ca 45 g/L med ett CV på 4,7 % medan kvantifieringen av M-komponent uppvisade ett CV på 10,5 % (Figur 1). Vi har alltså en bättre samstämmighet vad gäller den immunologiska kvantifieringen än för bedömningen av storleken på M-komponenten baserat på agaroselektrofores eller kapillärelektrofores. 5 av laboratorierna mätte fria

lätta kedjor i plasma och CV för bestämningen av fria kappakedjor var 17 % (ca 100 mg/L). Kvantifiering av kappakedjor i urin hade CV på 22 %.

2010 var medelvärdet för den immunologiska kvantitativa analysen ca 48 g/L med ett CV på 10 % medan kvantifieringen av M-komponent uppvisade ett CV på 30 %. Det fanns en klar skillnad mellan våra olika länder och de svenska laboratorierna hade högre värden för M-komponentens storlek (Figur 2). Det förefaller som om svenska laboratorier i högre grad använder sig av de immunologiska koncentrationsbestämningarna medan danska och norska laboratorier mer verkar från totalproteinbestämning och bedömning av relativt storleksförhållanden med hjälp av agaroselektrofores/kapillärelektrofores.

Vi har dålig kunskap om vilken metod som är mest riktig, i synnerhet för en enskild patient. När man jämför kvantitativa värden med agaroselektroforetisk/kapillärelektroforetisk bedömning så brukar den visuella bedömningen vara 50-75 % av de kvantitativa värdena. Albumin har en hög färgbindande kapacitet och ger därför starkare färgade band än IgG. Använder man sig av proteinkvantifiering med Bradford-reagens så ger en standardkurva med albumin dubbelt så höga absorbansvärden som en standardkurva med IgG trots att mängden protein i mg är den samma.

Det förefaller som att IgG ger en svagare signal per mg protein även i kapillärelektroforeserna trots att dessa ej använder sig av färgbindning. CV för fria kappakedjor i plasma respektive kappakedjor i urin var i samma nivå som föregående år.



Figur 2. Kvantifiering av M-komponentens storlek. Laboratorerna är uppdelade efter landstillhörighet.

Utskicket 2011 visade liknande bild som föregående år. I detta utskick uppvisade den immunologiska kvantifieringen ett CV på 10 % medan kvantifieringen av M-komponent uppvisade ett CV på 20 %.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att vi är bra på att identifiera M-komponenten och ange vilken klass den tillhör. Vi har också en ganska god överensstämmelse mellan de deltagande laboratorerna när det gäller immunologisk kvantitering av immunoglobulinnivån, men vi har klart högre CV för uppskattning av M-komponentens storlek. Det finns sannolikt flera bidragande orsaker till detta. Några av laboratorerna anger att de ej drar bort bakgrundsgamma vilket borde leda till högre värden. En vik-

tigare orsak är troligen om man antingen använder sig av kvantitativa immunologisk bestämning eller bedömning av agaroselektrofores/kapillärelektrofores för beräkning av M-komponentens storlek.

Det kan vara värt att diskutera om det är bra riktighet eller god precision som är viktigast vid bestämning av M-komponentens storlek. Resultaten från våra utskick visar att immunologisk kvantitering har bättre precision än vad andra metoder har för att uppskatta storleken. Kanske skulle kvantitativa värden i kombination med gemensamma rutiner för uppskattning av bakgrundsgamma också leda till bättre riktighet av de immunologiska M-komponentkvantiteringarna? Men vilken metod som ger bäst riktighet återstår att avgöra.



Foto: Henrik Alfthan.

Klinisk Kemi är politik också

Mattias Aldrimer
Ordförande SFKK



Klinisk Kemi är ett svårdefinierat vetenskapsområde. Samtidigt som allt, hela livet, kan beskrivas som kemi, så är Klinisk Kemi mycket mer än kemi. Inom modern Klinisk Kemi behövs läkare, kemister, biomedicinska analytiker, ingenjörer, biologer, fysiker, biostatistiker, IT-specialister, kommunikatörer, pedagoger med flera. Och trots laboratoriernas breda kompetens skulle vi inte klara oss utan diagnostikaindustrin och dess innovationer.

Dessutom finns det allt mer sällan någon definitiv gräns för vad som faller under vilken laboratoriespecialitet. Många analyser och forskningsfält skulle kunna tillhöra både klinisk kemi, mikrobiologi, immunologi eller patologi.

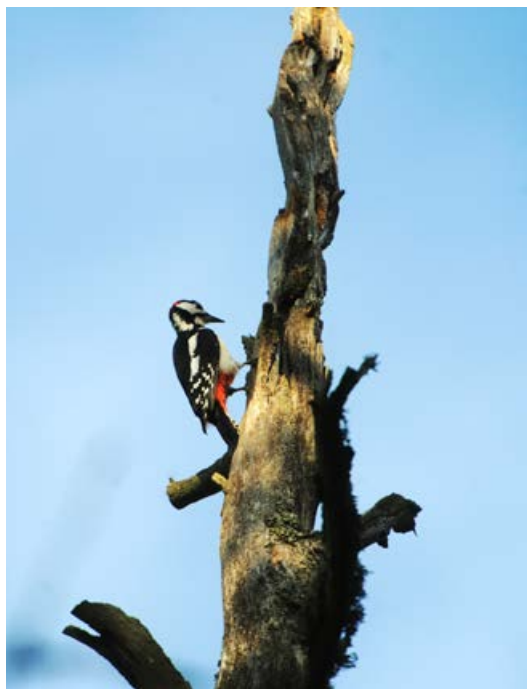


Foto: Henrik Alfthan.

Med detta i huvudet har IFCC (Internationella Federationen för Klinisk Kemi) föreslagit att man ska ändra i sina stadgar och öppna upp så att alla föreningar, organisationer och företag som så önskar skall kunna bli medlemmar i IFCC. I nuläget är det ju bara en organisation per land som får vara fullvärdig medlem med rösträtt.

Men vad innebär det egentligen att öppna upp IFCC för fler organisationer än de nationella föreningarna? Finns det några nackdelar eller risker?

Från europeiskt håll har man varit mycket tveksam till den föreslagna organisationsförändringen. EFLM (Europeiska Federationen för Klinisk Kemi och Laboratoriemedicin) ser många oönskade effekter av ett öppnare medlemskap i IFCC. EFLM och de flesta av dess medlemmar önskar snarare förändra IFCC så att det blir mer regionalt förankrat, ge mer makt åt regionala organ och skapa en förankringsstruktur på regional nivå. Som det är idag har EFLM och dess motsvarigheter i t ex Asien och Latinamerika ingen direkt eller självklar representation i IFCCs styrelse. Rent teoretiskt skulle IFCCs styrelse kunna bestå av enbart européer.

EFLM och många av de europeiska nationella organisationerna ser det också som ett stort frågetecken hur det ska bli med rösträtten om vissa länder representeras av flera organisationer. Och vad händer med det vetenskapliga oberoendet om professionen och industrin ska ingå i samma organisation?

För att förhindra den föreslagna stadgeförändringen pågår en intensiv lobbyingverksamhet inför IFCC-mötet i Istanbul. EFLM lobbar dels för att medlemmarna ska välja en IFCC-styrelse som vill behålla nuvarande medlemsstruktur och dels för att IFCCs styrelse skall ha regional representation, dvs en helt annan stadgeändring än den av IFCC föreslagna.

Styrelsen för Svensk Förening för Klinisk Kemi har beslutat att följa den europeiska linjen i omröstningen. Vi samarbetar gärna med industrin och har gärna ett gemensamt internationellt forum, men vi vill ha ett IFCC som styrs av sina nationella föreningar.

*Name: Svetlana R.
Job: Medical Lab Technician
Mission: Guardian Angel*

*Name: XN-9000
Job: Efficient Analysis
Mission: Pathfinder*



XN-SERIEN ÄR SYSTEMET FÖR DIG ...

när pålitliga hematologieresultat 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.

NORDFOND

– Medel för nordiska samarbetsprojekt 2014

Vad är fondens syfte?

Fondens syfte är att främja utveckling av klinisk kemi och andra laboratoriespecialiteter i Norden. Resultat som uppnåtts via projekt som stöds av fonden skall förmedlas till laboratorier i Norden, helst via Klinisk Biokemi i Norden.

Vem kan söka?

Medel kan sökas till projekt som uppfyller fondens syfte och som utförs i samarbete mellan minst två nordiska länder.

Vilka utgiftsposter kan täckas?

NORDFOND-medel skall i första hand täcka utgifter för mötesverksamhet, men kan i viss omfattning också täcka driftsutgifter och andra utgifter.

Vad skall ansökningen innehålla?

Ansökningen skall innehålla:

- En kort resumé.
- Projektbeskrivning (max 5 sidor).
- Uppllysning om deltagare och deras acceptans för deltagande.
- Budget med uppllysning om eventuell medfinansiering från andra källor.

Hur mycket kan delas ut?

Under år 2014 kan fonden dela ut totalt ca 100 000 DKK.

Vem skall ha ansökningen?

Ansökningar skickas till ordförande i NFKK:

Ingunn Porsteinsdóttir
Department of Clinical Biochemistry
Landspítali – University Hospital Hringbraut
IS-101 Reykjavík
E-post: ingunnth@landspitali.is

Ansökningsfristen är 1. juni 2014

Vad lägger man vikten på vid behandling av ansökningar?

- Att det rör sig om ett projekt av god kvalitet.
- Att det är ett samarbete mellan flera nordiska länder.
- Att projektet har betydelse för klinisk kemi och/eller andra laboratorieområden.

När får man svar?

Ansökningarna behandlas av NFKK:s styrelse och svar sänds ut före 30. september 2014.

När skall pengarna användas?

Pengarna skall användas före 1 januari 2017. Eventuella resterande medel betalas tillbaka till NORDFOND.

När skall projektet rapporteras?

Projektet skall rapporteras till NFKK senast 1 januari 2017 och omfatta avslutade räkenskaper och en kort resumé om projektet, eventuellt i form av en artikel, tryckt eller insänd till Klinisk Biokemi i Norden.

Var kan man få ytterligare uppllysningar?

Ytterligare uppllysningar kan fås av styrelsemedlemmar i NFKK. Namn och adresser finns i Klinisk Biokemi i Norden eller på NFKK:s websida: www.nfkk.org



Foto: Henrik Alfthan.

KBN – et bindeledd i nordisk medisinsk biokjemi gjennom 25 år

Palle Wang¹ og Tor-Arne Hagve²

¹ Skovgyden 8, 5466 Asperup, Danmark og ² Tverrfaglig laboratoriemedisin og medisinsk biokjemi, Akershus Universitetssykehus, Lørenskog, Norge



Etablering av et nytt nordisk tidsskrift

"Behövs verkligen ytterligare en tidsskrift". Dette er den aller første setning trykket i Klinisk Biokjemi i Norden. Kristoffer Helsing som skrev dette i 1989 var nok overbevist om at svaret var ja. Han hadde helt siden 1980 ved en rekke anledninger foreslått etablering av et nordisk tidsskrift innen klinisk kjemi, men som han selv formulerte det i en senere leder i KBN var *"NFKK styrelse tyvärr inte positiv til initiativet den gången og det dröjde ändå till 1989 innan arbetet kom i gång"*. I 1988 ble Sverre Landaas formann for Styret i NFKK og med han i denne rollen fant Kristoffer åpenbart en meningsfelle som så behovet og viktigheten av informasjon i det økende nordiske samarbeidet. Sverre formulerte dette klart og tydelig i den aller første ordinære artikkel i KBN (Ny giv i det nordiske samarbeidet): *"Jeg betrakter informasjonsspredning som livsviktig for videreutvikling av et godt nordisk samarbeid"*. De nasjonale foreninger hadde alle sine egne medlemsblader, Klinisk Kemi (S), DSKB-Nyt (D), Nytt til Medlemmene (N), Klin Lab (SF), men i denne pre-internett tid var det ingen formaliserte kanaler for informasjonsflyt på tvers av landegrensene. Våren 1989 besluttet Styret i NFKK å etablere et nordisk tidsskrift for en prøveperiode på tre år. Det var en forutsetning at det ble skaffet økonomiske garantier og at tidsskriftet over tid ble selvfinansierende. I tett samarbeid forhandlet Kristoffer og Sverre frem en avtale med Nordkem

om finansiering av etableringsfasen og økonomiske garantier for fremtidige hefter. Nordkem skulle til gjengjeld ha en representant i redaktørgruppen. De to gründerne inviterte til oppstartmøte i mai 1989 i Uppsala med en representant fra hvert av landene: Maja Jørgensen (D), Ilkka Penttilä (SF), Leifur Franzson (I), Tor-Arne Hagve (N) og Arno Nyberg (Nordkem). Dette ble et viktig møte for tidsskriftets fremtid fordi det ble lagt et solid grunnlag for de langsiktige redaksjonelle linjene og for organisering av arbeidet i redaksjonen. En av hovedgrunnene til at etableringen av tidsskriftet ble vellykket var med sikkerhet Kristoffers uvanlige entusiasme og hans evne til å få folk til å spille på lag. Dette gjenspeiler seg i at redaksjonen etter hvert utviklet seg til en vennegjeng og at, bortsett fra at Maja Jørgensen ble erstattet av Palle Wang etter få måneder, var sammensetningen av nasjonale redaktører uendret i 12 år. Kristoffer var også et varmt og musisk menneske, som det var en stor glede at kende og at arbeide sammen med. Han gjorde en stor innsats for klinisk biokjemi både



En engasjert redaktør.

nationalt og i Norden. Her skal blot foruden KBN nævnes EQUALIS, som han grundlagde og ledede frem til sin død i 2000.

I 1991-92 ble det gennemført en enquete angående behovet for KBN i lys af erfaringene fra tre års udgivelser. Bare 6% av repondentene mente at "det inte behövs en nordisk tidsskrift av typ (KKN)". Andre tilbakemeldinger om innholdets relevans og kvalitet var gjennomgående positive. Dette lå til grunn da Styret i NFKK i september 1993 besluttet at KKN skulle utgis på permanent basis. Samtidig ble retningslinjene for det redaksjonelle arbeidet og for driften av tidsskriftet godkjent.

De første utfordrende årene

Nok begynte Klinisk Kemi i Norden, som det hed dengang, at udkomme i 1989, men det blev kun til ét nummer det år. I den ledende artikel gjorde Kristoffer Hellsing rede for de emner, som skulle behandles i tidsskriftet.

Det var først og fremmest NFKKs medlemsblad og formanden for Styrelsen har altid været fast medlem af redaktionskomiteen. Meddelelser fra NFKK og de nationale selskaber var derfor vigtige områder som bladet skulle dække. Blandt de andre emner nævnte Kristoffer Hellsing: "Praktisk innriktade artikler från "Labgolvet", Utbildningsfrågor och Klinisk Kemisk historik". Det er centrale områder, som alle senere redaktioner har gjort meget for at informere om.

REDAKTØRER

Finland:	Ilkka Penttilä 1989 – 2003 Henrik Alfthan 2003 –
Norge:	Tor-Arne Hagve 1989 – 2009 Kristin Aakre 2009 –
Island:	Leifur Franzson 1989 – 2000 Ingunn Torsteinsdottir 2000 –
Danmark:	Maja Jørgensen 1989 Palle Wang 1990 – 2008 Ulrik Gerdes 2003 – 2008 Linda Hilsted 2008 –
Sverige:	Kristoffer Hellsing 1989 – 2000 Anders Larsson 2000 – Per Simonsson 2006 –



Den tidlige redaksjonen. Redaksjonsmøte i Uppsala 1994. Fra venstre Leifur Franzon, Kristoffer Hellsing, Tor-Arne Hagve, Palle Wang, Ilkka Penttiläe.

De første år var svære. Forutsetningen om at bladet skulle være selvfinansierende gjennom annonseinntægter kostet mye arbeid og mye strategisk planlegging. Det første nummer blev finansieret af Boehringer Mannheim, som troede på ideen og siden – under forskellige navne – har annonceret i hvert eneste nummer. Efter et par år blev firmaerne overbeviste om tidsskriftets levedygtighed og begyndte at annoncere. Så økonomien blev efterhånden stabil og tidsskriftet kunne klare sig uden støtte.

Det var også svært at overbevise travle kolleger om nytten af at skrive til tidsskriftet. Vi måtte tit ringe rundt til venner og bekendte for at få fyldt et nummer og leverede også selv bidrag, som undertiden blev skrevet i sidste øjeblik. Men efterhånden blev det lettere at få manuskripter, måske fordi man ikke er bundet af formalia som ved en egentlig videnskabelig artikel, men bare kunne skrive løs. Vi accepterede gerne dobbeltpublikationer og bad ofte om oversigter over specielle områder hos eksperter i de nordiske lande. KBN har aldrig haft egentlig peer review. I begyndelsen var det suverænt hovedredaktøren, der bestemte hvad der skulle trykkes, men vi indførte senere en regel om, at nok behandlede den lokale redaktør manuskripter fra sit eget land, men de skulle ses af en anden redaktør inden trykning..

Redaktionen

Oprindeligt var der en redaktør fra hvert af de nordiske lande foruden NFKKs formand. En af redaktø-

terne var hovedredaktør med det endelige ansvar for at sammensætte bladet og kontakten til trykkeriet. Hovedredaktøren skrev også lederen de første mange år, men det går nu på skift mellem redaktørerne. For at aflaste hovedredaktøren indførte vi omkring år 2000 den regel, at der kunne udpeges yderligere en redaktør fra det land som hovedredaktøren kom fra.

Redaktørerne udpeges af de nationale videnskabelige selskaber efter forslag fra redaktionen. Det har sikret deres engagement i bladet og evner som skribenter, og de har alle bidraget med ændringer og nyskabelser, der har gjort bladet mere læseværdigt. Redaktørerne modtager ikke honorar.

Redaktionsmøderne

Redaktionen mødes to gange om året. I den første, økonomisk vanskelige tid måtte vi erstatte nogle møder med telefonmøder, men de var ikke effektive på grund af sprogproblemer (dansk forstås dårligt af svenskere og finner!) og fordi ideer udvikles bedst når man er sammen.

I de senere år har vi sat to-tre dage af til møderne, hvor en dag er et regulært møde med dagsorden og referat og resten af tiden bruges til oplevelser af

NFKK FORMÆND I REDAKTIONEN

Sverre Landaas 1989 – 1990

T. Veigar Gudmundsson 1990 – 1992

Peter Nilsson-Ehle 1992 – 1995

Tor-Arne Hagve 1995 – 1998

Ebba Nexø 1998 – 2002

Per Simonsson 2002 – 2006

Jarkko Ihalaainen 2006 – 2010

Ingunn Torsteinsdottir 2010 -

natur og kultur i de forskellige lande. Det har mange gange vist sig, at de bedste ideer opstår og udvikles uden for det ordinære møde, under vandreture eller ved middagen. Varige venskaber er blevet grundlagt under faglige og personlige samtaler på disse møder.

Kristoffer Hellsing som hovedredaktør 1989 – 2000

Indholdet var i de første år især præget af, at KKN var NFKKs medlemsblad med referater fra møder, omtale af kvalitetssikringsprojekter og apparaturafprøvninger. Artikler hvor de store universitetsafde-



Foto: Henrik Alfthan.



New guidelines recommend the biomarker for mild and moderate head injury

S100B testing allows for a safe reduction in

- > **The laboratory will now play a crucial role in preventing unnecessary hospitalization and/or CT scans in patients suspected of minimal, mild or moderate head injury**

References

- Scand Guidelines, Unden et al, 2013
- D Zongo, Ann Emerg Med, 2011



ker S100B for evaluation of minimal,

CT scans

> The Elecsys S100 Test enables fast and easy implementation of S100B testing into the laboratory's daily routine

- Unden & Romner, *Scan J Clin Lab Inv*, 2009
- Biberthaler, *Shock*, 2006

linger presenterte seg selv med en gjennomgang af deres historie og status for forskning og utvikling bidrog til en forståelse af sammenhænge og forskelle mellem landene.

Perioden var preget av konsolidering både økonomisk, redaksjonelt og ikke minst av entusiastiske forsøk på etablering av artikkelserier og spalter som var mer eller mindre vellykket. Følgende faste spalter ble etablert i første halvdel av nitti-årene:

Fallbeskrivninger (kasuistikker). I 1991 tok Göran Lindstedt (Overlege og Professor på Sahlgrenska sjukhuset) initiativ til en fast spalte med kasuistikker som belyser dagligdagse problemstillinger innen diagnostikk og terapioppfølging. Dette ble en særdeles populær spalte der det i noen hefter ble trykket tre-fire innlegg. Göran var ansvarlig for spalten til 2001 da Anders Larsson tok over ansvaret.

HOVEDREDAKTØRER

Kristoffer Helsing 1989 – 2000.

Tor-Arne Hagve 2000 – 2003

Palle Wang 2003 – 2008

Per Simonsson 2008 –



Redaktørmøte i Ekenäs (ved Uppsala) 1998. Fra venstre Ebba Nexøe, Kristoffer Helsing, Palle Wang, Tor-Arne Hagve, Ilkka Penttilä. Fotografert Leifur Franzon.

Produktnytt. Hensikten med å etablere denne spalten i 1992 var todelt; delvis for å holde leserne orientert om nye produkter, og delvis og ikke minst for at de ulike firmaer skulle få et godt forhold til tidsskriftet med tanke på fremtidig annonsering. Og det lå litt i kortene at man forventet å få en annonse fra deltakende firmaer. Spalten var aktiv i ca 10 år og sørget nok indirekte for gode inntekter. Palle Wang var i alle år ansvarlig på en meget energisk og entusiastisk måte.



Foto: Henrik Alfthan.

HELLSINGPRISEN

2006: Mads Nybo

2007: Tor-Arne Hagve

2008: Johan Bjerner

2010: Christer Alling

2012: Steen Stender

Kongresskalender. Oversikt over møter og kongresser som ble vurdert å være viktige for klinisk kjemikere. Ilkka Penttilä var ansvarlig for spalten fra oppstart i 1994 og frem til han forlot redaksjonen i 2003. I de senere år har informasjon om kongresser vært mer sparsommelig.

Medisinsk publisering. Den nå legendariske redaktør av Ugeskrift for Læger Povl Riis har uttalt at en av de viktigste oppgavene til et vitenskapelig tidsskrift er å lære opp sine lesere til å skrive gode manuskripter. Med bakgrunn i dette starter KKN spalten Medisinsk publisering i 1994. Artikkene omtalte emner som utforming av manuskript, bruk av figurer og tabeller, impact factor osv. Ansvarlig var Tor-Arne Hagve.

Debatt. Det er helt klart at en dedikert debatt-spalte skapte engasjement. Langt fremme i hukommelsen står nok for mange den årelange diskusjonen om "Er GUM skadelig eller blot overflødig?"

Doktorgradsavhandling. Målet var å publisere titte og forfatternavn på alle doktorgradsavhandling innen fagområdet klinisk kjemi i de Nordiske land. Spalten ble startet i 1994 med Tor-Arne Hagve som ansvarlig. Hensikten var først og fremst å informere om forskningsaktiviteten i de respektive land og evt inspirere til samarbeid. Det ble tidlig klart at det var vanskelig å få fullstendig oversikt. Spalten ble avsluttet etter 5-6 år og erstattet av korte presentasjoner av utvalgte doktorgradsarbeider, redigert av Palle Wang.

Andre faste spalter: Bokanmeldelser (Leifur Franzson/Ingunn Thorsteinsdottir), Prosjektarbeider (Tor-Arne Hagve, Sverre Sandberg), Nordiske kurser (Tor-Arne Hagve, Palle Wang), Nordkem publiserer (Arno Nyberg), Kollegialt Nyt (Ebba Nexøe)

Supplementer. Det er utgitt en rekke spesialhefter, hvorav det merkelige er sangboken Kristoffer Hell-

sing tok initiativ til med tradisjonelle sanger fra hvert av landene. Boken kom i to opplag og ble flittig brukt på Nordisk kongress i Torshamn (1996) og i Reykjavik (2002). Følgende supplementer er utgitt: Standard for Enzyme Determinations ((1990), Patofysiologisk tolkning av resultat vid analys av plasmaproteiner (1995), Sangbok for kliniska kemister (1996), Nordisk Förening för Klinisk Kemi 1946-1996 (1997), Kristoffer Hellsings sangbok for kliniska kemister (2002), Coagulation (2008)

KBN gir et godt bilde av utviklingen innen medisinsk biokjemi gjennom de siste 25 år. I begynnelsen av 90-årene begynte det at komme artikler om forskningsprosjekter og statusartikler om forskningsområder. I 1993 kom for eksempel den første molekylærbiologiske artikkel. Det var Island, som kom først med en rapport om en molekylærgenetisk metode til at diagnosticere en sjelden arvelig sykdom, hereditær cystatin C amyloid angiopati.

I begynnelsen af 90erne skiftede speialet navn i Danmark fra klinisk kemi til klinisk biokemi. I KKN foreslog Mikael Farstad fra Haukeland og Petter Nilsson-Ehle fra Lund et lignende skifte i Norge og Sverige. Det endte som bekendt med, at speialet i Norge nu hedder medicinsk biokjemi, mens Sverige og Finland beholdt det gamle navn.

Kristoffer Hellsings sidste år var præget af hans alvorlige sykdom. Han overdrog bladet til Tor-Arne Hagve kort før sin død i 2000.

Tor-Arne Hagve hovedredaktør 2000 – 2003

Tor-Arne Hagve videreførte Kristoffer Hellsings redaktionelle linje med meddelelser fra NFKK og de



Redaktørmøte på Åland i 2000. Fra venstre Henrik Alfthan, Tor-Arne Hagve, Palle Wang, Anders Larsson, Ulrik Gerdes.

nationale selskaper, artikler om statistikk, kvalitets-sikring, akkreditering, apparaturafprøving mm. Drevet av Tor-Arnes interesse for og aktive deltagelse i forskning kom der flere artikler om forskning og utvikling inden for specialet. I disse årene ble tidsskriftets økonomi konsolidert.

Et væsentligt fremskritt var opprettelsen av en hjemmeside for KBN. Det gjorde det lettere at anbringe de væsentlige opplysninger om bladet et sted, hvor de alltid var tilgjengelige og at tilføje links til de nationale selskaper og til begivenheter som kongresser o.l. Det betød også, at alle numre av KBN siden 2000 finnes i digital form på nettet. Den første hjemmeside fungerte til 2012, hvor den ble erstattet av den nåværende (www.nfkk.org) i samarbeide med NFKK.

Tor-Arne Hagve skrev også en rekke etter-tænksomme ledere, som læst i dag giver et indtrykk af, hvor hurtigt utviklingen er gået. I 2002 skrev han således i et reisebrev fra Frankrig: "Et liv uten internett - er det mulig?" Det mente han nok, men artiklen blev dog mailet til trykkeriet fra en internet-cafe. En lille finurlig, norsk detalje var navneskiftet til Klinisk Kjemii i Norden.

Palle Wang hovedredaktør 2003 – 2008

Palle overtok ansvaret for et tidsskrift som hadde satt seg godt fast. Alle rutiner var etter 13 års drift etablerte og de redaksjonelle linjene var trukket. Økonomien hadde også stabilisert seg og ga spillerom for nyskapning. Det var egentlig tid for å vurdere endring og forbedring. Dette tok Palle Wang fatt i med stor entusiasme og stor suksess. Den første lille endringen leserne opplevde etter redaktørbyttet var



En redaksjon i arbeid, Odense 1997. Fra venstre Tor-Arne Hagve, Kristoffer Hellsing og Palle Wang.

REJSESTIPENDIER

- 2006: Stein Bergan
- 2007: Søren Junge Nielsen, Ruth Frikke-Schmidt, Kristin Lilleholt
- 2008: Eva Norström
- 2009: Leifur Franzson
- 2010: Anne-Lise Bjørke Monsen
- 2011: Niklas Mattson

at tidsskriftets navn fikk ytterligere tre bokstaver og ble Klinisk **Biokemi** i Norden. Så, etter hvert kom en endring i trykk-kvalitet og lay out. Fremskrittet hadde også innhentet trykkeribransjen og kostnadene ved å trykke heftene i fullfarge var med årene blitt lave. Dette i motsetning til tidligere år der fargestrykk var dyrt og sider med farge måtte trykkes på egne 16-siders "ark" hvilket bestemte rekkefølgen på fargesider og dermed også sammensetningen av heftet. Palle utnyttet mulighetene maksimalt hvilket resulterte i en betydelig teknisk og lay-out messig forbedring av heftene. Et eksempel på dette er at det nærmest ikke er "tomme" områder på sidene, Disse er fylt opp av Henrik Alfthans naturfotografier. En kan vel si at KBN gjennom mange år har vært et utstillingsvindu/galleri for Henriks fotokunst til glede for leserne.

I 2000-årene ble tidsskriftets innhold mye preget av nye teknikker som ble tatt i bruk innen medisinsk biokjemi (eksempelvis MS-MS, gentester), av statistikk- og metode utprøving/validering (SKUP fikk en egen spalte), av laboratorieorganisering og av tanker og kanskje endog engstelse for fagets framtid. Dette siste var kanskje utgangspunkt for at Palle tok initiativ til spalten "Biochimica Clinica - quo vadimus?" (2006) der nestorer innen fagområdet fremførte sine tanker, og ikke minst sine råd, i forhold til fagets utvikling generelt og i Norden spesielt. Først ut var Mogens Hørder og Ulf Håkan Stenman. En viktig endring i disse årene var også at det kom et økende antall uoppfordrede manuskripter. I de første 10-15 årene var det redaksjonen selv som tok initiativ til nærmest alle manuskripter som ble publisert. Og til manuskripter som ikke ble publisert. Og de fleste forslag ble aldri manuskript til tross for at redaksjonen ofte hadde stor tro på at det skulle bli det.

De redaksjonelle rutinene fulgte de gamle spor der mye av det kreative arbeidet skjedde i redaktørmø-

tene. En viktig endring var dog at ansvar for ledere ble fordelt på alle redaktørene. Dette var viktig både for å avlaste hovedredaktøren og for å få bredere og mer mangfoldig fokus i lederne. Økonomien var etter hvert blitt så god at NFKK tok ansvar for regnskapet, og at KBN hadde mulighet til å etablere en pris og et fond. Kristoffer Hellsings pris ble opprettet i 2006 til minne om Kristoffers store innsats i forbindelse med etablering av KBN. Prisen gis hvert år til førsteforfatter av den beste artikkel publisert i KBN det aktuelle år. Prisvinner velges av redaksjonen i KBN. Palle tok i 2006 initiativ til et reisestipendium som siden har blitt utdelt seks ganger.

Det var et vel etablert og vel ansett tidsskrift Palle overleverte til den nye hovedredaktør Per Simonsson i 2008.

Per Simonsson hovedredaktør 2008 –

Med Per Simonssons tiltræden som hovedredaktør fikk KBN en leder med en større skribentvirksomhet bag sig. Hans erfaring som forfatter har ikke bare hævet hans egne bidrag over vanlig standard, men har også haft betydning for især de svenske forfattere, som har fået mange gode råd.

Blandt hans fornyelser er Den vandrande Vetenskapsmannen, hvor han selv og efterhånden også flere andre skriver om forskjellige tildragelser under rejser. Flere har sagt, at de nu læser KBN bagfra!

Per Simonsson fortsætter som hovedredaktør – forhåbentlig i lang tid!



Dagens redaksjon. Fra venstre: Linda Hilsted, Kristin Aakre Moberg, Per Simonsson, Ingunn Þorsteinsdóttir, Anders Larsson och Henrik Alfthan.

Slik ble det

I løpet av de 25 år har heftene blitt tykkere, sidene har blitt mer fargerike, de faglige artiklene har blitt flere og bedre, og betydningen i det nordiske fagmiljøet har blitt større. Tidsskriftet har blitt det bindeledd mellom klinisk kjemikere i de Nordiske land som Kristoffer Hellsings visjonært skrev om i det aller første heftet i 1989. Dette er oppnådd som et resultat av mange kollegers entusiasme, kreativitet og engasjement. Fagområdet medisinsk biokjemi er for tiden preget av knoppskyting og blomstring og rekrutteringen av unge og flinke kolleger til faget de siste få år gjør det svært sannsynlig at det skrives en jubileumsartikkel også om 25 år.

KBNs utlyser tre resestipendier 2014

I år satsar vi på tre stipendier till de unga på nordiska kongressen. För att göra det möjligt för fler unga kliniska kemister att vara med på nordiska kongressen utlyser Klinisk Biokemi i Norden tre resestipendier om vardera 5 000 danska kronor för just deltagande i mötet. De som söker skall också planera att presentera sina resultat på mötet, t ex som en poster.

Ansökan skall vara huvudredaktören till handa senast 1 maj 2014.

Sök stipendium så slipper du ro till Göteborg!



Skicka mail med en A4-sidas motivering till varför du vill delta och vad du vill presentera på mötet till: per.simonsson@med.lu.se.

Gallsyror - metabola funktioner och klinisk diagnostik

Gösta Eggertsen

Enheten för Klinisk Kemi, Institutionen för Laboratiemedicin, Karolinska Institutet, Huddinge
gosta.eggertsen@karolinska.se



Bakgrund

Gallsyror representerar en grupp polära vattenlösliga lipider med ett steroidskelett. De sk. primära gallsyrorna syntetiseras i levern av hepatocyterna och utsöndras till tarmen via gallångarna, varefter huvuddelen tas upp i distala ileum medelst det specifika transportproteinet ASBT och återförs till levern via cirkulationen (det enterohepatiska kretsloppet, se Fig. 1.). Cirka 5% av den insöndrade mängden gallsyra lämnar kroppen med avföringen varje dygn. Gallsyrasyntesen är en ständigt pågående process, även om den uppvisar stora variationer i intensitet under dygnet. Sedan länge har det varit känt att gallsyrorna påverkar både digestion och upptag av olika ämnen i födan, särskilt lipider.

Fysikal-kemiska egenskaper

Gallsyrorna består av ett klassiskt steroidskelett med en karboxylgrupp belägen i ändan på sidokedjan vid kolatom C27 eller C24. Hos däggdjuren dominerar gallsyror med 24 kolatomer (C24). Gallsyrorna besitter amfipatiska egenskaper, dvs. molekylerna uppvisar både hydrofila och hydrofoba karaktärer. Molekylernas polaritet påverkas ytterligare av individuella skillnader i strukturen som exempelvis varierat antal hydroxylgrupper bundna till olika kolatomer i steroidkärnan (C3, C6, C7, C12). I allmänhet är gallsyror med fler hydroxylgrupper mer hydrofila och mer lösliga i vatten. I regel är karboxylgruppen i gallsyrorna konjugerade med antingen taurin eller glycin (det senare dominerande hos människan), varigenom deras pH-egenskaper modifieras ytterligare. Gallsyrorna blir då mer vattenlösliga och kan inte penetrera cellmembraner. Transporten ut och in i celler av konjugerade gallsyror medieras av speciella transportproteiner. De mer hydrofoba gallsyrorna bildar genom sin amfipatiska struktur blandade miceller med fosfolipider och andra lipider som kolesterol.

Detta är av stor betydelse vid upptaget från tarmen av dietära lipider. Lipas från pancreas aktiveras också av gallsyror. Hydrofoba gallsyror är vanligen celltoxiska och skadar integriteten i cellernas membraner, varför deras intracellulära koncentrationer är noga reglerade (mikromolära nivåer). Konjugerade gallsyror är dock mindre toxiska. Extracellulärt, i galla eller serum, förekommer gallsyrorna i betydligt högre koncentrationer (mmol/L), men huvudsakligen i konjugerad form. Gallvägsepitetet i gallgångarna skyddas bl.a. av bikarbonatnivån i gallan och ett glykocalyxskikt på cellytorna.

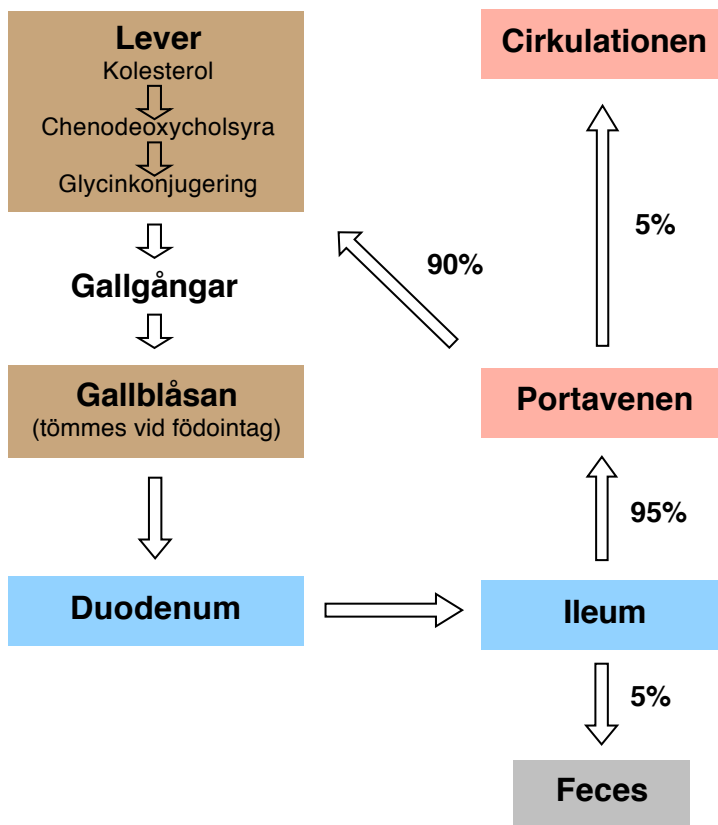
Förekomst

Hos homo utgörs cirka 90% av gallsyrorna av cholsyra (med 3 hydroxylgrupper) och chenodeoxycholsyra (med 2 hydroxylgrupper) i en ungefärlig proportion om 1,5:1. I human galla finns också smärre mängder andra primära gallsyror. Gallsyreprofilen skiljer sig i många avseenden åt mellan olika djurarter. Hos gnagare utgöres en stor del av muricholsyra, som är mer hydrofil, medan cholsyra helt saknas hos grisen (i stället finns hyocholsyra). Hos vissa djurgrupper som fiskar finns också en del gallalkoholer. Brunbjörnar producerar framför allt ursodeoxycholsyra, en gallsyra med medicinska tillämpningar (se nedan). Mindre mängder av denna gallsyra finns också hos människa.

Sekundära gallsyror bildas av bakterier i framför allt colon genom modifiering av de primära gallsyrorna. Vanligen dekonjugeras gallsyrorna och förlorar en hydroxylgrupp (cholsyra ombildas till deoxycholsyra och chendeoxycholsyra till lithocholsyra). Sekundära gallsyror har i många avseenden andra egenskaper än sina primära motsvarigheter. En viss fraktion tas upp från colon till cirkulationen och hamnar i levern.

Syntesaspekter

Syntesen av gallsyror är en komplicerad process



Figur 1. Schematisk överblick över gallsyrornas cirkulation inom kroppen – det enterohepatiska kretsloppet.

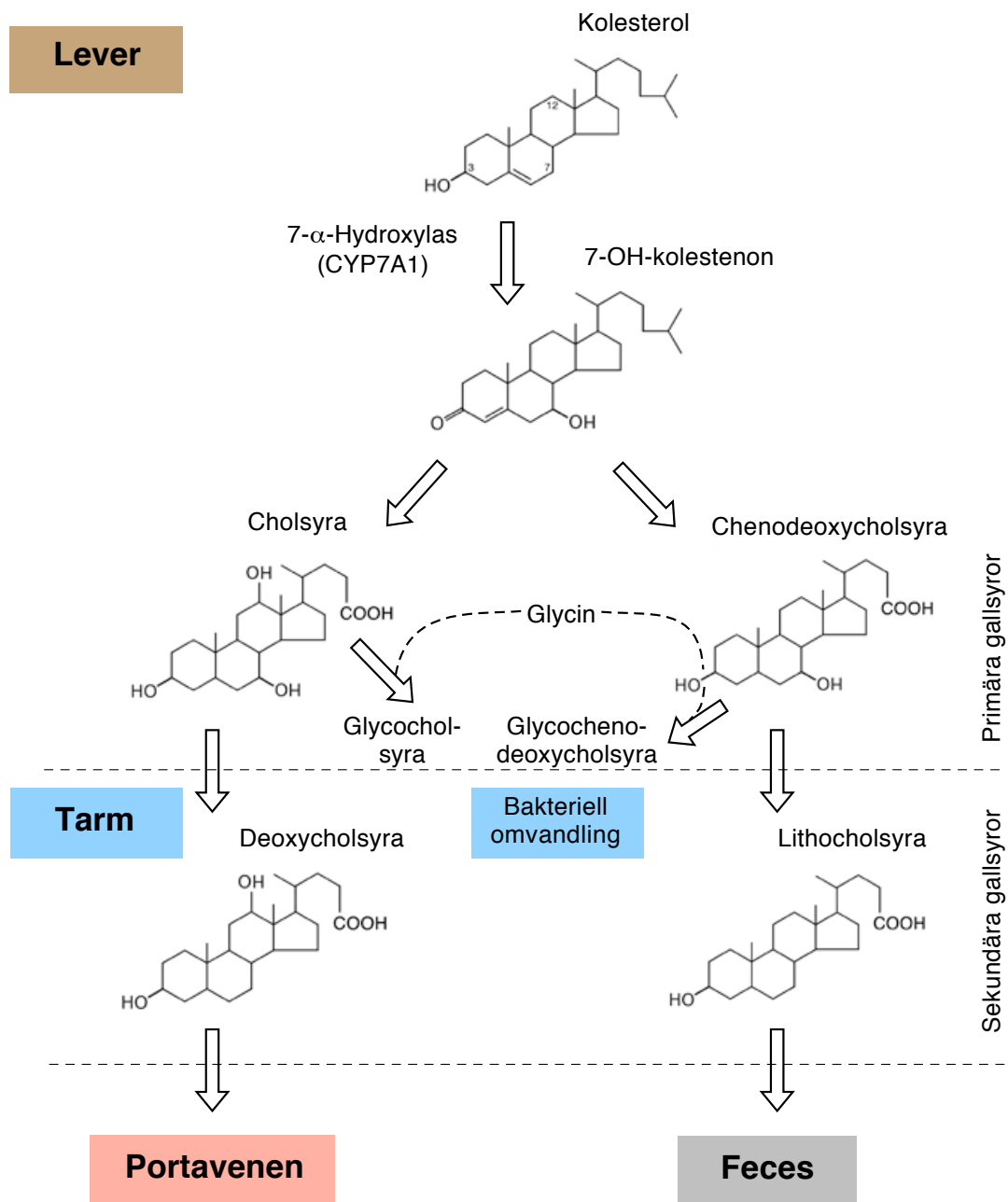
som inbegriper ett 20-tal enzymer, varav flera P-450 cytokromer. Fullständig gallsyrasyntes anses endast äga rum i hepatocyterna, och engagerar flera olika cellorganeller. Produktionen utgår från kolesterol, och följer två metabola huvudspår, benämnd klassisk och alternativ väg. Detta representerar den dominerande processen varigenom kroppen kan omvandla sitt överskottskolesterol till mer vattenlösliga molekyler vilka kan utsöndras i den hydrofila miljön i gallan. Syntesen är noggrant reglerad genom att aktiviteten av vissa nyckelenzymer styrs av olika stimuli. Sålunda styrs synteshastigheten av enzymet 7 α -hydroxylas, medan mängden cholsyra är beroende av 12 α -hydroxylas (CYP8B1). En negativ feed-back-effekt utövas av hydrofoba gallsyror. Syntesen uppvisar också en utpräglad dygnsvariation, och är högre nattetid. Hormoner som T3 och insulin har visats kunna minska gallsyrasyntesen. Vanligen är dock sådana försök utförda i experimentella djurmodeller (framför allt möss), varför det kan vara osäkert hur det fungerar i människa. Människans totala gallsy-

repool omfattar 2-4 g, men endast en liten del behöver ersättas med nysyntes p.g.a. det enterohepatiska kretsloppet. Förklaringen till denna höga grad av återvinning kan vara att gallsyrasyntesen är en energikrävande process. Störningar i denna mekanism leder till förlust av gallsyror genom tarmen vilket i regel ger en kraftig syntesökning. En översikt över gallsyrornas omsättning finns i Fig. 2.

Biologiska funktioner

Gallsyrorna har med tiden tillskrivits allt flera olika funktioner. Ursprungligen ansåg man att deras primära funktion var att främja upptaget i tarmen av lipider från födan. Lipidupptaget i tarmen stimuleras genom att gallsyrorna bildar miceller med kolesterol, fosfolipider och fettsyror, och dessutom aktiverar vissa enzymer. Detta gäller också K-vitaminupptaget. Eventuellt utövar de dessutom modererande effekter på bakteriefloran. Gallsyrorna i gallan möjliggör också att intakt kolesterol kan utsöndras genom sin micellbildande förmåga. De senaste åren har emel-

Lever



Figur 2. Schematisk översikt över gallsyrornas syntes och omsättning hos människa. Efter utsöndringen i gallan återförs majoriteten, medan de gallsyror som gått vidare till colon modifieras av tarmbakterierna. Lithocholsyra förefaller inte resorberas, medan en mindre mängd deoxycholsyra går tillbaka till levern via cirkulationen.

lertid visat att gallsyrorna spelar en viktig roll som metabola budbärarmolekyler med endokrina och autokrina effekter. Intracellulärt binder sig gallsyrorna till vissa transkriptionsfaktorer, särskilt de

nukleära receptorerna FXR, PXR och CXR, varigenom dessa aktiveras och förändrar transkriptionen av olika gener. Härigenom kan syntesen av gallsyror ökas eller minskas, transporten av gallsyror mellan

olika celltyper och organ kan ändras, enzymer inom glukoneogenesen kan ändra sin expression, lipid-mönstret i plasma påverkas etc. Inom litteraturen finns ett mycket stort antal redovisade experiment, mestadels i djurmodeller, men inte sällan är resultaten svårtolkade. Den kompletta bilden av gallsyrornas funktioner är idag långt ifrån fullständig.

Patologi

Patologiska förändringar engagerande gallsyremetabolismen kan bero på direkta störningar inom denna eller inverkan av andra sjukdomar i lever m. fl. organ. Den förra kategorin utgörs av genetiska sjukdomar som påverkar syntesen eller transporten av gallsyror. Dessa sjukdomar är sällsynta, men debuterar ofta tidigt, är kroniska, ger upphov till svåra sjukdomsbilder och är följaktligen ofta mycket vårdkrävande. Inte sällan måste levertransplantation utföras. I vissa fall med defekta transportproteiner kan patienterna hållas besvärsfria genom att tidigt i livet avleda gallan från gallblåsan till en stomi. Nackdelen är att detta påverkar livskvaliteten, särskilt hos unga människor. Andra sjukdomstillstånd som sekundärt leder till påverkan på gallsyreomsättningen är kroniska leversjukdomar som exempelvis cirrhos, occlusion av gallgångarna pga tumörer eller gallsten, eller leverpåverkan vid hepatit eller graviditet. I många fall utvecklas gallstas (cholestas), där levern inte förmår utsöndra en adekvat mängd galla, och skador på leverparenchymet uppkommer, troligen genom toxiska effekter av bl.a. gallsyrorna och deras metaboliter. Utsöndring av gallsyror via urinen brukar öka under sådana betingelser.

Majoriteten av patienter som utvecklar gallsten bildar konkrement som huvudsakligen består av kolesterol. En väsentlig faktor är kolesterolets löslighet i gallan (gallan definieras som övermättad med kolesterol), något som bl.a. är beroende av mängden gallsyra och proportionerna av de förekommande gallsyrorna. Viss rön talar för att dessa patienter skulle ha en minskad produktion av gallsyra, vilket leder till utfällning av kolesterol.

Kliniskt-kemiska aspekter

Kliniskt-kemiskt finns det idag relativt få analyser som ger information om gallsyremetabolismen. Misstänkta genetiska rubbningar inom syntesen kräver speciella analyser av olika gallsyror och dessas intermediärmetaboliter för att fastställa orsaken och definiera vilken gen som kan vara drabbad. Dessa

analyser utförs i regel vid mycket specialiserade analysenheter. Gallstas hos barn kan också orsakas av mutationer i de gener som kodar för speciella transportproteiner, eller då gallgångarna vid födelsen är defekt anlagda (gallsvägsatresi). Kvantitativ analys av gallsyror i plasma kan användas för att bedöma graden av gallstas, och kan användas för att följa en patient under terapi (givetvis tillsammans med andra levermarkörer). Vid mekanisk gallstas förekommer vanligen en samtidig bilirubinstegring. Detta är inte alltid fallet vid vissa tillstånd med intrahepatisk gallstas, exempelvis vid graviditet eller speciella hereditära sjukdomar med transportdefekter (PFIC), varför gallsyror i plasma här kan ge värdefull information. Den välkända klådan vid gallstas korrelerar ofta med nivåerna av serumgallsyror. Nyare rön visar emellertid att gallsyrorna i sig troligen inte framkallar klådan utan denna förefaller bl.a. orsakas av substanser inom sfingolipidmetabolismen, vilka stiger vid gallstas. Man har visat att ett speciellt enzym i plasma, autotaxin, är av betydelse vid produktionen av dessa substanser, och att autotaxinnivån kan relateras till intensiteten av klådan vid gallstas. För närvarande analyseras dock autotoxin endast vid forskningsstudier.

Nyligen har vårt laboratorium introducerat analys av 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-on i serum som en rutinanalys, under beställningsnamnet 7-OH-Kolestenon. Detta är en metabolit i gallsyresyntesen, vars serumkoncentration korrelerar väl med gallsyrasyntesens storlek. Kliniskt ser man förhöjda nivåer hos patienter som har ett defekt gallsyraupptag från tarmen eftersom de på så sätt kompenserar sina förluster via avföringen. Vanligen har dessa individer permanenta diarréetillstånd. Härigenom kan man skilja diarréer utlösta av gallsyremalabsorption från andra diarréetillstånd. Vid gallstas hämmas gallsyrasyntesen, och nivåerna av S-7-OH-Kolestenon är ofta låga. Eftersom 7-OH-Kolestenon transporteras i kolesterolrika lipoproteiner blir värdet beroende av totalkolesterolnivån, och resultatet svaras därför ut som kvoten mellan 7-OH-Kolestenon och totalkolesterol.

Vid utredning av genetiska störningar inom gallsyremetabolismen krävs analyser av gallsyreprofilen i plasma, urin, feces och ev. i leverbiopsier. Vid Klin. Kem. i Huddinge kan sådana analyser utföras efter särskilt hemställan. Utomlands görs detta till exempel hos professor Setchell i Cincinnati, Ohio.

Terapeutiska aspekter

Vid mekanisk gallstas vill man i första hand avlägsna eventuella hinder. Den terapeutiska arsenalen vid intrahepatisk gallstas är fortfarande begränsad. Ett viktigt preparat är ursodeoxycholsyra. Substansen ökar flödet av galla från levern, vilket är värdefullt vid stastillstånd. Den är mer hydrofil än de primära gallsyrorna hos homo, och har ingen egentlig toxisk effekt på leverparenchymet. Möjligen kan också de toxiska effekterna av endogent producerade gallsyror minskas genom en ren utspädningseffekt. Vissa andra gallsyrederivat med liknande effekter som UDCA är f.n. under utprovning.

Vid peroral behandling av patienter med anjonbytare (Cholestyramin, Colestigel) får man en kraftig förlust av gallsyror då dessa binds till jonbytarmassan och elimineras tillsammans med avföringen. Behandlingen användes idag på de patienter med mikroskopisk colit och Mb. Chron som har en defekt resorption av sina gallsyror från distala ileum, och ofta besväras av upprepade diarréer. Behandlingen sänker också LDL-kolesterolnivån, sannolikt beroende på att kolesterol omvandlas till gallsyror som en konsekvens av ökad syntes för att kompensera förlusterna. Detta används som ett terapeutiskt alternativ för de patienter med familjär hyperkolesterolemi som inte tål statiner.

I framtiden

I dag kan vi konstatera att vi f.n. endast utför ett relativt litet antal klin.-kemiska analyser avseende gallsyror och deras prekursorer inom rutindiagnostiken, medan mersofistikerade analyser som bestämmer dessa substanser endast sker vid speciallaboratorier. Antalet fall med kongenitala rubbningar inom gallsyremetabolismen är förhållandevis få, men viktiga att diagnostisera för att erbjuda adekvat terapi. Följaktligen har dessa analyser också en plats inom dagens avancerade sjukvård.

Med ökande kunskap kan man dock vänta sig att vi i framtiden får tillgång till nya analyser, som ger oss förbättrade möjligheter att behandla och diagnostisera gallsyra-relaterade sjukdomar.

Litteratur

Hofmann A. Bile acids: Trying to understand their chemistry and biology with the hope of helping patients. *Hepatology* 2009; 49:1403-8.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 2009; 89:147-91.



Foto: Henrik Alfthan.

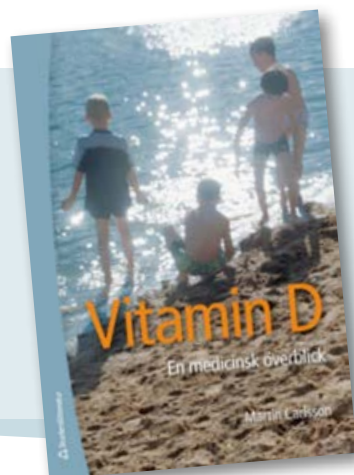
Recension:

”På sommaren bör man låta barnen brunstekas i solen”

Martin Carlsson, Vitamin D – En medicinsk överblick.

Studentlitteratur, Lund 2013. 176 sidor.

ISBN 978-91-44-08574-6



Per Simonsson

Citatet i rubriken kommer från Henrik Bergs ”Läkarebok” från 1903, och rymmer fortfarande mycket sanning. För sol är den avgörande faktorn för bildandet av vitamin D.

Det går numera inte att sättas sin fot på en vårdcentral utan att få frågor om vitamin D. När skall vi ta provet? Skall vi över huvud taget analysera vitamin D? Eller ge tillskott till alla? Det senaste året har jag varit med om flera mycket spännande seminarier om detta heta ämne, som likt alla heta ämnen inte har något facit.

Här kommer Martin Carlssons bok in som ett utmärkt hjälpmedel, som kan rekommenderas till alla kollegor, i de flesta specialiteter. Författaren har en kompetens lämpad för att våga ge sig på ämnet: Endokrinolog och klinisk kemist, verksam i Kalmar, och i Förenade Arabemiraten. Det senare är en plats där man pga. solens obarmhärtighet uppvisar rekordlåga serumnivåer av detta UV-aktiverade hormon.

Fältet är snårigt och spännande. Globalt och historiskt. Inte minst dess vetenskapshistoria - från grekerna till Socialstyrelsen, över de hårdskallade, solbelysta egyptiska soldaterna till de krumbenta barnen i industrialismens smog, fram till vår tids ljusfientliga läkarvetenskap. ”The photophobic society of America” som en förbannad forskare utbrast på en amerikansk kongress häromåret.

Det som slår mig starkt i den spännande historiska översikten, som upptag en fjärdedel av boken, och som ökar förståelse för problemets olika delar, är att vår tids läkare har varit ett undantag. En av de få generationer som inte haft rakitens fasor som en ständig utmaning. I vart fall i västvärlden var bristen på vitamin D i sin mest uppenbara form en folksjuk-

dom. Tills vetenskapen gick framåt, folkhälsan förbättrades och fiskleveroljan blev juridiskt påbjuden.

Nu har vitamin D fått ett nyvaknande, efter nästan hundra års dvala. Orsakerna är flera, inte bara tillkomsten av bra, nya analysmetoder. Epidemiologisk forskning om annat än skelettsjukdomar har visat intressanta korrelationer mellan det solberoende hormonet och många olika sjukdomar. Samtidigt som vi blivit varnade för solen, fått allt fler äldre med mindre biokemiskt aktiva hudenzymmer och en folkförflyttning av mörkhyade. En förflyttning som inte hunnit leda till några loss of function mutationer, de som en gång fick oss nordbor att bli bleka nog att överleva vintrarna. Täckande klädedräkt och inomhusarbete har spätt på problemet.

Med hjälp av gamla urkunder och de allra senaste referenserna tar Martin Carlsson läsaren genom denna medicinska klassiker, fram till där vi står idag. Martin Carlsson gör det med ett språk som i de flesta kapitlen kan förstås av en bildad allmänhet och icke-specialiserade vitaminologer. Samtidigt finns det fakta, tabeller och litteratursammanfattningar nog för den som behöver hårda data.

Som läkare är han inte rädd för att när det behövs sätta ner foten. Även om alla pusselbitar inte finns på plats måste vi förhålla oss till det vi vet. Vi kan inte gömma sig i diagnostisk eller terapeutisk nihilism. Om inte annat så för att patienterna ställer raka frågor. Författaren resonerar sig fram mellan de svåra frågeställningarna och summerar vad vi vet idag. Och hur vi kan agera, så klokt som möjligt.

Frågorna hopar sig och hans prosa blir ju längre man kommer i texten allt mer fylld med frågetecken. Det är klokt. Vitamin D är något viktigt, något relevant, något svårt. Då skall man träda försiktigt fram.

Njurfunktionsmätningar inom intensivvården

Johan Mårtensson och Max Bell

ANOPIVA, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska Institutet



Sjukdomsförloppet hos kritiskt sjuka intensivvårdspatienter kompliceras ofta av sviktande funktion i ett eller flera organsystem. Akut njursvikt är en av de mest fruktade komplikationerna och karakteriseras av en hastig (inom 7 dygn) försämring av njurarnas förmåga att utsöndra slaggprodukter och vatten.

Den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) anses vara det bästa måttet på njurfunktionen. Eftersom GFR inte kan mätas direkt utan måste uppskattas står även intensivvårdsavdelningar (IVA) inför ett val. Ska endogena substanser eller exogena tracers användas för att uppskatta njurfunktionen?

Clearance-bestämning av exogena tracers, såsom Inulin, Iohexol, ^{99m}Tc -DTPA eller ^{51}Cr -EDTA ger ett tillförlitligt mått på GFR, men metoderna har en försvinnande liten roll på IVA av flera skäl. De är dyra, komplicerade och tidskrävande, med en icke obetydlig svarslatens. Det sistnämnda är ett problem i vården av den kritiskt sjuke patienten, där snabba beslut och åtgärder är essentiellt. Vidare begränsas nyttan av dessa mer exakta metoder av att IVA-patienter sällan är stabila avseende njurfunktion och distributions-

volym. Själva anledningen till intensivvård är ju att patienten har en eller flera organ, eller organsystem i svikt, vilket kräver aktiva åtgärder och interventioner. En vanlig sådan intervention är aktiv vätsketillförsel, inte sällan en viktig del av behandlingen för att stabilisera cirkulationen.

Kreatinin har använts som endogen markör för njurfunktionen sedan 1930-talet (1) och är fortfarande dominerande, så även inom intensivvården. Fördelarna med kreatinin ur ett intensivvårdsperspektiv är flera. För det första är det ett prov som läkare är väl förtrogna med. För det andra är det billigt, vilket är bra eftersom man inom intensivvården vill utföra dagliga mätningar. Slutligen är det visat att stegringar av kreatinin relativt patientens habituella värde är korrelerat till mortalitet (2,3).

År 2004 infördes ett system för att klassificera akut njurskada, acute kidney injury (AKI), just på basen av en plötslig förändring av kreatinin från patientens habituella värde och/eller baserat på en nedsatt urinmängd. Klassifikationen kallas RIFLE, en akronym där tre nivåer av ökade svårighetsgrad ingår: Risk, Injury, Failure (R, I, F). Dessutom finns två mått på outcome, Loss och End-Stage Renal Disease (L och E) (4,5). Två mindre modifieringar av RIFLE-klassifikationen har gjorts 2007 och 2012 och utmynnat i AKIN- samt KDIGO-kriterierna (figur 1) (6,7). RIFLE-, AKIN- och KDIGO-kriterierna är samtliga framtagna i internationella, interdisciplinära konsensusgrupper och syftar alla till att ge kliniker och forskare ett instrument för att gradera njurskadan. Klassifikationerna har för intensivvården, för slutenvården i stort och för forskningsfältet runt akut njurskada varit viktiga för att bringa ordning i hur denna akuta organsvikt ska bedömas.

Nämnda klassifikationer bygger dock på att vi graderar en tänkt organskada med hjälp av en *funktionsmarkör*. Plasma-kreatinin stiger inte förrän ca 50% av njurfunktionen gått förlorad, och eftersom

Figur 1. Gradering av akut njurskada enligt KDIGO kriterierna.

Stadie	Plasma kreatinin	Diures
1	1,5-1,9 x habitueellt värde ELLER Ökning med $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$	$<0,5 \text{ ml/kg/min}$ under 6-12 h
2	2-2,9 x habitueellt värde	$<0,5 \text{ ml/kg/h}$ under $\geq 12 \text{ h}$
3	3 x habitueellt värde ELLER Ökning till $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ ELLER Initiering av njurersättningsterapi	$<0,3 \text{ ml/kg/h}$ under $\geq 24 \text{ h}$ ELLER Anuri $\geq 12 \text{ h}$

ackumulation av kreatinin i plasma dessutom orsakar en ökad tubulär sekretion nås inte jämvikt förrän flera dygn efter njurskadan. Njurskadans svårighetsgrad kan också underskattas genom att vätskeöverskott, ett vanligt tillstånd hos IVA-patienter, leder till en utspädningsseffekt och därmed falskt lågt plasma-kreatinin. Vidare är det problematiskt att vi sällan känner till patientens habituella kreatininnivå. Ytterligare en komplicerande faktor just för intensivvårdspatienter handlar om den katabola situation de befinner sig i. En färsk studie från Storbritannien visar att IVA-patienter i medeltal tappar 2% av muskelmassan per dag (8). Denna katabolism och den därmed kopplade förlusten av muskelmassa var allvarligare hos patienter med svår multiorgansvikt. En uppenbar risk är således att man misstolkar denna muskelnedbrytning och den därpå följande sänkningen (eller inhiberade stegringen) av kreatinin som ett tecken på förbättrad njurfunktion. En endogen markör som inte påverkas av muskelmassan är cystatin C (9).

Våra egna studier av cystatin C och kreatinin hos kritiskt sjuka patienter visar att kreatinin sjunker hos patienter som vårdas på IVA och som inte har akut njurskada, men cystatin C gör det inte. Analogt

kunde vi visa att patienter med akut njurskada hade en snabbare och mer uttalad stegring av cystatin C än kreatinin (10). Till yttermera visso har cystatin C en starkare association till både kort- och långtidsmortalitet både hos patienter med och utan RIFLE-definierad akut njurskada (11).



Foto: Henrik Alfthan.

Patofysiologin bakom sviktande njurfunktion hos kritiskt sjuka patienter karakteriseras av ett komplext samspel mellan underliggande sjukdomar, akuta hemodynamiska förändringar, administrering av njurtoxiska läkemedel samt akuta inflammatoriska processer. I svåra fall leder detta till tubulära cellskador, därpå sänkning av njurfunktion och slutligen ett sjunkande GFR. Under det senaste decenniet har ett flertal nya markörer som signalerar tidig skada i njur-tubulicellerna identifierats. Koncentrationen av dessa s.k. njurskademarkörer mäts vanligen i spot-urin från patientens urinkateter. Urinkoncentrationen av vissa markörer, som t.ex. cystatin C och alfa-1-microglobulin, stiger till följd av en störd reabsorption i proximala tubuli. Andra markörer utsöndras direkt från "stressade" tubuliceller och verkar spegla olika patofysiologiska mekanismer, såsom inflammation (*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* [NGAL]), cellregeneration (*Kidney injury molecule-1* [KIM-1]) och nedreglering, eller inhibering, av den naturliga celldelningen (*Tissue inhibitor of metalloproteinase-2* [TIMP-2] och *Insulin-like growth factor-binding protein 7* [IGFBP7]). Nyttan med urincystatin C, NGAL och KIM-1 som prediktorer för en hotande njursvikt hos kritiskt sjuka patienter har tyvärr inte fastställts. Det faktum att en förhöjd urinkoncentration av dessa proteiner kan ses vid ett flertal olika tillstånd, såsom vid systemiska bakteriella infektioner, kronisk njursvikt och urinvägsinfektioner, begränsar användbarheten (12). TIMP-2 och IGFBP7 verkar vara mer robusta indikatorer på akut njurskada men är inte tillräckligt väl studerade för att börja användas i klinisk rutin, även om kommersiella bedside-kit redan lanserats i Tyskland och Frankrike (13).

Koncentrationen av en biomarkör i urinen beror inte bara på mängden som filtreras över glomeruli, alternativt utsöndras från tubulicellerna, utan också på urinflödet. För att justera för individuella variationer i urinflöde uttrycks vanligen koncentrationen som en kvot mellan urinmarkören och koncentrationen av kreatinin i urinen. Det är t.ex. praxis att kvantifiera albuminuri som kvoten mellan albumin och kreatinin i urinen. Denna korrigering antar att kreatinin-utsöndringen i urinen är konstant såväl inom som mellan individer. Detta antagande gäller dock inte instabila IVA patienter på grund av snabba förändringar i njurfunktionen, stora svängningar i vätskebalansen och den frekventa användningen av loop-diuretika. Majoriteten av patienterna på en

IVA avdelning har urinkateter vilket möjliggör en någorlunda noggrann mätning av urinflödet. Det är möjligt att en korrigering för detta flöde ger ett mer tillförlitligt mått på olika urinmarkörers utsöndringshastighet.

Sammanfattningsvis är daglig monitorering av kreatinin i plasma fortfarande dominerande för värdering av njurfunktionen inom intensivvården. På basen av det stora antalet faktorer som kan störa njurfunktionsvärderingen på basen av kreatinin är det inte viktigt med kreatininbaserade estimat av GFR från lab. Snarare skulle den informationen förvirra, risken finns att man okritiskt tror på detta GFR. Inte heller en mätning av GFR, via samling av urin och kreatininutsöndring över tid, gör att vi undslipper de störande faktorerna hos den kritiskt sjuke patienten, där katabolism kanske är den viktigaste faktorn.

Plasma cystatin C har många teoretiska fördelar som njurfunktionsmått på IVA patienter men är inte lika etablerat utanför Norden. Nya lovande markörer för hotande njurskada är på frammarsch men behöver studeras mer innan de kan tas i bruk.

1. Vilhelmsdotter Allander S, Marke LA, Wihlen B, Svensson M, Elinder CG, Larsson A. Regional variation in use of exogenous and endogenous glomerular filtration rate (GFR) markers in Sweden. *Ups J Med Sci* 2012;117:273-8.
2. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *American J Nephrol* 2012;35:349-55.
3. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10:R73.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative w. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.

5. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C, Mehta R, Clark W, Levin NW. The 3rd International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Int J Artif Organs* 2005;28:441-4.
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
7. Kellum JA, Lameire N, for the KAKIGWG. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013;17:204.
8. Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013;310:1591-600.
9. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:65-70.
10. Martensson J, Martling CR, Oldner A, Bell M. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:576-81.
11. Bell M, Granath F, Martensson J, Lofberg E, Ekblom A, Martling CR. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24: 3096-102.
12. Martensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2010;36:1333-40.
13. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17:R25.

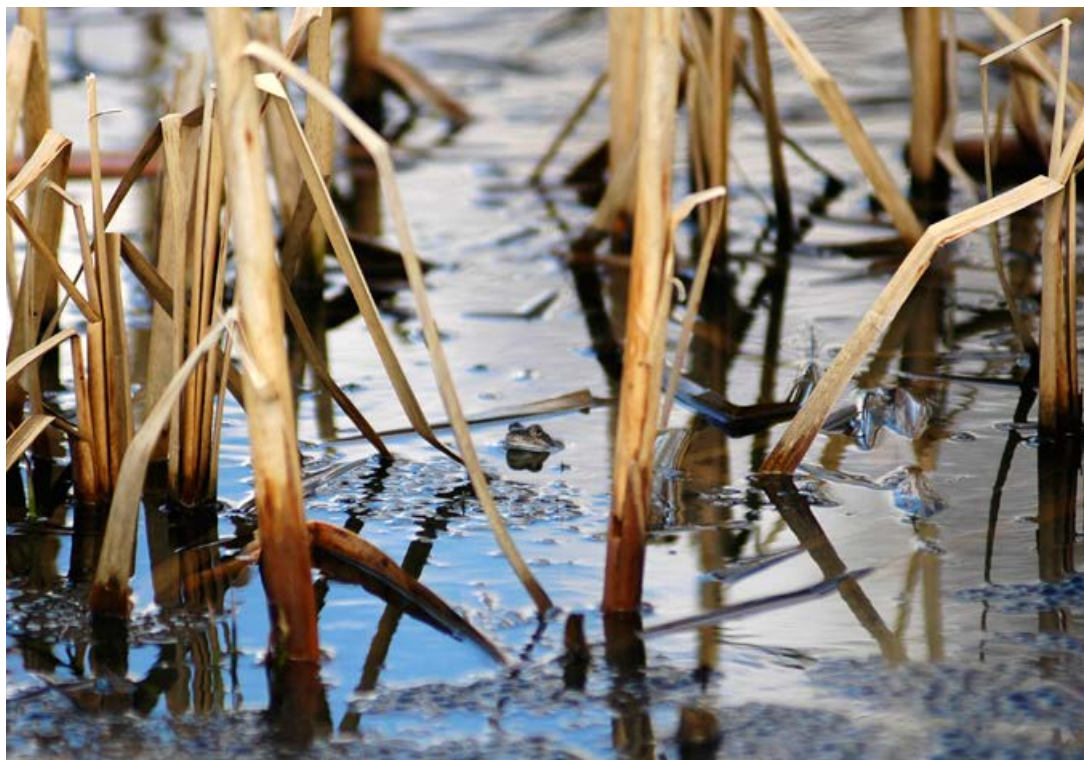


Foto: Henrik Alfthan.

Disruptive applications of non-disruptive technology

Per Simonsson

Klinisk kemi, Labmedicin Skåne

per.simonsson@med.lu.se



Vår bransch – labmedicin – lever på en mogen marknad, en mättad marknad, utan *disruptive innovations* som då och då sker inom IT, och även om det finns möjligheter till utveckling så är våra kunder redan upp över öronen intecknade. Det finns helt enkelt inte några

mer pengar att expandera för.

En krass, lite dyster analys, men vi känner igen den från vår egen verklighet, med bantningskuror och stagnerad efterfråga. Samtidigt är det en jättebransch vi spelar i: Hälsovård, labmedicin, miljarder och åter miljarder pund om året. Det måste väl finnas några tillväxtområden? Med *double-digit growth* ($> 10\%$ årlig tillväxt)?

Jo, det finns det! Men hur? Hur skapa *disruptive applications of non-disruptive technologies*?

Detta var ett av de genomgående teman som tog upp på den lilla och intressanta kongress jag deltog i ("Point of Care: Innovations of the future", London oktober 2013).

Talare var en brokig skara konsulter, forskare, företagsledare, uppfinnare, forskare, innovationsstimulering, investerare – och några kliniska kemister som gav kundernas bild. I auditoriet satt entreprenörer och investerare, och några labmänniskor. Samt kemister med paramagnetiska nanokulor och annat spännande. Frågorna var rakt på sak: Vad behöver ni? Vad är ni beredda att betala mer för? Vad ger mervärde? Vilka analyser skall jag satsa på? Vilka projekt skall jag lägga mina investerares pengar i?

För pengar finns, men alla är redan budgeterade till att hjälpligt hålla uppe dagens verksamhet, inte köpa nya *fancy gadgets* för. I USA blockeras nykomlingarna av reglerande myndigheter – FDA, CLIA – och i Europa av centrala upphandlingar med krav på hälsoekonomiska analyser: Är det nya, till synes lovande, verkligen kostnadseffektivt? *Health Techno-*

logy Assessment är en stor och inflytelserik organisation i England, och deras rapporter – som kan rekommenderas – är lika uttömmande som hänsynslösa mot allt tyckande och tänkande. *Evidence-based, or die!*

Därtill lider vi av "siloekonomi", en kostnadsdrivande effektivisering med hjälp av bättre diagnostik kan inte finansieras av den enhet som drar nytta av den. Resurser kan inte förskjutas mellan verksamheter. Drivkraften är inte innovationsglädje, livskvalitet utan ren ekonomi. En korrekt analys, som lätt kan verifieras vid någon av Skånes akutkliniker. Ett nytänk inom ekonomisk styrning behövs och diskuteras flera gånger. Bort från silo, över till projekt.

Men slutsatsen består: Detta är ingen lätt värld för innovatörer.

Det paradoxala är alla politikernas förhoppning om att innovation inom hälsovården skall vara en räddare ur den ekonomiska krisen. Alla regeringar satsar på innovation. Varje region i Europa – från den skånska slätten till längst ut i de spanska atlantvikarna – har innovationsprojekt. Det vimlar av administratörer som företrädar olika, ibland konkurrerande, innovationsstimulering. Hoppet finns, trots allt. Men vem skall sen köpa? De krisdrabbade politikerna?

Men hopp finns det alltid, som sagt: DNA och PNA. Båda växer med tvåsiffriga procenttal. Här kan det finnas möjlighet att få god utdelning av investerat kapital. Men riskerna är stora. Förutom ekonomisk stramhet hotar FDA och CLIA, som kan få fleråriga lovande projekt att gå i graven, utmattade, på tröskeln till lansering.

Skulle man inte kunna kombinera dem? Och få *double double digit growth*? Patientnära molekylärbioologi? Problemet är att man inte behöver ta en specifik DNA-analys mer än en gång i livet. Och de analyser som är av intresse är ofta snäva, t ex terapi-styrande inom onkologin. Det blir det ingen tvåsiffrig tillväxt av.

Mikrobiologin skulle kunna vara en möjlighet.



Buss i London
(Foto: Per Simonsson)



Medicinska tjänster, London
(Foto: Per Simonsson)

Molekylärbiologin är redan högvolym och rutin, man kan bli smittad flera gånger i livet, man vill veta terapieffekter kontinuerligt, virusantal, resistensutveckling. Flera företag har eller håller på att lansera sådana system, som på 1-2 timmar kan ge svar på infektionsorsaken eller om patienten har en MRSA infektion. Ett gott exempel, den enda om jag förstod det rätt, är Cepheid. Nysålt för någon miljard, god omsättning, men (ännu) ingen vinst. Luminex kommer nu och Atlas och BioMerieux, med flera. Små burkar att ha på mottagningen. Kassetter med multiplexmöjlighet, med eller utan amplifiering, för några hundra kronor var.

Här gäller det, liksom överallt annars, att hitta de praktiska tillämpningarna av den nya teknologin. För dyrare analyskostnader blir det. Men kan några hundra kronors ökning av analyspriset ge andra vinster? Ekonomiska, praktiska, medicinska? Och kan de ge vinster, har då sjukvården över huvud taget några pengar att köpa för?

Patientnära analyser har gått utmärkt länge. Årligen omsätter de 21 miljarder USD, vilket nu utgör nästan en tredjedel av hela diagnostikindustrins omsättning. Men 75 % av denna omsättning bygger på en enda analys: P-Glukos. Här är de glada dagarna över. Det stramas rejält vad gäller indikationerna, och nu har Storbritanniens regering beslutat dra in ersättning för glukosstickor till typ 2 diabetiker. Ersättningen i USA skärs med två tredjedelar. En mjölkko sinar. Festen är över.

Det vilade en rastlös känsla, av sökande, över mötet. Vilka tekniker kan fungera? Vilka behov kan

tillfredsställas? Vad kan en kund vilja betala (mer) för? Och bli nöjd? Vad kommer då att öka? Koagulation och mikrobiologi är goda kandidater. Och att finna nya applikationer, bättre IT och kvalitets-säkring. Inte minst konnektiviteten mellan system är avgörande. Våra informatiksystem skulle behöva göra ett språng framåt. T ex talade chefen för IT-företaget Patients Know Best Ltd (härligt namn!), om ett patientstyrt svarshanteringssystem, där patienten hade full insyn och också kunde välja vilka läkare som skall bedöma svaren. Näja, beställande läkare hade fortfarande tillträde... Ett utslag av den trend för *patient empowerment* som varit så framgångsrik inom diabetologin och som nu kommer också inom koagulation och inom andra fält. Patienten kör sin egen PK(INR), bedömer själv resultatet, och ordinerar själv sin Waran-dos. (Via app, såklart. Modernt skall det ju vara, alla system skall gå via smarta telefoner, annars är man helt ute...) Envar sin egen professor, efter nödvändig utbildning, med sjukvården som konsult i bakgrunden. Till lägre kostnad. DIY, monteringsinstruktioner medföljer. IKEA-sjukvård. Med bättre hälsa som resultat.

Säkert är det här som klinisk kemi som labspecialitet kommer in. Och där industrin har en god chans. Att leda system av utspridda analyspunkter, hårdvara, mjukvara, konnektiviteten, vara konsult, länk, kunskapsbas, fortbildare, problemfixare. Och att i nära kliniskt samarbete hitta de applikationer som kan göra nytta, utan större kostnadsökning, utifrån den teknologi vi orkar betala.

Disruptive applications of non-disruptive technology!

Referensvärden för faste-insulin hos 75 åriga män och kvinnor

Anders Larsson, Mats Stridsberg och Lars Lind

Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala Universitet



Bakgrund

Faste-insulin är en relativt vanlig analys som utförs på de flesta laboratorier. Analys av insulin används bland annat vid utredning av sjukdomar som påverkar glukosomsättningen. Förhöjda värden av insulin ses ofta hos överviktiga personer, troligen en effekt av ökat insulinbehov. I det metabola syndromet ses ytterligare förhöjda värden av faste-insulin som tecken på en ökande insulinresistens. Insulin har kort halveringstid i plasma, endast ca 3 min, och eliminationen sker via bindning till receptorerna. Det gör att mätningar av insulin är mindre lämplig för att bedöma insulinutsöndringen. För att bedöma patientens förmåga till produktionen av insulin, tex

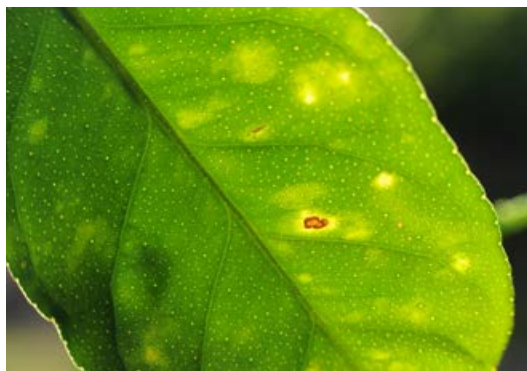


Foto: Henrik Alfthan.

för att bedöma om en patient med typ 2 diabetes behöver tillägg av insulin utöver sin orala diabetesmedicinering, används därför mätningar av C-peptid, vilken har en längre halveringstid och utsöndras via njurarna. Vid misstanke om insulinom ses höga insulinvärden och ofta även höga värden av proinsulin och C-peptid. Under de senaste årtiondena har vi sett en tydlig ökning av antalet individer som är överviktiga och man talar om en världsomspännande fetmaepidemi. Det finns ett antal studier som visar att övervikt är associerat med insulinresistens och hyperinsulinemi. Ökningen av BMI i befolkningen innebär att gamla referensintervall för faste insulin kanske inte längre är korrekta. Det väcker också frågor om vilken övre BMI gräns som skall uppfattas som "normal". Med tanke på dessa frågor valde vi att undersöka referensintervall för faste insulin hos äldre individer och beräkna referensintervall utifrån olika BMI gränser.

Material och metoder

Faste-insulin analyserades på deltagarna i PIVUS studien när de var 75 år gamla (n=813). Dessa deltagare bor i Uppland. För beräkning av referensintervall exkluderades först personer som hade fått diagnosen diabetes, stod på någon diabetesmedicin eller hade förhöjt faste-glukos. Efter att dessa individer exkluderats återstod 698 individer. Serum insulin analyserades på ett Cobas E instrument (Roche Diagnostics). Total CV för insulin metode var 0,6% vid 8 mIE/L och 1,3% vid 55 mIE/L. Metoden är spårbar till IRP WHO referens standard 66/304 (NIBSC). Referensinterval- len beräknades med bootstrap metodik med hjälp av RefVal 4.0 (Rikshospitalet, Oslo)

Resultat

I detta material var det en tydlig association mellan

BMI och f-insulin vilket medförde att vi beräknade referensintervall för f-insulin för olika BMI intervall.

Referensintervallet för män, när vi inkluderade alla män (n=335) oavsett BMI, var 1,63 (90% konfidensintervall 1,31-1,95) till 18,6 (16,4-20,8) mIE/L. När män med BMI >30 exkluderades erhöles ett referensintervall på 1,60 (1,27-1,92) till 15,0 (12,8-17,3) mIE/L.

Motsvarande referensintervall, när vi inkluderade alla kvinnor (n=363), var 1,89 (1,52-2,25) till 18,1 (15,3-20,8) mIE/L. När kvinnor med BMI >30 exkluderades erhöles ett referensintervall på 1,73 (1,35-2,11) till 15,0 (14,2-15,8) mIE/L.

Motsvarande referensintervall för både män och kvinnor (n=698) var 1,74 (1,47-2,01) till 18,3 (16,4-20,11) och för BMI ≤ 30 (n=574) var det 1,66 (1,40-1,91) till 15,0 (14,2-15,9) mIE/L.

Om referensintervallet enbart beräknades baserat på individer i BMI intervallet 20-25 (n=289) erhöles ett referensintervall för båda könen på 1,48 (1,17-1,80) till 12,2 (10,3-14,1) mIE/L.

Diskussion

Det finns en klar koppling mellan BMI och faste insulin. Medelvärde för BMI i studiegruppen var 26-27 vilket förefaller representativt för dagens 75-åringar. När vi tar med individer med höga BMI leder det till högre referensintervall. Det förefaller rimligt att exkludera individer med höga BMI inte minst med tanke på att högt BMI är associerat med en ökad dödlighet. Ett väldigt snävt BMI kriterium (20-25) leder till att de flesta i studiepopulationen exkluderas vilket inte är önskvärt. Vi valde därför att enbart exkludera individer med BMI >30. Eftersom det inte var några signifikant skillnader mellan män och kvinnor avseende f-insulin nivåer vill vi föreslå ett referensintervall baserat på både män och kvinnor med BMI ≤ 30: 1,66 (1,40-1,91) till 15,0 (14,2-15,9) mIE/L.

För ytterligare detaljer se:

Larsson A, Stridsberg M, Lind L. Reference values for fasting insulin in 75 year old females and males. Clin Biochem 2013;12:1125-7.



Foto: Henrik Alfthan.

Den vandrande vetenskapsmannen

Krympande sten – växande värld

Per Simonsson

Det var 51 år sedan jag såg den senast. I trapphallen på British Museum, en svart klippa, stor, mäktig, betydelsefull. Vetenskaplig tyngd. Det fynd som gjorde det möjligt för filologerna att knäcka hieroglyfernas mysterium. Svart. Nån sorts monolit av kunskap. Som någonting ur ”2001”, fast det var långt före filmens premiär.

Sju år gammal - spinkig, närsynt, analfabet - förevisad detta monument av min far som forskade på British Museum, satt i lärummet, vid de gröna lampskärmarna och läste gamla böcker i filosofi, eller något liknande, som Karl Marx före honom, men med mindre dramatiska konsekvenser.

Nu åter inför stenen.

Rosettastenen.

Som den har krympt!

Så går det för alla barndomens monument när de får vila i minnet, växa i fantasin, och sen plötsligt uppenbarar sig igen. Berg blir kulle, klippa blir sten. Men lika svart är den, som sprängd ur nordiskt stenbrott. Men detta är egyptisk sten, svart. Ett minne av ett misstag: De som glömde sitt språk, och sen kastade bort ordboken.



British Museum (Foto: Per Simonsson)

Den 27 mars år 196 f. Kr. - Vetenskapen är underbar men alla sina detaljer! - restes stenen för att etablera en ny konungakult av den unge härskaren Ptolemaios V. Grek så det förslog, men fortfarande fanns det lärda som höll sig kvar vid hieroglyferna. Så makten fann det bäst att skriva sitt dekret också på det borttynande språket. Samt på demotiska, vad det nu är för tungomål. Budskapet hackades in tre gånger i svart sten. Kommunikation, den hårda vägen. Tre-språkig edition. Inga uppdateringar.

Två tusen 2000 år senare – juli 1799 – fann Napoleons officerare stenen och var smarta nog att inse dess betydelse. Skriftstenar – *stelae* – var inte ovanligt men att finna en med samma meddelande på flera språk samtidigt är unikt. Givetvis skulle den likt allt annat hären roffade åt sig skeppas till Paris. Men 1801 besegrades Napoleon i Egypten och engelsmännen forslade istället stenen till London. Språkforskare kastade sig över den. 1822 knäckte Jean-François Champollion koden. Det var inte helt lätt att förstå faraonernas tecken; en blandning av fonem och ikoner, först de fonetiska; m + i + a + u, sen en skissartad katt: KATT.

För första gången kunde så människor åter läsa hieroglyfer. En värld öppnade sig. En världsattraktion, ett turistmål, en symbol, skapades. Som fick sin hemvist på British Museum, bland alla andra krigsbyten som engelsmännen släpat hem från de rosa kartornas rövartåg.

Men stenen har helt klart krympt. Ingen tvekan. Det kan jag gå ed på. Hur vet jag inte men av den klippa som jag så starkt minns är nu bara en sten. Därtill bakom pansarglas. Som det går med barndomens relik.

Men allt det andra har inte krympt. Inte museet, som blivit ett glasomvälvtt monument, ett kulturernas mausoleum, under takets ruttmönster där atlantregnet smattrar. Om det nu inte hade dränkts av mumlet från turisthordarna som strömmar under dess valv.

Nej, samlingen har inte krympt. Och inte de assy-

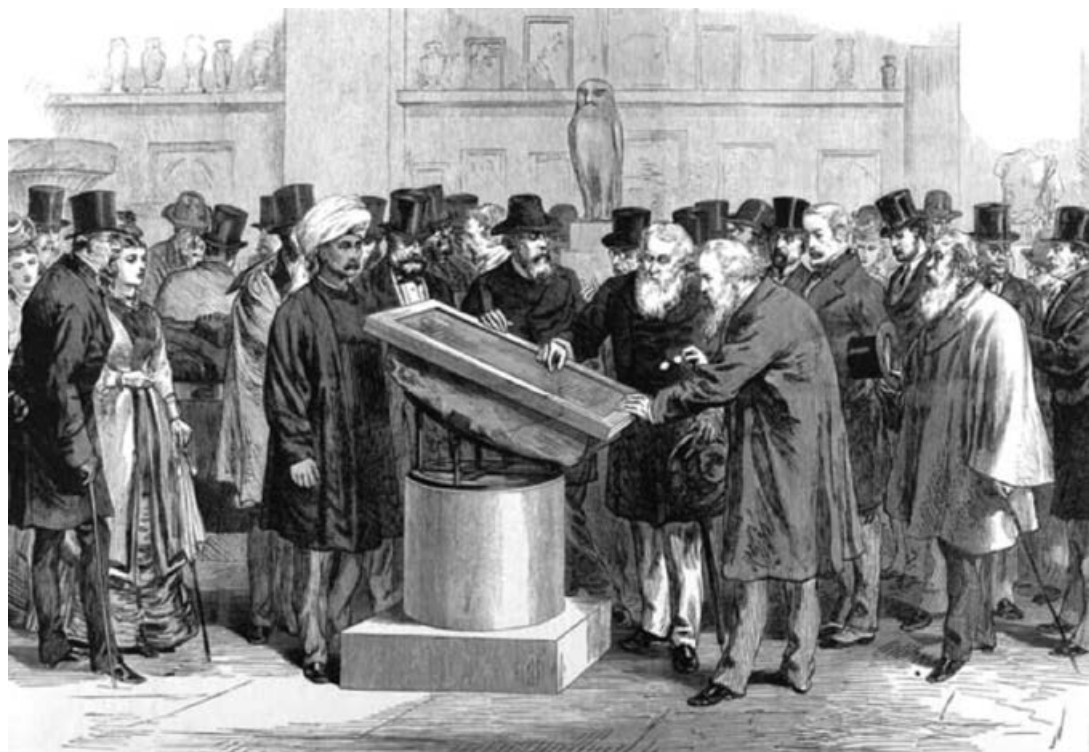
riska kungarnas byster, inte lejonmutanternas från Babylon, inte faraoner stora som jättar och deras sarkofager som jacuzzi. Inte stenreliefer till gudakungars ära, egyptiska jaguarkungar, envig med vilja djur, män i kamp, hästdragna stridsvagnar, pilbågsartilleri i perfekt symmetri.

Här är det hela samlat, vad vi hållit på med de senaste tusentalen år. Mumier och totempålar, aboriginsk döds-kult, afrikanska sorgesånger till trumackompanjemang. Änkor insmorda i vit lera. Japansk geisha omslingrad av sugande bläckfisk och kinesiskt porslin i nyanser som bara skapas av mästarögon. Sorgsna schackpjäser täljda av tungsinta vikingar. Romersk torso, ynglingar i envig med tjurar och kentaurer. Muskler, ungdom, nakenhet. Ryttare till häst. Och Afrodite har precis, mitt i badet, upptäckt att någon betraktar hennes marmorvita kropp och hon tappar sin amfora så att vattnet rinner över fötterna och hon sätter sig ner, skyler sig, viftar en sekundkort gest som stelnar i sten. Sitter på huk. Ser över höger axel på inkräktaren. Vi, som strömmar förbi denna incident som aldrig kommer att ta slut.

Ännu flera ynglingar och lemmar, kreatur och gudar, Ockrafärgade Isis håller fram sitt bröst för att amma Horus. Vinkungen Bes reser sitt svärd över den fest han skall ge sin druckna välsignelse. Ett fälttåg till, en sönderfallande kropp, blott delar kvar. Lejon i kamp, babylonisk lejonjakt, exotiska djur som en gudakonungs slutliga symbol.

Hur stod de ut, dessa eminenta viktorianer? Här-dade de sin moral, mitt bland all denna nakna musku-latur? Bland all denna hud de rövat med sig hem till de dragiga salongerna? Ingen hejd på samlarinstinkten. Ingen mättnad i kolonialtarmen.

Nej, detta har inte blivit mindre på 51 år. Historien och civilisationerna och all deras paraferalia. Ingenting av världen har krympt. Den ter sig bara ännu större och spretigare för en grånande man. Världen blir bara större ju fler år man lever, den växer, förgre-nas, bevismaterialet samlat i detta kuriosakabinett. Allt det som kan skapas på denna jord - för att sen krossas - om det plötsligt dyker upp blott en enda ny varelse, med ett märkligt uppdrag, utrustad med några hjärnvindlingar extra.



Rosettastenen diskuteras vid International Congress of Orientalists 1874.

Til manuskriptforfattere

Litteraturhenvisninger nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptteksten og skrives i Vancouver-stil. Dersom artikkelen har mer en syv forfattere listes de seks første etterfulgt av "et al". Forfatterens etternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skilles ved komma og punktum settes etter siste forfatters initialer evt. etter "et al". Punktum brukes også etter tittel på artikkelen. Journalnavn forkortes som angitt i Pubmed, liste over forkortelser finnes i LinkOut Journals. Etter journalforkortelsen følger et mellomrom, årstall for publikasjonen, et semikolon, volum nummer, et kolon og sidetall. Overflødige sidetall fjernes, som vist i eksempelet 1989;49:483-88. Personlige meddelelser (inkludert fullt navn og årstall) og produkt informasjon skal ikke stå i referanselisten men refereres i manuskriptteksten.

Eksempler

Journal artikkel med inntil syv forfattere:

1. Vermeersch P, Mariën G, Bossuyt X. A case of pseudoparaproteinemia on capillary zone electrophoresis caused by geloplasma. Clin Chem 2006;52:2309-11.

Journal artikkel med mer enn syv forfattere:

2. Fiechtner M, Ramp J, England B, Knudson MA, Little RR, England JD, et al. Affinity binding assay of glycohemoglobin by two-dimensional centrifugation referenced to hemoglobin Alc. Clin Chem 1992;38:2372-9.

Abstrakt:

3. Hortin GL, King C, Kopp J. Quantification of rhesus monkey albumin with assays for human microalbumin [Abstract]. Clin Chem 2000;46:A140-1.

Bok kapitler:

4. Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th Ed. St. Louis: Elsevier Saunders 2006:903-81.

PhD teser:

5. Haughton MA. Immunonephelometric measurement of vitamin D binding protein [MAppSci thesis]. Sydney, Australia: University of Technology, 1989:87pp.

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

6. Milbury CA, Li J, Makrigiorgos GM. PCR-based methods for the enrichment of minority alleles and mutations. [Epub ahead of print] Clin Chem February 6, 2009 as doi:10.1373/clinchem.2008.113035.

Supplement:

7. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. Atherosclerosis 1996;124 Suppl:S1-9.

Internett kilde:

8. American Association for Clinical Chemistry. AACC continuing education. <http://www.aacc.org/development/ce/pages/default.aspx#> (Tilgjengelig Mars 2012).

Se også NFKK's og KBN's hjemmeside: www.nfkk.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: Henrik Jørgensen (København), Line Rode (København), Tuula Metso (Helsingfors), Veli Kairisto (Turku), Jón Jóhannes Jónsson (Reykjavík), Ingunn Þorsteinsdóttir (Reykjavík), Tor-Arne Hagve (Oslo), Yngve Thomas Bliksrud (Oslo), Per Bjellerup (Västerås) og Mattias Aldrimer (Falun).

Ordförande: Ingunn Þorsteinsdóttir. **Sekreterare:** Tuula Metso.

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Per Simonsson · Tryk: Clausen Grafisk

Danmark

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

Norge

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

Island och NFKK

Överläkare Ingunn Þorsteinsdóttir
Department of Clinical Biochemistry
Landspítali - University
Hospital Hringbraut
IS-101 Reykjavík
Telefon: +354 543 5033
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

Finland

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

Sverige

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



Linda Hilsted, Kristin Aakre Moberg, Per Simonsson, Ingunn Þorsteinsdóttir, Anders Larsson och Henrik Alfthan.



SIEMENS

A91DX-9247-A1-7600 © 2012 Siemens Healthcare Diagnostics Inc. All rights reserved.

Test smarter.

Siemens answers unite clinical and workflow excellence to help you thrive.

siemens.com/test-smarter

Clinical diagnostic testing is part science and part business. Which means its overall performance depends on how well these two integral parts work together. Siemens Healthcare Diagnostics can make that happen. We offer answers that combine the extensive menu of tests you want with the leading-edge technology you need to run them efficiently. Not only do we deliver assays to support your clinical excellence, we commit all our technical know-how to developing innovative

diagnostic solutions that increase productivity. What's more, we provide the education, services, and support that keep you running at your absolute best. So you can unite and transform both clinical and workflow performance to deliver the highest-quality patient care.

Find out how Siemens helps you work better by working with you. Visit siemens.com/test-smarter.

Answers for life.