

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

Ledare	4
<i>Henrik Alftan</i>	
Ordförandespalt	6
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Nordic Congress 2014	8
<i>Ola Hammarsten</i>	
Carl-Bertil Laurells resestipendium	10
Leverfibrose – hvor står vi?	12
<i>Henrik Krarup</i>	
Kvantitativ forskningsevaluering	18
<i>Henrik Jørgensen</i>	
Bibliometrisk vurdering av den vitenskapelige kompetansen innen spesialiteten medisinsk biokjemi i Norge	24
<i>Tor-Arne Hagve</i>	
Utilization of customer feedback in a clinical laboratory	32
<i>Paula Oja</i>	
The Nordic Coagulation Meeting 2014	36
<i>Tomas Lindahl</i>	
Finns det ett kliniskt behov av att analysera FGF23?	37
<i>Hannes Olauson och Tobias E Larsson</i>	
Kan orosomucoid undværes som biokemisk markør ved diagnosticering, monitorering og behandling af inflammatoriske tarmsygdomme?	41
<i>Heidi B. Hansen og Michael Staun</i>	
Dålig blandning av prövrör leder till felaktiga trombocytvärden men har förväntningsvärt liten påverkan på hemoglobinkoncentration eller PK	46
<i>Jessica Karlsson, Johanna Helmersson-Karlqvist och Anders Larsson</i>	
Recension: En historie om medisinsk biokjemi, kvalitetskontroll i medisinske laboratorier og pionerbedriften SERO AS	49
<i>Palle Wang</i>	
Litteraturhänvisningar	50
Info om NFKK och redaktion	51

*Omslagsbild: Lorentz Eldjarn och Alexander Pihl (t.v.) vid Kreftforskningsinstitutet, Radiumhospitalet, Oslo 1955.
Mer om dessa pionjärer finns att läsa i Palle Wangs recension i detta nummer av KBN.*

Öar med laboratorier – och laboratorier som örar

Henrik Alftan

Några dagar innan den XXXIII Nordiska kongressen i klinisk kemi i Reykjavik 12-15.6.2012 skulle börja hade jag det stora nöjet att avnjuta ett förlängt veckoslut i Tórshavn. Under den första dagen vandrade den nordiska turisten dryga 30000 steg i staden med omnejd och fick en rätt så klar bild av huvudstaden på Färöarna. I god tid innan hade jag varit i kontakt med Ann Østerø på Landssjúkrahúsið och berättat om mitt intresse att bekanta mig med laboratoriet. Efter många om och men innan tidtabellerna passade ihop blev jag sedan välnigt emottagen och visades runt av Ann Østerø, sjukhusdirektör Sigurð O. Vang och bioanalytikerundervisrar Marita Simonsen. Då man själv, ur ett Helsingforsperspektiv, har vant sig vid att olika labb och specialiteter ligger spridda runt omkring hela staden likt små ör så var kanske det mest iögonfallande och imponerande att allt var här koncentrerat under ett och samma tak. Gammakamera, immunkemi, mikrobiologi och till och med blodgivning! Liksom också ett tätt samarbete för vissa specialiteter med center i Danmark, Sverige och Island.

Tankarna gick osökt tillbaka till denna junieftermiddag då Klinisk Kemi i Norden nr 4, vol.7 1995 låg framför mig på bordet. På framsidan av tidningen porträtterade sig en för mig så bekant byggnad i Torshavn, Nordens hus (Norðurlandahúsið). På vår hemsida nfkf.org hittar vi alla nummer av Klinisk Kjemi i Norden och Klinisk Biokemi i Norden från årgång 2002 till det nyaste nummer. För en månad sedan påbörjades uppladdningen av äldre nummer av Klinisk Kemi i Norden till arkivet på nätet. Takten kommer att vara en årgång per vecka, publiceringsdatum varje fredag. Vi började från nr 1 vol. 1 1989 och nu i skrivande stund i början på mars hittar vi redan årgång 1992 samt Supplement. Enligt denna tidtabell kommer arkivet att vara komplett den 9 maj!

Fastän de äldsta nummer redan är över ett kvarts sekel gamla så är de flesta artiklar lika aktuella nu som då. Ett gott exempel är *Riktigt bruk av tabeller och figurer i vitenskaplige artikler* av Tor-Arne Hagve och Oddvar Stokke i ovannämnda nummer 4. Icke att förglömma de nordiska historiska aspekten: *Regionsykehuset i Trondheim - fra lokalsykehus till*

universitetssykehus, Klinisk kemi i Uppsala, Klinisk kemi på Rigshospitalet, København, Institution för klinisk kemi vid Helsingfors universitet 25 år och Klinisk kemi på Island. Historisk översikt.

En vidareutveckling av arkivet på nätet kunde vara att göra tidskriften läsbar på surplattor, för tillfället med operativsystemen iOS och Android. Då de flesta dock får tidskrifterna hemburna som papperskopior eller har en dator med vilken man kan läsa tidningarna och speciellt då denna tekniska lösning för surfplattor är relativt dyr så vill vi gärna höra vilken åsikt DU har om denna möjlighet. Sänd gärna en kommentar till någon i redaktionen!



Från vänster bioanalytikerundervisrar Marita Simonsen, avdelningsföreståndare Ann Østerø och sjukhusdirektör Sigurð O. Vang. (Foto: Henrik Alftan)



Overskådlig karta över personalens arbetsuppgifter vecko-vis, markerade med Legoklossar. (Foto: Henrik Alftan)



...anytime, anywhere

Ensure accurate patient test results with Randox Quality Control. The analytical capabilities of Acusera 24.7 Live Online, coupled with the superior quality and flexibility of the Acusera control range, will transform QC in any laboratory.

ACUSERA ©

- Multi analyte combining up to 100 tests
- Third party enabling independent assessment
- 100% human controls for immunoassay purposes
- Full range of liquid controls covering all areas of laboratory medicine

ACUSERA 24.7

- Manage and interpret QC data
- Peer group statistics updated daily
- 20,000 laboratory participants
- Unique dashboard conveniently displaying poor performing tests at a glance

Ordförandespalt

Ingunn Þorsteinsdóttir



Nordisk förening för klinisk kemi (NFKK) hade nyli- gen ett styrelsemöte i Oslo. I NFKKs styrelse arbetar två medlemmar från varje skandinaviskt land: Dan- mark, Finland, Island, Norge och Sverige. Två repre- sentanter från varje land ingår i NFKKs styrelse varav en som är ordförande i respektive lands förening. Den nuvarande styrelsen för NFKK består av följande ledamöter: från **Danmark**, Henrik Jørgensen, ordförande för Dansk selskab for klinisk biokemi och Line Rode, NFKKs kassör; från **Finland**, Tommi Vaskivuo, ordförande för FKKF (föreningen för klinisk kemi i Finland) och Tuula Metso, NFKKs sekreterare; från **Island** Ingunn Þorsteinsdóttir, ordförande för NFKK och Jón Jóhannes Jónsson, ordförande för föreningen för klinisk kemi på Island; från **Norge**, Yngve Thomas Bliksrud ordförande för Norsk forening for medisinsk biokemi och Tor-Arne Hagve; från **Sverige**, Mattias Aldrimer, ordförande för Svensk förening för klinisk kemi och Per Bjellerup. Se bild av NFKKs styrelse på näst sista sidan. Ordföranden för NFKK har förord- nande på fyra år och länderna innehåller ordförande- skapet i tur och ordning.

På styrelsemötet rapporterade Tor-Arne Hagve från den fjärde kursen för yngre medarbetare i att skriva vetenskapliga manusskript inom klinisk biokemi. Kursen arrangerades traditionenligt på Finse i Norge. Denna gång var det 14 deltagare från Danmark, Norge och Sverige. Kursen är ett sam-

arbete mellan NFKK och Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI). Lärare på kursen är redaktionsmedlemmar i SJCLI. Målsättningen med kursen är att öka förståelse av hur viktig det är att skriva vetenskapliga artiklar och att träna deltagarna att skriva vetenskapliga artiklar. Undervisningen är en blandning av föreläsningar och praktiskt arbete under handledning. Slutresultatet är en gemensam artikel som går genom en sedvanlig redaktionell bedömning i SJCLI.

Även denna gång var deltagarna mycket nöjda med kursen. En av orsakerna till lokaliseringen av kursen i Finse på 1222 meters höjd, dit man endast kan resa med tåg, är att deltagarna och lärare skall få tillfälle att lära känna varandra. Finse är också historisk mark för Nordisk Förening för Klinisk Kemi efter- som det första nordiska mötet i klinisk kemi hölls där redan 1947.

På styrelsemötet i Oslo beslutade föreningen om ekonomiskt stöd till ytterligare en gemensam nord-isk kurs med planerat datum under våren 2015 i Köpenhamn. Nete Hornung, överläkare i Randers, leder en arbetsgrupp tillsatt av NFKK. I gruppen ingår förutom Nete, Kristin Lilleholt (Norge), Holger Jon Møller (Danmark), Kristina Hotakainen (Finland) och Mattias Aldrimer (Sverige). Denna arbetsgrupp planerar denna kurs. Tema för kursen blir: The professional role of a clinical biochemist/ laboratory doctor. Good examples of roles in clinical biochemistry. Specifika ämnen och föreläsningar på kursen planeras att bl a bli: ledarskap, hematologi, molekylär biologi i klinisk rutindiagnostik, kom- munikation, undervisning, statistik och kvalitetstkon- troll. Undervisning på kursen blir en blandning av föreläsningar och grupperbeten. Det blir spännande att följa fortsättningen av arbetsgruppens arbete och jag ser fram emot att kunna annonsera kursen i kom- mende nummer av tidskriften.

Per Simonsson, huvudredaktör för KBN, har tre månader permission ifrån sitt uppdrag för tidskriften. Redaktionen kommer att fortsätta sitt arbete och undertecknad axlar under tiden rollen som ställföre- trädande huvudredaktör för KBN för detta och nästa nummer av tidskriften.

Glöm inte nästa nordiska kongress i klinisk kemi som äger rum i Göteborg 16 – 19 september 2014. Närmare information finns om programmet i detta nummer av KBN och på kongressens hemsida: www.nfkk2014.se



Name: Svetlana R.

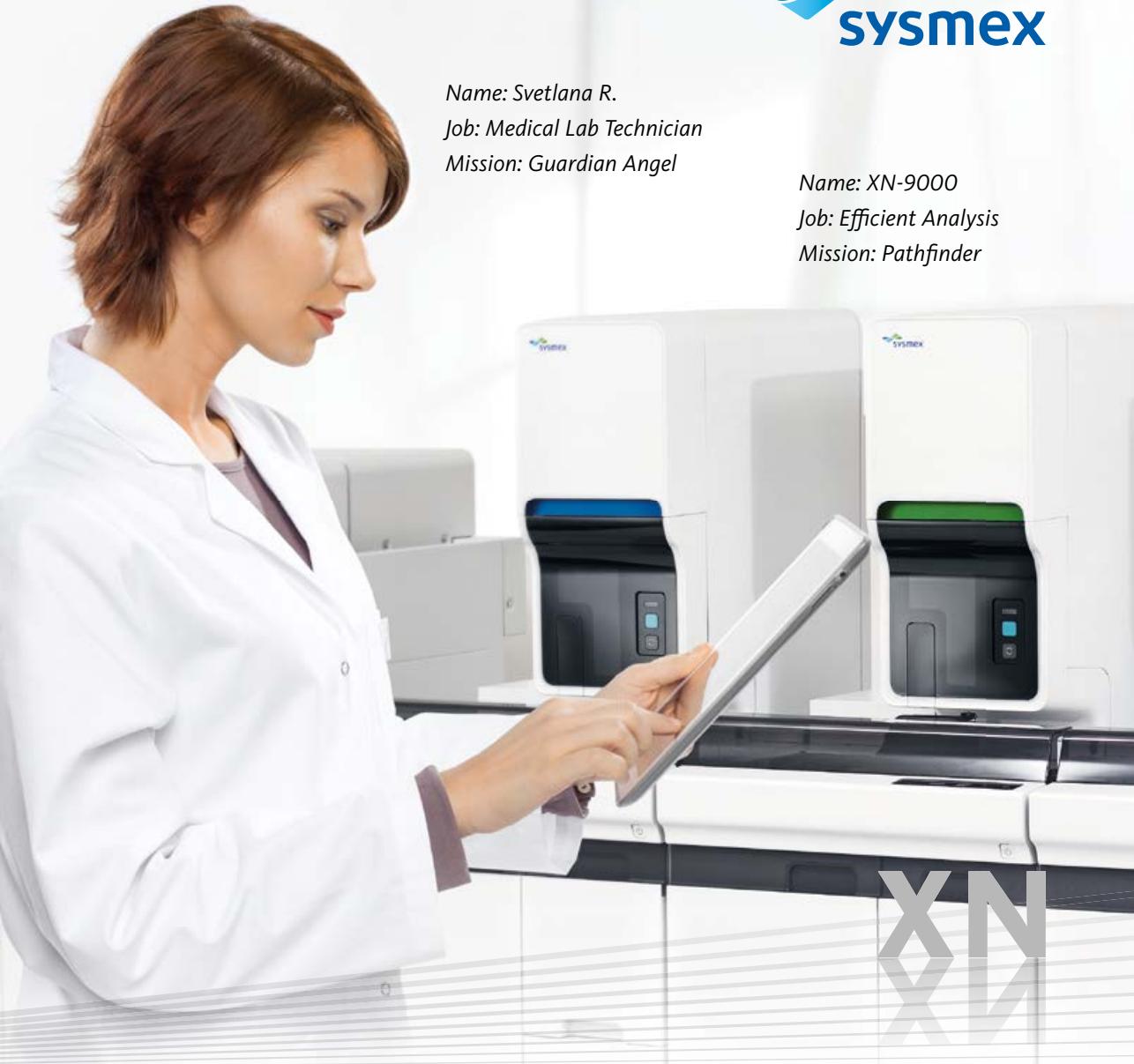
Job: Medical Lab Technician

Mission: Guardian Angel

Name: XN-9000

Job: Efficient Analysis

Mission: Pathfinder



XN

A large, semi-transparent watermark or graphic element consisting of the letters "XN" in a bold, blocky font, with several thin, radiating lines extending from the center of the letter "N".

XN-SERIEN ÄR SYSTEMET FÖR DIG ...

när pålitliga hematologiresultat 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.



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.

The Scientific Committee is now finalizing the program with the overall theme "*Future opportunities in clinical chemistry*," that can be viewed in detail 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, why antioxidants might harm you and how the gut flora affects your health, 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 technologies with existing laboratory applications. 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 when we use Next Generation Sequencing?

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.

The future clinical laboratory is expected to rely even more on collaborations between physicians, laboratory technicians and clinical chemists. Two seminars will therefore illustrate good examples of

novel 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 discuss 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 ovarian and lung cancer.

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 poster 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 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 deadlines for abstract submissions and registration as well as a backward-running clock, showing the time left to the meeting.

Important dates

- March 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!

XXXIV Nordic Congress in Clinical Chemistry
16-19 Sep 2014, Göteborg Sweden

A promotional graphic for the XXXIV Nordic Congress in Clinical Chemistry. It features a circular logo with horizontal stripes in red, yellow, and blue, resembling the flag of the Nordic countries. Below the logo, the text "XXXIV Nordic Congress in Clinical Chemistry" is written in a bold, sans-serif font. Underneath that, the date "16-19 Sep 2014" and location "Göteborg Sweden" are listed. The background of the graphic is a blue sky with white clouds.

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

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



Viðarlundin park i Tórshavn. Foto: Henrik Alfthan.

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:

EliATM Calprotectin



COMPLETELY AUTOMATED

EliATM
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

Leverfibrose – hvor står vi?

Henrik Krarup

Afsnit for Molekylær Diagnostik, Klinisk Biokemi og Medicinsk Gastroenterologisk afdeling
Aalborg Universitetshospital, Aalborg
h.krarup@rn.dk



Baggrund

Fibrose i leveren bliver et tiltagende problem. Et forsigtigt skøn siger, at mellem 50.000 og 100.000 danskere har fibrotiske forandringer i leveren, spændende fra mild fibrose til skrumpelever. Alkohol er fortsat den hyppigste årsag til skrumpelever efterfulgt af viral hepatitis og autoimmune sygdomme. I de kommende år vil fedmeepidemien med deraf følgende fedtlever og non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) komme til at betyde mere og mere, og i USA skønnes det, at fedmeepidemien vil blive den hyppigste årsag til arvævdannelse i leveren inkl. skrumpelever. Der ses hyppigere og hyppigere patienter med cirrose og komplikationer hertil, fx oesofagusvaricer, uden anden ætiologi end NASH. De første danske patienter er sendt til vurdering med henblik på levertransplantation på grund af NASH. Fornemmelsen er, at der er et stigende antal tilfælde af hepatocellulært karcinom (HCC) i Danmark, HCC opstår hyppigst hos patienter med cirrose.

Hepatitis C har i mange år været anset for at være en relativ fredelig sygdom, men i de senere år ser vi flere og flere patienter med veludviklet cirrose, første gang de kommer i ambulatoriet. Dette skyldes formentligt, at der er gået mange år siden smitten, som for en del patienter har været tilbage i 70'erne og 80'erne, så de dermed har 2-3 årtiers sygdomsvarighed. For hovedparten af disse patienter kommer det som en overraskelse, at de har så svær leverpåvirkning. Mange patienter har været ude af deres stofmisbrug i 10-20 år og har ikke mærket noget til leversygdom i den mellemliggende tid.

Samtidig oplever vi, at patienter, der er blevet fulgt i mange år, og som har haft et fuldstændigt fredeligt stationært forløb, pludselig alligevel begynder at udvikle sværere arvævdannelse og skrider mod cirrose. I Danmark har vi hidtil ikke haft nogen fælles

holdning til anvendelse af serologiske fibrosemarkører. Enkelte læger har haft deres egen ”kæphest” og brugt en markør som fx hyaluronsyre til at følge patienterne, vel vidende, at det kun er ved meget svære leverforandringer, hvor diagnosen som regel i forvejen er nem at stille, at disse markører har deres styrke. I det følgende vil det diagnostiske armamentarium til påvisning og monitorering af fibrose/cirrose blive gennemgået med særlig fokus på de serologiske markører.

Fibroseudvikling

Fibrose er et led i den normale sårhelingsproces, hvor kollagent bindevæv indkapsler og erstatter beskadiget væv. Leverfibrosen er et resultat af den vedvarende normale sårhelingsrespons, som på grund af fortsat stimulus resulterer i en unormal fortsættelse af fibrosedannelsen. Cirrose er det mest avancerede stadium af leverfibrose, men selv cirrosen er betegnelse for et meget vidt spektrum af arvævdannelse i leveren. I den yderste konsekvens bliver hele arkitekturen i leveren ændret. Fibrose er som anført kroppens normale reaktion på leverskade, der kan omfatte apoptosis eller nekrose i levercellerne, inflammation, vævsremodeling og vævsreparation. Der kan ses kollaps af lobuli med dannelse af fibrøse septa. Der kommer regenerations med nodulsdannelse fra mikro- til makronodulær. Der sker en akkumulering af ekstracellulær matrix (ECM), når der er en ubalance i ECM produktion, deponering og degradering, alt dette medfører en ændring af arkitekturen og karformationen med fortykkelse af karvægge og nedsat diffusion. En af de første ændringer, der sker, er at sinusoiderne ændres, så fenestra imellem de sinusoidale celler lukkes, og de Stellate celler aktiveres og begynder at danne ECM. Denne proces kan udløses af en række faktorer som toxiner, virus, hypoxi, autoimmunitet og kolestase.

Vurdering af fibrose

Det er vigtigt at få stadieinddelt fibrosen især med

henblik på progression eller opheling. Indikation for behandling af fx hepatitis B eller C afgøres af fibrosestadium, hvor patienterne skal have F2 eller mere på en skala fra F0 – F4 (Metavir score: F0 = ingen fibrose, F1 = let fibrose, F2 = moderat fibrose, F3 = svær fibrose og F4 = cirrose) (1). Det er vigtigt at få stillet diagnosen cirrose, så man kan monitorere patienterne med henblik på oesofagusvaricer og HCC. Tidligere anså vi cirrose for at være irreversibel, men nu er det veletableret, at det drejer sig om en dynamisk proces, som også har potentielle til at hele op. Det er i mange udenlandske og flere danske studier vist, at år efter behandling for henholdsvis hepatitis B og hepatitis C kan der ses en markant opheling i leveren (2, 3).

Der er i dag tre måder at bedømme fibrosestadium i leveren, histologisk, radiologisk og serologisk. Ved leverbiopsi får man både et indtryk af fibrosestadium og inflammationsgrad. Med forskellige billeddannede medier, hvoraf fibroelastografi er den mest kendte og mest anvendte, får man et indtryk af tætheden/stivheden af vævet, og endelig er der en række forskellige seromarkører, som bruges alene eller i kombinationer i forskellige indices.

Leverbiopsi

Leverbiopsi er fortsat den mest præcise metode til bedømmelse af fibrosedannelse i leveren. Den er i vid udstrækning sikker for patienterne, men én ud af titusind risikerer at dø ved indgribet, og tre ud af tusind får betydende komplikationer særlig i form af blødning.

Det er vist, at der kan være sampling error, specielt hvis det er en stærkt noduleret lever, ligesom fibrosen kan være ujævnt fordelt i leveren. Der er også betydelig interobservatør variabilitet blandt patologerne, som bedømmer biopsierne, og endelig er kvantiteringen af fibrosen ikke eksakt, men et skøn.

I mange år har vi fulgt f.eks. hepatitis C patienter med leverbiopsi hvert femte år, for at sikre at tilstanden var stationær. I forbindelse med fremkomsten af fibroelastografi er monitoreringen i vid udstrækning overtaget af denne non-invasive metode. Leverbiopsi har de senere år, især af læger der ikke har en dagligrutine med brugen af leverbiopsi, været "talt ned". Et nyligt studie fra Spanien har belyst patienters holdning til leverbiopsi. Hvis der fandtes en mindre aggressiv måde at få samme informationer ville 88 % af patienterne have foretrukket denne, men kun 21 % ville have foretrukket en mindre aggressiv metode, hvis den gav færre informationer end leverbiopsien. Mere end 80 % af patienterne ville acceptere en ny leverbiopsi, hvis lægen fandt det indiceret (4).

Der er fortsat en række situationer, hvor leverbiopsien ikke kan erstattes, ligesom nye behandlinger formentlig vil kræve en mere sikker diagnosticering før behandling iværksættes.

Radiologiske metoder

Ultralydsbaseret transient elastografi, i daglig tale kaldet fibroscanning, er en non-invasiv metode, hvor man ved hjælp af lavfrekvent ultralyd mäter stivhe-



Båt på land på ön Nólsoy utanför Tórshavn. Foto: Henrik Alfthan.

den i leveren. Metoden mäter leverens stivhed i kPa i et område som er ca. 1 cm i diameter og 5 cm langt. Dette er et ca. 100 gange større område sammenlignet med leverbiopsi og anses for at være mere sikkert i forhold til "sampling error". Metoden er sikker, billig og med god reproducerbarhed. Den er på alle måder patientvenlig. Metoden er god til at påvise signifikant fibrose eller cirrose, men specielt i de tidlige stadier af fibrosedannelsen er der problemer med at skelne stadierne. Der er en række tekniske problemer og specielt fedme og smalle interkostalrum giver anledning til problemer med at gennemføre scanningen. Der er også falsk for høje resultater ved specielt inflammation og steatohepatitis, ligesom faste/ikke faste påvirker resultatet. Denne form for monitorering er egnet til at følge patienterne med kortere mellemrum, fx årligt, over lang tid.

Ud over fibroscanning er der flere radiologiske metoder under udvikling. Acoustic radiation force

impulse (ARFI) imaging er en anden ultralydsbaseret teknik, som mäter lydbølgens udbredelse i vævet i m/s. Denne teknik er kun lige introduceret i Danmark. Resultater fra udlandet viser god overensstemmelse med fibroscanning, men specielt ved adipositas har også ARFI begrænsninger. Magnetisk resonans elastografi (MRE) baseret på magnetisk resonans imaging (MRI) er i flere små studier vist at kunne skelne F0-F1 fra F2-F4 med høj sensitivitet og specificitet, begge over 90 %. MRE skanner hele leveren og kan derfor også påvise fx HCC. Undersøgelsen er for dyr og tidskrævende til rutinebrug.

Serologiske fibrosemarkører

Der har i tidens løb været mange bud på serologiske fibrosemarkører. Den ideelle fibrosemarkør skal være leverspecifik og uafhængig af metaboliske forandringer i leverfunktionen. Den skal afspejle fibrose fra enhver form for kronisk leversygdom. Den skal

Tabel 1. Et udvalg af fibrose-indices

Name	Components
AAR	AST, ALT
ActiTest	ALT, A2M, GGT, bilirubin, apolipoprotein1, haptoglobin
APGA	AST, platelets, GGT, AFP
APRI score	AST(ULN), platelets
ELF test	HA, PIIINP, TIMP-1
FIB-4 index	Age, platelets, ALT and AST
Fibrometer	Platelets, prothrombin index, AST, A2M, HA, blood urea nitrogen and age
Fibrospect II*	HA, TIMP-1, A2M
Fibrotest®	A2M, GGT, bilirubin, apolipoprotein1, haptoglobin
FibroQ	Age, AST, Prothrombin time (INR), platelets, ALT
Forns index	Age, GGT, platelets, cholesterol
GUCI	AST(ULN), prothrombin-INR, platelets
Hepascore	Bilirubin, GGT, HA, A2M, age and gender
Lok index	Age-platelet index
SHASTA Index	HA, AST, albumin

AFP, α -feto protein; A2P, α -2 -macroglobulin; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; HA, hyaluronic acid; GGT, γ -glutamyl transpeptidase; INR international normalized ratio; PIIINP, procollagen type III N terminal peptide; TIMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinase. ELF, Enhanced liver fibrosis; GUCI, Göteborg University cirrhosis index; SHASTA, Serum Hyaluronic acid, AST, Albumin

Tabel 2. Direkte fibrosemarkører

Marker	Name	Function
ECM formation		
PICP	Procollagen type I carboxy-terminal peptide	Matrix deposition
PINP	Procollagen type I N terminal peptide	Matrix deposition
PIIINP	Procollagen type III N terminal peptide	Matrix deposition
Type IV collagen		Basement membrane formation
HA	Hyaluronic acid	Component of ECM
Laminin		Glycoprotein deposited in basement membrane
MFAP	Microfibrillar-associated protein	Glycoprotein involved in ECM turnover
P4NP 7S	N-terminal pro-peptide of type IV collagen 7S domain	7S domain of Collagen Type IV fragment
PVCP	Propeptide of collagen type V	
YKL-40	3 N terminal amino acids (tyrosine (Y), lysine (K) and leucine (L))-40 (kDa) (Human cartilage glycoprotein-39)	Growth factor for fibroblasts and vascular endothelial cells
Fibolytic process		
MMP-1/MMP-13	Matrix metalloproteinase-1/-13	Degradate fibrotic matrix
MMP-2	Matrix metalloproteinase-2	Degradates basal membranes and fibrotic matrix
MMP-9	Matrix metalloproteinase-9	Degradates basal membranes
TIMP-1	Tissue inhibitor of metalloproteinase	Inhibits MMP-1 activity
ECM degradation		
CO1-764	Collagen type I fragment generated by MMP-2,9,13	Degradation product
CO3-610	Collagen type III fragment generated by MMP-9	Degradation product
C4M	Collagen type IV fragment generated by MMP-9	Degradation product
CO6-MMP	Collagen type VI fragment generated by MMP-2,9	Degradation product
Cytokines		
CTGF	Connective tissue growth factor	Potent pro-fibrogenic factor
PDGF	Platelet derived growth factor	Growth factor stimulates proliferation of HSC
TGF-β	Transforming growth factor	Growth factor stimulates production of ECM by HSC
TNF-α	Tumor necrosis factor	Inflammatory cytokines involved in fibrogenesis
IL-4,6,8,18		Inflammatory cytokines involved in fibrogenesis

være i stand til at skelne mellem forskellige stadier af fibrose, og specielt i området omkring F2 skal der være god diskrimination, da det er her, der tages kliniske beslutninger. Den skal kunne afspejle dynamiske forandringer i fibrosen, om der er progression eller regression. Endelig skal den kunne forudsige det kliniske udkomme (prognose) inklusive leversvigt og mortalitet. Fordelen ved serologiske markører er, at de er minimalt invasive og nemme at udføre, hvorfor de vil være overordentligt egnede til hyppigere anvendelse og monitorering.

Indirekte og direkte markører og indices

Traditionelt har man inddelt fibrosemarkører i indirekte og direkte markører, eller markører relateret til leverfunktion versus relateret til kollagensyntese. Serologiske biomarkører, der relaterer sig til leverfunktionen, er ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubin og kolesterol, koagulationsfaktor II, VII, X (INR,PP), apolipoprotein A1, alpha-2 -makroglobulin og haptoglobin, samt trombocyetter.

Der er lavet talrige sammenligninger af forskellige indices, og de fleste har sensitivitet mellem 75 % og 85 % og specificitet mellem 75 % og 95 % med AUC omkring 0,8 ved svær fibrose (Tabel 1). Imidlertid udgør de inkonklusive resultater i det klinisk relevante område for alle tests vedkommende mellem 30 % og 50 %, hvilket gør dem uegnede til klinisk brug, men fortsat egnede til forskning. Mange har fundet visse indices (særligt deres egne) mere anvendelige end andre og til specielle årsager til fibrose især hepatitis C. I en stor metaanalyse fra 2013 af Chou og Wasson blev konklusionen, at ”mange serologiske tests er moderat brugbare til at identificere klinisk signifikant fibrose eller cirrose hos HCV inficerede patienter” (5).

Direkte serologiske biomarkører kan i relation til kollagensyntesen deles op i tre grupper, ECM deponeering, ECM degradering og cytokiner involveret i fibrogenesen (Tabel 2).

Hyaluronsyre er en af de mest undersøgte direkte fibrosemarkører og indgår i flere indices. Hyaluronsyre afspejler svær fibrose og begynder at stige, når patienterne har udviklet F3-fibrose og stiger eksponentielt ved cirrose. Analysen er derimod ikke i stand til at sige noget om de lavere stadier af fibrose.

Der er et absolut behov for non-invasive og minimalt invasive diagnostiske metoder til påvisning af fibrosestadium med henblik på at kunne forudsige risiko for og tid til udvikling af cirrose. Ved behandling har fibro-

sestadium indflydelse på sandsynligheden for behandlingsrespons, ligesom fibrosestadiet er med til at afgøre, om en behandling kan udsættes ved langsom progression. De nuværende begrænsninger ved serologiske test er, at de i vid udstrækning reflekterer omsætningen af matrix og ikke deponeringen, der er ikke leverspecifikke molekyler, de fleste tests er surrogatmarkører og ikke reelle biomarkører, antallet af inkonklusive resultater er uacceptabelt højt, ligesom ingen test i dag kan forudsige forandringer i fibrosen over tid.

Høj teknologifonden støttede i december 2012 et dansk projekt, som er et samarbejde mellem Odense, Hvidovre og Aalborg Universitetshospitaler og firmaet Nordic Bioscience A/S om udviklingen af en leverscore. Der foregår i øjeblikket testning på biobank-materiale fra Den Nationale Hepatitis Biobank (DanHep), hvor foreløbig en halv snes nye markører afprøves. Det drejer sig om extracellular matrix -fragmenter, der indeholder specifikke neoepitoper (”protein fingerprint”), der frigøres til blodet, hvor de kan måles og bruges som surrogatmarkører for en ændret extracellular matrix remodellering.

Referencer

1. http://www.patobank.dk/fundanemt/files/snomed/vejledninger/G._Kodning_af_kronisk_hepatitis.pdf.
2. Andersen ES, Weiland O, Leutscher P, Krarup H, Westin J, Moessner B, et al. Low liver stiffness among cirrhotic patients with hepatitis B after prolonged treatment with nucleoside analogs. Scand J Gastroenterol 2011;46:760-6.
3. Andersen ES, Moessner BK, Christensen PB, Kjær M, Krarup H, Lillevang S, Weis N. Lower liver stiffness in patients with sustained virological response 4 years after treatment for chronic hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011;23:41-4.
4. Fernandez-Salazar L, Velayos B, Aller R, Lozano F, Garrote J A, Gonzalez J M. Percutaneous liver biopsy: patients' point of view. Scand J Gastroenterol 2011;46:727-31.
5. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C infection. Ann Intern Med 2013;158:807-20.

Specialty Automated Menu

Autoimmune

ANA Screen
ENA Screen
dsDNA IgG
SS-A/Ro
SS-B/La
Sm
U1-snRNP
Scl-70
Jo-1
Cenromere B
CCP
Deamidated Gliadin IgA
Deamidated Gliadin IgG
t-TG IgA
t-TG IgG
Cardiolipin IgG
Cardiolipin IgM
 β 2-Glycoprotein I IgG
 β 2-Glycoprotein I IgM
MPO
PR3
GBM

Hypertension

Aldosterone

Renin

Immunodiagnostic Systems Nordi a/s (IDS Nordic)
International House, Center Boulevard 5, 2300 København S, DK
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.

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



Kvantitativ forskningsevaluering

Henrik Jørgensen

Klinisk Biokemisk afdeling, Bispebjerg Hospital

hj@dadlnet.dk



Indledning

Evaluering af forskning er altid foregået på mange planer, fx ved uddannelse, ansættelser, forfremmelser, tildeling af ressourcer, optagelse af artikler og præmiering. Den klassiske bedømmelsesmetode er det såkaldte peer review, hvor én eller flere forskere inden for samme speciale vurderer, om en artikel, der er indsendt til et videnskabeligt tidsskrift, kan optages eller bør aviseres. Denne vurdering er ideelt set baseret på kriterier som nyhedsværdi, metodisk validitet, relevans for tidsskriftets målgruppe etc. Peer review kan til tider være en langsomlig proces, og metoden har gennem tiden været utsat for ganske hård kritik, fx fra redaktøren af *The Lancet*, Richard Horton, som bemærker: »The system of peer review is biased,



Blomsterprakt på Nólsoy. I förgrunden strandtrift (*Armeria maritima*) och bakom rosenrot (*Rhodiola rosea*). I bakgrunden 40 meter längre ner syns den stormiga Atlantiska oceanen. Foto: Henrik Alfthan.

unjust, unaccountable, incomplete, easily fixed, often insulting, usually ignorant, occasionally foolish, and frequently wrong« (1). Alligevel er det fortsat den foretrukne metode, videnskabelige tidsskrifter benytter sig af til vurdering af indleverede artikler.

Peer review kan også anvendes på større enheder som institutter eller hele universiteter, hvor eksterne eksperter udfærdiger en evaluering baseret på enhedens samlede videnskabelige produktion. I sådanne tilfælde kan den store materialemængde naturligt nok vanskeliggøre en tilbundsgående evaluering af hver enkelt artikel. Her kan kvantitative opgørelser være en støtte, men de bør aldrig stå alene (2).

Bibliometri (dannet af de græske ord βιβλίο = bog og μετρώ' = mäter) defineres af Jean Tague-Sutcliffe – én af feltets pionerer og forhenværende dekan ved School of Library and Information Science på University of Western Ontario – som »the study of the quantitative aspects of the production, dissemination and use of recorded information« (3). Den videnskabelige produktion er stærkt stigende som illustreret i Fig. 1, der viser antallet af indekserede artikler i PubMed pr. år i perioden 1990-2010. Samlet er der til dato indeksert mere end 21 millioner artikler i PubMed. Denne enorme datamængde har øget ikke blot myndighedernes og de bevilgende institutioners interesse for bibliometriske opgørelser, men også forskernes. Bibliometriske undersøgelser benyttes således i stigende omfang til vurdering af ansøgere til stillinger med forskningsindhold, vurdering af ansøgere til stipendier, prisuddelinger, vurdering af afdelinger/institutter, rating af tidsskrifter, vurdering af universiteter, vurdering af hele lande etc. Konsekvenserne af sådanne undersøgelser kan for den enkelte forsker eller det enkelte institut være store med hensyn til afgørelser om ansættelser eller forskningsbevillinger. Når man lader sig vejlede af bibliometriske undersøgelser, er det derfor meget vigtigt, at man kender til de tilgrundliggende metoder og ikke mindst til deres begrænsninger.

Publikationsanalyse

Den (tilsyneladende) enkleste bibliometriske analyse er publikationsanalysen, hvor man sammentæller antallet af publikationer pr. forsker eller institution. I sin simpleste form kan eksempelvis de forskellige ansøgere til en stilling lægge hver deres stak artikler på bordet, hvorefter professoren med en lineal udvælger den højeste stak. Skal det gøres ordentligt, er man imidlertid nødt til nøje at overveje, hvilke typer af publikationer der skal indgå i vurderingen. Ideelt set bør det kun være peer review-artikler, men andre typer af publikationer (lærebøger, ledere i videnskabelige tidsskrifter, proceedings fra symposier etc.) kan undertiden være relevante at medtage afhængigt af det faglige område, som undersøges.

Publikationstyperne fremgår som regel – men ikke altid – af felter i databaserne, således at irrelevante emner (som fx kongresabstrakter) kan frasorteres. Et større problem ved databaseopslag vil være at sikre sig, at man kun medtager publikationer fra den relevante forsker eller institution. Undersøger man fx en forsker med efternavnet Smith og et fornavn med C

som begyndelsesbogstav i databasen PubMed (søgestræng: »Smith C@«, hvor @ betyder, at personer med flere initialer ikke skal medtages), får man over 2.000 resultater fra dusinvis af forskellige forskere. Der findes ikke nogen automatiseret metode til frasortering af de irrelevante poster, og dette må derfor gøres ved at granske de enkelte poster med hensyn til faktorer som medforfattere, institutionstilknytning, emne, publikationssted og publikationsår. Dette kan være en tidskrævende og vanskelig opgave, som kræver indsigt både i det videnskabelige felt og i bibliometrisk metode. At undersøge institutioner ved opslag i databaser er yderligere kompliceret af, at den enkelte forsker kan have opgivet institutionens navn meget forskelligt i affiliationsfeltet. Endvidere har der specielt i de senere år været talrige navneskift på universiteter, hospitaler og andre forskningsinstitutioner. Alle de forskellige variationer skal medtages, og det skal sikres, at man får alle relevante poster med, samtidig med at poster fra andre institutioner frasorteres.

Undersøgelser af hele lande er lidt enklere, da der vil være et begrænset antal måder at angive det enkelte

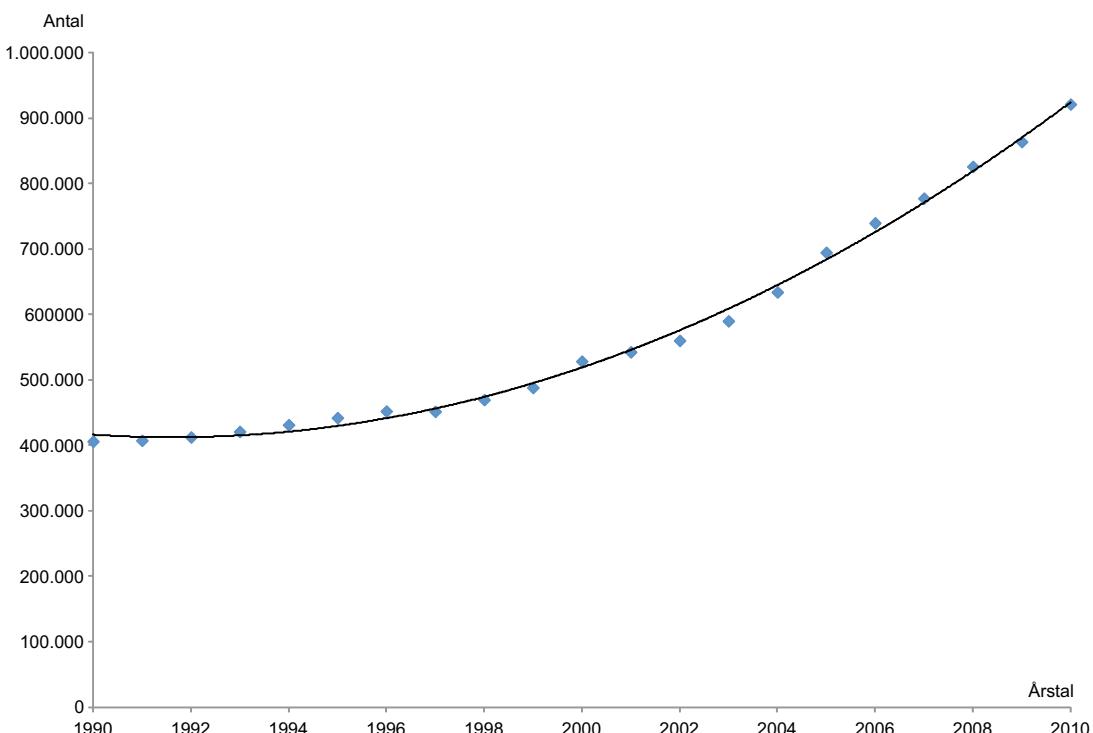


Fig. 1. Antallet af indekserede artikler i PubMed pr. år fra 1990 til 2010. Stigningstaksten følger et andengradspolynomium med en meget høj korrelationskoefficient ($R^2 = 0,997$).

land på. Angivelsen af landet i affiliationsfeltet kan dog mangle, og landets navn kan indgå i andre sammenhænge (fx indgår England i den amerikanske region New England). Et eksempel på en sådan publikationsanalyse fra en undersøgelse af udviklingen i medicinske artikler, der er udgået fra Danmark, set i forhold til artikler fra de øvrige medlemmer af den Europæiske Union ses i Fig. 2 (4).

Journal impact factors

Begrebet journal impact factor (JIF) blev opfundet af Eugene Garfield, en amerikansk lingvist, som grundlagde Institute for Scientific Information (ISI) i 1955 (5). Dette institut er bygget op omkring databasen Science Citation Index (SCI), hvor citationer fra artikler i tidsskrifter, der er medtaget i databasen, til andre artikler (ikke nødvendigvis fra tidsskrifter, der er optaget i SCI) registreres. Ideen med SCI var først og fremmest, at den skulle bruges som et værktøj til forskere, som kunne hjælpes til at finde relevant litteratur. Er man eksempelvis interesseret i PCR (polymerase chain reaction), kan man slå artiklen » Saiki RK et al. Primer-directed enzymatic amplification of dna with a thermostable dna-polymerase. Science 1988;239:487-91« op i SCI. Denne artikel er en nøgleartikel i udvikling af metoden, og den er citeret i 14.857 andre artikler (ved opslag den 29. september 2011). Blandt de citerende artikler vil der helt sikkert være mange, som er relevante.

JIF udregnes ved hjælp citationerne i SCI og var oprindeligt tænkt som et internt arbejdsredskab i forbindelse med udvælgelsen af tidsskrifter til databasen (5, 6). Et tidsskrifts JIF for et givet år (nnnn) udregnes som: JIF_{år nnnn} = (Antal citationer i år nnnn til artikler i år nnnn-1 og nnnn-2)/(Antal artikler i år nnnn-1 og nnnn-2). JIF er således en dynamisk parameter, som ændrer sig fra år til år. P.O. Seglen har undersøgt sammenhængen mellem et tidsskrifts JIF og de faktuelle citationer, som de enkelte artikler modtager (7). De 15% mest citerede artikler i et tidsskrift modtager 50% af citationerne, hvorimod de 50% mindst citerede artikler kun modtager 10% (7). Korrelationen mellem et tidsskrifts impact factor og en konkret artikels faktiske citationsgrad er derfor meget lav, grænsende til ikke-eksisterende (7), og indikatoren er i øvrigt behæftet med en lang række fejlkilder (8).

For de videnskabelige tidsskrifter har JIF udviklet sig til at være en afgørende konkurrenceparameter i

kampen om de bedste manuskripter (8). Det er derfor af stor vigtighed for et tidsskrift at få gjort sin JIF så høj som muligt. Betragter man broken ovenfor, kan dette gøres på to måder: 1) Man kan gøre nævneren så lille som muligt, hvilket en række tidsskrifter med meget høj JIF har gjort ved at begrænse antallet af citerbare artikler til et absolut minimum og så fyldte resten af tidsskriftet ud med journalistiske indslag, videnskabelige nyheder etc., og 2) man kan gøre tælleren så stor som muligt. Dette kan gøres på flere måder. Nogle tidsskrifter vælger ved årets slutning at publicere en række oversigtsartikler, som citerer de artikler, der har været bragt i tidsskriftet i årets løb. En anden metode, som der desværre også er en del eksempler på, er, at et tidsskrift skriver til en forfatter, som har indsendt en artikel til tidsskriftet, at artiklen ikke kan optages, før forfatteren har medtaget citationer til flere artikler, som tidligere har været publiceret i det pågældende tidsskrift. Der er således fra tidsskrifternes side mange måder at manipulere med JIF på. JIF er imidlertid også blevet fordrejet til en author impact factor, hvis størrelse udregnes ved at sammenlægge impact factors for de tidsskrifter, man har publiceret i (8). Author impact factor er blevet populær blandt en del forskere, bedømmelsesudvalgsmedlemmer og forskningsbureaucrater i den tro, at et enkelt tal kan være en genvej til objektiv bedømmelse af den enkelte forsker eller forskergruppes kvalitet (8). Men det er en fejl. Det har aldrig været meningen, at JIF skulle bruges på denne måde (6, 8).

Citationsanalyse

Hvor man med publikationsanalysen mäter den forskningsmæssige produktion fra en forsker eller institution, undersøger man med citationsanalysen, i hvor høj grad andre forskere benytter sig af det undersøgte materiale. Citationer antages at afspejle anerkendelse fra medforskere, som senere har gjort brug af den udgivne forskning (2). Nogle vil endda hævde, at citationer viser noget om forskningens kvalitet. Dette er nok at gå for langt i fortolkningen af citationers betydning, snarere kan man sige, at citationer er udtryk for forskningens gennemslagskraft eller synlighed (2).

Det forventede antal citationer til en artikel varierer meget mellem forskellige forskningsområder. Inden for forskningsområder med en stor omsætning af publikationer og mange potentielle tidsskrifter at publicere i (fx molekylærbiologi) vil det generelle citationsniveau være meget højt end inden for felter

Antal artikler, 1989 index=100

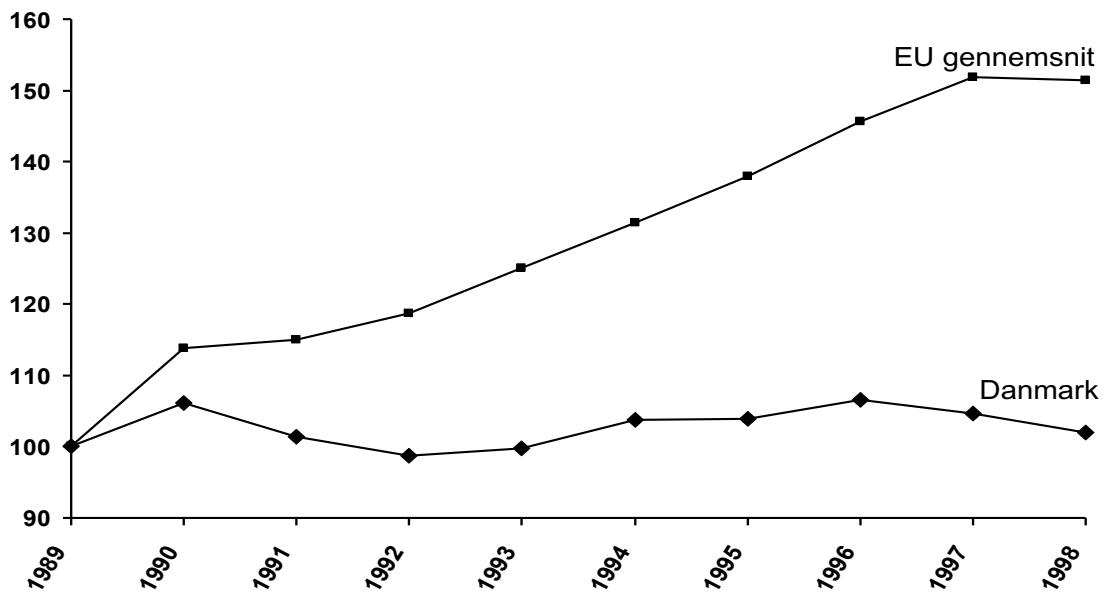


Fig. 2. Udvikling i det totale antal artikler i Danmark fra 1989 til 1998 sammenlignet med det totale antal artikler i EU som helhed. Antal artikler i 1989 er sat til indeks 100 [4].

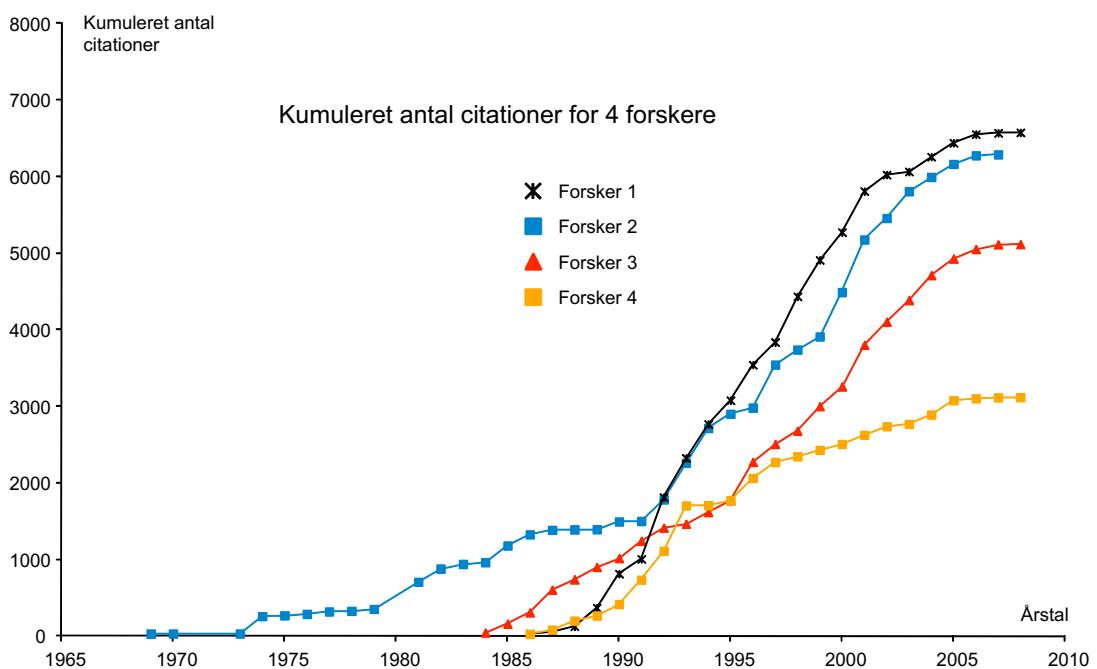


Fig. 3. Eksempel på kumuleret citationsanalyse over tid af fire forskere inden for det sundhedsvidenskabelige område. Den relative afbøjning af kurvernes sidste stykke skyldes, at artikler, der er publiceret i de seneste år, kun har modtaget en brøkdel af den samlede mængde citationer, som de vil opnå over tid.

med en lavere omsætning og færre fagtidsskrifter (fx astronomi eller fysik). En citationsanalyse forudsætter derfor, at man dels kun undersøger forskere eller institutioner, som har været aktive i en årrække (som følge af analysens bagudrettede natur), dels at den videnskabelige produktion har en vis størrelse (for at mindske usikkerheden ved analysen). Hvis der skal sammenlignes på tværs af forskellige videnskabelige felter, skal man endvidere korrigere for domænetts gennemsnitlige gennemslagskraft (2).

Citationsanalyser foretages i SCI, hvortil der fx er adgang via Web of Science. Som for publikationsanalysen er det af afgørende betydning at sikre sig entydighed for den forsker eller institution, som undersøges, i særdeleshed fordi SCI ud over at række mere end 100 år tilbage indeholder tidsskrifter fra alle naturvidenskabelige felter. I Fig. 3 er som eksempel vist det kumulerede antal citationer til fire forskellige (anonymiserede) forskere. Entydigheden er sikret ved manuel gennemgang af de enkelte poster. Analysen kunne fx bruges som bilag til et ansættelsesudvalg i forbindelse med besættelse af en forskningstung post.

H-indeks

H-indekset blev konstrueret i 2005 af den amerikanske fysiker Jorge E. Hirsch (deraf navnet) og angiver antallet af artikler og citationer på en ny måde (9). Definitionen af H-indekset er: $H = \text{det antal artikler med et antal citationer mindst lig med } H$, hvor værdien H er sat så højt som muligt (10). Et H-indeks på otte betyder således, at forskeren blandt alle sine publikationer har otte, der hver er citeret mindst otte gange. Indekset har den fordel, at man med det på den ene side undgår at overvurdere en forsker, som har publiceret et stort antal middelmådige artikler med få citationer, en fejl, man kan begå, hvis man udelukkende fokuserer på artikelantallet, og på den anden side undgår at overvurdere en forsker med et højt totalt citationstal som følge af få, højt citerede artikler – evt. med mange medforfattere. H-indekset viser på én gang en forskers eller forskergruppens forskningsbredde og -dybde (11).

H-indekset er blevet meget populært som evalueringsværktøj og kan slås direkte op i Web of Science fra ISI. Oftest vil et sådant opslag på fx »Smith CM« (H-indeks = 63) imidlertid indeholde bidrag fra andre end den forsker, man er interesseret i. Det er derfor igen nødvendigt at gennemgå de enkelte poster, frasortere andre personer for til sidst at foretage beregningen af

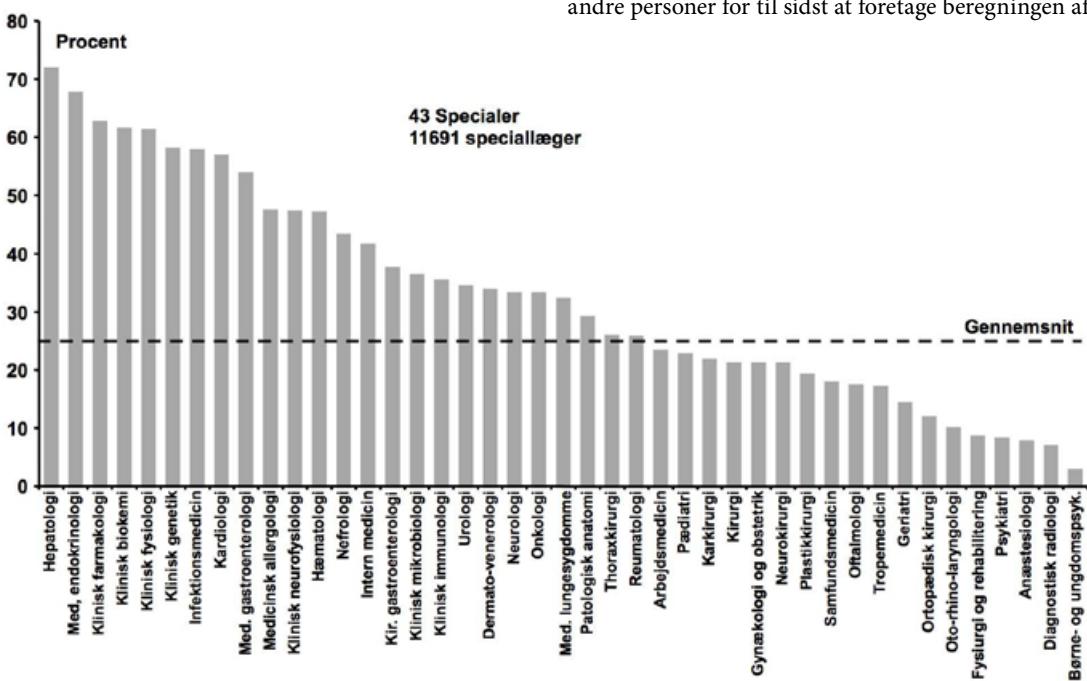


Fig. 4. Procent af samtlige danske speciallæger (i alt 11.691) med en doktor- eller ph.d.-grad fordelt på specialer (fravært almen medicin) [11].

indekset. Da H-indekset bygger på citationer og dermed skuer bagud i tiden, er det kun relevant at benytte for forskere med en længere karriere bag sig (12). H-indekset skal også fortolkes forskelligt afhængigt af det undersøgte fagområde. I Hirschs oprindelige artikel findes en opgørelse over H-indekser for Nobelpristagere i fysik over en 20-årig periode. Værdierne går fra 22 til 79. Til sammenligning er de ti personer med de højeste H-indekser inden for det sundhedsvidenskabelige område fundet. Værdierne går her fra 120 til 191 (9).

Videnskabelige grader

Som et alternativ til publikations- og citationsanalyserne kan andelen af forskere med videnskabelige grader gøres op og sammenlignes mellem afdelinger, institutter, universiteter og lignende. Som eksempel ses i Fig. 4 andelen af danske speciallæger med en videnskabelig grad inden for de enkelte lægelige specialer (undtagen almenmedicin) opgjort ved opslag på laeger.dk pr. 31. juli 2005 (11).

Sammenfatning

Publikationsanalyser og citationsanalyser kan være nyttige, hvis de baseres på fornuftige udgangsspørgsmål, hvis de udføres omhyggeligt, og hvis de anvendes på et relevant materiale. Metoderne er især egnet til studier af større enheder (fx hele afdelinger, universiteter eller lande) og i mindre grad til vurdering af enkeltpersoner (13). Bibliometriske undersøgelser skal dog fortolkes og anvendes med stor forsigtighed, da de kræver indsigt i, både hvordan undersøgelserne er konstrueret, og hvilke data der ligger til grund.

Artiklen er første gang bragt i *Bibliotek for Læger* 2011, nummer 4.

Referencer

1. Horton R. Genetically modified food: consternation, confusion, and crack-up. *Med J Aust* 2000;172:148-9.
2. Ingwersen P, Larsen B, Rehfeld JF et al. Scientometriske metoder til måling af forskningsaktivitet og gennemslagskraft. *Klinisk Biokemi i Norden* 2007;19:10-22.
3. Tague-Sutcliffe J. An introduction to informetrics. *Scientometrics* 1992;28:1-3.

4. Jørgensen HL, Prætorius L, Ingwersen P. Udviklingen i medicinske artikler 1989-1998. *Ugeskr Læger* 1999;161:6339-43.
5. Garfield E. Citation analysis as a tool in journal evaluation. *Science* 1972;178:471-9.
6. Garfield E. The history and meaning of the journal impact factor. *JAMA* 2006;295:90-3.
7. Seglen PO. Why the impact factor of journals should not be used for evaluating research. *BMJ* 1997;314:498-502.
8. Rehfeld JF, Nielsen LB, Jørgensen HL. Dansen om »impact factor«. *Ugeskr Læger* 2007;169:2317.
9. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:16569-72.
10. van Raan AFJ. Comparison of the Hirsch-index with standard bibliometric indicators and with peer judgment for 147 chemistry research groups. *Scientometrics* 2006;67:491-502.
11. Jørgensen HL, Larsen B, Ingwersen P et al. Forskningsaktiviteten for speciallæger i klinisk biokemi. *Ugeskr Læger* 2008;170:2798-802.
12. Rehfeld JF. H-indekset, en finurlig bibliometrisk parameter. *Ugeskr Læger* 2005;167:4479.
13. Moed HF. Citation analysis in research evaluation. Dordrecht: Springer Verlag, 2005.



En fårisk bagge på sin vakt! Foto: Henrik Alfthan.

Bibliometrisk vurdering av den vitenskapelige kompetansen innen spesialiteten medisinsk biokjemi i Norge

Tor-Arne Hagve

Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, Akershus Universitetssykehus og Tverrfaglig laboratoriemedisin og medisinsk biokjemi, Divisjon for diagnostikk og teknologi, Akershus Universitetssykehus, 1478 Lørenskog

Bakgrunn

Det er vanskelig å kvantitere akademisk produktivitet på en sikker og troverdig måte. I dag er antall publikasjoner det mest brukte mål på forskningsaktivitet både i årsrapporter og i søknader om stilling og om forskningsmidler. Det er imidlertid aldri dokumentert noen sammenheng mellom antall publikasjoner og forskningskvalitet (1,2).

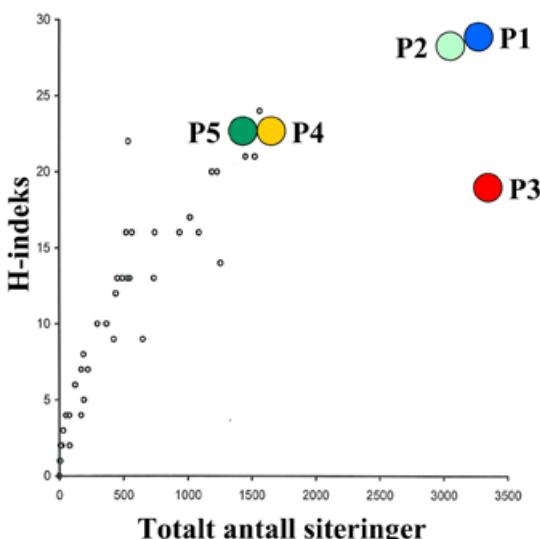
Et bedre mål på forskningskvalitet er antall siteringer. Det antall ganger en persons artikler er blitt siert viser at de aktuelle publikasjonene har hatt betydning innen forskningsfeltet og har bidratt til reell ny viden. Men, et høyt totaltall siteringer kan være resultat av en skjev siteringsfordeling slik at en eller få artikler har uforholdsmessig stor andel

av siteringene, eller skyldes overdreven selvsitering. Antall siteringer er mindre tilgjengelig og vanskeligere å tolke enn antall publikasjoner og brukes i mindre grad.

Et tredje mål på forskningsaktivitet/kvalitet er impaktfaktor. Impaktfaktor er basert på gjennomsnittlig antall siteringer av hver enkelt artikkel som trykkes i et tidsskrift over en toårs periode, og er i realiteten et mål på tidsskrifters kvalitet. Til tross for det brukes impaktfaktor mye for å dokumentere kvalitet på egne artikler og begrepet «high-impact journals» har blitt en gjenganger. Per O Seglen har skrevet en nå klassisk artikkel i BMJ om hvorfor impaktfaktor ikke bør brukes som mål på forskningskompetanse (3)

H-indeks ble i 2005 lansert som et mål på en persons totale vitenskapelig aktivitet, både produksjon og kvalitet (4). Definisjonen på h-indeks er: en forsker har indeks h hvis h antall av forskerens totale antall publikasjoner har minst h antall siteringer og resten har færre enn h siteringer. I klartekst: en forsker som har publisert 80 artikler, hvorav 20 artikler er siert 20 ganger eller mer, og de resterende 60 er siert mindre enn 20 ganger, har h-indeks på 20. Det har de siste årene vært mye fokus på h-indeks, både fordi det oppfattes som et enkelt og lett tilgjengelig mål på forskningskompetanse, og på grunn av de mange motforestillinger mot å bruke en slik forenkling både ved vurdering av søknader og ved ansettelse.

De mange mulige feilkilder relatert til h-indeks er beskrevet tidligere i (5). De siste årene har det spesielt blitt fokusert på at bruken av h-indeks begrenses av store forskjeller i siteringshyppighet mellom ulike fagområder (6,7). Innen realfag og medisin publiseres det flere artikler og hver artikkel har flere siteringer enn innen humanistiske fag (8). Det er også store forskjeller innen realfagene, inkludert ulike spesialområder



Figur 1. Sammenhengen mellom H-indeks og totalt antall siteringer.

	Spesialister (n=33)	Universitets tilknytning (n=20)	Medisinsk biokjemi (n=53)
H-indeks	5 (0-23)	18 (3-29)	10 (0-29)
Antall publikasjoner	15 (1-64)	68 (5-158)	22 (1-158)
Antall siteringer	170 (0-3310)	1105 (29-3243)	369 (0-3310)

Tabell 1. Bibliometriske mål for forskningsaktiviteten innen spesialiteten medisinsk biokjemi. Median og laveste og høyeste verdi (i parentes) er angitt. Spesialister med universitetstilknytning omfatter professorer og førsteamanuenser i hoved- eller bistilling.

innen medisin. For årene 1995-2000 var gjennomsnittlig antall siteringer 24,6 for molekylærbiologi, 19,6 for immunologi, 14,0 for mikrobiologi og 10,6 for klinisk medisin (9). Det kan altså være vanskelig å sammenligne h-indeks mellom ulike medisinske spesialiteter og det finnes ingen fagområdespesifik standard eller referanse for tolkning av nivå av h-indeks innen de ulike spesialitetene. Hovedhensikten med denne undersøkelsen var å dokumentere dagens nivå for h-indeks og andre bibliometriske størrelser for spesialister, både med og uten universitetstilknytning, innen medisinsk biokjemi i Norge.

Metode

Utviegelse av spesialister i medisinsk biokjemi baserte seg på medlemslisten for Norsk Forening for Medisinsk Biokjemi (NFMB) for 2012. Alle yrkesaktive spesialister ble inkludert bortsett fra de som primært arbeider innen andre spesialiteter. H-indeks, totalt antall publikasjoner, totalt antall siteringer og andel selvselteringer ble registrert ved søk i publisering-databasen "Web of Science" (10) våren 2012. Data ble bearbeidet for gruppene spesialister, spesialister med universitetstilknytning (professor I, professor II, førsteamanuensis) og for den samlede spesialiteten medisinsk biokjemi. Forfattere som har innehatt professorater er vurdert som spesialist med universitetstilknytning. Sammenhengen mellom de ulike parametere ble beregnet med Spearman's korrelasjonstest. For fem utvalgte forfattere ble andelen første- og sisteforfatterskap, den mest siterte artikkels andel av siteringer og antall artikler som aldri er sitert registrert våren 2013. Etternavn og initialer ble benyttet ved søk i databasen. Alle profilene ble gjennomgått med tanke på navnelikhet og på eventuelle navneskifter som kunne påvirke resultatene.

Resultater

Ved gjennomgang av bibliometriske variabler for alle aktive spesialister innen medisinsk biokjemi ble det funnet en median h-indeks på 5, 18 og 10 for henholdsvis spesialister (overleger) uten universitetstilknytning, med universitetstilknytning og samlet for alle. (Tabell 1). Det var stor variasjon innen hver gruppe. Tabellen viser også at antall publikasjoner og totalt antall siteringer var henholdsvis fire ganger og vel seks ganger høyere i gruppen av professorer og førsteamanuenser sammenlignet med spesialister uten universitetstilknytning.

Figur 1 viser at det er en helt klar sammenheng mellom h-indeks og antall siteringer med korrelasjonskoeffisient $r=+0.917$. Likeledes er det sammenheng mellom antall siteringer og antall publikasjoner ($r=+0.932$) (Figur 2) samt mellom h-indeks og antall publikasjoner ($r=+0.900$) (data ikke vist).

En del forfattere skiller seg ut ved å ha enten et høyt antall publikasjoner, et høyt antall siteringer eller en høy h-indeks. Fem av disse er valgt ut for å beskrive mer detaljert fordeler og ulemper relatert til de ulike parametrene. Disse er merket som P1-P5 i Figur 1 og 2. Det er til dels stor variasjon mellom disse forfatterne for flere parametere: h-indeks varierer fra 19 til 29, antall publikasjoner fra 60 til 158, antall siteringer fra 1452 til 3310, andelen selvsiteringer (i % av totalt) fra 1,4 til 11,8, mest siterte artikkels andel av totalt antall siteringer (i %) fra 6 til 49, og andelen artikler som aldri er sitert (i %) fra 17 til 45. Tabell 2 viser også at andelen artikler der forfatter er første- eller sisteforfatter varierer fra 22 til 71%.

Diskusjon

Denne undersøkelsen viser for første gang nivået for en rekke bibliometriske mål på forskningskompetansen innen en medisinsk spesialitet i Norge.

Fortsættes s. 28



New guidelines recommend the biomarker S100B testing allows for a safe reduction in

mild and moderate head injury

> 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



Sicker 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

Undersøkelsen tallfester også den naturlige forskjellen mellom spesialister med og uten universitetsstilknytning. H-indeks for spesialister/overleger er ikke dokumentert tidligere i internasjonale litteratur, uavhengig av spesialitet. I en dansk studie fra 2008 der spesialister innen medisinsk biokjemi (n=57) ble sammenlignet med en gruppe spesialister fra til sammen 42 andre spesialiteter (n=114), ble det vist at av de 20 med høyest h-indeks innen medisin var 11 fra medisinsk biokjemi, hvorav fire overleger og syv professorer (11). Variasjonsområdet for h-indeks er ikke angitt for disse 20, men for de 10 høyeste nivåene varierte h-indeks fra 30 til 69 innen medisinsk biokjemi. Det kan med stor sikkerhet konkluderes med at nivået på h-indeks er betydelig høyere i Danmark, også for overleger uten universitetstilknytning, fordi gjennomsnittlig nivå ($\pm SD$) i Norge for overleger og professorer (førsteamanuenser ikke tatt med) er henholdsvis 7 ± 6 og 21 ± 4 (ikke vist i tabell). En ytterligere bekreftelse på nivåforskjellen mellom de to lands fagmiljøer er at gjennomsnittlig antall publikasjoner for professorer innen medisinsk biokjemi i Danmark var 223 (11) mens tilsvarende antall i Norge er 96 (ikke vist i tabell). Likeledes var gjennomsnittlig antall publikasjoner innen medisinsk biokjemi i det danske materialet 71, mens det i denne undersøkelsen er funnet 37 i Norge. Når det gjelder h-indeks for professorer finnes det internasjonale data, dog ikke innen spesialiteten medisinsk biokjemi. Benway et al undersøkte sammenhengen mellom h-indeks og aka-

demiske nivåer innen urologi i USA og fant $22,0 \pm 10,7$ for "Professor" (Professor I) og $13,8 \pm 6,9$ for "Associate Professor" (Professor II) (12). Likeledes ble det innen nevrokirurgi i USA funnet gjennomsnittlig h-indeks på 16,0 for Professor og 10,1 for Associate Professor (7). Hirsch ga i sin første artikkkel noen retningslinjer for bruken av h-indeks og foreslo at ved søknad om opprykk til professor skulle det kreves h-indeks over 18 (4). Nivået for professorer innen medisinsk biokjemi i Norge er altså sammenlignbart med det som er dokumentert internasjonalt, uavhengig av spesialitet.

Denne undersøkelsen viser at det er en rimelig god positiv sammenheng mellom h-indeks, antall publikasjoner og antall siteringer. Er det da nødvendig å forholde seg til alle disse, og gir h-indeks mer og bedre informasjon om forskningskompetanse enn for eksempel antall publikasjoner? En mer detaljert gjennomgang av de fem utvalgte forskerprofilene P1-P5 (Tabell 2) viser at tolkningen av bibliometriske parametere kan og kanskje bør være betydelig mer omfattende enn bare å forholde seg til ett tall. Dette beskrives i det følgende ved å sammenligne de fem ulike publikasjonsprofilene P1-P5.

Antall publikasjoner versus siteringer. P1 peker seg ut med størst antall publikasjoner, høyt antall siteringer og høyest h-indeks. Inntrykket av både høy produksjon, god kvalitet og en solid forskningserfaring styrkes av at vedkommende er første- eller siste forfatter på over halvparten av sine publikasjoner.

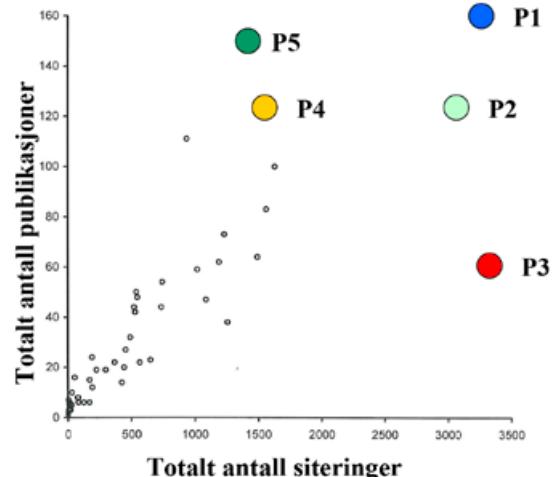
Tabell 2. Bibliometriske mål på forskningsaktiviteten til forskerne P1-P5

	P1	P2	P3	P4	P5
H-indeks	29	28	19	23	23
Antall artikler	158	122	60	124	152
Antall siteringer	3243	2925	3310	1525	1452
Selvsitering (%)	7,3	5,3	1,4	4,7	11,8
Gjennomsnittlig antall siteringer per artikkel	20	25	55	12	10
Mest siterte artikkels andel av siteringer (%)	6	10	49	6	6
Andel artikler som aldri er sitert (%)	23	17	45	27	25
Førsteforfatter (%)	17	18	15	7	16
Sisteforfatter (%)	39	23	8	15	55
Medforfatter (%)	44	59	77	78	29
Gjennomsnittlig antall publikasjoner per forskerår	3,2	2,8	1,9	3,4	4,6
Gjennomsnittlig antall forfattere per artikkel	5,8	4,9	7,1	4,9	4,6

Dette kan taes til inntekt for at det i stor grad er egeninitiert forskning som er publisert. P2 har 23% færre publikasjoner, 10% færre siteringer og h-indeks som er minimalt lavere enn P1. Dette kan tolkes som om P2 har høyere kvalitet på sin forskning. Diskrepansen i forholdet antall publikasjoner og antall siteringer i de to profilene kan skyldes forskjell i fagfelt med ulik tradisjon for sitering. For nyetablerte forskningsområder og for små fagfelt vil antall siterbare artikler ofte være lavt hvilket medfører færre henvisninger. P2 kan også ha en mer koncentrert fordeling av siteringene på færre artikler hvilket vil gi seg utslag i høy h-indeks.

Ikke bare en "One Hit Wonder". P3 har vel en tredjedel av P1s antall publikasjoner og litt høyere antall siteringer. Gjennomsnittlig antall siteringer per publikasjon er over det dobbelte av noen av de andre profilene. Vurdert ut fra kun antall siteringer kunne disse funnene tolkes dithen at P3s forskningsaktivitet jevnt over er av særdeles høy kvalitet. Tabell 2 viser imidlertid at nærmest halvparten av alle siteringer er knyttet til en eneste artikkel. Men dette er ikke bare en en-hit'er. Hvis antallet siteringer av en-hit'en holdes utenfor har P3 likevel det høyeste antall siteringer per artikkel (redusert fra 55 til 29) og den nest hyppigst siterte artikkel representerer da 26% av alle resterende siteringer, hvilket fortsatt er betydelig høyere enn for de andre profilene. Sett i forhold til at et stort antall artikler aldri er siteret (45%), må P3 ha et lite antall svært gode artikler som gir god uttelling på både h-indeks og siteringshyppighet. Spørsmålet er imidlertid hvordan den totale forskningsaktivitet skal vurderes?

"Medforfatteren" versus "Veilederen". P4 har 30 (20%) færre publikasjoner enn P5 og har nærmest samme antall siteringer. Likevel har de identisk H-indeks. Dette er en lignende konstellasjon som observert for P1 og P2. Men i dette tilfellet styrkes teorien om at P5 forsker innen et felt med lav siteringshyppighet fordi P5 har en betydelig større andel selv-siteringer. Det som likevel skiller P4 og P5 mest er at førstnevnte har publisert bare 22% av sine artikler som første- eller sisteforfatter, mens P5 er første- eller sisteforfatter på hele 71%, hovedsakelig sisteforfatter (55%). Det er nærliggende å konkludere med at P5 i større grad enn P4 har initiert sine forskningsprosjekter selv. P4's forskning er preget av medforfatterskap hvilket kan være et resultat av stor kontaktflate og



Figur 2. Sammenhengen mellom antall publikasjoner og totalt antall siteringer

gerne en unik kompetanse som er viktig for ulike forskningsområder og forskningsgrupper.

Denne undersøkelsen bekrefter mange av de motforestillinger som er fremført i forhold til nutte av h-indeks (5). Verken h-indeks eller andre bibliometriske størrelser tar hensyn til at det er førsteforfatter som har hatt hovedansvar for utførelsen av en studie og at sisteforfatter ofte har initiert prosjektet og hatt en veiledertilrolle. Dette i motsetning til en medforfatter som med sikkerhet har bidratt mindre enn første- og sisteforfatter, men får den samme bibliometriske kreditering. Som vist med eksempel i denne undersøkelsen ville dette ikke synliggjøres via de etablerte bibliometriske parametere.

Totalt antall siteringer og gjennomsnittlig antall siteringer er i noen sammenhenger markedsført som det beste mål for forskning og bedre enn h-indeks (13). Det vises her tydelig at en "one hit wonder" eller få svært gode artikler kan slå dramatisk ut ved alene å indikere en *samlet* forskningsaktivitet av høy kvalitet. Både Norges mest sitert artikkelen (ca. 14.000 siteringer) (14) og verdens mest siterte artikkelen (ca 330.000 siteringer) (15) er begge "one hits wonders" og representerer henholdsvis 73% og 90% av forfatternes siteringer. Begge beskriver metoder som er brukt av mange, men representerer i seg selv ikke epokegjørende forskning. Dette i kontrast til artikler som representerer et kvantesprang innen vitenskapen, slik som Watson og Cricks rapport om DNA-strukturen publisert i Nature i 1953 (16) som

er sitert ca 4500 ganger. I Francis Cricks rikholdige publiseringssprofil representerer sitering av denne spesielle artikkelen bare 18% av det totale antall. Dette viser at siteringshyppighet i noen tilfeller sier lite om betydning og kvalitet på forskning. Ved tolkning av siteringshyppighet må det tas hensyn til at antall siteringer er høyere for eldre artikler sammenlignet med nyere, hvilket er en ulempe for unge forskere. Det er også hevdet at h-indeks kun er nyttig for forskere med minst 12-15 års publiseringssaktivitet. (17). Siteringshyppighet rapporteres forskjellig i ulike databaser (18) og er påvirkelig av selvsitering (19). Selvsitering er rapportert å være i størrelsesorden 6,5% (95% CI 6,3-6,7%) innen medisin generelt (20). Som vist i denne aktuelle undersøkelsen har en av forfatterne en andel selvsiteringer på 11,8% hvilket er høyt sammenlignet med $5,5 \pm 5,0$ % (gjennomsnitt \pm SD) i den totale spesialistgruppen (n=53). Dette kan som tidligere nevnt være uttrykk for at forskningsfeltet har tradisjon for få siteringer.

Det kan høres mye ut at i gjennomsnitt er en fjerededel av alle artikler publisert av P1-P5 ikke er sitert en eneste gang. Det betyr at ingen, selv ikke en selv, har funnet at disse artiklene har resultater og konklusjoner som er av betydning for videre utvikling av forskningsfeltet. I litteraturen varierer andelen ikke-sitereide publikasjoner mellom 15 og 25 % avhengig av fagområde og artikkletype (oversikt/originalartikkell) (21).

Denne undersøkelsen sier intet nytt om kvaliteten på de klassiske bibliometriske størrelser ved vurdering av forskningskompetanse. Til det må det til store studier som sammenligner med fagfellevurdering. De få sammenlignende studier som finnes konkluderer med at h-indeks er den mest brukbare og pålitelige bibliometriske størrelse og at det er rimelig godt samsvar med fagfellevurdering (22). Dette gjelder også for vurdering av forskeres fremtidige aktivitet (23).

Undersøkelsen dokumenterer dagens nivå for h-indeks innen spesialiteten medisinsk biokemi og viser at det er et rimelig godt samsvar mellom h-indeks, antall publikasjoner og siteringshyppighet. Men det beskrives her flere unntak fra dette og at faktorer som første/sisteforfatterskap versus medforfatterskap, selvsitering, betydelig skjevfordeling av siteringer, antall forfattere osv må tas med i den totale vurdering av vitenskapelig produksjon og kvalitet. Bibliometriske parametere bør uansett alltid bare være et supplement til fagfellevurdering.

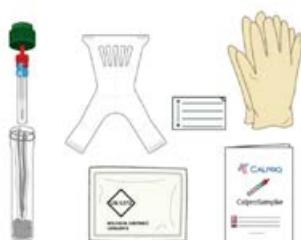
Litteratur

1. Arencibia-Jorge R, Barrios-Almaguer I, Fernandez-Hernandez S, Carvajal-Espino R. Applying successive h-indices in the institutional evaluation: A case study. *Am J Soc InfoSci Technol* 2008;59:155-7.
2. Patel VM, Ashrafian H, Ahmed K, Arora S, Jiwan S, Nicholson JK, Darzi A, Athanasiou T. How has healthcare research performance been assessed? A systematic review. *J R Soc Med* 2011;104:251-61.
3. Seglen PO. Why the impact factor should not be used for evaluating research. *BMJ* 1997;314:498-502.
4. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:16569-72.
5. Hagve TA. H-indeks – et godt mål på forskningsaktivitetet. *Tidsskr Nor Legeforen* 2011;131:2494-6.
6. Mugnaini R, Packer AL, Meneghini R. Comparison of scientists of the Brazilian Academy of Science and the National Academy of Science in the USA on the basis of the h-index. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:258-62.
7. Lee J, Kraus KL, Couldwell WT. Use of the h-index in neurosurgery. Clinical article. *J Neurosurgery* 2009;11:387-92.
8. Harzing AW. Reflections on the h-index. 2008. www.harzing.com/pop_hindex.htm (23.09.11).
9. Iglesias JE, Pecharromán C. Scaling the h-index for different scientific ISI fields. 2006. arXiv:physics/0607224.
10. <http://www.webofknowledge.com>
11. Jørgensen HL, Larsen B, Ingwersen P, Rehfeld JF. Forskningsaktiviteten for spesiallæger i klinisk biokemi. *Ugeskr Læger* 2008;170:2798-802.
12. Benway BM, Kalidas P, Cabello JM, Bhayani SB. Does citation analysis reveal association between h-index and academic rank in urology. *Urology* 2009;74:30-3.
13. Lehman S, Jackson AD, Lautrup BE. Measures for measures. *Nature* 2006;444:1003-4.
14. Bøyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood - isolation of

- mononuclear cells by one centrifugation and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation.. Scand J Clin Lab Invest 1968; Suppl 97: 77-
15. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem 1991;193:265-75.
 16. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids – structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953;171:737-8.
 17. Rehfeld JF. H-indekset, en finurlig bibliometrisk parameter. Ugeskr Læger 2005;167:4479.
 18. Thompson DF, Callen EC, Nahata MC. New indices in scholarship assessment. Am J Pharm Educ 2009;73:1-5.
 19. Engquist L, Frommen JG. The h-index and self-citations. Trends Ecol Evol 2008;23:250-2.

20. Kulkarni AV, Aziz B, Shams I, Busse JW. Author self-citation in the general medicine literature. PLoS One (www.plosone.org) 2011;6:1-5.
21. Weale AR, Bailey M, Lear PA. The level of non-citation of articles within a journal as a measure of quality: a comparison to the impact factor. BMC Medical Research Methodology 2004;4:14. doi:10.1186/1471-2288-4-14.
22. van Raan AFJ. Comparison of the Hirsch-index with standard bibliometric indicators and with peer judgement for 147 chemistry research groups. Scientometrics 2006;67:491-502.
23. Hirsch JE. Does the h index have predictive power? Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:19193-8.

Total solution for Calprotectin in faeces



Utilization of customer feedback in a clinical laboratory

Paula Oja

*NordLab Oulu; Medical Research Centre, Oulu University Hospital;
and Institute of Diagnostics, University of Oulu, Oulu.*

paula.oja@ppshp.fi



Introduction

Customer perceptions are considered important in manufacturing and service organizations (1). There are several ways to obtain customers' views on products and services, such as satisfaction surveys, proactive surveys, focus group interviews and customer complaints (2,3). Organizations are advised to use various methods because they may provide different kinds of information. Customer satisfaction surveys and collection of spontaneous feedback (complaints) are widely used methods in healthcare organizations (4). Other methods such as internet-based ratings of customer experience (5,6) and patient safety incident reports (7,8) are also used in health care.

The personnel of healthcare units, especially physicians and nurses, see how laboratory services are ultimately realized and how well the services respond to the needs of clinical units and individual patients. This is why clinical laboratories need information from their customers. The quality standards used in clinical laboratories require the utilization of customers' feedback to improve services (9-11).

Based mainly on experiences obtained in the laboratory of Oulu University Hospital, this article describes how customer feedback may be utilized in practice.

Customer satisfaction surveys

Questionnaires used in surveys should be carefully planned. Questions or statements depend on the purpose of the survey, e.g. on whether the purpose is to measure overall satisfaction level with laboratory services or to find out defects in services for corrective actions (12,13). The final reporting form

should also be planned beforehand so that clear conclusions can be drawn for decision-making (14). The purpose of the satisfaction surveys targeted at the clinical units of our university hospital and the regional health centers was to find out topics of dissatisfaction for possible corrective actions in laboratory services (15,16). The statements in the questionnaires were planned to be specific enough and to cover subjects that are important in the service process and which customers are able to observe, as well as subjects that may be prone to problems. Our questionnaires included an open-ended question in the form "What is the most important problem in laboratory services?". Responses to the open-ended question strengthened the view of the main problems based on the responses to the closed-ended statements, and they also revealed problems not covered by the closed-ended statements. In order to obtain information on a specific subject from different points of view, the same question can be presented to different customer groups: clinics, health centers and patients. Additional information can be obtained when questions concerning the same subject are also presented to the laboratory personnel.

In a detailed analysis of our satisfaction surveys the most common topics of dissatisfaction concerned missing test results, test turnaround times, phlebotomy services and the use of the laboratory information system. However, closed-ended questions of this kind did not reveal specific problems in the background, which is why further investigation was carried out in certain cases. For this reason, we found it important to ask respondents to provide their contact information in the questionnaire. We also noticed that although a certain defect in service was corrected for all customers dissatisfaction did not decrease in a later survey. On the other hand,

when corrective actions were targeted only at one or a few customers no change in satisfaction rating was seen.

Spontaneous customer feedback

In order to evaluate the usefulness of spontaneous feedback, the spontaneous feedback data collected from the clinical units of the university hospital and from external customers (health centers and other hospitals) during six years was analyzed in detail (17,18). Investigations based on the feedback reports

revealed errors in laboratory services in 70% and 82% of the cases reported by the clinical units and external customers, respectively. Erroneous, delayed and lacking test results made up over 90% of the errors in both customer groups. These kinds of errors may have harmful consequences for clinical processes as well as for patients.

It is important to clarify the underlying causes of errors because it offers a possibility to target corrective actions properly (9-11). In our analysis, errors found in the investigations were classified into active

Table 1. Classification of errors or defects categorized according to the steps of the laboratory process and according to their underlying causes based on the spontaneous feedback data from external customers.¹

Categories	Number of errors or defects	Categories of underlying causes of errors or defects and their number			
		Active, non-cognitive errors	Active, cognitive errors	Latent errors	Not identified
Lacking test results	45 (58%)				
Lacking test order	1			1	
Error in specimen transfer	19	11		8	
Error in entry of orders	7	4		3	
Error in sample processing	12	4	2	1	5
Error in analysis	4		4		
Error in result reporting	2			2	
Erroneous test results	20 (26%)				
Error in entry of orders	9	9			
Error in analysis	4	2	1	1	
Error in result reporting	7	1	4	2	
Delayed test results	7 (9%)				
Error in specimen transfer	1	1			
Error in analysis	2			1	1
Error in result reviewing or reporting	4	2	2		
Others	6 (8%)				
Erroneous or inadequate instruction	3			3	
Misbehaviour in customer service	2				2
Billing error	1			1	
Total	78	34	25	11	8

¹ With kind permission from Springer Science+Business Media: Oja PI, Kouri TT, Pakarinen AJ. Reacting to spontaneous feedback from external customers in a university hospital laboratory. *Accred Qual Assur* 2010;15:415-420. (p. 417, Table 2)

versus latent and cognitive versus non-cognitive errors (19,20). Latent (systematic) errors were found e.g. in operating instructions and computer programs. It is important to find out possible latent errors, because the occurrence of such errors can be prevented when they are found and corrected. In our analysis, nearly all errors classified as active cognitive errors were cases where instructions had not been followed (18). When this kind of error is detected, the following questions could be asked: Why didn't the employee follow the instruction? Did the employee understand the content of the instruction? Is the instruction difficult to understand and thus, should it be amended? Errors classified as active non-cognitive (unintended) errors were common. These kinds of errors are difficult to prevent. However, even in these instances conditions exposing or factors contributing to these errors could be found.

The errors were also classified according to the various sites in the laboratory process in which they occurred (20). This kind of classification makes it

possible to see whether errors accumulate to certain sites, thus revealing problematic steps that are prone to errors. Table 1 shows a classification of errors or defects categorized according to the steps of the laboratory process during which they occurred and according to the underlying causes found based on the spontaneous feedback data from external customers.

New laboratory standard

In the standard ISO 15189:2012 for medical laboratories the requirements of the use of customer perspective are increased compared to the former standard ISO 15189:2007, meaning that they set new requirements especially for laboratory management. For example, laboratory management shall ensure that laboratory services meet the needs of the customers. The management shall also establish quality objectives needed to meet the needs and requirements of customers, and to seek information as to whether the services have met the needs of customers (11,21). In addition, the management has to encourage laboratory personnel to make suggestions for the improvement of services (11,21,22).

Conclusions

1. Customer satisfaction survey can be used as a screening tool to identify topics of dissatisfaction. After the survey, further investigations may be needed to find out customer-specific causes for dissatisfaction and to perform targeted corrective actions.
2. Most of the spontaneous feedback received by the university hospital laboratory concerned important subjects that may have had an impact on patient care and safety.
3. Every reported case should be investigated to find out possible errors and their underlying causes so that targeted corrective actions can be taken.
4. In comparison to satisfaction surveys, an advantage of the spontaneous customer feedback system is that it gives a possibility to investigate concrete cases as soon as possible.
5. Errors and defects revealed by customer satisfaction surveys and spontaneous feedback should lead to corrective actions, since customer feedback cannot result in quality improvement if proper actions are not carried out.
6. The new standard for clinical laboratories emphasizes, more than the former one, the use of customer perspective.



Skogspipa (*Angelica sylvestris*). Foto: Henrik Alfthan.

References

1. American Society for Quality. The ASQ Global State of Quality. Discoveries 2013. <http://asq.org/global-state-of-quality/reports.aspx> (Cited November 2013).
2. Garver MS. Listening to customers. *Mid Am J Bus* 2001;16:41-54.
3. Crow R, Gage H, Hampson S, Hart J, Kimber A, Storey L, et al. The measurement of satisfaction with healthcare: implications for practice from a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2002;6:32.
4. Lombarts MJ, Rupp I, Vallejo P, Sunol R, Klaizinga NS. Application of quality improvement strategies in 389 European hospitals: results of the MARQuIS project. *Qual Saf Health Care* 2009;18:i28-i37.
5. Greaves F, Pape UJ, King D, Darzi A, Majeed A, Wachter RM, et al. Associations between internet-based patient ratings and conventional surveys of patient experience in the English NHS: an observational study. *BMJ Qual Saf* 2012;21:600-5.
6. Bardach NS, Astoria-Penalosa R, Boscardin WJ, Dubley RA. The relationship between commercial website ratings and traditional hospital performance measures in the USA. *BMJ Qual Saf* 2013;22:194-202.
7. King A, Daniels J, Lim J, Cochrane DD, Taylor A, Ansermino JM. Time to listen: a review of methods to solicit patient reports of adverse events. *Qual Saf Health Care* 2010;19:148-57.
8. Ward JK, Armitage G. Can patients report patient safety incidents in a hospital setting? A systematic review. *BMJ Qual Saf* 2012;21:685-99.
9. Finnish Standard Association. SFS-EN ISO/IEC 17025. General requirement for the competence of testing and competence. Helsinki: The Association; 2005.
10. Finnish Standard Association. SFS-EN ISO 15189. Medical laboratories. Particular requirement for quality and competence. Helsinki: The Association; 2007.
11. Finnish Standard Association. SFS-EN ISO 15189:en. Medical laboratories. Requirements for quality and competence (ISO 15189:2012). Helsinki: The Association; 2013.
12. Boynton PM, Greenhalgh T. Selecting, designing, and developing your questionnaire. *BMJ* 2004;328:1312-5.
13. Graham B. Developing a questionnaire. 2nd Ed. London: Continuum International Publishing Group 2007:15-6.
14. Kelley K, Clark B, Brown V, Sitzia J. Good practice in the conduct and reporting of survey research. *Int J Qual Health Care* 2003;15:261-6.
15. Oja PI, Kouri TT, Pakarinen AJ. From customer satisfaction survey to corrective actions in laboratory services in a university hospital. *Int J Qual Health Care* 2006;18:422-8.
16. Oja P, Kouri T, Pakarinen A. Health centres' view of the services provided by a university hospital laboratory: Use of satisfaction surveys. *Scand J Prim Health Care* 2010;28:24-8.
17. Oja PI, Kouri TT, Pakarinen AJ. Utilisation of customer feedback in a university hospital laboratory. *Accred Qual Assur* 2009;14:193-7.
18. Oja PI, Kouri TT, Pakarinen AJ. Reacting to spontaneous feedback from external customers in a university hospital laboratory. *Accred Qual Assur* 2010;15:415-20.
19. Reason JT. Understanding adverse events: the human factor. In: Vincent C (ed) Clinical risk management: enhancing patient safety. London: BMJ Publishing Group 2001:9-30.
20. International Organization for Standardization. ISO/TS 22367. Medical laboratories – Reduction of errors through risk management and continual improvement. Geneva: The Organization; 2008.
21. National Association of Testing Authorities, Australia. Gap analysis of ISO 15189:2012 and ISO 15189:2007 in the field of Medical Technology. http://www.nata.asn.au/phoca-download/publications/Guidance_information/checklist-worksheets-site-notification-forms/Gap-analysis-15189.pdf (Cited November 2013).
22. Irish National Accreditation Board. Summary of changes in ISO 15189:2012 compared to the 2007 version. <http://www.inab.ie/media/Summary%20of%20changes%20for%20ISO%2015189.pdf> (Cited November 2013).

The Nordic Coagulation Meeting 2014

Tomas Lindahl

The Nordic Coagulation Meeting will, for the first time ever, take place in Visby on the island of Gotland during September 10-12, 2014

The Nordic coagulation meetings are an important and long-standing part of the Nordic cooperation in the medical field. The 47th meeting will be held in a unique location, the medieval town of Visby on the island of Gotland, in the middle of the Baltic Sea. In mid-September, Gotland usually enjoys nice summer weather, thanks to the Baltic Sea.

This yearly meeting is by tradition organized by coagulation specialists and laboratories in one town and moving around in the Nordic countries, but this time the organizers are from four hospitals; Linköping, Halmstad, Göteborg and Malmö. This year we invite participants not only from the Nordic countries but from all countries around the Baltic Sea, to enhance the possibilities to exchange knowledge and to find new friends and connections. We also hope that some of the participants will take the opportunity to explore the beautiful island of Gotland in conjunction to the meeting, and we offer accompanying persons to participate in the social program for a very attractive price.

The program is now mainly set, and registration is open; see www.nordcoag2014.com

The symposia covers many areas, for example “New oral anticoagulants – when and to whom?”, “Cardiovascular aspects on thrombosis”, haemophilia, von Willebrand disease, platelets in thrombosis and haemostasis, and acquired coagulation disorders. Most symposia will cover clinical and laboratory aspects and news from research. There are many well-known speakers invited; for example from Canada David Lillicrap and Sam Schulman, and from Sweden Erik Berntorp, Björn Dahlbäck, Rolf Ljung, Lars Wallentin and many more. High-quality satellite symposia with internationally renowned speakers are held integrated with the meeting and will cover many interesting subjects such as point-of-care analysis, coagulation analysis, bleeding disorders and treatment in critical

bleeding. There will also be an exhibition, a poster session and poster prizes.

Visby can be easily reached by air from Stockholm-Arlanda, from which there are many daily connections with international airlines. There are also numerous flights by several companies all year round from Stockholm-Bromma, Göteborg-Säve and in southern Sweden from Ängelholm. You can go by car; there is no bridge but daily ferry services from Nynäshamn, close to Stockholm, and from Oskarshamn on the east-coast of Sweden.

Welcome!

On behalf of the organizing committee
Tomas Lindahl, president of 47th Nordic Coagulation Meeting



*View of Visby, with St. Mary's Cathedral to the right.
(Foto: Thomas Söderström).*

Finns det ett kliniskt behov av att analysera FGF23?

Hannes Olauson och Tobias E Larsson

Enheter för njurmedicin, Karolinska Institutet, samt Njurmedicinska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm



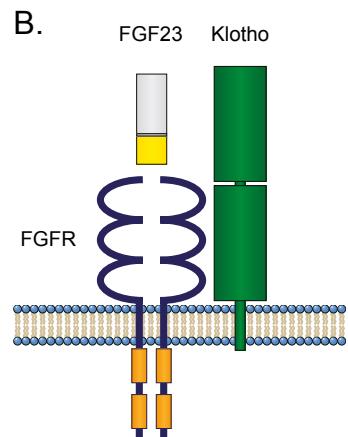
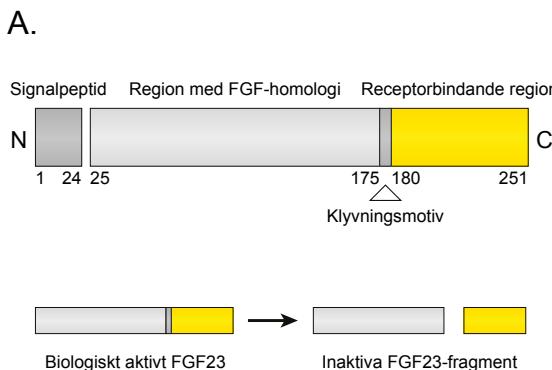
Introduktion

Fibroblast tillväxtfaktor-23 (Fibroblast growth factor-23; FGF23) upptäcktes år 2000 i samband med studier av den ärfliga sjukdomen autosomalt dominant hypofosfatemisk raktit (ADHR)(1). Aktiverande mutationer i genen som kodar för FGF23 visade sig ge upphov till denna mycket ovanliga sjukdom som karaktäriseras av förändrad metabolism av vitamin D samt ökade fosfatförluster via njurarna. Den biochemiska profilen hos dessa patienter är typiskt sett låga serumnivåer av fosfat och aktivt vitamin D (1,25-dihydroxy vitamin D) med kliniska konsekvenser i form av raktit och/eller osteomalaci, spontana frakturer och skelettdeformiteter. Senare studier har visat att nivåerna av FGF23 är förändrade även vid betydligt vanligare tillstånd, framför allt vid kronisk njursjukdom (2). Denna artikel sammanfattar

det aktuella kunskapsläget kring FGF23:s struktur och funktion, roll vid olika sjukdomstillstånd samt diskuterar den kliniska nyttan av att mäta FGF23.

FGF23 struktur och reglering

Under fysiologiska förhållanden produceras FGF23 i skelettet av osteocyter samt i mindre utsträckning av osteoblater. FGF23 består av 251 aminosyror och har en molekylvikt på 32 kDa (Figur 1A). Aminosyrorna 1-21 kodar för en signalpeptid som gör att FGF23 kan utsöndras från skelettceller till blodbanan. Homologin till andra FGF-proteiner är ca 30 % och återfinns framförallt i den N-terminala delen av proteinet. Aminosyrorna 176-179 utgör ett klyvningsmotiv för subtilisin-liknande proteaser som svarar för nedbrytning av FGF23 (3). Glykosylering av FGF23 i denna region anses vara en viktig reglerande funktion av dess biologiska aktivitet eftersom en minskad eller utebliven glykosylering leder till en snabb intracellulär degradering av FGF23 (4). Den C-terminala delen av FGF23 är unik inom FGF-familjen med sin låga affinitet för hepariner vilket möjliggör att FGF23 kan undvika att fastna i cellmatrix och istället gå ut i cirkulationen och utöva endokrina funktioner (5). Den C-terminala delen av FGF23 möjliggör också bindning till Klotho (Figur 1B). Klotho är ett mem-



Figur 1. Struktur av FGF23 och bindning till Klotho-FGF-receptorkomplex

branbundet protein som agerar ko-receptor åt FGF23 och ökar dess affinitet för FGF-receptorer mångfalt (6). Genom att Klotho endast uttrycks i ett fåtal celltyper, huvudsakligen i njurtubuli, bisköldkörtlarnas huvudceller och i plexus choroideus, begränsas FGF23:s effekter till dessa vävnader.

Effekter av FGF23

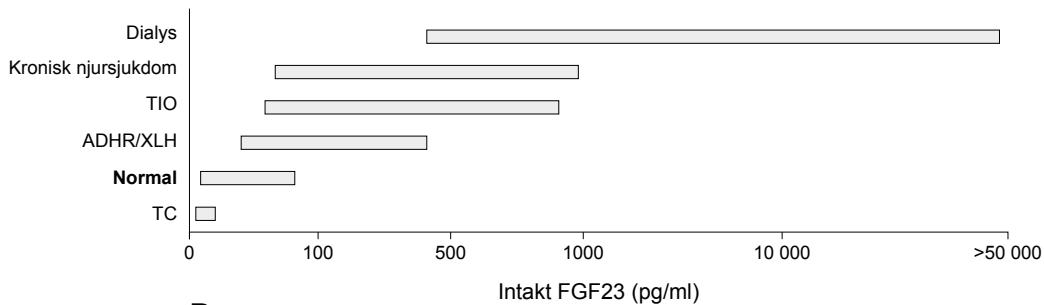
Studier i djur och mänskliga har visat att FGF23 är ett mycket potent fosfat- och vitamin D-reglerande hormon (7, 8). Detta förklaras mekanistiskt av att FGF23 hämmar den renala återresportionen av fosfat i proximala tubuli, samt genom direkta effekter på de hydroxylerande enzymer som bidrar till aktivering och nedbrytning av vitamin D i njuren. FGF23 sänker även nivåerna av parathormon (PTH) i serum genom att hämma syntes och frisättning i bisköldkörtlarna (9, 10). De sammantagna effekterna av FGF23 är således sänkta serumnivåer av fosfat, 1,25-dihydroxy vitamin D och PTH. Nya data talar för att FGF23 i höga nivåer även kan binda FGF-receptorer oberoende av Klotho, och därmed få effekter även i icke-klassiska organ, såsom hjärtat (11).

Sjukdomstillstånd

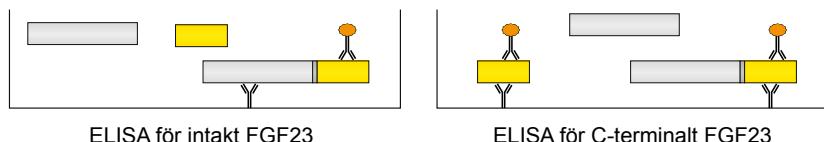
Kort efter att mutationer i FGF23-genen identifierats som orsak till ADHR visades att FGF23 även är en

viktig patogenetisk faktor vid den betydligt vanligare, men kliniskt mycket snarlika, skelettsjukdomen X-bunden hypofosfatemisk rakit (XLH)(12). Vidare kan FGF23 produceras ektopiskt i höga nivåer av vissa mjukdelstumörer och ge upphov till så kallad tumörinducerad osteomalaci (TIO)(13). Den gemensamma nämnaren för alla dessa tillstånd är förhöjda cirkulerande nivåer av FGF23, och beror på antingen ökad produktion eller minskad nedbrytning. Omvänt leder inaktiverande mutationer i FGF23 eller det enzym som glykosylerar FGF23 till den ovanliga sjukdomen tumoral kalcinos (TC) med låga nivåer av intakt FGF23 (4, 14). TC karakteriseras av höga serumnivåer av fosfat och 1,25-dihydroxy vitamin D samt utbredda och smärtsamma mjukdelsförkalkningar. Ett betydligt vanligare tillstånd med rubbningar i fosfat och vitamin D är kronisk njursjukdom (CKD). Idag beräknas 10-15 % av befolkningen i västvärlden vara drabbade av CKD (15). Trots att CKD för de allra flesta är ett symptomfritt tillstånd medför sedan en måttligt nedsatt njurfunktion en ökad risk för bland annat hjärt-kärlsjukdom. Parallelt med att njurfunktionen försämras utvecklas sekundära hormonella rubbningar, såsom brist på vitamin D och förhöjda nivåer av PTH (sekundär hyperparathyroidism)(16). Vid CKD ökar även nivåerna av FGF23 kraftigt, och vävnadsnivåerna av Klotho sjunker (2, 17). Ökningen

A.



B.



Figur 2. Referensvärdet och nivåer av FGF23 vid olika sjukdomstillstånd samt principer för två olika FGF23 ELISA.

i FGF23 sker redan tidigt i sjukdomsförloppet, och föregår andra förändringar i mineralmetabolismen. Exakt vilka faktorer som ligger bakom den kraftiga ökningen i FGF23 vid CKD är inte helt känt, men fosfat, kalcium, PTH, uremiska faktorer och en vävnadsresistens tros alla bidra (18). I dialysspatienter kan nivåerna av FGF23 vara 100- till 1000-fält ökade. Figur 2A visar en sammanställning över förväntade FGF23-nivåer i friska individer och i patienter med ovan beskrivna sjukdomstillstånd. Epidemiologiska studier har visat ett starkt samband mellan förhöjda nivåer av FGF23 och risken för komplikationer som hjärt- kärlsjukdom, förlust av njurfunktion och ökad dödlighet, i såväl CKD-patienter som i den generella befolkningen (19-21).

Mätmetoder för FGF23

I dagsläget finns ett flertal kommersiellt tillgängliga sandwich ELISA:or för att kvantifiera FGF23 i plasma eller serum. De två mest använda kiten är från Kainos (Japan) respektive Immutopics (USA). Kitet från Kainos mäter enbart intakt, biologiskt aktivt FGF23, medan kitet från Immutopics även mäter inaktiva C-terminala fragment (Figur 2B). I friska individer och i CKD tycks huvudparten av cirkulerande FGF23 vara intakt, och båda kiten fungerar då väl (de har dock olika referensintervall och är därfor inte utbytbara)(22). Vid de ovanliga endokrina tillstånden ADHR, XLH och TC har patienterna vanligen ett förändrat ratio mellan intakt och C-terminalt FGF23 varför det intakta kitet, eller båda kiten, bör användas (12, 23).

Indikationer för FGF23 analyser

FGF23 bör mätas frikostigt vid misstanke om en primär defekt i FGF23-produktionen eller -processningen som orsak till patientens besvär, det vill säga vid utredningar av ADHR, XLH, TIO och TC. FGF23 är även en lovande biomarkör hos patienter med CKD för att göra riskstratifieringar, besluta om start av till exempel fosfatsänkande behandling och för att bedöma individuella behandlingssvar. Dock är det ännu för tidigt att rekommendera att FGF23 mäts som en del av den kliniska rutinen för dessa patienter. Dels finns fortfarande stora brister i förståelsen av FGF23:s reglering, och dels saknas ännu relevanta och vetenskapligt underbyggda gränsvärden för att prediktera kliniskt utfall eller ta beslut om att påbörja en specifik behandling.

Referenser

1. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345-8.
2. Larsson, T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003;64:2272-9.
3. Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E1-9.
4. Topaz OI, Shurman DL, Bergman R, Indelman M, Ratajczak P, Mizrahi M, et al. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet* 2004;36:579-81.
5. Beenken A, Mohammadi M. The structural biology of the FGF19 subfamily. *Adv Exp Med Biol* 2012;728:1-24.
6. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006;444:770-4.
7. Saito H, Kusano K, Kinoshita M, Ito H, Hirata M, Segawa H, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na+-dependent phosphate co-transport activity and 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 production. *J Biol Chem* 2003;278:2206-11.
8. Larsson T1, Marsell R, Schipani E, Ohlsson C, Ljunggren O, Tenenhouse HS, et al. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology* 2004;145:3087-94.
9. Krajsnik T1, Björklund P, Marsell R, Ljunggren O, Åkerström G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1alpha-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol* 2007;195:125-31.

10. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007;117:4003-8.
11. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393-408.
12. Yamazaki YI, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4957-60.
13. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumorinduced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001;98:6500-5.
14. Benet-Pagès A, Orlik P, Strom TM, Lorenz-Depiereux B. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis



Kabbleka (*Caltha palustris*) Foto: Henrik Alfthan.

- with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet* 2005;14:385-90.
15. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*, 2005;365:331-40.
16. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
17. Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, Tamori A, Shiomi S, Nakatani T, et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001;280:1015-20.
18. Olauson H, Larsson TE. FGF23 and Klotho in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22:397-404.
19. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584-92.
20. Isakova T1, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011;305:2432-9.
21. Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR, de Boer IH, Chonchol M, Mukamal KJ, et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:200-7.
22. Shimada T, Urakawa I, Isakova T, Yamazaki Y, Epstein M, Wesseling-Perry K, et al. Circulating fibroblast growth factor 23 in patients with end-stage renal disease treated by peritoneal dialysis is intact and biologically active. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:578-85.
23. Larsson T, Yu X, Davis SI, Draman MS, Mooney SD, Cullen MJ, White KE. A novel recessive mutation in fibroblast growth factor-23 causes familial tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2424-7.

Kan orosomucoid undværes som biokemisk markør ved diagnosticering, monitorering og behandling af inflammatoriske tarmsygdomme?

Heidi B Hansen og Michael Staun

Medicinsk Gastroenterologisk klinik, Rigshospitalet, København

Heidi.Bansholm.Hansen@regionh.dk



Introduktion – Biokemiske markører i diagnosticering og monitorering af inflammatorisk tarmsygdom (IBD)

At udredre og monitorere patienter med IBD er en klinisk udfordring og der er ingen standardtest til dette formål. Gastroenterologen må støtte sig til anamnese, de objektive fund ved klinisk undersøgelse, billeddiagnostik og endoskopi samt til histologisk undersøgelse af biopsier for at fastslå diagnose, sygdomsudbredning, graden af sygdomsaktivitet og behandlingseffekt. Klinisk biokemi spiller i denne sammenhæng en vigtig rolle, men desværre råder vi ikke over specifikke biomarkører for hverken Crohns sygdom eller colitis ulcerosa. Ideelt kunne man ønske sig en test, som er let at udføre, med høj specificitet/sensitivitet i forhold til type sygdom og som kunne detektere sygdomsaktivitet og anvendes i monitorering af behandling. En aktiv inflammatorisk proces i tarmmucosa ved IBD genererer et akut faserespons, der kommer til udtryk ved ændringer i flere proteiner, som kan måles både i blod og afføringen. De vigtigste markører er C-reaktivt protein (CRP), sænkningsreaktionen (ESR) og orosomucoid sammen med andre som albumin og trombocytal samt fæces-calprotectin, der også kan nævnes i denne sammenhæng. Således er biokemiske markører et

vigtigt supplerende værktøj i diagnosticeringen og behandlingen af patienter med IBD. Den viden, vi har om værdien af de enkelte markører, baserer sig på kliniske studier i relation til udredning og behandling af patienter med IBD. CRP er den markør, som i forhold til IBD er bedst dokumenteret. Orosomucoid, alfa-1-glycoprotein, er traditionelt brugt som standard ved udredning for IBD, men grundlaget herfor er videnskabeligt ikke så stærkt, og det er en vigtig grund til, at vi i klinikken ikke tillægger den en central betydning og har valgt at tage den ud af vores standardblodprøver ved behandling af patienter med IBD.

Biokemiske markører ved diagnosticering af IBD

I et ældre studie af Shine et al. blev 82 patienter undersøgt ambulant grundet mavesmerter og ændret afføringsmønster. Hos 41 patienter var der ingen holdepunkter for IBD og i denne gruppe havde ingen $CRP > 6 \text{ mg/l}$, samtidig med $ESR > 15 \text{ mm/h}$. I studiet fandt man, at 19 patienter havde Crohns sygdom og de præsenterede sig alle med forhøjet CRP. Af 22 patienter diagnosticeret med colitis ulcerosa havde 13 forhøjet CRP. Tilsvarende data opnåede man ved måling af orosomucoid (1). Også i andre studier finder man CRP-forhøjelse ved aktiv Crohns sygdom og i mindre grad ved colitis ulcerosa (1-4).

CRP er langt fra en ideel markør, den er ikke specifik for (tarm)inflammation, men er også øget ved infektion, traumer, samt reumatologiske sygdomme og malignitet. Men som et supplement til flere undersøgelser fremstår CRP velegnet til at skelne funktionel tarmsygdom fra IBD.

De foreliggende studier peger på, at CRP er den mest sensitive markør til at diagnosticere IBD, måske



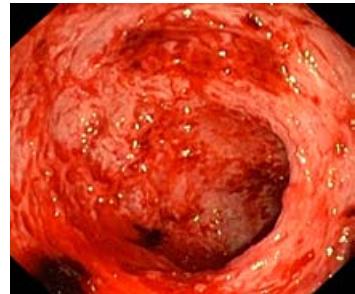
Crohns sygdom i tyndtarm.



Crohns sygdom i colon.



Normal colon.



Colitis ulcerosa.

bedre til Crohns sygdom end til colitis ulcerosa. Der er i forhold til diagnose, data som peger på, at orosomucoid KAN anvendes. Data kan ikke direkte sammenlignes med tilsvarende for CRP, men generelt ser det ud til, at ESR er bedre end orosomucoid (1,2,4).

Bioekemiske markører som en del af monitoreringen af sygdomsaktivitet i IBD

Man ved fra en række studier, at patienter med klinisk og endoskopisk sygdomsaktivitet oftere har forhøjede værdier af inflammatoriske biomarkører, både CRP, orosomucoid og ESR (2,5-8).

For orosomucoid og IBD er der vist signifikant sammenhæng mellem forhøjet orosomucoid og CRP og sygdomsaktivitet af IBD (1, 2). En del undersøgelser har vist en klar sammenhæng mellem middel til svær aktivitet af Crohns sygdom og forhøjet CRP. Der er en mindre klar sammenhæng mellem mild til moderat sygdomsaktivitet i colitis ulcerosa og forhøjet CRP, om end der ses en tendens til forhøjet CRP ved svær colitis ulcerosa (1,3,4,6,7). Samtidig er sammenhængen mellem inflammatoriske biomarkører og sygdomsaktivitet meget afhængig af

sygdomslokalisations. Ikke usædvanligt ser man ret udtalt inflammation ved Crohns sygdom i tyndtarmen uden et korrelerende bioekemisk respons (9,10). I forhold til valg af parametre peger de fleste studier på, at CRP bedst korrelerer med klinisk og endoskopisk sygdomsaktivitet, og der foreligger også data, der peger på ESR som inflammatorisk biomarkør (10).

Kan sygdomsforløbet forudsiges ved måling af bioekemiske markører?

Forløbet med IBD er meget variabelt og uforudsigeligt, og for patienten og klinikeren ville det være af stor betydning, hvis sygdomsaktivitet kunne detekteres så tidligt, at behandlingsmæssig intervention kunne iværksættes. Det kunne sikre et mere optimalt forløb med færre sygdomskomplikationer. Der foreligger flere prospektive studier, hvor man har fulgt cohortede af patienter med Crohns sygdom og monitoreret bioekemi og klinisk aktivitet. I et studie med i alt 41 patienter fik 17 tilbagefald af sygdommen, og man fandt, at ESR og orosomucoid bedst diskriminerede, i forhold til hvem der fik tilbagefald (11). To senere studier med flere patienter viste, at CRP og

ESR bedst siger noget om prognosen for patienter med Crohns sygdom (12,13). Men det er vigtigt at inddrage klinikken, og vi ved ikke hvornår i forhold til klinisk tilbagefald, at en stigning i de biokemiske markører indtræder.

Bioekemiske markører som del af monitorering af behandling i IBD

Et fald i CRP under en behandling for IBD vil være udtryk for effekten af den iværksatte behandling på tarminfiammationen og ikke en påvirkning på selve C-reaktivt protein af det antinflammatoriske eller immunmodulerende præparat, der behandles med. Omvendt kan en vedvarende høj CRP under behandling give mistanke om, at tarminfiammationen ikke er under kontrol.

I flere studier har man set, at en stigning eller uændret høj CRP under medicinsk behandling af colitis ulcerosa er forbundet med høj risiko for behov for kirurgisk behandling (14).

Med anti-TNF-behandling er der vist en sammenhæng mellem bedre respons på behandlingen og et signifikant fald i CRP hos de patienter, der som

udgangspunkt havde forhøjet CRP. I samme studier ses, at hos patienter med Crohns sygdom og lav/normal CRP er der et positivt behandlingsrespons hos knap halvdelen (15). Lignende resultater er kommet ud af andre studier (16,17).

I et nyere studie af Molander et al. inkluderende 252 patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa ønskede man at se, hvor ofte der opnås ”dyb remission” af IBD-patienter i behandling med anti-TNF præparerter. ”Dyb remission” definerede man som fravær af kliniske symptomer og samtidig endoskopisk remission. Patienterne var i behandling med enten Infliximab eller Adalimumab i mindst 11 måneder og fik derefter foretaget en ileocoloskopi, samtidigt kiggede man på CRP og fæcescalprotectin.

Man fandt en signifikant lavere median værdi for CRP og for fæces-calprotectin for patienterne med ”dyb remission” end for de patienter, der ikke kunne klassificeres ved ”dyb remission”(18).

Ved evaluering af en iværksat behandling hos en IBD-patient er det i studier vist, at CRP kan være en god indikation for behandlingsrespons eller ej.



Sandavágs kirkja på Vágar. Foto: Henrik Alfthan.

Samtidig står det klart, at gastroenterologen ikke kan bruge CRP alene i vurdering af behandlingseffekt.

Konklusion

En række studier er foretaget for at finde biokemiske markører for at hjælpe klinikeren i hverdagen til at evaluere effekten af en iværksat behandling af IBD. Ingen af dem kan siges at være helt ideelle.

Til diagnosticering og monitorering af både Crohns sygdom og colitis ulcerosa samt ved vurdering af behandlingsrespons, må man konkludere, at CRP er den markør, som er bedst undersøgt og som i forhold til andre, ESR og orosomucoid, kan anvendes i den daglige klinik.

Det er samtidig vigtigt at være opmærksom på, at det inflammatoriske respons ikke altid resulterer i forhøjet CRP. Det ses ved nogle tilfælde af Crohns sygdom med tyndtarmsaffektion og relativt ofte ved colitis ulcerosa.

Biokemiske markører er vigtige i den kliniske hverdag til at håndtere patienter med IBD som et supplement til den kliniske objektive undersøgelse, billeddiagnostik, endoskopi og histologi.

Referencer:

- Shine B, Berghouse L, Jones JEL, Landon J. C-Reactive protein as an aid in the differentiation of functional an inflammatory bowel disorders. *Clin Chim Acta* 1985;148:105-9.
- Chambers RE, Stross P, Barry RE, Whicher JT. Serum amyloid A protein compared with C-reactive protein, alpha 1-antichymotrypsin and alpha 1-acid glycoprotein as a monitor of inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Invest* 1987;17:460-7
- Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, Moodie SJ, Risley P, Theodossi A, Mendell MA. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:409-12.
- Beattie RM., Walker-Smith JA., Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 1995;73:354-5.
- Andre C, Descos L, Landais P, Fermanian J.



Kanonerna på Skansin i Tórshavn - i tiderna Nordeuropas starkaste fästning. Foto: Henrik Alftan.

- Assessment of appropriate laboratory measurements to supplement the Crohn's disease activity index. *Gut* 1981;22:571-4.
6. Solem CA, Loftus Jr. EV, Tremaine WJ, Hermansen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:707-12.
 7. Savarymuttu SH, Hodgson HJF, Chadwick VS, Pepys MB. Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:809-13.
 8. Ricci G, Ambrosi AD, Resca D, Masotti M, Alvisi V. Comparison of serum total sialic acid, C-reactive protein, alpha 1-acid glycoprotein and beta 2-microglobulin in patients with non-malignant bowel diseases. *Biomed Pharmacother* 1995;49:259-62.
 9. Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, Booya F, Loftus EV Jr, Harmsen WS et al. Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: correlation with endoscopic severity and C reactive protein. *Gut* 2006;55:1561-7.
 10. Sachar DB, Smith H, Chan S, Cohen LB, Lichtiger S, Messer J. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:647-50.
 11. Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Farruggia P, Tragnone A, Lanfranchi GA. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986;91:1490-4.
 12. Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:401-5.
 13. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Mary JY. Biological markers of short term relapse in Crohn's disease (CD) [Abstract]. *Gastroenterology* 2001;20(suppl):A53
 14. Buckell NA, Lennard-Jones JE, Hernandez MA, Kohn J, Riches PG, Wadsworth J. Measurement of serum proteins during attacks of ulcerative colitis as a guide to patient management. *Gut* 1979;20:22-7.
 15. Sandborn WJ, Feagan BG, Radford-Smith G, Kovacs A, Enns R, Innes A, Patel J. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor α , for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2004;53:1485-93.
 16. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak FN, Khalil-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129:807-18.
 17. Peter CP, Eshuis EJ, Toxopeüs FM, Hellemans ME, Jansen JM, D'Haens GR et al. Adalimumab for Crohn's disease: Long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *J Crohns Colitis.* 2014 Jan 31. pii: S1873-9946(14)00016-6. doi: 10.1016/j.crohns.2014.01.012. <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1873-9946/PIIS1873994614000166.pdf>
 18. Molander P, Sipponen T, Kemppainen H, Jussila A, Blomster T, Koskela R et al. Achievement of deep remission during scheduled maintenance therapy with TNF α -blocking agents in IBD. *J Crohns Colitis* 2013;7:730-5. doi 10.1016/j.crohns.2013.05.001
 19. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426-31.



Islands konsulat i Tórshavn. Foto: Henrik Alfthan.

Dålig blandning av provrör leder till felaktiga trombocytvärden men har förvånansvärt liten påverkan på hemoglobinkoncentration eller PK

Jessica Karlsson, Johanna Helmersson-Karlqvist och Anders Larsson

Institutionen för Medicinska Vetenskaper, Klinisk kemi, Akademiska sjukhuset, Uppsala



Bakgrund

Även om vi på laboratorierna gör fel ibland (Errare humanum est – ”Att fela är mänskligt”) så uppstår den största delen av felen före respektive efter själva analystillfället. Oftast uppstår analysfelen före provtagningen, så kallade preanalytiska fel, och en faktor som ofta nämns som en viktig preanalytisk felkälla är dålig blandning av provröret direkt efter provtagning. Det är rimligt att anta att ju mer erfaren man

är som provtagare desto mindre blir de preanalytiska felen. Man kan därför befara att analyser som utförs av ett stort antal personer/provtagare är mer utsatta för denna typ av analysfel och särskilt problematiska borde de patientnära koagulationsrelaterade analyserna vara. Vi valde därför att studera effekterna av dålig provtagning på Hb, PK och trombocytantal. Dessa tre analyser utförs på vårdcentraler i vårt landsting. Det är svårt att standardisera ”(halv-) dålig blandning” av rör så vi beslöt att jämföra resultat från omedelbart blandade rör med sådana som fått ligga på ett bord i 10 min innan de blandades.

Material och Metod

Vi har tidigare upphandlat Triomix provvaggor (Triolab AB) för hela landstingen i syfte att underlätta själva provtagningen och förhopningsvis minska felaktiga analysresultat.

Vi tillfrågade primärvårdspatienter om vi fick ta ett extra rör i samband med deras ordinarie provtagning och patienterna informerades om studien. Vi jämförde analysresultat från provrör som blandades omedelbart på en Triomix provvagga (Rör A) med provrör som först fick ligga 10 min på bordet innan proverna blandades (Rör B). Femtio parade rör användes för respektive jämförelse och vi analyserade trombocyter med manuell räkning (Burker kammare), hemoglobin med HemoCue® 201+ och PK med Thrombotrack® select 2. Resultaten för rören som blandades omedelbart jämfördes med de rör som blandades först efter 10 min.

Resultat

Trombocytvärdena i de rör som blandades först efter 10 min visade signifikant lägre värden ($p=0,00001$; Figur 1). Det var också ett ökat antal trombocytaggregat i 74% av B rören jämfört med A rören. Accuracy uttryckt som andelen resultat av B rören inom 10%



Mannen bär den tunga bördan framför Tórshavns kommunhus. Foto: Henrik Alfthan.

av A rören (P10) var 44% och inom 5% (P5) var 18%.

Hemoglobinvärdena visade också en signifikant skillnad ($p=0,007$) mellan A och B rören även om koncentrationsskillnaderna var på en mycket lägre nivå.

Skillnaden mellan rören (A-B) varierade mellan -4 och +2 g/L (Figure 2) och P5 var 100%.

Det var ingen signifikant skillnad mellan A och B rören för PK. Ekvationen för regressionslinjen var $y=-0,009 + 1,009x$ (Figur 3). P5 var 100% dvs det var en mycket god överensstämmelse mellan A och B rören vid analys av PK.

Diskussion

Med tanke på att den preanalytiska provhanteringen borde ge trombocytaggregat i B rören, vilka skulle kunna ge stopp i våra cellräknare, valde vi att räkna trombocyterna manuellt (både A och B rören). Vi fann att en/dålig blandning av rör har en betydande påverkan på trombocytantalet med en skillnad på mer än 10% i mer än hälften av proverna.

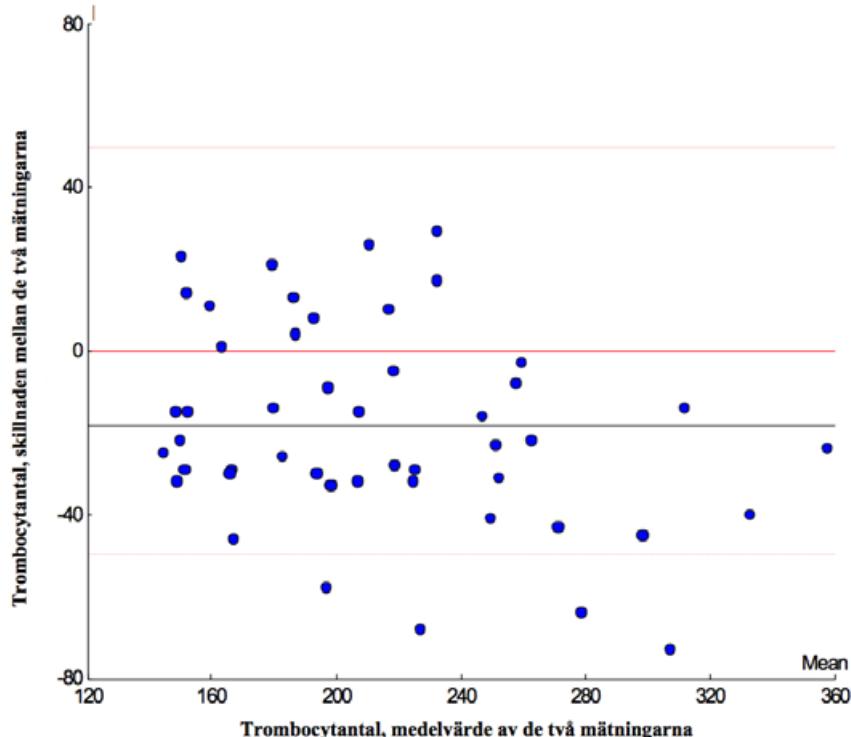
Däremot så har den dåliga blandningen förvånansvärt liten påverkan på Hemoglobin och PK resultaten. Vi använde oss av P5 (andelen av rörpar där skillnaden maximalt är 5% mellan rör A och B) som en gräns för godkänd avvikelse. För både Hb och PK var P5 100% dvs samtliga rörpar höll sig inom vår gräns för godkänt. Det var betydligt bättre än vad vi befarade.

Även om den här studien visar att dålig blandning ej har någon dramatisk påverkan på PK och Hb resultaten kommer vi hålla fast vid vår rekommendation om att blanda provrören ordentligt efter provtagning och uppmana provtagarna att använda sig av provtagningsvaggor så långt som det är praktiskt möjligt.

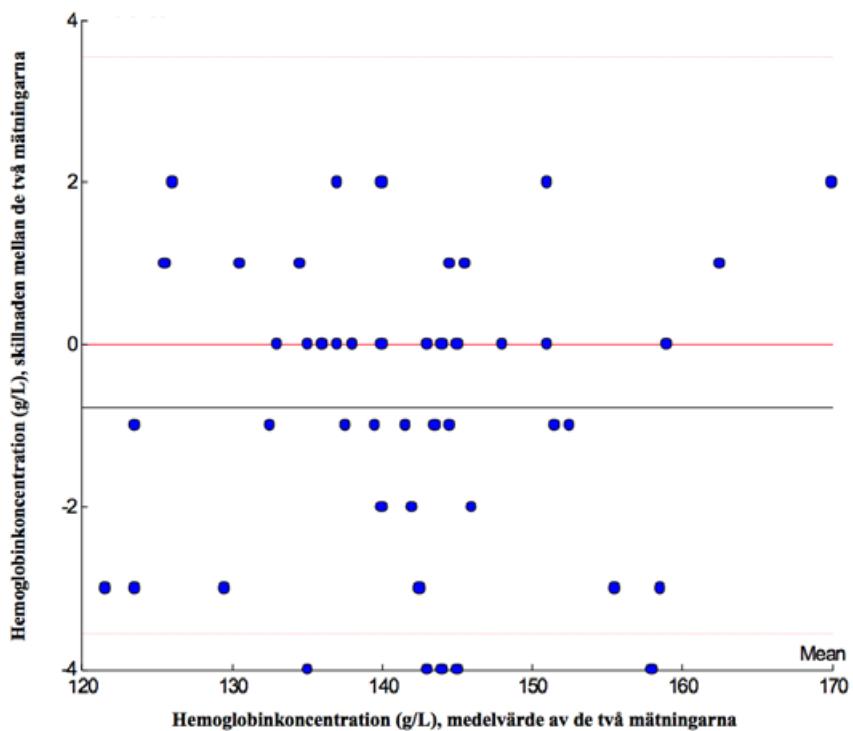
Referens

Karlsson J, Helmersson-Karlqvist J, Larsson A. Poor mixing of vacuum tubes clearly affect platelet counts but not haemoglobin concentrations and prothrombin time (PT) results. Int J Lab Hematol. 2013 Apr 22. doi: 10.1111/ijlh.12096.

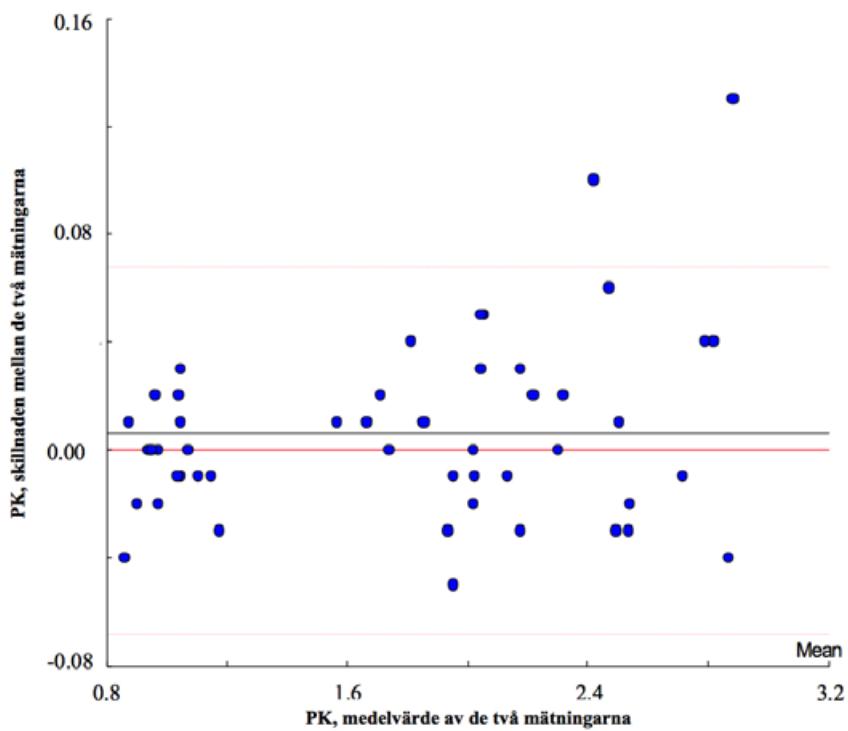
Figur 1. Bland –
Altman plot visande
medelvärdet för trom-
bocytantalet (x-axel)
mot skillnaden i antalet
trombocyter mellan
omedelbart blandade
rör och sent blandade
rör (y-axeln).



Figur 2. Bland – Altman plot visande medelvärdet för hemoglobin (x-axel) mot skillnaden i hemoglobinkoncentration mellan omedelbart blandade rör och sent blandade rör (y-axeln).



Figur 3. Bland – Altman plot visande medelvärdet för PK (x-axel) mot skillnaden i PK mellan omedelbart blandade rör och sent blandade rör (y-axeln).



Recension:

"En historie om medisinsk biokemi, kvalitetskontroll i medisinske laboratorier og pionerbedriften SERO AS"

Knut Eldjarn, Atremi AB, Mjölbyparken 2013. 51 sider. ISBN 978-91-7527-061-6



Palle Wang

I 1969 blev jeg ansat som klinisk assistent under professoratet i infektionsmedicin ved Aarhus Universitet. Hovedformålet med ansættelsen var forskning, men der hørte også en undervisningsforpligtelse med (propædeutisk medicin) og tilsvaret med det lille rutinelaboratorium, som lå i kælderen. Der var kun få analyser – Na, K, glucose, urinstof, basishæmatologi, celletælling i spinalvæske og et af Radiometers tidligste instrumenter.

Forskrifterne bestod af krøllede, håndskrevne papirlapper, der lå i skufferne under analysepladsen. Der var ingen kvalitetskontrol overhovedet.

Jeg spurgte professoren om han ikke mente, at det var et problem. Det syntes han ikke, for tvivlen om analyseresultaternes validitet ”holdt de unge læger vågne”, så de blev bedre klinikere.

Jeg fik ham overtalt til at indføre kontroller og fik fra universitetshospitalets centrallaboratorium en tid lang deres hjemmelavede kontrolmateriale baseret på hesteserum. Men de håndmetoder som vi havde brugte så meget prøvemateriale, at centrallaboratoriet ikke ville blive ved med at leve.

Så fandt jeg frem til Seronorm.

Knut Eldjarn, søn af Lorentz Eldjarn og nu bestyrelsesformand for SERO AS, har skrevet en fin lille bog i anledning af virksomhedens 50 års jubilæum. Bogen gennemgår først den tusindårige baggrund for den moderne fysiologi og biokemi og fortæller, at klinisk kemi blev eget fagområde i Tyskland og Østrig allerede i 1840. Derpå gennemgås Nordens bidrag til den moderne kemi klart og velskrevet.

Disse to kapitler burde være pligt læsning for unge under uddannelse i specialet.

Lorentz Eldjarn, som senere grundlagde SERO AS, blev halvvejs gennem medicinstudiet taget som gidsel af tyskerne og tilbragte resten af krigen i Grini. Under en difteriepidemi fik han ansvaret for laboratoriearbejdet i bekæmpelsen af sygdommen og senere, da internerede

læger oprettede en lille klinik, hvor fangerne kunne få medicinsk behandling, fortsatte Lorentz Eldjarn med at stå for laboratoriet og etablerede sammen med andre en række klinisk kemiske analyser. Efter krigen og embedseksamens fortsatte han med studier af organisk og fysisk kemi, disputats om svovlforbindelser, studieophold i USA og til slut leder af Rikshospitalets centrallaboratorium og professor ved Universitetet i Oslo. En aktiv forskningsindsats, først og fremmest med kortlægning af medfødte stofskiftesygdomme, gjorde Sentrallaboratoriet internationalt kendt.

Efter et kort kapitel om historien bag kvalitetskontrol i klinisk kemi fortsætter bogen med SERO AS historie sideløbende med udviklingen inden for klinisk biokemi, naturligvis med særlig vægt på kvalitetskontrolområdet. Det er i sin helhed en yderst læseværdig beretning om en stor norsk pionerindsats.

Bogen er rigt illustreret med billeder af fortidens store navne, billeder fra laboratorier og centrale begivenheder i SERO AS historie. Den findes også i en engelsk version.

Yderligere eksemplarer kan fås ved henvendelse til Knut Eldjarn (k.eldjarn@sero.no) eller på kongressen i Göteborg så langt oplaget rækker.



Lorentz Eldjarn og Alexander Pihl (t.v.). Kreftforskningsinstituttet ved Radiumhospitalet 1955.

Til manuskriptforfattere

Litteraturhenvisninger nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptteksten og skrives i Vancouver-stil. Dersom artikelen har mer en syv forfattere listes de seks første etterfulgt av "et al". Forfatters navn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skiller 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:

- 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:

- 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:

- 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:

- 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:

- 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:

- 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:

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

Internett kilde:

- 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 vitenskabelige ansvaret 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), Tommi Vaskivuo (Uleåborg), Jón Jóhannes Jónsson (Reykjavík), Ingunn Þorsteinsdóttir (Reykjavík), Tor-Arne Hagve (Oslo), Yngve Thomas Bliksrud (Oslo), Per Bjellerup (Västerås) og Mattias Aldrimer (Falun).

Ordførande: Ingunn Þorsteinsdóttir. Sekretær: Tuula Metso.

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Ingunn Þorsteinsdóttir (tf) · Tryk: Clausen Grafisk

Danmark

Overlege 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

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



NFKK:s styrelsen samlad i Norge i februari 2014: Per Bjellerup, Ingunn Þorsteinsdóttir, Yngve Thomas Bliksrud, Line Rode, Tommi Vaskivuo, Henrik Jørgensen och Tor-Arne Hagve. Frånvarande är Tuula Metso, Jón Jóhannes Jónsson och Mattias Aldrimer.



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.