

Klinisk Biokemi i Norden

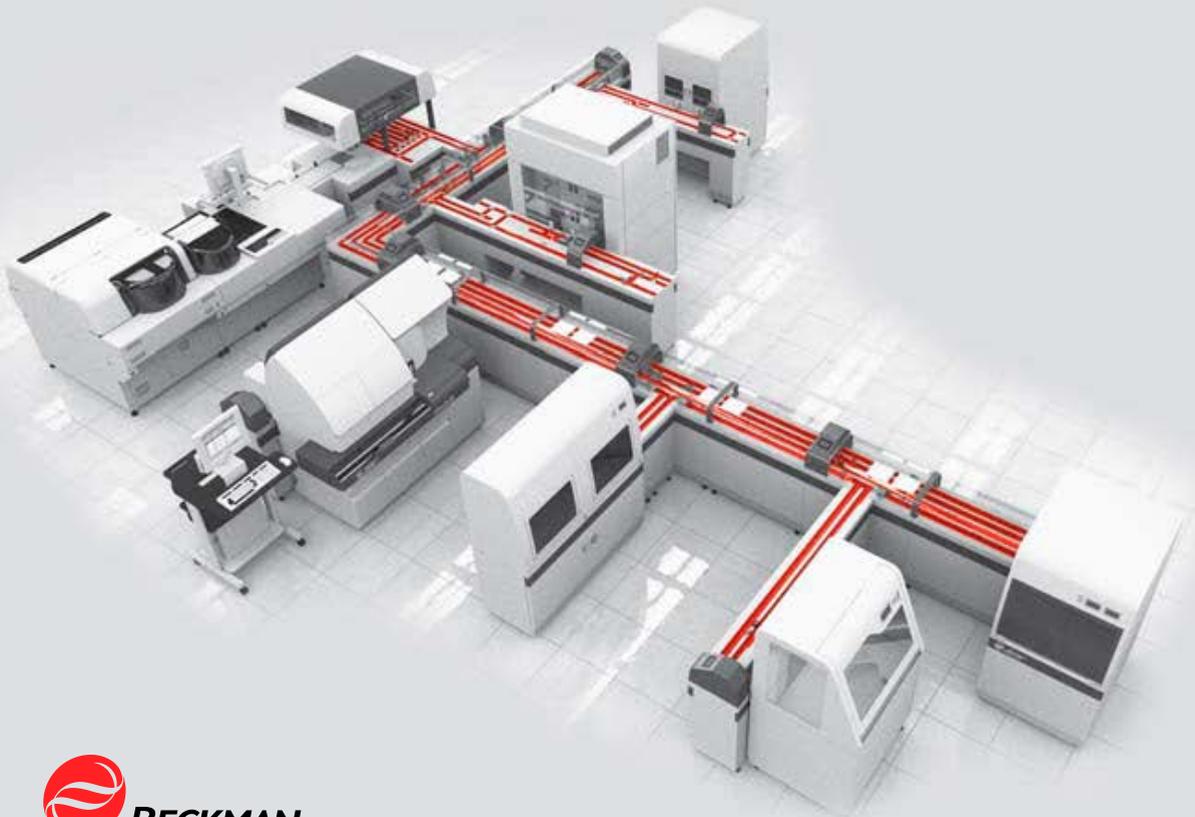


POWER EXPRESS

LAB FORWARD 

INTELLIGENT* LAB AUTOMATION
THE WAY IT'S SUPPOSED TO BE

- Open automation; third-party connection capabilities
- Balanced throughput up to 1200 tubes/hour, no bottlenecks
- FDA approved



** Optimal TAT is always achieved through realtime communication of instrument status and sample load between all connected instruments and the automation.*

Power Express, intelligent total lab automation for high-speed routing of primary tubes to connected analyzers, sample preparation, creation of secondary tubes, recapping and compact tube storage (stockyard). It is a modular and scalable solution suitable for all types of laboratories. Carefully read the user manual for further information and instructions. Manufacturer: Beckman Coulter. Accordance with Directive 97/79 / EC – 08-2013 – notified body NSAI Ref: 052015-03

INDHOLD

Patienters tillgång till sina provsvar	4
<i>Ingunn Borsteinsdóttir</i>	
Ordförandespalt	6
<i>Yngve Thomas Bliksrud</i>	
Nordisk Kongres i Klinisk Biokemi i Odense, 14. til 17. juni, 2016 En rejse i den klinisk biokemiske verden: Eventyr og realiteter!	8
<i>Ivan Brandslund, Mustafa Vakur Bor, Mads Nybo, Lars Melholt Rasmussen</i>	
The first Nordic Course in specialist training 2015 arranged by NFKK The Professional role of a Clinical Biochemist / Laboratory Doctor	10
<i>Karin Littmann, Charlotte Hansson, Robin Zenlander, Maria Farm, Henrik von Horn, Finn Thormark-Fröst</i>	
Et godt tilbud og det muliges kunst. Status et år efter indførsel af screening for tarmkræft i Danmark.	12
<i>Pia Bükmann Larsen og Lennart Friis-Hansen</i>	
Plasmaniveau af apolipoprotein E og prædiktion af demens	20
<i>Katrine L. Rasmussen og Ruth Frikke-Schmidt</i>	
Analyse av nyrestein med infrarød spektroskopi	28
<i>Gunnhild Kravdal, Marianne Moe, Morten Kaare Moe</i>	
Tulipanaros eller luftsloft?	36
<i>Lars Breimer och Paul Pettersson Pablo</i>	
Nettbasert undervisning i medisinsk biokjemi i Norge.	40
<i>Helle Borgstrøm Hager og Morten Lindberg</i>	
Patientnära analyser ur ett nordiskt perspektiv	42
<i>Anders Larsson</i>	
Notes from Euromedlab 2015 and the 8th EFLM General Meeting in Paris.	46
<i>Anders H. Johnsen, Kari Pulkki, Isleifur Olafsson, Ann-Helen Kristoffersen, Mats Ohlson</i>	
Den vandrande vetenskapsmannen	48
<i>Per Simonsson</i>	
Litteraturhänvisningar	50
Info om NFKK och redaktionen.	51

Omslagsbild: *Participants on the first Nordic Course in specialist training 2015 arranged by NFKK.*
Foto: *Helle Borgstrøm Hager*

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

Patienters tillgång till sina provsvar

Ingunn Þorsteinsdóttir



Livliga debatter har ägt rum under senare tid om patienter skall ha tillgång till sina provsvar.

Åsikter och rutinerna varierar inom professionen. I Sverige varierar patienternas tillgång till journaler och provsvar mellan landstingen/regionerna. Här på

Islands universitetssjukhus skickas provsvar endast till behandlande läkare. Patienterna själva har därmed inte tillgång till egna provsvar.

I British Medical Journal publicerades nyligen en för och emot artikel om patienters tillgång till sina provsvar. I dessa tider där vi kan mycket lätt söka all möjlig information på internet känns det helt ur tiden att våra kunder/patienter inte får tillgång till sina lab svar. Det finns tekniska möjligheter att lämna svar till patienter innan eller efter behandlande läkare har signerat mottagning av svaren. Många patienter är väl upplysta om sin sjukdom, speciellt patienter med kroniska sjukdomar, t. ex. diabetes, kroniska inflammatoriska sjukdomar och individer på Waran-behandling. För dessa individer kan det vara av stort värde att kunna se sina resultat på en gång. Många lab svar behöver tolkas med försiktighet, med hänsyn till kliniska symptom. Ett exempel är CA 15-3 hos patienter med bröstcancer. CA 15-3 har ett svagt prediktivt värde för bröstcancer. När CA 15-3 värdet förändras är det viktigt att ta hänsyn till biologisk och analytisk variation. Det samma gäller uppföljning av M-komponenter hos patienter som behandlas för myelom. En mindre förändring av M-komponenten kan minst lika gärna vara beroende av analytisk variation som på ändringar i sjukdomsförloppet.

Resultat som ligger utanför referensintervallet markeras som bekant vanligen med en stjärna i labrapporten. Referensintervaller definieras som det intervall som täcker 95 % av centrala referenspopulationen, vanligen friska. Detta betyder att 5 % av den friska befolkningen har "abnormala" värden och dessa svar markeras därför med stjärna. För en lekman kan ett stjärnmärkt provsvar vara mycket

oroväckande och skapa onödigt stress innan patienten kan komma i kontakt med sin läkare. En ändring i resultat har olika klinisk betydelse beroende på vilken analys det rör sig om. Ändringen kan ha flera orsaker och bero bl a på olik intra-individ variation och analytisk variation. En annan aspekt är analysens sensitivitet och specificitet, som sällan är lätt för patienter att tolka.

I februari 2014 bestämde US Department of Health and Human Services att patienter skall ha tillgång till sina egna provsvar. Detta med anledning av rapporter om att patienter inte fick sina provsvar, samt av mycket uppmärksammade fall där cancerdiagnoser hade missats.

Medborgare i EU skall ha tillgång till sina journaler under året 2015. I olika länder varierar det mycket om allmänheten har tillgång till sina elektroniska journaler. Inom den medicinska professionen har det varit delade meningar om allmänhetens tillgång till egna journaler eller inte.

I England arbetar man med målet att patienterna skall ha tillgång till sina journaler i primärvården inklusive sina provsvar. The Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine i samarbete med American Association for Clinical Chemistry har information till vårdpersonal och patienter på en hemsida www.labtestsonline.org.uk. Lab Tests Online är översatt till ett flertal olika språk, dock inte till de skandinaviska språken.

Referenser:

O'Kane M, Freedman D, Zikmund-Fisher BJ. Can patients use test results effectively if they have direct access? *BMJ* 2015;350:h673.

Diamandis EP. Theranos phenomenon: promises and fallacies. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:989-93.

Mimicking patient samples, *like no other* QC



RANDOX
QUALITY CONTROL

✉ marketing@randox.com

www.randoxqc.com

Ordförandespalt

Yngve Thomas Bliksrud



For lenge, lenge siden da jeg studerte medisin ved Universitetet i Oslo, var begynnelsen av femte studieår et krevende og givende dypdykk i sykdomsforståelse. Det ble undervist i patologi og medisinsk biokjemi (klinisk kjemi) sammenhengende i et helt trimester.

Begge fag hadde krevende eksamener, og faktisk gikk det rykter tidlig i studiet om hvor nådeløs innsats som krevdes for å komme igjennom terminen med det illevarslende nummer trettenteen. Det stemte. Trettenteen termin opprant, vi arbeidet som gale, de fleste, men ikke alle sto til eksamen.

Dette var i 1997, og like etter ble det innført en endret studiemodell for medisinstudiet ved Universitetet i Oslo. Et poeng med den nye modellen var å integrere prekliniske, parakliniske og kliniske disipliner i større grad enn tidligere. Undervisningen i medisinsk biokjemi ble dermed spredt utover flere kliniske fag. Det var garantert gode pedagogiske grunner til å endre studiemodellen, men for faget medisinsk biokjemi hadde dette etter min mening to uheldige konsekvenser. Medisinsk biokjemi som legespesialitet ble mindre synlig. Og faget har siden da ikke hatt en separat eksamen ved Universitetet i Oslo. Det førstnevnte, usynliggjøringen, kan være uheldig for rekrutteringen. Vårt sammenhengende studium i trettenteen termin av biokjemiske uttrykk for patofysiologiske prosesser var i sin tid en god reklame for vårt fag. Det sistnevnte, manglende separat eksamen, har en uheldig signaleffekt. Slik det er nå, er det ikke mulig å stryke spesifikt i vårt fag ved Universitetet i Oslo. Selvsagt testes studentene i medisinsk biokjemi flere ganger i løpet av studiet, men alltid som del av eksamen i et klinisk fag. Det betyr at sviktende forståelse i medisinsk biokjemi alltid kan kompenseres av annen kunnskap. Jeg tror at fag, hvor det kontrolleres tydelig at studentene behersker et minimum, oppfattes som viktigere enn fag hvor det ikke er fare for stryk. Med tanke på det enorme forbruket av biokjemiske analyser på alle nivåer i helsevesenet, synes jeg vårt fag definitivt fortjener en egen eksamen.

Jeg har ikke oversikt over medisinstudiene ved

andre universiteter, så jeg vet jo ikke i hvilken grad situasjonen ved Universitetet i Oslo er representativ for Norden som helhet. Men jeg vil uansett oppfordre alle som er involvert i studentundervisningen til å arbeide målrettet for at faget vårt får den synlige plass det bør ha. Som nevnt i forrige "Ordförandespalt" er det all grunn til å tro – i lys av den teknologiske utviklingen ("multiomics") – at fremtidens muligheter for laboratorielegen er store. Det burde gi argumenter til kanskje å gjeninnføre en "trettenteen termin" i medisinstudiet, et virkelig dypt dykk i medisinsk biokjemi.



Hus med havsutsikt och badtrappa ner till simstranden. Port de Sóller, Serra de Tramuntana, Mallorca. Foto: Henrik Alfthan.

Welcome into 2015

We are here to make the world Healthier, Safer and Cleaner

We continue to deliver new unique Allergy and Autoimmunity diagnostic products to the market.

These 3 are ready for you to order ...

ImmunoCAP Alpha Gal

The unbelievable new allergen test – resolving mammalian meat allergy

- Galactose-alpha-1-3-galactose
- Allergen code o215

EliA Calprotectin 2

First-line test to rule out an Intestine Inflammatory process

New Updated test:

- Highest measuring range; up to 6000 mg/kg
- Improved reproducibility and extraction stability
- High clinical sensitivity

As all other EliA markers; fully automated random access

ImmunoCAP Tryptase – Update

For evaluation of mastcell activation (*eg.* Allergic reactions, Mastocytosis)

New Updated test:

- Elimination of heterophilic antibody interference
- Unique recombinant Tryptase calibrator
- Extended documentation

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 21 67 32 80

no.idd@thermofisher.com

Sweden

Tel: +46 18 16 60 60

info-se.idd@thermofisher.com

Nordisk Kongres i Klinisk Biokemi i Odense, 14. til 17. juni, 2016

En rejse i den klinisk biokemiske verden: Eventyr og realiteter!

Ivan Brandslund¹, Mustafa Vakur Bor², Mads Nybo³, Lars Melholt Rasmussen³

¹Laboratoriecentret, Sygehus Lillebælt, ²Klinisk Biokemisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus,

³Afd. for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital, Region Syddanmark



Når man arrangerer en stor kongres i Odense kan man ikke undgå at skulle forholde sig til Odenses største berømted: eventyrforfatteren H.C. Andersen. Kulturelle tiltag, møder og kongresser i Odense tager derfor ofte udgangspunkt i eventyrernes verden. En del af fremtidens teknologiske og kliniske muligheder i klinisk biokemi er også næsten eventyrlige, men ak, vi lever jo i virkelighedens verden og må også forholde os til dette: Den kommende kongres i Odense vil indeholde både eventyrlige og realistiske historier.

Overordnet arbejder vi i kongreskomitéen på at sammensætte et aktuelt videnskabeligt program med elementer fra forskellige kroge af vores fags mange hjørner. Indholdet vil balancere mellem fagets mangeårige grundlæggende værdier og forsøg på at kigge ind i den fremtid, som venter lige om hjørnet. Med andre ord vil vi dække både basalforsknings gennembrud, laboratorieteknologiske fremskridt, forbedringer i analysekvalitet og nye kliniske koncepter.

Det videnskabelige program bliver opdelt i tre typer af sessioner med indhold om dels udfordringer i laboratoriernes hverdag, dels landvindinger fra den translationelle forskning og dels anvendelse af klinisk biokemi i relation til en række specifikke sygdomme.

Individualiseret medicin er et af tidens nye (eventyrlige?) medicinske koncepter, og til kongressen bliver diagnostik, stratificering og monitorering af diabetes set i det individualiserede perspektiv. De teknologiske muligheder, som OMICS-analyser giver, får også plads i programmet, ligesom håndtering af "BIG DATA", hvad enten data kommer fra registre, kliniske databaser eller omics-analyser, også bliver et tema.

Fra laboratoriernes hverdag ved vi, at vi må se realiteterne i øjnene: Er det effektivt (økonomisk såvel som sundhedsmæssigt), at vi laver flere og flere analyser? Eller er der for meget "defensive medicine" og "over-testing" – og kan vi påvirke udviklingen? Der vil være fokus på rationel diagnostik, præanalytiske forhold, og organisering af udredning af sjældne sygdomme, samt selvfølgelig et kig ind i den nærmeste fremtids rutinelaboratorie, som anvendelse af POCT og nye analyser – hvad er på vej og hvad koster det?

Endelig vil en sessionsrække fokusere på mere sygdomsspecifikke indfaldsvinkler, dvs knoglesygdomme, cancer, hæmostaseproblematikker og kardiovaskulære sygdomme.

Foredragene vil blive fremført af en række både nordiske og internationale foredragsholdere, som kongreskomitéen arbejder hårdt på at få på programmet. Og så vil foredragene i relation til konkurrencen om både Eldjarn- og Astrup-priserne selvfølgelig få plads i et par centrale sessioner.

Således oplyst om den fremtidige kongres vil vi vende tilbage til vores store Odensedigter, H.C. Andersen, som er kendt for vendingen "At rejse er at leve" – så REJS TIL ODENSE, NFKK 2016 – det skal nok blive en, spændende, udbytterig oplevelse og en festlig omgang.

Hjemmeside for kongressen: www.NFKK2016.dk



Immunodiagnostic Systems



Animal Research



Cartilage



Autoimmune



CKD-MBD



Bone Metabolism



Growth



Calcium Metabolism



Hypertension



Part of the IDS group



Commitment to Innovation

info.nordic@idsplc.com

www.idsplc.com

The first Nordic Course in specialist training 2015 arranged by NFKK The Professional role of a Clinical Biochemist / Laboratory Doctor

*Karin Littmann, Charlotte Hansson, Robin Zenlander, Maria Farm, Henrik von Horn,
Finn Thormark-Fröst, all from Karolinska Universitetslaboratoriet*



In the beginning of September 2015, more than 50 physicians met at Vilvorde Kurscenter in the northern area of Copenhagen to attend the first Nordic Course in specialist training. This was the first time a course like this was arranged and a unique opportunity for young laboratory doctors to meet, discuss the professional role of a Clinical Biochemist and exchange experiences between the countries. During three busy days at the peaceful Vilvorde Kurscenter, accompanied by great food, nice surroundings and a lot of new friendships, topics as “Goldmining in Clinical Biochemistry”, “Personalized medicine” and “Communication and Leadership for Clinical Biochemists” were discussed.

The purpose of the course was to give good examples of the professional role of a laboratory doctor and to point out different opportunities and the diversity within the specialty. The program was organized by clinical biochemists from the Nordic countries appointed by NFKK (Nordic Federation of Clinical Chemistry), Nete Hornung and Holger Jon Møller from Denmark, Kristin Lilleholt from Norway, Kristina Hotakainen from Finland and Mattias

Aldrimer from Sweden. Through inspiring lectures by well known experts within their respective fields of laboratory medicine and science, the participants were given high insights and new knowledge. All speakers started their talk by telling their own story on how they got into Clinical Biochemistry and where they think they will be in five years. In the end of the course, the participants were all asked to do the same.

The course also wanted to give some important aspects on communication and leadership for a Clinical Biochemist and to make the participants reflect on their own role.

Day 1: Grand expectations met on the very first day

Waking up in the beautiful surroundings of Vilvorde we looked ahead at a day full of interesting lectures. We were greeted by the course leaders Nete Hornung and Mattias Aldrimer that stressed the point to make time during the breaks to mingle and get to know our colleagues from the Nordic countries. We then dived in to the field of hematology together with Tor-Arne Hagve that told us the history of the development of hematology instruments and how this can help us in our daily work to interpret the results. Helle Borgstrøm Hager took us further in our knowledge with how the clinical biochemist can aid the clinicians in hematology and Satu Mustjoki followed with an in-depth lecture on how she has lead her research team on leukemia and the future of patient centered treatments. After a relaxing lunch and more mingling with our fellow residents Anne Mette Hvas showed with patient cases the power and pitfalls of coagulation analysis.

We then started to dig into the field of goldmining in clinical biochemistry with Mads Nybo, who talked about goldmining basics such as reference ranges and preanalytical factors. Gunnar Nordin showed us examples on how important quality is in our field

and the day was closed by Niels Heegaard on how to find new biomarkers. The day ended in grandeur with the Danish colleagues having arranged an after class in the garden of Vilvorde. Our skills in basics goldmining were exchanged for basic skills in sabeling champagne.

Day 2: Goldmining and dinner by the ocean

In the early morning the discussion about goldmining in clinical biochemistry continued. Holger Jon Möller gave us examples of goldmining for a new biomarker and important thoughts about why only very few potential biomarkers reach the clinical use. Ruth Frikke-Schmidt told us about goldmining in biobanks and Johan Frederik Berg Arendt finished by giving examples on how to use the laboratory informatics system for goldmining. We concluded from these sessions that the data exists in overload but we have to be very careful in how to consider it...

After lunch (delicious!) the next session about “P4 molecular medicine, genomics/ metabolomics approaching the clinical laboratory” started. We learned about concepts of personalized and precision medicine, basics of next gene sequencing and exome versus RNA sequencing. Olli Kallioniemi, Janna Saarela and Torben Falk Örntoft showed us that already today you can use these technologies to really personalize treatment in some cases. The day was accompanied by good weather and the coffee breaks were spent mingling in the park. After the last session we all went for a walk (just in time to miss the heavy rain) to have a course dinner down by the ocean. Inspired by the view, drinks and food the discussions about being a Clinical Biochemist continued.

Day 3: Last day

The session for the last day was named “Communication, dialogue, teaching, leadership”. The day began with an inspiring lecture by Per Simonsson about communication for clinical biochemists, specially the importance of communication and not only information. With stories from his own life Per Simonsson caught the whole audience and made the topic both educating and fun.

Anna-Marie Münster continued the session. She is an experienced leader who has worked in several different organizations, gaining insights that she gladly shared with the audience. The focus was on leadership and communication in dynamic organizations. The session mixed both a traditional lecture with group exercises that gave the participants the opportunity to reflect on their own leadership. Ivan Brandslund then talked about the challenges to manage several laboratory disciplines in one organization in the Lillebaelt Hospital in Denmark, which has five different laboratory specialities beneath one roof.

The end of the course...

The course ended with a group discussion about how the Clinical Biochemist could add value to the patients followed by all the participants telling why they got into Clinical Biochemistry and where they would be in five years.

Then it was time to say goodbye and go home. Tired after three intensive days, but a little bit wiser, with some new friends and full of ideas for the future!

We want to thank the course organizer for arranging this course and we are looking forward to meeting again!



Foto: Helle Borgstrøm Hager.

Et godt tilbud og det muliges kunst. Status et år efter indførelse af screening for tarmkræft i Danmark

Pia Bükmann Larsen¹ og Lennart Friis-Hansen^{1,2}

¹ Klinisk Biokemisk Afdeling, Næstved Sygehus, Næstved, Danmark

² Tarmkræftscreeningssekretariatet, Klinisk Biokemisk Afdeling, Næstved Sygehus, Næstved
pibl@regionsjaelland.dk



Keywords: tarmkræft, screening, iFOBT, koloskopi, kvalitetskontrol

Forkortelser:

IAM: invitations- og administrationsmodul

DTS: Dansk Tarmkræftscreeningsdatabase

iFOBT: *immunological fecal occult blood test*

DCCG: Dansk Colorektalcancer-gruppe

QC: Kvalitetskontrol

DEKS: Dansk Institut for Ekstern Kvalitetssikring for Laboratorier i Sundhedssektoren

Introduktion

I marts 2014 indførtes der i Danmark screening for tarmkræft for alle 50-74-årige. Det er den tredje kræftsygdom, der screenes for. De øvrige er bryst- og livmoderhalskræft. Tarmkræftscreening er allerede implementeret i mange lande med nogen forskel i målgruppe og screeningsmetode. Vi ønsker med denne artikel at gøre rede for, hvordan det første år af implementeringen er forløbet. Hvad er gået godt, hvilke udfordringer har der været, og hvordan tegner fremtiden for screeningsprogrammet sig?

Baggrund

Tarmkræft er den tredje hyppigste kræftform på verdensplan og den hyppigste i Europa (1). Der konsta-

teres ca. 4500 nye tilfælde af tyk- og endetarmskræft i Danmark, og sygdomsgruppen er med ca. 1900 dødsfald om året den tredje hyppigste årsag til cancerrelateret død i Danmark (2). Den aldersstandardiserede mortalitet som følge af tyk- og endetarmskræft i Danmark er blandt de højeste i Europa (3).

Screening for tarmkræft er ved randomiserede studier vist at være forbundet med reduktion i både incidens og mortalitet (1). De tre hyppigst anvendte metoder til screening for colorektalcancer hos personer over 50 år er 1) regelmæssig koloskopi 2) sigmoideoskopi evt. kombineret med screening for blod i fæces samt 3) screening for blod i fæces og koloskopi af de, der testes (4). Endvidere udvikles der løbende nye programmer baseret på for eksempel kapselendoskopi, screening for tumormutationer i DNA i fæces eller tumor-DNA i blodet. Ingen af disse screeningsmetoder er dog evalueret i større studier, og langtidseffekten af disse typer screening kendes derfor ikke.

Fordelen ved de primært endoskopibaserede regimer er bl.a., at der ved disse påvises både polypper og cancere, mens ulemperne er svigtende deltagelse og endoskopi-inducerede komplikationer. Endelig og væsentligt kræver de en meget stor endoskopikapacitet at gennemføre. Fordelen ved regimer baseret på fecal occult blood test (FOBT) er, at det kan gennemføres med en mindre endoskopikapacitet og høj deltagelse, mens ulemperne bl.a. er falsk negative tests (4). På trods af behov for færre endoskopier end de rent endoskopibaserede programmer er der dog i andre lande rapporteret om ventetider i op til tolv uger på koloskopi ved FOBT-baserede programmer (5). En nøjere gennemgang af fordele og ulemper er uden for rammerne af denne artikel. Hvilket af de tre validerede regimer, der vælges, afhænger af, hvilke muligheder, der er til rådighed i et givet sundhedsvæsen. Til støtte

for beslutningen kan man lade sig vejlede af økonomiske modeller, for eksempel MISCAN (6), til at opnå et skøn over, hvad der ud fra givne forudsætninger er mest omkostningseffektivt.

Inden lanceringen af screeningsprogrammet blev der gennemført et pilotstudie i København og Vejle, hvor borgerne blev tilbudt screening med *guaiac Fecal Occult Blood Test* (gFOBT), og koloskopi ved positiv test (7). I dette gennemførlighedsstudie blev knapt 180.000 borgere inviteret, og af disse valgte 48 % at deltage, og 2,5 % af alle tests var positive. Deltagere i screening fik påvist kræft i et tidligere stadium, og dødeligheden blandt de screenede var lavere end blandt ikke-screenede (7). Med baggrund i gennemførlighedsundersøgelsen og erfaringer fra andre lande blev der i marts 2014 indført screening for tarmkræft for alle 50-74-årige, med en planlagt fireårig implementeringsperiode og herefter tilbud om screening af aldersgruppen hvert andet år. Formålet med screeningen blev af Sundhedsstyrelsen opstillet som ”...dels at nedsætte dødeligheden af sygdommen ved at finde kræfttilfælde i tidlige stadier, så helbredelse er mulig, dels at nedsætte forekomsten af tyk- og endetarmskræft ved at identificere og fjerne forstadier til sygdommen, før de udvikler sig til kræft” (8).

Det blev forud for opstarten estimeret, at det fuldt implementerede program årligt ville medføre 22.000 screeningskoloskopier og fund af ca. 2.000 tilfælde af tarmkræft. I implementeringsperioden forventedes fund af 1.000 tilfælde af tarmkræft om året (9).

Organisation

Tarmkræftscreeningen varetages på regionsbasis. Hver region udarbejder en lokal plan, der tager højde for specifikke lokale udfordringer så det sikres, at de nationale mål opnås. I hver region er det ét sekretariat, ét sted screeningstestene analyseres, og fire til fem koloskopicentre. Der er nedsat en tværregional gruppe, der ved regelmæssige prioriterede møder sikrer den overordnede koordination. Derudover er der regionale arbejdsgrupper. I Region Sjælland sker koordineringen under Klinisk Biokemisk Afdeling, Næstved Sygehus, mens screeningen i Region Syddanmark koordineres på Organkirurgisk Afdeling, Vejle Sygehus, i Region Midt på Afdeling for Folkesundhed, i Region Nord på Klinisk Biokemisk Afdeling, Sygehus Vendsyssel og i Hovedstaden på Region Hovedstadens Screeningssekretariat, Bornholm. Laboratorierne, der analyserer afføringsprøverne, er placeret i



Olivlund. Foto: Henrik Alfthan.

Næstved, Vejle, Randers, Frederikshavn og Gentofte, og der analyseres 1000-2000 prøver om ugen i den fireårige indkøringsfase, herefter forventes det dobbelte antal (9). Der er opbygget en fælles regional IT-løsning (Invitations- og administrationsmodulet, IAM) med det formål at holde styr på borgernes status i screeningen, antallet af udsendte invitationer, at opsamle laboratorieprøvesvar og registrere udfaldet af de udførte koloskopier. Endelig er der etableret en kvalitetssikrings- og forskningsdatabase, Dansk Tarmkræftscreeningsdatabase (DTS), hvor data fra IAM samkøres med Landspatientregistret og patologisystemet ”Patobank” med henblik på løbende at monitorere udviklingen i udfald ved iFOBT og koloskopi samt antallet af komplikationer.

Borgerne inviteres i en vilkårlig rækkefølge dog således, at de altid inviteres første gang, når de fylder 50 år og sidste gang umiddelbart før, de fylder 75 år. De inviteres og informeres om programmet per brev. Pakning og udsendelse af invitationer til deltagere sker centralt for alle regioner via en fjernprints-løsning fra Strålfors (et datterselskab af PostNord AB). Invitationsbrevets indhold er beskrevet i boksen.

Invitationsbrevet indeholder

- Informationsfolder om tarmkræftscreening
- Invitationsbrev med en selvklæbende label med navn og CPR-nummer til at sætte på prøvebeholderen
- Prøvesæt (beholder + opsamlingsserviet)
- Pose med lukkemekanisme til prøvebeholderen efter opsamling
- Frankeret svarkuvert

Praktisk håndtering af de udførte tests

Fra fæcesprøven er tilført beholderen, er holdbarheden 10-14 dage ved stuetemperatur, hvilket er tilstrækkeligt ved levering ved almindelig postomdeling. Laboratoriet skal have analyseret prøven og afsendt svaret senest syv kalenderdage efter modtagelsen. Eftersom prøver analyseres alle hverdage, overholdes denne frist uden problemer. Afføringsprøven sendes i en tætsluttende pose, i en kuvert ca. 10x15 cm. Åbning af op til flere hundrede kuverter dagligt kan potentielt blive en betydelig belastning for det involverede personale. Løsningen på dette blev i Næstved indkøb af en elektronisk brevåbner

(Rototype®) til selve kuverten og en ”kaffeposeåbner” (Merrild®) til åbning af plastiklommen om selve testen (Figur 1 og 2). På laboratoriecentret i Vejle anvendes en Danastar® Frama kuvertåbner og en åbner af plastiklommen svarende til kaffeposeåbneren, men af mærket Bureau Veritas (R) (Figur 3). På Gentofte Hospital anvendes ligeledes en brevåbner af mærket Danastar® Frama og samme kaffeposeåbner som i Næstved. På Sygehus Vendsyssel, Frederikshavn sker åbningen p.t. per håndkraft og med kaffeposeåbner. Tidligere anvendtes en papirskæremaskine, men personalet foretrækker manuel åbning frem for denne. Der er nyligt bestilt en brevåbner. I Randers haves en Danastar® Frama-kuvertåbner og en Bureau Veritas-skæremekanisme til plastiklommen (Tabel 1).

Udfordringer forbundet med bookning af koloskopier

Ved negativt prøvesvar informeres borgerne per brev eller via e-boks (digital post til borgerne). Hvis prøvesvaret er positivt, skal borgeren tilbydes koloskopi inden 14 kalenderdage, svarende til ved begrundet mistanke om kræft. Der har været udfordringer forbundet med at overholde fristerne, blandt andet fordi borgerne selv bestemmer, hvornår de vil indsende prøven. Antallet af indkomne prøver kan delvist justeres ved at ændre antallet af invitationer, da de fleste returnerer deres test inden for et par måneder. Nogen indsender dog først prøven over et år efter, de har modtaget den. Med tiden skabes der derfor en buffer af latente deltagere, hvilket vanskeliggør finjusteringer. I europæiske guidelines anbefales gennemførelse af endoskopier inden for 30 dage efter, at det positive test svar foreligger (4). Mens der har været tilstrækkelig kapacitet til både at analysere prøverne, har der derimod været store udfordringer forbundet med at overholde fristen for udførelse af koloskopi. Den meget korte tidsfrist for udførelse af koloskopier gør det endvidere svært at absorbere de naturlige udsving af både indsendte og positive prøver. Mange af deltagerne i screeningen er desuden erhvervsaktive og kan have vanskeligt ved at afsætte tid til kikkertundersøgelse med kort varsel. Faktum er, at 25-30 % af alle bookedede koloskopitider må ændres. Dette er ressourcekrævende, og vi vurderer, at en frist på 15 hverdage for tilbud om koloskopi som i Holland (van Leerdam, personlig meddelelse) havde været mere hensigtsmæssigt, alternativt de i europæiske guideli-



Figur 1. Åbning af kuvert



Figur 2. Åbning af plastiklomme vha. "kaffeposeåbner".

nes anbefalede 30 kalenderdage. Det ville give større fleksibilitet og lette driften af programmet, uden at det ville kompromittere patientsikkerheden.

Immunologisk bestemmelse af blod i fæces

Screeningsmetoden er en immunologisk bestemmelse af blod i fæces (immunological fecal occult blood test, iFOBT, Sero®, EIKEN Chemical Co., Japan). Ved iFOBT anvendes et antistof specifikt rettet mod globindelen af humant hæmoglobin, hvilket betyder, at testen kan udføres uden forudgående kostrestriktioner (4). En anden fordel ved iFOBT - frem for den



Figur 3. Hjælpemiddel til åbning af plastiklommen omkring de indsendte tests.

ved nogle andre screeningsprogrammer samt ved pilotstudiet i Vejle og København anvendte gFOBT - er, at borgeren kun skal afgive en enkelt afføringsprøve og ikke fra afføring fra flere dage. Studier har vist en højere deltagelsesprocent ved anvendelse af iFOBT frem for gFOBT (10-12). iFOBT analyseres på OC-sensor DIANA (Eiken Chemicals®, Japan). En positiv prøve defineres ved ≥ 100 ug hæmoglobin (Hb)/l, jf. anbefalinger fra Dansk Colorectal Cancer Gruppe (DCCG) (13), der videre henviser til en hollandsk undersøgelse af analysens performance (14). Ved det hollandske studie blev number needed to scope beregnet, ud fra udredning af alle screeningsdeltagere med en iFOBT-resultat ≥ 50 ug Hb/l. Her konkluderes det, at med tilstrækkelig driftskapacitet kan en cut-off-værdi på 75 ug Hb/l vælges, men selv med skæringsværdi på 200 ug Hb/l er raten af oversette cancertilfælde acceptabel lav.

Laboratorie	Brevåbner	Åbning af plastiklomme
Sygehus, Vendsyssel, Frederikshavn	Håndkraft. Der er bestilt en kuvertåbner	Kaffeposeåbner (Merrild®)
Randers	Danastar® Frama-kuvertåbner	Bureau Veritas (R)
Sygehus Lillebælt, Vejle	Danastar® Frama-kuvertåbner	Bureau Veritas (R)
Gentofte	Danastar® Frama-kuvertåbner	Kaffeposeåbner (Merrild®)
Næstved	Kuvertåbner fra Rototype®	Kaffeposeåbner (Merrild®)

Tabel 1. Oversigt over hjælpemidler til åbning af forsendelserne indeholdende screeningstests.

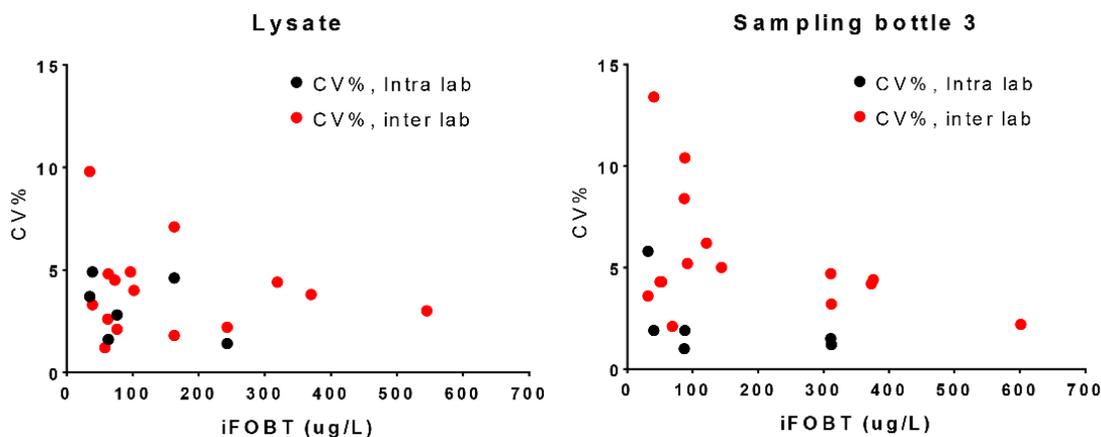
Kvalitetskontrol af screeningstesten – et vigtigt fokus

Det er helt centralt ved et screeningsprogram som dette, hvor udvælgelsen af kandidater til videre udredning afhænger af en enkeltstående biokemisk test, at kvaliteten af testen er i orden. Er sensitiviteten ikke tilstrækkelig, bliver de borgere, der bør udredes, ikke undersøgt. Er specificiteten ikke optimal, vil det betyde for mange positive test og dermed, at der udføres overflødige koloskopier. Det er både dyrt og udsætter borgerne for unødigt risiko for komplikationer. Dansk tarmkræftscreeningsdatabase (DTS) blev oprettet med henblik på at opsamle data til kvalitetssikring af hele screeningsprogrammet. Den klinisk biokemisk kvalitetskontrol (QC) er ikke tænkt som en del af dette. Det er i stedet overladt til de enkelte laboratorier og Dansk Institut for Ekstern Kvalitetssikring for Laboratorier i Sundhedssektoren (DEKS). Da programmet er flerårigt og landsdækkende, og laboratorierne fungerer som indbyrdes backup for hinanden, er det dels vigtigt, at der holdes samme niveau på et givet tidspunkt i hele landet dels, at niveauet er det samme i hele perioden. DEKS har medvirket til udvikling af et eksternt QC-materiale (HK15 F-Hæmoglobin Langtidskontrol) (15), der skal sikre, at niveauet i hele implementeringsperioden holdes stabilt. Derudover er der skabt et QC-program med seks årlige udsendelser til de fem tidligere nævnte medvirkende danske laboratorier samt ét norsk og et svensk (16). Der testes niveau, *intra-assay*-variation og beholder/sample bottle.

Hver levering indeholder to typer beholdere (prøverør fra Nunc® og *sampling bottles* identiske med dem, der anvendes ved screeningen) med tre forskellige koncentrationer af blod i en buffer; i alt seks prøver. Alle prøver er fremstillet af fuldblod i HEPES-buffer. En væsentlig forskel mellem beholderne er, at *sampling bottles* indeholder en på forhånd tilsat mængde buffer, mens alt indholdet i de øvrige rør tilsættes på DEKS. *Sampling bottles* ser ud til at tilføre noget usikkerhed/variation til målingerne (figur 4 og 5). Da udbuddet af kontrolmateriale til iFOBT er begrænset, anvendes producentens (EIKEN Chemicals, Co.) reagenser til intern kvalitetskontrol af iFOBT.

Status efter 9 måneder i Region Sjælland: screeningen virker

Der foreligger ligger endnu ikke validerede opgørelser for programmets performance på landsplan, så de følgende data er begrænset til Region Sjælland. Dette kan med nogle forbehold ekstrapoleres til hele landet. Det kan konkluderes, at organisationen af screeningsprogrammet fungerer. Softwaren IAM kører fornuftigt, og efter det første år er der stort set ryddet op i programmets børnesygdomme, og mindre problemer med dataoverførsel. I løbet af det første ni måneder (1. marts 2014 til 31. december 2014) er der i Region Sjælland udsendt 47.771 Invitationer, og deltagelsesprocenten ligger på 60 % inden for 100 dage efter udsendelsen af invitation, svarerende til forventet deltagelse. Der udsendes en påmindelse



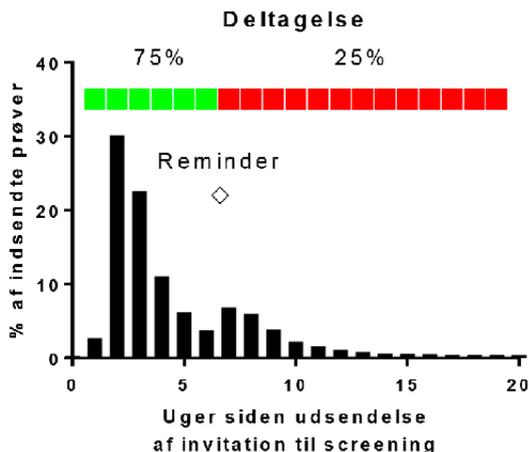
Figur 4 og 5. Sammenhæng mellem intra- og interlaboratoriel variation

Af figurerne ses det, at variation mellem målinger i samme laboratorie og laboratorierne imellem er mindst for de til formålet fremstillede rør (Lysate, rør fra Nunc®). Det tyder på, at der er små variationer i mængden af påfyldt buffer i sample bottles.

til de, der ikke har indsendt prøven, 45 dage efter udsendelse af invitationen. Af de der deltager, vil 75 % have indsendt prøven inden påmindelsen, mens 25 % indsender efter (figur 6). Mænd og kvinder deltager stort set lige hyppigt, mens deltagelsen er afhængig af alder således, at den højeste deltagelse findes blandt de 65-69-årige (71 %), den laveste i den yngste gruppe; de 50-54-årige (56 %).

At borgerne selv tager afføringsprøve og indsender den fungerer, og kun få prøver er uegnede og må kasseres (for meget fæces i beholderen, fæces på ydersiden eller lignende). Den hyppigste årsag til, at prøver må kasseres er, at borgerne glemte at sætte ID-label på beholderen. Det gælder for 2-3 % af prøverne. Uden ID kan prøverne ikke identificeres, og borgeren kan derfor ikke informeres om, at deres prøve ikke vil blive analyseret. Som regel ringer borgeren efter en-to uger og rykker for svar, og under denne samtale afdækkes problemet, og der tilsendes et nyt prøvesæt.

Der er observeret en betydeligt højere andel af positive screeningstests (7,0-7,5 %) end forventet (5,3 %). Mandlige deltagere har hyppigere en positiv test end kvinder (8,6 mod 6,4 %), hvilket svarer til den højere forekomst af tarmkræft hos mænd. Risikoen for en positiv prøve stiger forventeligt med alderen, og den højeste forekomst er fundet hos de 70-74-årige; hhv. 11,6 % af deltagende mænd og 9,6 % af kvinder. Cirka 90 % af de, der testes positive, tager imod tilbuddet om koloskopi, hvilket svarer meget godt til det forventede. Den hyppigste årsag til, at koloskopier aflyses er, at borgeren har fået foretaget koloskopi inden for det seneste år, at borgeren allerede er i et kontrolprogram grundet kendt inflammatorisk tarmsygdom, tidligere er behandlet for tarmkræft eller følger andre kontrolprogrammer, hvor der indgår regelmæssige koloskopier. Disse borgere skulle retteligt aldrig have deltaget i screeningen, hvorfor en aflysning af koloskopien er velbegrundet. Der arbejdes løbende på at forbedre den information, som sendes til deltagerne for at mindske antallet af koloskopier, der må aflyses. Andre årsager til aflysning er, at borgeren ikke ønsker at få foretaget koloskopi eller i kraft af co-morbiditet ikke kan deltage. Nogle frameldes midlertidigt fra screeningsprogrammet (ca. 250 personer i 2014), andre permanent (ca. 800 personer i 2014). I Danmark er der frit sygehusvalg, således at borgerne kan ønske undersøgelse på et andet end hjemsygehuset. I 2014 valgte færre end ti at blive behandlet uden for regionen.



Figur 6. Svartid efter udsendelse af invitation
 Størstedelen (75%) af deltagerne sender testen tilbage inden for syv uger efter modtagelsen (grøn bjælke). Der udsendes en påmindelse på det tidspunkt, og i perioden frem til tyve uger efter (rød bjælke) indsendes 25 % af prøverne.

Koloskopifund og samlet status

Af de 1675 gennemførte koloskopier har 650 været uden maligne eller præmaligne forandringer (*clean colon*), svarende til 38 %. Ved 1.025 (62 %) er der fundet polypper, og ved 150 (9 %) cancer. Af de 150 patienter, der har fået påvist cancer, er størstedelen (137 personer) blevet opereret, mens enkelte startede stråleterapi. I tabel 2 har vi forsøgt at ekstrapolere de foreløbige observationer til hele implementeringsperioden og sammenholdt dem med forventede tal. Som det ses, er der flere betydende ændringer: 1) Målgruppen er øget, hvilket skyldes ændret demografi, og at implementeringsperioden, der initialt var to år, blev øget til fire. 2) Fraktionen af positive test er betydeligt større end ventet, og svarer til, hvad der er set for eksempel i Holland (van Leerdam, personlig meddelelse) og Norge (de Lange, personlig meddelelse) ved et tilsvarende cut-off for iFOBT. 3) Andelen af cancere er lidt lavere end forventet, men da der er flere positive tests, må der regnes med at finde flere cancere samlet set. Tallene i tabellen er afrundede, da der endnu er en betydelig usikkerhed.

Konklusion

Det danske tarmkræftscreening program er blevet implementeret med succes. Dette må tilskrives det velfungerende tværregionale samarbejde og de mange, der ydede en stor og professionel indsats. Der

er desuden et forbilledligt samarbejde på tværs af specialerne. De to største udfordringer har været de korte tidsfrister for udførsel af koloskopi og det øgede antal positive screeningstests. Programmets succes har belastet koloskopienhederne voldsomt, da det har krævet betydelige ekstra ressourcer at overholde krav til maksimal ventetid på udredning efter positiv iFOBT. Sekretariaterne og laboratorierne har langt lettere kunnet håndtere flere prøver/patienter. Presset på koloskopienhederne blev yderligere øget, sandsynligvis blandt andet fordi, Kræftens Bekæmpelse sammenfaldende med starten af programmet indledte en massiv kampagne for at øge den generelle opmærksomhed på tarmkræft og de vage symptomer, der ofte er ved sygdommen. Flere fundne cancere lægger et pres på de kirurgiske afdelinger samt de onkologiske enheder i de tilfælde, hvor der er indikation for adjuverende eller pallierende behandling. Det tilrådes derfor varsomhed i forhold til søsætning af kampagner for at undgå en pludselig og vanskeligt håndterbar stigning i antallet af deltagere, samt henviste til udredning via egen læge.

I Holland opstod der også et voldsomt produktionspres på koloskopienhederne (17). Det blev derfor besluttet at hæve cut off-niveau for iFOBT til ca.

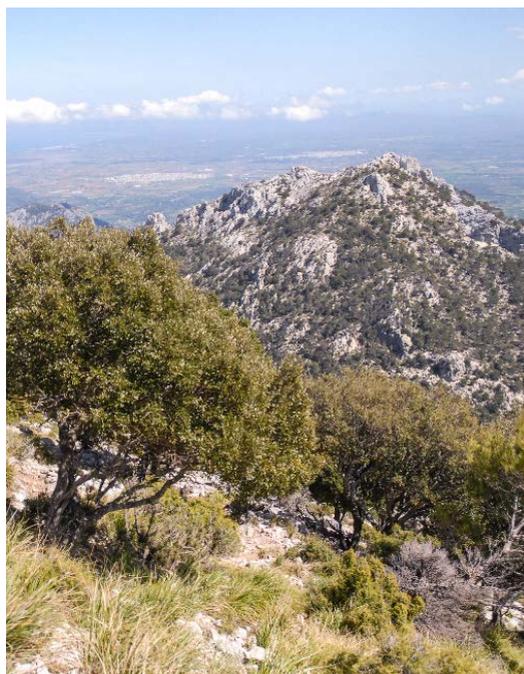
300 ug Hb/L (van Leerdam, personlig meddelelse), da dette gav den mest effektive udnyttelse af den tilrådighedsværende kapacitet. I Holland bruges en anden iFOBT-metode end den, der anvendes i Danmark, hvorfor den angivne værdi for cut-off ikke er eksakt. Forfatterne til en hollandsk artikel om kapacitetsproblemer ved tarmkræftscreening lægger vægt på, at screeningsprogrammer bør justeres i forhold til, hvad der er kapacitet til, i hvert fald indtil det er muligt at øge kapaciteten (17). En diskussion om justering af det danske program afventer de første valide data fra DTS. DTS vil også blive brugt til løbende at vurdere den overordnede sundhedsmæssige effekt af programmet, for det er jo i sidste ende det, der skal afgøre hvordan programmets fremtid, skal se ud. Desværre kan vi endnu ikke sige noget endeligt om fund og komplikationer (hidtil kun én alvorlig i regionen), og dermed om programmets performance. Det må afvente de kommende års observationer. Derfor vil vi foreløbigt ”blot” glæde os over og være stolte af, at det lykkedes at få programmet implementeret. Med de ressourcer, der til rådighed i det danske sundhedsvæsen, ser vi implementeringen af det iFOBT-baserede tarmkræftscreeningsprogram som et fint eksempel på det muliges kunst.

	Oprindeligt skøn brugt til dimensionering	Skønnet ud fra de første 9 måneders observationer	Ændring
Borgere, der inviteres	280.000	330.000	+20%
Deltagelse	60%	60%	ingen
Indsendte prøver	168.000	198.000	+20%
Positivrate	5,3%	7,0%	+30%
Antal positive	8.900	14.000	+60%
Deltagelse	86,5%	86,5%	ingen
Udførte skopier	7.700	12.100	+60%
Clean colon	1900	4000	+110%
	25%	33%	+30%
Polypper	5.100	7.300	+40%
	66%	60%	-10%
Cancer	700	850	+20%
	9%	7%	-20%

Tabel 2. Oprindeligt skøn og et revideret skøn baseret på de faktiske forhold for screeningsprogrammet i implementeringsperioden. Antallet af borgere i screeningsgruppen er større, da implementeringen er øget fra to til fire år. Det betyder to ekstra årgange, der fylder 50 år og skal tilbydes screening. Flere testes positive end forventet.

Referencer:

1. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 2013;45:51-9.
2. NORDCAN projektet: NORDCAN Association of the Nordic Cancer Registries; 2011 [cited 2014 10-09-2014]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Euro J Cancer*. 2013;49:1374-403.
4. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union: European Union, 2010.
5. Kanavos P, Schurer W. The dynamics of colorectal cancer management in 17 countries. *Eur J Health Econ* 2010;10 Suppl 1:S115-29.
6. Vogelaar IvB, M.; Zauber, A. G. Model profiler of the MISCAN-COLON simulation model for evaluation of colorectal cancer screening. *Comput Biomed Res*. 1999;32:13-33.
7. Lindebjerg J, Osler M, Bisgaard C. Colorectal cancers detected through screening are associated with lower stages and improved survival. *Dan Med J*. 2014;61:A4758.
8. Anbefalinger vedrørende screening for tyk- og endetarmskræft. 2012.
9. Krausing JH. Manual for implementering og drift af tværregional tarmkræftscreening. Copenhagen, Denmark: 2014 17-09-2014. Report No.: 25467/13
10. Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van der Valk H, Reijerink JC, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Brit J Cancer*. 2009;100:1103-10.
11. Young G. Fecal Immunochemical Tests (FIT) vs. Office-Based Guaiac Fecal Occult Blood Test (FOBT). *Pract Gastroenterol*. 2004.
12. Young GP, Symonds EL, Allison JE, Cole SR, Fraser CG, Halloran SP, et al. Advances in fecal occult blood tests: the FIT revolution. *Dig Dis Sci*. 2015;60:609-22.
13. Screening Danish Colorectal Cancer Group, 2014.
14. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, Jansen JB, et al. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. *Brit J Cancer*. 2009;101:1274-81.
15. Plum I. HK15 F-Hæmoglobin Langtidskontrol, EQA-serum. 1 ed: DEKS; 2015.
16. Plum I. Blod i fæces. Dansk Institut for Ekstern Kvalitetssikring for Laboratorier i Sundhedssektoren, 2014.
17. Wilschut JA, Habbema JDF, van Leerdam ME, Hol L, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, et al. Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1741-51.



Olivträd på Puig de Massanellas slutning.
Foto: Henrik Alfthan.

Plasmaniveau af apolipoprotein E og prædiktions af demens

Katrine L. Rasmussen og Ruth Frikke-Schmidt

Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, København

katrine.laura.rasmussen@regionh.dk og ruth.frikke-schmidt@regionh.dk



Alzheimers sygdom og andre former for demens er ødelæggende neurodegenerative sygdomme, som påvirker >35 millioner mennesker på verdensplan. Den evidensbaserede prævalens er stigende, særligt i lav- og middelindkomstlande, og der er på nuværende tidspunkt ikke nogen tilgængelig kurativ behandling for sygdommen¹⁻³.

Apolipoprotein E (apoE) spiller en rolle ved såvel udvikling af hjerte-kar-sygdom, neurodegenerative sygdomme og ved immunoregulation⁴. ApoE ϵ 4 allelet er den væsentligste genetiske risikofaktor for sent indsættende Alzheimers sygdom, en association som blev anerkendt i 1993, og som siden er valideret globalt⁵⁻¹⁰. Ikke desto mindre er det stadig uklart, hvorvidt plasmaniveauer af apoE bidrager med yderligere risiko for Alzheimers sygdom og for demens generelt. Klinisk anvendte biomarkører inkluderer i dag analyser af cerebrospinalvæske og strukturelle billeddiagnostiske undersøgelser for amyloid ophobning og neurodegeneration, mens der endnu ikke er implementeret nogen plasma biomarkører. I anbefalingerne fra arbejdsgruppen bag den danske nationale kliniske retningslinje ved udredning af mulig demenstilstand indgår CT- eller MR-scanning samt en række rutineblodprøver for at identificere

komorbiditet, til at afdække mulige modificerbare risikofaktorer for demens og differentialdiagnostisk for at udelukke andre primære årsager til nedsat kognitiv funktion¹¹. Derudover kan det bl.a. overvejes at foretage analyser af cerebrospinalvæske ved atypiske symptomer eller ved fortsat mistanke om Alzheimers sygdom, ligesom funktionelle billeddannelser især anvendes ved tvivl om demensdiagnosen¹¹.

ApoE produceres hovedsageligt i leveren, men en stor andel syntetiseres også i hjernen, overvejende i astrocytter⁴. ApoE syntetiseret i astrocytter er central for den cerebrale kolesterol metabolisme og ved clearance af β -amyloid^{5,12}. β -amyloid er det toksiske peptid, som aggregerer i amyloide plaques i hjernevæv, som sammen med ophobning af tau, er et af de vigtige patologiske kendetegn ved Alzheimers sygdom¹⁻⁵. ApoE syntetiseret i hepatocytter er den væsentligste kilde til apoE i plasma, og er involveret ved binding, transport og metabolisme af plasma lipider ved at fungere som en ligand for lipoprotein receptorer¹³. I plasma indgår apoE i mange forskellige lipoproteiner, mens apoE i hjernen som det primære apolipoprotein indgår i HDL-lignende partikler^{5,13,14}. Humant apoE har tre isoformer: apoE2, apoE3 og apoE4. Genetisk svarer disse isoformer til 3 hyppige alleler, ϵ 2, ϵ 3 og ϵ 4, som defineres af 2 single nukleotid polymorfismer (SNP'er) i *APOE*, hvor disse to SNP'er tilsammen udgør de seks hyppige *APOE* genotyper (ϵ 22, ϵ 32, ϵ 42, ϵ 33, ϵ 43, ϵ 44), hvor ϵ 33 er vildtypen, som mere end halvdelen af befolkningen har. Receptoraffiniteten for apoE påvirkes af disse to aminosyreudskiftende varianter (ϵ 4: Cys112Arg, ϵ 2: Arg158Cys), og plasmaniveauer af apoE er stærkt genetisk påvirket af denne variation med trinvis fald i plasma apoE fra ϵ 22 til ϵ 32 til ϵ 42 til ϵ 33 til ϵ 43 til ϵ 44^{13,15}. I modsætning til den velkendte effekt af det receptor-defekte ϵ 2 allel på plasmaniveauer af apoE og andre lipider, lipoproteiner og apolipoproteiner, så er den biologiske mekanisme, som ligger til grund for

associationen mellem $\epsilon 4$ og risiko for demens ikke klarlagt^{5;13;16;17}.

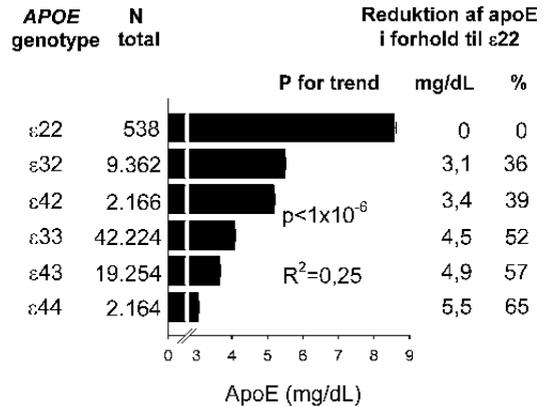
Det er en udbredt opfattelse, at ændringer i biomarkører i cerebrospinalvæske ved Alzheimers sygdom sker i en tidsmæssig rækkefølge, hvor først amyloide markører og derefter markører for neurodegeneration bliver påvirkede, hvorefter de kliniske symptomer først opstår. Det sker på en tidsmæssigt kontinuerlig, ikke-lineær, overlappende og ordnet måde fra én biomarkørklasse til den næste, som foreslået af Jack et al¹⁸. Forståelsen af denne timing af biomarkører er udfordret af, at udviklingen af sygdommen sker over en længere årrække.

Fordi hjernens apoE er involveret i clearance af β -amyloid, så er lave niveauer af apoE i cerebrospinalvæske foreslået som en tidlig markør for præklinisk Alzheimers sygdom^{12;19}. Hvorvidt plasmaniveauer af apoE i den generelle befolkning associerer med risiko for at udvikle Alzheimers sygdom og demens overordnet set, og hvorvidt denne association i så fald er uafhængig af *APOE* genotype, er endnu ikke kendt. Da Alzheimers sygdom både er den hyppigst forekommende og den mest veldiagnosticerede demensform vil fokus i det følgende være på Alzheimers sygdom.

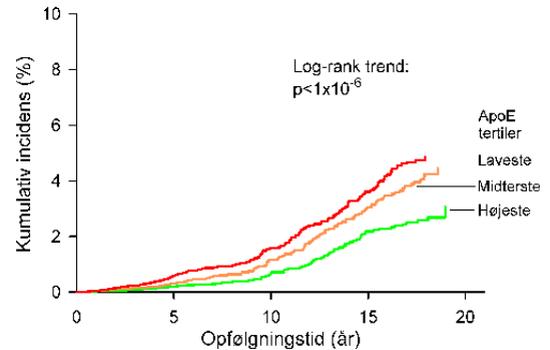
Metode

For at teste denne hypotese inkluderede vi deltagere fra to prospektive kohorter, Herlev/Østerbroundersøgelsen og Østerbroundersøgelsen²⁰⁻²². I analyserne inkluderede vi 75.708 deltagere, hvoraf 1.060 udviklede demens. Information omkring demensdiagnoserne blev indhentet fra Landspatientregisteret og Dødsårsagsregisteret, hvor Alzheimers sygdom var ICD8 290.10 samt ICD10 F00 og G30.

Plasma total kolesterol, triglycerider og HDL kolesterol blev analyseret ved brug af kolorimetriske assays (Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Tyskland; Konelab, ThermoFisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA), mens LDL kolesterol blev beregnet ved brug af Friedewalds formel, når plasma triglycerider var $\leq 4,0$ mmol/L og ellers målt direkte (Konelab)²³. ApoE blev for den første del af de to kohorter målt nefelometrisk med en BNII autoanalyser ved brug af anti-humane polyklonale antistoffer fra ged (OQDLG09, Dade Behring), og for den resterende del af Herlev/Østerbroundersøgelsen blev apoE målt turbidimetrisk med en Kone autoanalyser (Konelab) med brug af anti-humane

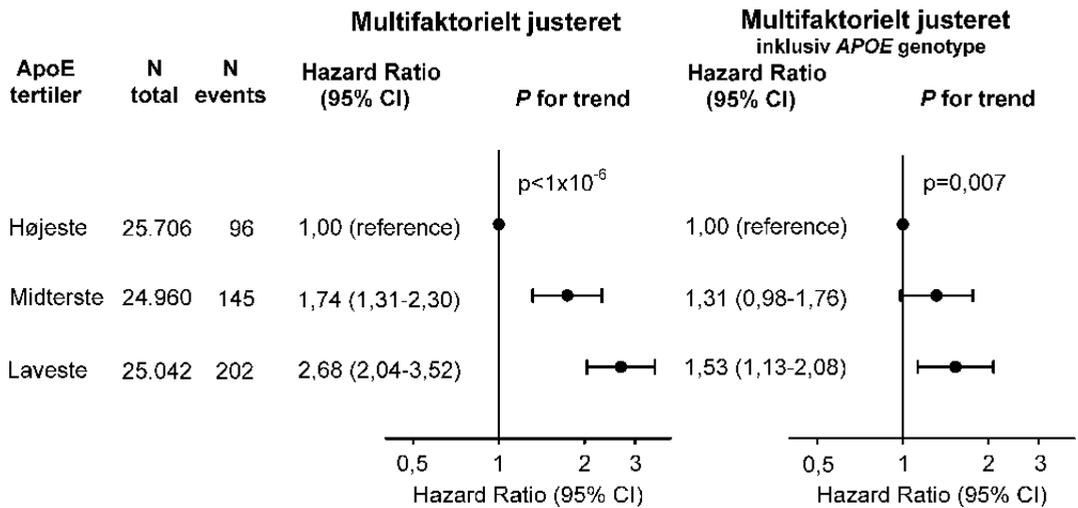


Figur 1: Plasmaniveauer af apolipoprotein E som funktion af *APOE* genotype. Værdierne er geometrisk mean \pm standard error of the mean. R^2 er justeret for alder og køn. ApoE: plasmaniveau af apolipoprotein E. Gengivet i revideret form med tilladelse fra John Wiley and Sons, Inc.



Figur 2: Kumulativ incidens for Alzheimers sygdom som en funktion af opfølgningstid og plasmaniveauer af apolipoprotein E i tertiler. Plasma apoE percentiler blev dannet for kohorterne hver for sig, og herefter kombineret. Opfølgningstid er tid siden indtrædelse i studierne. ApoE: plasmaniveau af apolipoprotein E. Gengivet i revideret form med tilladelse fra John Wiley and Sons, Inc.

polyklonale antistoffer fra kanin (A0077, Dako), og hele vejen igennem blev der anvendt en human serum apoE kalibrator (Apolipoprotein Standard Serum, OUPGG07, Siemens Healthcare Diagnostics, Ballerup, Danmark). Associationen mellem *APOE* genotype og apoE-niveau var ens mellem de 2 apparater. Et ABI PRISM 7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems Inc., Foster City, Californien, USA) og Taqman baserede assays blev brugt til genotypningen af rs429358 ($\epsilon 4$ allelet) og rs7412 ($\epsilon 2$ allelet).



Figur 3: Risiko for Alzheimers sygdom som funktion af plasmaniveau af apolipoprotein E i tertiler. Hazard ratioer er multifaktorielt justeret for alder, køn, body mass index, hypertension, diabetes mellitus, rygning, alkoholforbrug, fysisk inaktivitet, menopause og hormonerapi (kun kvinder), lipidsænkende behandling, uddannelse, total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerider og HDL cholesterol til venstre, og til højre er der yderligere justeret for APOE genotype. ApoE: plasmaniveau af apolipoprotein E. CI: konfidensinterval. Gengivet i revideret form med tilladelse fra John Wiley and Sons, Inc.

Til de statistiske analyser anvendte vi Stata/S.E. version 12.0 (Stata Corp., College Station, Texas, USA). Fordi plasmaniveauer af apoE øges i både mænd og kvinder med alderen, og fordi niveauerne er højere i kvinder end i mænd, så anvendte vi alders- og kønsjusterede grupper ved at danne percentiler justeret for kohorte, køn og alder (for aldersgrupperne 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, ≥ 80 år) og samlede disse i "tertiler" (percentilgrupperne 1-33%, 34-66%, 67-100%)¹⁵. Den interindividuelle variation i apoE, som kan forklares ved APOE genotype, blev estimeret ved lineær regression for logaritmisk transformeret apoE. Den kumulative incidens blev vurderet ved Kaplan-Meier kurver og log-rank trend tests. Vi estimerede hazard ratioer (HR) ved Cox regressionsmodeller for Alzheimers sygdom som en funktion af apoE tertiler i en multifaktorielt justeret analyse (uddybte i figurtekst til Figur 3). Follow-up tid begyndte ved blodprøve-tidspunktet (2003 og herefter for Herlev/Østerbrounderundersøgelsen og 1991-94 eller 2001-03 for Østerbrounderundersøgelsen), og follow-up sluttede ved event, død, emigration eller den 10. maj 2011, svarende til sidste opdatering af registrene, hvilket gav en median follow-up på 4 år (range 0-20 år) og fuld opfølgning på alle deltagere. Der var

ingen mistanke om nonproportionalitet, når vi plottede $-\ln(-\ln[\text{overlevelsesetid}])$ versus $\ln(\text{analysetid})$. Vi anvendte en undergruppe på 4.303 deltagere i Østerbro-undersøgelsen, som har fået gentaget deres måling af apoE (i hhv 1991-1994 and 2001-2003) til at beregne en regression dilution ratio på 0,93²⁴.

Resultater

APOE genotype var i studiet associeret med et trinvist fald i plasma niveauer af apoE op til -65% fra $\epsilon 22$ til $\epsilon 32$ til $\epsilon 42$ til $\epsilon 33$ til $\epsilon 43$ til $\epsilon 44$, og APOE genotype forklarede 25% af den interindividuelle variation i plasmaniveauer af apoE (alders- og kønsjusteret) (Figur 1).

Kaplan-Meier kurver for den kumulative incidens for Alzheimers sygdom øgedes trinvist fra den højeste til den laveste apoE tertil (log rank p for trend: $p < 1 \times 10^{-6}$, Figur 2). Multifaktorielt justerede HR øgedes trinvist fra højeste til laveste tertil af apoE (p for trend: $p < 1 \times 10^{-6}$), hvor den multifaktorielt justerede HR for laveste versus højeste tertil var 2,68 (95% konfidensinterval: 2,04-3,52), og efter yderligere justering for APOE genotype var associationen stadig tydelig (p for trend: $p = 0,007$) (Figur 3). ApoE tertiler interagerede ikke med APOE genotype på risiko for Alzheimers

sygdom ($p=0.53$), og vi havde 80% statistisk styrke til at påvise en HR over 1.47. Tilsvarende resultater har vi fundet for demens overordnet¹⁵.

Diskussion

Det væsentligste fund i dette studie er, at lave niveauer af plasma apoE er associeret med øget risiko for at udvikle Alzheimers sygdom, og at denne association er uafhængig af *APOE* genotype. Dette nye fund er potentielt klinisk vigtigt, fordi det viser, at lave niveauer af apoE i sig selv ud over *APOE* genotype bidrager med yderligere information om risikoen for at udvikle Alzheimers sygdom.

At associationen mellem apoE og demens er uafhængig af *APOE* genotype støttes af, at associationen også var til stede efter justering af analyserne for *APOE* genotype, og at der ved interaktionstestene ikke var en differentiell risiko af genotype for plasmaniveauet. Vi har målt dette i to store kohorter ved et prospektivt design, hvor apoE målingerne går forud for udvikling af sygdommen, hvilket gør det usandsynligt, at den fundne sammenhæng skyldes revers kausalitet.

Mekanismerne som ligger til grund for vores fund er uklare, og humane studier af cerebrospinalvæskene niveauer af apoE og forskellige demens-endepunkter er modstridende^{19;25}. Dette kan blandt andet skyldes, at sygdomsstadierne i de forskellige studier er forskellige, så lave apoE-niveauer i cerebrospinalvæske for raske individer med risiko for at udvikle Alzheimers sygdom ikke nødvendigvis svarer til senere apoE-niveauer hos de samme individer, hvis de udvikler sygdommen. Det kunne skyldes en mulig tiltagende kompensatorisk opregulering af apoE-niveauet i hjernen, som sygdommen og den neuronale degeneration skrider frem. Vi foreslår, at lave niveauer i hjernen og plasma kan ses som tidlige kliniske markører, fordi β -amyloidmarkører bliver påvirkede op til 20 år før de kliniske symptomer¹⁸. Vi har stadig brug for en mere detaljeret viden om apoE-niveauets rolle ved udvikling af demens, herunder hvordan niveauet af apoE i plasma er associeret med niveauet i hjernevæv og cerebrospinalvæske, da apoE syntetiseres lokalt både i lever og hjerne, og da periferien og hjernen anses for i hvert fald altovervejende at være adskilte compartments^{26;27}. Det synes dog sandsynligt, i hvert



Vild get i Serra de Tramuntana. Foto: Henrik Alfthan.

fald for det prækliniske stadie, at plasmaniveauer afspejler niveauet i hjernen, da associationen mellem *APOE* genotype og apoE-niveau også er dokumenteret i cerebrospinalvæske¹⁹. Studiet understreger vigtigheden af apoE som mediator i patobiologien for Alzheimers sygdom i en tid, hvor det diskuteres, hvorvidt det kunne være relevant at påvirke niveauet af apoE med lægemidler²⁸.

Der mangler pålidelige blodbaserede risikomarkører for demens. Med en stigende opmærksomhed på sygdommen vil man kunne forvente, at flere patienter og patienter med mildere symptomer og større differentialdiagnostisk usikkerhed vil blive henvist. Denne udredning vil kunne medføre et øget forbrug af biomarkører, og muligvis vil dette blive endnu mere relevant, hvis fremtidig medicinsk behandling potentielt skal indsættes tidligt i sygdomsforløbet for at virke effektivt. Selv om diagnostidspunktet med nuværende tilgængelig behandling ikke synes i sig selv at have indflydelse på det efterfølgende progressionstempo for demens, så vil en tidlig diagnose kunne bidrage til et bedre patientforløb¹¹.

Vi mener, at plasmaniveauer af apoE skal ses som en potentiel ny risikomarkør for fremtidig Alzheimers sygdom, hvorimod den ikke direkte bør anses for at kunne udgøre en selvstændig biomarkør ved klinisk diagnostik af Alzheimers sygdom. Vi forstår, at denne prøve er et skridt på vejen mod en bedre risikoscore for demens hos asymptomatiske individer, på samme måde som der eksisterer en klinisk anvendelig og illustrativ risiko-score for hjerte-kar-sygdom²⁹. Vi mener, at det er værd at fokusere på implementeringen af ikke-invasive, lav-risiko, ikke-omkostnings-tunge analyser, når det gælder risikovurderingen af en større og dertil tiltagende befolkningsgruppe.

Referencer

1. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362:329-44.
2. World Health Organization and Alzheimer's Disease International. *Dementia: a public health priority*. Geneva: WHO Press; 2012.
3. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2013;9:63-75.
4. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apoli-

poprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S183-S188.

5. Vergheze PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol* 2011;10:241-52.
6. Lambert JC, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, et al. Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *CR1* associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009;41:1094-9.
7. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, et al. Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *PICALM* associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009;41:1088-93.
8. Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA* 2010;303:1832-40.
9. Naj AC, Jun G, Beecham GW, Wang LS, Vardarajan BN, Buross J, et al. Common variants at *MS4A4/MS4A6E*, *CD2AP*, *CD33* and *EPHA1* are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2011;43:436-41.
10. Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert JC, Carrasquillo MM, et al. Common variants at *ABCA7*, *MS4A6A/MS4A4E*, *EPHA1*, *CD33* and *CD2AP* are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2011;43:429-35.
11. National klinisk retningslinje for udredning og behandling af demens. København: Sundhedsstyrelsen; 2013.
12. Cramer PE, Cirrito JR, Wesson DW, Lee CY, Karlo JC, Zinn AE, et al. ApoE-directed therapeutics rapidly clear beta-amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science* 2012;335:1503-6.
13. Mahley RW, Rall SC Jr. Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic*

- and molecular bases of inherited disease. 8th Ed. New York: McGraw-Hill 2001:2835-62.
14. Havel RJ, Kane JP. Introduction: structure and metabolism of plasma lipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th Ed. New York: McGraw-Hill 2001:2705-16.
 15. Rasmussen KL, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma levels of apolipoprotein E and risk of dementia in the general population. *Ann Neurol* 2015;77:301-311.
 16. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Agerholm-Larsen B, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Context-dependent and invariant associations between lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and apolipoprotein E genotype. *J Lipid Res* 2000;41:1812-22.
 17. Siest G, Bertrand P, Qin B, Herbeth B, Serot JM, Masana L, et al. Apolipoprotein E polymorphism and serum concentration in Alzheimer's disease in nine European centres: the ApoEurope study. ApoEurope group. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:721-30.
 18. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12:207-16.
 19. Cruchaga C, Kauwe JS, Nowotny P, Bales K, Pickering EH, Mayo K, et al. Cerebrospinal fluid APOE levels: an endophenotype for genetic studies for Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2012;21:4558-71.
 20. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA* 2008;299:2524-32.
 21. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008;359:1897-908.
 22. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331-9.
 23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
 24. Clarke R, Shipley M, Lewington S, Youngman L, Collins R, Marmot M, et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999;150:341-53.
 25. Vijayaraghavan S, Maetzler W, Reimold M, Lithner CU, Liepelt-Scarfone I, Berg D, et al. High apolipoprotein E in cerebrospinal fluid of patients with Lewy body disorders is associated with dementia. *Alzheimers Dement* 2014;10:530-40.
 26. Liu M, Kuhel DG, Shen L, Hui DY, Woods SC. Apolipoprotein E does not cross the blood-cerebrospinal fluid barrier, as revealed by an improved technique for sampling CSF from mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;303:R903-R908.
 27. Linton MF, Gish R, Hubl ST, Butler E, Esquivel C, Bry WI, et al. Phenotypes of apolipoprotein B and apolipoprotein E after liver transplantation. *J Clin Invest* 1991;88:270-81.
 28. Hyman BT, Holtzman DM. Apolipoprotein E levels and Alzheimer risk. *Ann Neurol* 2015;77:204-5.
 29. Catapano AL, Reiner Z, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3-46.



New, fully automated Elecsys® AMH imm

Highly precise assay providing clinical confiden

Quantitative determination of anti-Müllerian hormone (AMH) provides a reliable ass along with age-specific reference ranges. Available on over 30 000 Roche immuno

Caring for Materna





Immunoassay

Evidence in reliable assessment of ovarian reserve

Assessment of ovarian reserve supported by technical and clinical evidence
Immunoassay platforms worldwide.

Reproductive Health

cobas[®]

Life needs answers

Analyse av nyrestein med infrarød spektroskopi

Gunnhild Kravdal, Marianne Moe, Morten Kaare Moe

Tverrfaglig Laboratoriemedisin og Medisinsk Biokjemi, Akershus Universitetssykehus

gunnhild.kravdal@ahus.no



Steinsykdom i urinveiene (urolithiasis) er en smertefull lidelse som kan gi alvorlig skade på nyrene med tap av funksjon og infeksjon, som urosepsis. Dessverre er dette ingen sjelden lidelse, siden 10–15 % av befolkningen vil få minst ett nyresteinsanfall i løpet av livet (1). Menn rammes dobbelt så ofte som kvinner, og i vestlige land øker hyppigheten av nyresteinsykdom, også blant barn. Dette kan korreleres til økt forekomst av overvekt, metabolsk syndrom og diabetes type 2 (1-3). Et kosthold med høyt inntak av animalsk protein og salt og lavt inntak av kalsium øker tilbøyeligheten for danning av nyrestein. (4,5). Det er betydelig risiko for residiv, der inntil 50 % vil få en ny steinepisode innen 5 år og 70 % innen 20 år. Kun en liten del av steindannerne, ca. 10 %, har hyppig residerende sykdom. Ekstrakorporeal sjokkbølgetriptisi (ESWL), ureterorenoskopi (URS) og perkutan nefrolitotomi (PCNL) har de siste 30–35 årene vært brukt i rutinebehandling av steinsykdom

(6). Disse lite invasive metodene har i betydelig grad bidratt til bedre prognose for denne pasientgruppen. Samtidig kan disse relativt “kurante” steinfjerningsprosedyrene ha bidratt til redusert fokus på utredning med tanke på å finne årsak til steindanning hos den enkelte pasient og på å forebygge steinresidiv. Det å forebygge steindanning er imidlertid viktig for å redusere morbiditet for den enkelte pasient. I tillegg vil en reduksjon i antall steinfjerningsinngrep gi økonomiske besparelser.

Konkrementer i urinveiene kan ha en rekke årsaker. Kjennskap til sammensetningen av urinveiskonkrementer bidrar til å kartlegge årsaken til steindanning. Dette gir muligheter for å behandle bakenforliggende sykdom og redusere risikoen for nye steiner ved å individualisere forebyggende behandling (5). I slik utredning er pH-målinger av urin og døgnurinmåling av særlig kalsium, oksalat og sitrat viktige. Steinanalyse er også til hjelp ved valg av behandlingsmetode, da det gir muligheter for å kunne tilby steinspesifikk behandling. Eksempelvis kan urinsyresterne løses opp ved å alkalisere urinen, såkalt kjemololyse, som er et bra alternativ til kirurgisk fjerning av steinene (5).

Konkrementanalyse anbefales hos alle ved første gangs steinepisode (5,7) samt ved residiv av nyrestein (5), da det hos opp til en tredjedel av pasientene med residivstein foreligger en annen steintype enn det som ble påvist ved første steinepisode (8). Våtkjemi-metoder har vært vanlige for å analysere nyresteinsinnhold, men anbefales ikke på grunn av stor grad av feilanalyse (5,9). Feilanalyse av nyresteinsammensetningen gir risiko for feil behandling og mindre effektiv residivforebygging.

Infrarød spektroskopi

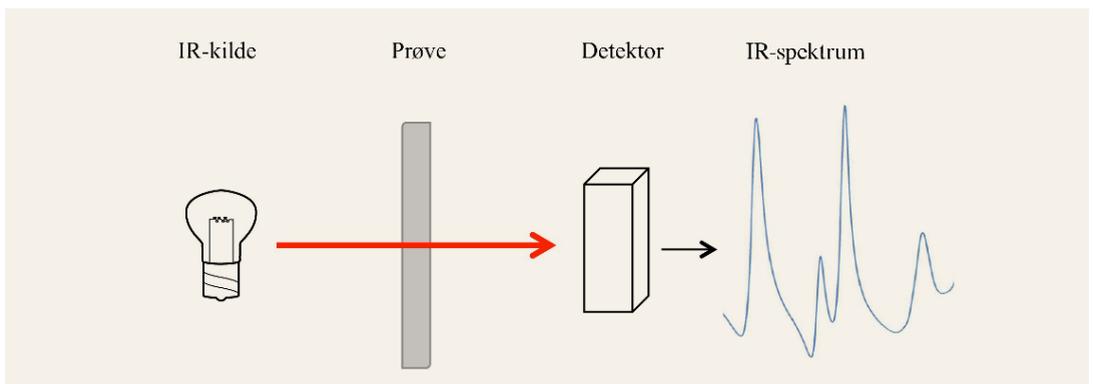
Infrarød (IR) spektroskopi regnes nå som gullstandard for nyresteinsanalyse (5,9). Andre metoder, som røntgendiffraksjon, er også anbefalt (5), men konkrementanalyse ved hjelp av IR-spektroskopi er atskillig

mer utbredt på grunn av rimeligere instrumenter og enklere dataanalyser. Det fysiske grunnlaget for IR-spektroskopi er at kovalente bindinger i molekylene vibrerer og vil absorbere infrarødt lys med fotonenergi nøyaktig lik deres vibrasjonsfrekvens. Både bindingenes styrke og massen til de involverte atomene er av betydning for hvilken energi som absorberes. Kombinasjonen av IR-absorpsjon ved forskjellige bølgelengder og effektiviteten eller intensiteten av absorpsjonen gir opphav til et unikt IR-spekter av forbindelsen, et såkalt "fingeravtrykk", og kan brukes til nøyaktig kvalitativ og kvantitativ analyse av nyrestein. Blandingssteiner er vanlige, og med IR-spektroskopi kan det relative innholdet av forskjellige komponenter bestemmes med stor nøyaktighet. Med IR-spektroskopi kan man identifisere mange flere stoffer enn det som er mulig med våtkjemimetoder, fordi analysen skjer på intakte molekyler i prøvematerialet. Våtkjemimetoder baseres på analyse av ioner i løsning. Med våtkjemi kan man for eksempel ikke skille mellom mono- og dihydratformene av kalsiumoksalat og det er spesielt vanskelig å klassifisere ulike kalsiumfosfatsteiner. Med IR-spektroskopi kan man dessuten identifisere mer sjeldent forekommende steinmateriale som for eksempel ulike legemidler. Andre fordeler med metoden er at den er rask, og selv ved lite prøvemateriale (små steiner) fås et pålitelig resultat. Det er også mulig å vurdere ulike deler av steinmaterialet separat. En ytterligere fordel med IR-spektroskopi sammenlignet med våtkjemimetoder er at man unngår bruk av helseskadelige reagenser. Akershus universitetssykehus er det første sykehuset i Norge som tar i bruk IR-spektroskopi for nyresteinsanalyse (Bilde 1).



Bilde 1. Spesialbioingeniør Marianne Moe analyserer nyresteiner med IR-spektrometret.

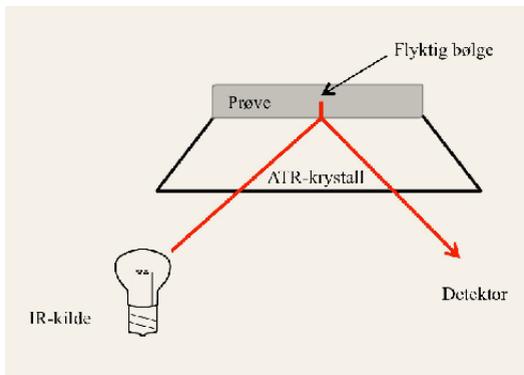
For nyresteinsanalyse med IR-spektroskopi er det to hovedmåter å ta opp spektra på: transmisjon og attenuert totalrefleksjon (*attenuated total reflectance, ATR*). Ved transmisjonsmåling (Figur 1) sendes IR-lyset gjennom prøvematerialet, og man måler lyset som passerer prøven. Fra lyset som er blitt absorbert i materialet, konstrueres et spektrum, og innholdet i prøven identifiseres ved å sammenholde IR-spekteret med spektra til kjente nyresteinskomponenter, vanligvis i form av kommersielle databaser, såkalte



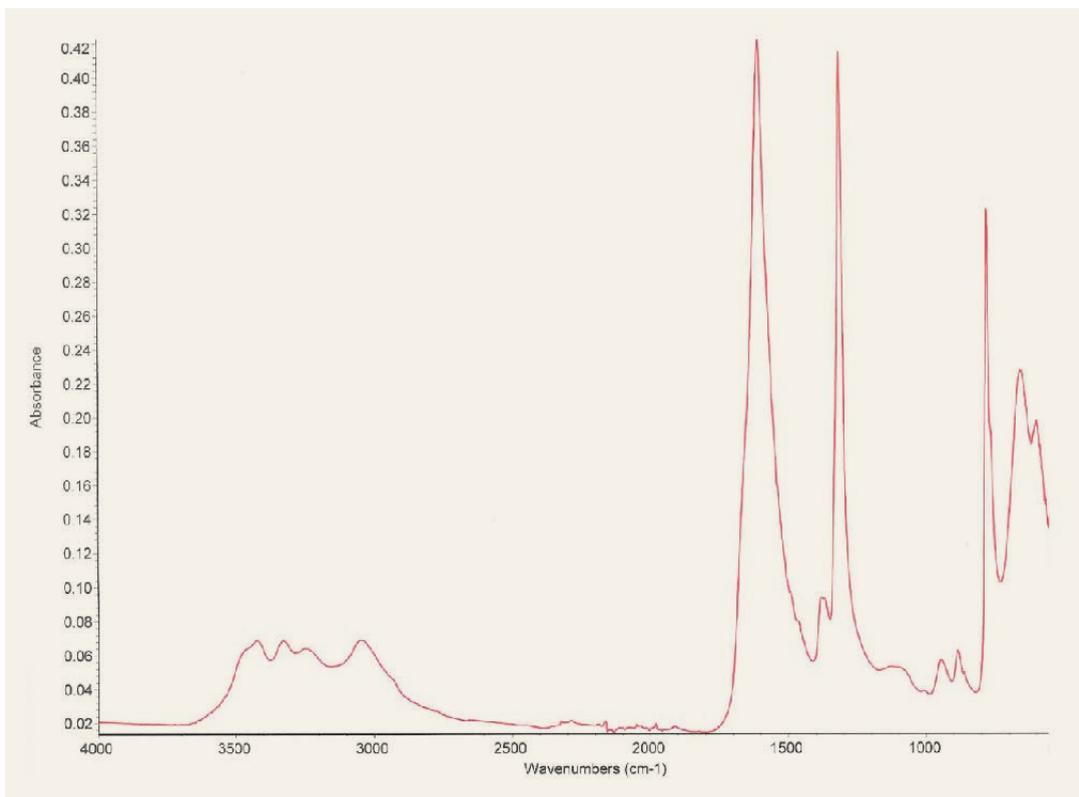
Figur 1. Transmisjon

“nyrestainsbibliotek”. Ved transmisjonsanalyse kreves at prøvematerialet “fortynnes” ved å blande en liten prøvemengde (0,5–2 %) i kaliumbromid, som presses til en pellet for analyse. Pelletene må lages like før de analyseres for å unngå at de absorberer vann,

og de er av den grunn lite holdbare. Ved en eventuell reanalyse må man presse en ny pellet. Andre ulemper er at pelletene har lett for å sprekke. Med ATR (Figur 2) kan man analysere finknust materiale direkte ved å legge det i tett kontakt mot en krystall. Ulike krystallmaterialer kan anvendes, men de må ha en brytningsindeks som er høyere enn prøvematerialet. Det er også praktisk å anvende en krystall som er hardere enn prøvematerialet. For nyrestainsanalyse er det vanlig å bruke diamant. Infrarødt lys sendes med en vinkel på for eksempel 45° mot krystallen, og når lyset når motsatt side av krystallen, blir alt reflektert internt. Der hvor lyset brytes, i overflaten av krystallen inn mot prøven, dannes på grunn av lysets bølgeegenskaper en flyktig bølge, som går et lite stykke inn i prøvematerialet. I prøven blir IR-lys med bestemte energinivåer absorbert, dvs. at den flyktige bølgen blir attenuert. Etter en eller flere interne refleksjoner forlater lyset ATR-krystallen og går mot IR-detektoren.



Figur 2. ATR



Figur 3. IR-spektrum av kalsiumoksalatmonohydrat (whewellit).



SIEMENS

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

Test smarter.

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

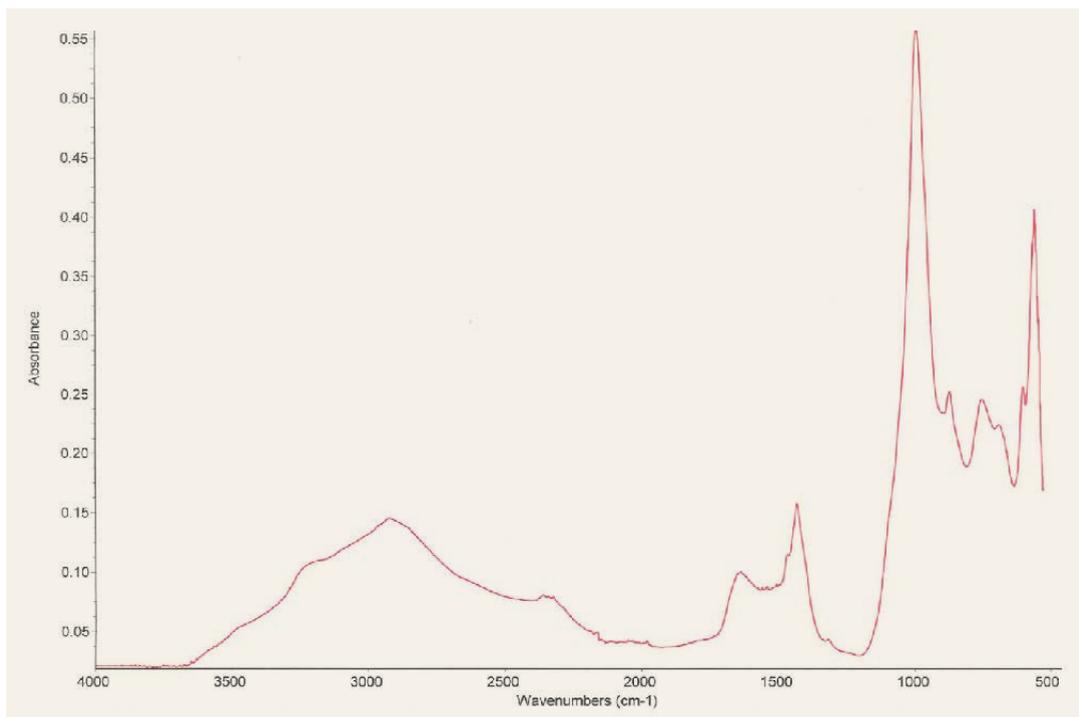
siemens.com/test-smarter

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

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

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

Answers for life.



Figur 4. IR-spektrum av konkrement bestående av 60 % struvitt (*magnesiumammoniumfosfat*) og 40 % dahllitt (*karbonatapatitt*).

Hovedfordelen med ATR fremfor transmisjon er den minimale prøveprepareringen som gjør at analyse-tiden blir betydelig kortere. Trolig kan man også få pålitelig resultat ved mindre mengder prøvemateriale enn det som er mulig med transmisjonsmåling. En stor ulempe med ATR-teknologi er at man bør lage sitt eget ATR-bibliotek. I motsetning til transmisjons-spektre, som ikke påvirkes av type instrument eller andre opptaksbetingelser, vil ATR-spektre variere avhengig av opptaksforhold, slik som type instrument, type krystall etc. For å kunne benytte de kommersielt tilgjengelige bibliotekene, må ATR-spekteret konverteres matematisk til et transmisjonsspektrum. En slik konvertering krever imidlertid at man kjenner brytningsindeksen til det aktuelle stoffet, som vil kreve ekstra analyser på andre instrumenter, noe som er svært upraktisk. For flerkomponentsteiner vil det dessuten bli uøyaktig å angi én bestemt brytningsindeks. Dette og andre forhold gjør at konvertering fra ATR- til transmisjonsspektre blir uøyaktig, og kan føre til feil analysesvar både når det gjelder type komponenter og deres relative sammensetning. Ved

Ahus har vi bygd opp et ATR-bibliotek med over 1600 spektre. Oversikt over de vanligste komponentene i nyrestein og deres hyppighet er vist i Tabell 1.

Kasuistikk 1:

En 55 år gammel mann hadde i flere måneder kjent ubehag i venstre flanke ved fysisk aktivitet. Ved ultralyd og CT ble det påvist flere konkrementer i venstre nyrebekken. Samtidig var han under utredning på grunn av intermitterende diaréplager gjennom mange år. Utredningen viste at han led av Crohns sykdom. Nyresteinene ble fjernet ved PCNL og påfølgende konkrementanalyse viste 100 % whewellitt (*kalsiumoksalatmonohydrat*) (Figur 3). Supplerende utredning viste hyperoksaluri, forenlig med enterisk hyperoksaluri på bakgrunn av Crohns sykdom. Basert på døgurninmålinger av blant annet oksalat, kalsium og sitrat gis en individuelt tilpasset steinforebyggende behandling. I første omgang består denne av økt væskeinntak og tilskudd av kalsium til måltider, som har ført til normalisering av oksalattskillelsen i urin. Hovedmekanismen for denne

Steintype	Hypighet (omtrentlig)	Kjemisk navn	Mineralnavn	Kjemisk formel
Oksalatsteiner	75 %	Kalsiumoksalat, monohydrat	Whewellit	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
		Kalsiumoksalat, dihydrat	Weddellit	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Fosfatsteiner	10 %	Karbonatapatitt	Dahlitt	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_2(\text{CO}_3)_6(\text{OH})_2$
		Kalsiumfosfatkarbonat, amorf		$\text{Ca}_m(\text{PO}_4)_n(\text{CO}_3)_o$
		Kalsiumhydrogenfosfat, dihydrat	Brushitt	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
	5 %	β -Trikalsiumfosfat	Whitlockitt	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
	Magnesiumammoniumfosfat, heksahydrat / monohydrat	Struvitt Dittmaritt	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	
Urinsyre- og uratsteiner	10 %	Urinsyre / urinsyre, dihydrat		$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 /$ $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
		Natriumurat, monohydrat		$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
		Kaliumurat		$\text{KC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$
		Ammoniumurat		$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$
Metabolske steiner	$\leq 0,5$ %	Cystin		$[\text{HOOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{S}]_2$
		Xantin		$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$
		2,8-Dihydroksyadenin		$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_2$
Legemiddelsteiner		Indinavir, atazanavir, sulfonamider m.fl.		

Tabell 1. Klassifisering av nyresteiener etter innhold. Ca 2/3 av alle steiner består av 2 eller flere komponenter. %-andeler angir hovedkomponent.

behandlingen er at ved malabsorpsjon, slik som ved Crohns sykdom, absorberes økte mengder oksalat fra tarmen på grunn av at kalsium bindes til fettsyrer i tarmen i stedet for å danne ikke-absorberbare komplekser med oksalat. Tilskudd av kalsium fører til redusert absorpsjonen av oksalat ved at det dannes uløselig kalsiumoksalat i tarmen (5).

Kasuistikk 2:

En 36 år gammel kvinne fikk påvist stein i venstre nyre i forbindelse med sykehusinnleggelse på grunn av pyelonefritt. Infeksjonsagens viste seg å være *proteus mirabilis*. Dette er en ureaseproduserende bakterie som bryter ned urea. For hvert ureamolekyl som spaltes vil det dannes to ammoniakkmolekyler, som fører til at pH i urinen stiger. Dette disponerer for utfelling av struvitt (magnesiumammoniumfosfat) og dahlitt (karbonatapatitt), da struvitt presipiterer ved $\text{pH} > 7,2$ og dahlitt ved $\text{pH} \geq 6,8$. Etter behandling med antibiotika ble steinen fjernet ved PCNL, og påfølgende konkrementanalyse viste at steinen inneholdt 60 % struvitt og 40 % dahlitt

(Figur 4). Etter steinsaneringen gjør pasienten egenmåling av pH i urinen, med tanke på å fange opp ny infeksjon med denne bakterien. Ved residiverende infeksjoner med ureaseproduserende bakterier vil surgjøring av urinen være en aktuell forebyggende behandling (5).

Konklusjoner

Ved nyresteinssykdom er konkrementanalyse, sammen med relevante blod- og urinanalyser, essensielt for å avdekke bakenforliggende sykdom og for å kunne gi optimal individuell nyresteinprofylakse samt å kunne tilby steinspesifikk behandling. Konkrementanalyse bør gjøres ved første gangs steinepisode og i mange, kanskje de fleste, tilfeller ved residiv av nyrestein. Infrarød spektroskopi anses som gullstandard for konkrementanalyse. Våtkjemimetoder er uegnede. Den viktigste fordelene med ATR fremfor transmisjon er minimal prøvepreparering, som medfører kortere analysetid. En stor ulempe er at man bør lage eget ATR-bibliotek.

Referanser:

1. Frassetto L, Kohlstadt I. Treatment and prevention of kidney stones: an update. *Am Fam Physician* 2011;84:1234-42.
2. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62:160-5.
3. Kohjimoto Y, Sasaki Y, Iguchi M, Iguchi M, Matsumura N, Inagaki T, Hara I. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: Results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013;61:923-9.
4. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;346:77-84.
5. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on urolithiasis. *European Association of Urology* 2014, http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR.pdf.
6. Karlsen SJ. Kirurgisk behandling av urolithiasis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003;7:938-40.
7. Osther PJ, Grenabo L, Haraldsson G, Holmberg G, Lindell O, Mogensen P et al. Metabolic evaluation and medical management of upper urinary tract stone disease. Guidelines from the Scandinavian Cooperative Group for Urinary Stones. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:372-81.
8. Zeng G, Zhao Z, Wu W, Ou L, Liang Y, Yuan J. Interconversion of stone composition profiles from two recurrent stone episodes in stone formers. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1019-24.
9. Hesse A, Kruse R, Geilenkeuser WJ, Schmidt M. Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980–2001). *Clin Chem Lab Med* 2005;43:298-303.



Blærestein (den øverste) og nyrestein (de øvrige).
Foto: artikkelforfatterne.

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

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



XN-SERIEN ÄR SYSTEMET FÖR DIG ...

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

GIVING EVERYTHING. EVERY DAY.

Tulipanaros eller luftslott?

Lars Breimer och Paul Pettersson Pablo

Institutionen för Hälsovetenskap och Medicin, Örebro Universitet

Laboratoriemedicinska Länskliniken, Örebro Universitetssjukhus

paul.pettersson-pablo@regionorebrolan.se



Snabbt, billigt och lättillgängligt är ord som skulle kunna användas för att beskriva tanken bakom det amerikanska företaget Theranos labverksamhet. Deras Microfluids- eller ”lab-on-a-chip”-teknologi ger patienter och vårdgivare tillgång till laboratoriediagnostik till en bråkdel av den kostnad konventionella lab debiterar i USA, och med ett litet stick i fingret som enda obehag. Finanspressen ägnar stora rubriker åt det unga företag som just värderats till 9 miljarder dollar, medan etablerade aktörer bävar inför en revolution som kan komma att skaka om labdiagnostikbranschen i dess grundvalar.

Theranos, startat 2003 av den då 19-åriga Stanfordstudenten Elizabeth Holmes, verkar för att ge folk större och lättare tillgång till labtestning med målet att upptäcka sjukdom innan den inträffar. Idén bakom företagets metodik föddes när Holmes enligt egen uppgift ville hitta ett sätt att undvika nålstick vid provtagning och fann ett stick i fingerblomman mer uthärdligt än en venpunktion. Kapillärprover är behäftade med välkända baksidor och emellanåt ses kritiskt på dessa, som dessutom snarare upplevs som mer smärtsamma än venpunktion av vissa. Theranos kallar sin teknik Mikrofilm, som utvecklats för att kunna köra många tester på en liten mängd blod (plasma). En liten behållare omfattande mellan 25 till 50 µL blod, som döpts till ”nanotainer”, ska enligt Theranos räcka till mer än sjuttio olika analyser.

Ett skäl till att Theranos har kunnat glida under radarn är att det inte behövs FDA-godkännande av

maskiner, och likaledes ej heller av tester utvecklade inom ett lab (Lab Developed Tests, LDT). Godkännande krävs bara om LDT saluförs till andra labb.

Jämfört med ett konventionellt lab skulle Theranos verksamhet te sig mycket annorlunda. Centrifuger skulle lysa med sin frånvaro, och den största delen av logistiken skulle ombesörjas av ett enkelt transportsystem. Tänk torrkemimaskiner som ersatt individuella slides med chips mätande 30-70 analyser samtidigt. Betydelsen för modern laboratoriemedicin skulle kunna bli enorm, och konventionella laboratorier komma att bli ett minne blott. Tilläggas bör att än finns det analyser som Theranos inte minimerat utan kör på venprover.

En hörnsten i Theranos affärsplan i USA är att patienten själv beställer de prover han eller hon önskar. I enlighet med en tidsanda som ger människor rätten till sin egen hälsa - något som exemplifierats av en allt ökande försäljning av t ex graviditetstester – erbjuder Theranos ett sätt att testa sig på eget initiativ, utan att ta omvägen förbi en läkare. En ny lag tillåter Arizonabor att göra just detta. Det är också i Arizona, samt Kalifornien, som ett samarbete med den amerikanska apotekkedjan Walgreen's lett till att ett fyrtiotal lab slagits upp i kedjans apotekslokaler redo att erbjuda snabb och smidig testning till den som så önskar.

Theranos menar att ”det är din kropp, dina provsvar” och eliminerar därmed behovet av ett dyrt läkarbesök som mellanhand när du kan köpa proverna billigare själv. Prislistan finns på företagets hemsida fritt för såväl patient som vårdgivare att ta del av. Theranos David mot sjukvårsetablissemangets Goliat. Läkarens roll blir omvänd.

På sätt och vis drar Theranos växlar på Amerikas tryckfrihetslagstiftning. I Europa får läkemedelsfirmor bara göra reklam till sjukvårdande personal. Hur den reklamen utformas är också strängt reglerat. Så är inte fallet i USA, där firmor får göra reklam direkt till

privatpersoner och allmänheten. Man bombarderas av sådan reklam inte minst under program, som ses av medelålders och äldre, såsom nyheterna. Det anses att folk har rätt till all upplysning om sin sjukdom för att kunna fatta informerade beslut och därmed rätt till samma information, inkluderande reklam, som läkare och annan sjukvårdspersonal får. Kanske är Theranos direkt-till-konsumenten inte bara en affärsmodell utan diagnostikbranschens vidareutveckling av en förelöpare i reklamen.

Diagnostik vilar på anamnes och status som en bas för planering av den vidare utredningen. Bakom valet av de prover som ordinerar bör således helst ligga en tanke, snarare än ett odiskriminerat testande och se var man får napp. Skulle patienten själv ansvara för tolkningen av sina egna labresultat finns en hög potential för onödig oro och lidande, men troligare är kanske att Theranosmodellen ger upphov till en situation där läkarens roll består i att tolka ett mönster som patienten redan plockat ut från menyn. Med fler tester kommer fler falskt positiva resultat, liksom kostnaden för utredningen av dessa.

Vilken utveckling skulle kunna ske i Norden? Snart blir journaler lättillgängliga för läsning på internet. Vi köper redan mediciner såsom protonpumpshäm-

mare och nasal kortisonspray receptfritt; varför inte också labtester?

Theranos styrelse har en uppseendeväckande sammansättning. Den är kraftigt marknadsorienterad, men inkluderar också två f d amerikanska utrikesministrar, Henry Kissinger och George Schultz, och två f d senatorer. Den ene, Sam Nunn, var ordförande i försvarskommittén medan den andre, Bill Frist, var verksam som transplantationskirurg innan han gick in i politiken. Ytterligare inslag i styrelsens illustra persongalleri utgörs av epidemiologen William Foege – känd för att ha lett kampen för att utrota smittkoppor. I en styrelse bestående av 12 personer, där också en pensionerad amiral återfinns, utgör läkarna en minoritet.

Affärspressen har under det senaste året visat stor entusiasm för företaget, i flera fall med rubriker innehållande ordet ”revolution”. Är det en början till en kampanj för att få till skott ett budkrig i den etablerade industrin för att köpa firman och därmed ge investerarna sin förtjänst? Själv betonar Elizabeth Holmes att det är engagemanget för människors hälsa som är drivkraften, snarare än pengar.

Den laboratoriediagnostiska marknaden är värd mycket. Det säljs utrustning för 25 miljarder dollar per år i USA och ytterligare minst 35 miljarder



Spårvagnen från Sóller till Port de Sóller. -Foto: Henrik Alfthan.

dollar i resten av världen. Detta kommer att öka allt eftersom många länder får det bättre ställt. Marknaden domineras av ett fåtal företag vilka självskrivet vill försvara sin marknadsställning. Ett sätt vore att köpa upp Theranos. I länder där sjukvården är mer eller mindre privat kan man räkna med mothugg från etablerade aktörer. Detta har redan börjat i USA där en av laboratoriebranschens etablerade giganter LabCorp ämnar låta patienter köpa deras tester direkt och utan läkares inblandning. Andra firmor som utvecklar metodik att köra analyser på en droppe blod har också dykt upp.

Som en motpol till affärspressens ohejdade entusiasm råder en skepticism bland etablerade kliniska kemister som ifrågasätter företagets hemlighetsmakeri. Vi vet ingenting om deras metodik och maskiner medan vi vant oss vid större transparens hos de etablerade aktörerna. Ingen formell utvärdering verkar ha utförts jämförande Theranos med dagens lab. Företagets hemlighetsfulla hållning omöjliggör granskning av oberoende part. Theranos har besvarat kritiken med att poängtera man frivilligt haft diskussioner med FDA och hållit dem à jour trots att man med hänsyn till LDT-regelverket inte behövt.

Akademiska grupper kan nu skicka ett antal volontärer till Theranosbutiker och köpa tester man också analyserar på sina egna labb. Proverna tas givetvis med ett par timmar mellanrum men man skulle kunna ta prov både före och efter provtagningen på Theranos för att få ett genomsnitt att jämföra med. Vi torde framöver kunna förvänta oss att se resultat av dylika "försök". Theranos borde se till att de ligger före. Kanske det redan är gjort men i så fall, var finns resultaten?

Man kan också fråga sig om Theranos verkligen är snabbare än konventionella lab. Dels är svårt verifiera eller vederlägga huruvida det verkligen förhåller sig så, och dels är värt poängtera att den största tidsbotten ligger i transportererna av prover till laboratoriet, medan tiden därefter ofta underskrider en timme. En stor andel av de tester Theranos tillhandahåller finns för övrigt redan etablerade som patientnära analyser.

Det är också oklart om Theranos test skulle vara billigare. Reagenskostnaderna för ett konventionellt lab är låga - det är personalen snarare än utrustningen som utgör huvudutgifterna. Det är därtill svårt att beräkna kostnader baserat på multi-testpaneler. Ska kostnaderna pressas måste snarare personalkostnaderna minska - något som redan är långt framskridet i Norden.

På EU-nivå är frågan knappast om man ska tillåta privatpersoner att köpa tester direkt utan snarare huruvida länder behöver subventionera dessa köp med allmänna medel. Att en person ur egen ficka köper ett test går knappast att förhindra men det är den allmänna subventionen som behövs för att generera stora vinster. Medan SKL (Sveriges Kommuner och Landsting) överväger hur man föredrar att implementera de nya testerna för trisomier (Non-Invasive Prenatal Testing, NIPT) kan gravida idag vända sig till privata kliniker i Sverige som tar drygt 7.000 kr för detta.

Vilken framtid går labvärlden till mötes? Kommer dagens etablerade lab sitta som en relik med ovidkommande utrustning, medan det för såväl friska som patienter bara är avståndet till närmaste apotek och ett litet stick i fingret som skiljer dem från kännedom om sin fullständiga biokemiska testprofil - billigt och lättillgängligt. Vilken blir den kliniska kemistens roll i en sådan framtid? Bör man förutom att bli dubbel-specialist även lägga till en klinisk sträng på sin lyra? Framtiden kommer utvisa Theranos betydelse och huruvida det rör sig om en dagslända, eller början till ett paradigmskifte som förändrar både hur vi testar, och hur vi ser på testning.

Referenser:

1. Breimer L. Ung och nyskapande: revolution i laboratoriet! Läkartidningen 2015; 112(29-31): 1296_DLST. <http://www.lakartidningen.se/Opinion/Debatt/2015/07/Ung-och-nyskapande-revolution-i-laboratoriet/>
2. Medical testing: young blood. The Economist 2015 juni 27:55-56.
3. Elizabeth Holmes: Holmes is where the heart is. The Economist 2015 juni 27:56.
4. Diamandis EP. Theranos phenomenon: promises and fallacies. Clin Chem Lab Med 2015; 53:989-93.
5. Theranos board of directors. <http://www.bloomberg.com/research/stocks/private/board.asp?privcapId=20334531>
6. Parloff, Roger (16 July 2015). "A second FDA approval frees Theranos to do a blood test outside lab". Fortune Magazine. <http://fortune.com/2015/07/16/fda-clears-theranos-to-do-test-outside-lab/>

Measuring high sensitivity Troponin?

Recent guidelines provides recommendations of high sensitivity Troponin assays as options for the early rule-out of non-ST-segment-elevation myocardial infarction (NSTEMI). Thermo Scientific™ MAS™ **Omni•CARDIO™** provides a QC solution for the new generation of high sensitivity Troponin I and T assays by specific targeting of levels aligned with the new cut-off demands. **Omni•CARDIO** also provides critical coverage for several non-cardiac specific analytes, including D-Dimer, hCG, Myeloperoxidase and Procalcitonin (PCT). For optional target levels, CardiImmune XL can also be offered as an alternative.

Is your cardiac QC hitting the target?

- Learn more about MAS Omni Control solutions at thermoscientific.com/QC or email info.sweden.cdd@thermofisher.com



MAS Omni•CARDIO



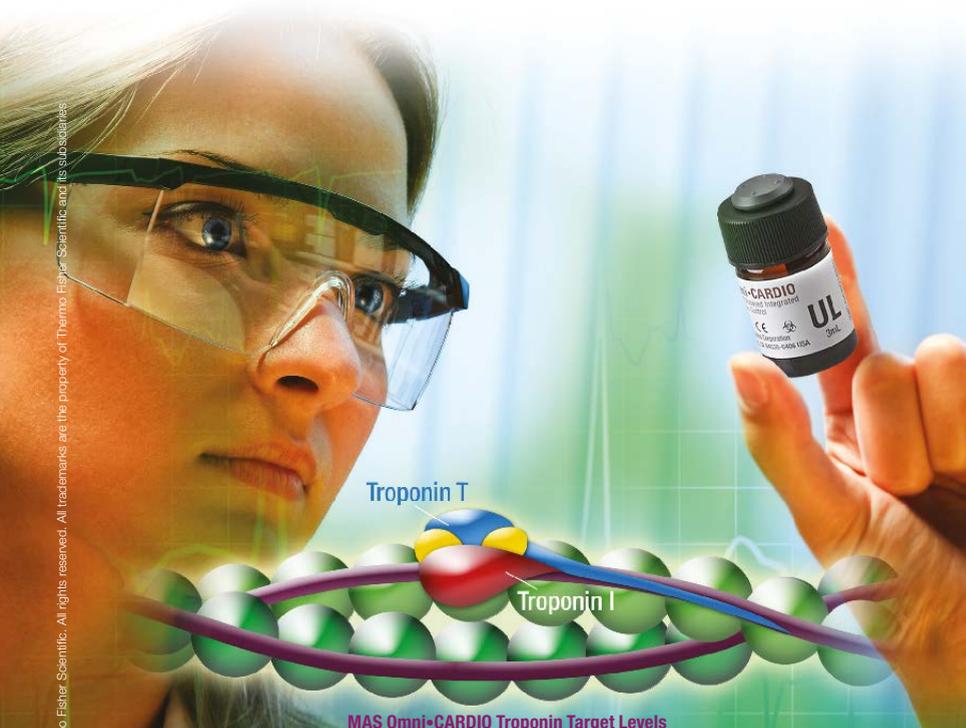
MAS Omni•IMMUNE Pro



MAS Omni•IMMUNE



MAS Omni•CORE



MAS Omni•CARDIO Troponin Target Levels

	Level Ultra Low	Level Low	Level 1	Level 2	Level 3
Troponin I	0.06 ng/mL	0.21 ng/mL	0.37 ng/mL	1.25 ng/mL	17.0 ng/mL
Troponin T	16.0 pg/mL	165 pg/mL	165 pg/mL	630 pg/mL	7000 pg/mL

Nettbasert undervisning i medisinsk biokjemi i Norge

Helle Borgstrøm Hager og Morten Lindberg
Sentrallaboratoriet, Sykehuset i Vestfold



Medisinsk biokjemi er en liten medisinsk spesialitet i Norge. Ikke liten i betydning, men når det gjelder antall spesialister i medisinsk biokjemi og legestillinger på laboratoriene. Per desember 2014 var det bare 135 medlemmer i Norsk forening for medisinsk biokjemi (77 menn og 58 kvinner). Av disse var 59 godkjente spesialister, 38 leger i spesialisering og 38 pensjonister. Flere av pensjonistene er imidlertid fortsatt i arbeid på konsulentbasis.

Få leger på laboratoriene

Mange av laboratoriene i medisinsk biokjemi i Norge har få leger ansatt. Utenfor universitetssykehusene er det ikke uvanlig med én til to overleger og ingen eller én lege i spesialisering. Det medfører både fordele og ulemper. Sammenlignet med kliniske fag har leger i spesialisering i medisinsk biokjemi som regel bedre tilgang på veiledning. De yngre legene jobber gjerne tett sammen med spesialistene i starten. Ansvar og oppgaver utvides etter hvert som kunnskapen øker, og arbeidsformen på laboratoriet gjør at diskusjonen med kolleger blir en naturlig del av hverdagen. Enhver godkjent utdanningsavdeling er også forpliktet til å ha strukturert undervisning på minimum to undervisningstimer (90 minutter) per uke. Internundervisningen skal bidra til den faglige utvikling for alle avdelingens leger, og skal i særlig grad ivareta behovet for å gi leger i spesialisering nødvendig teoretisk bakgrunn. Deltakelse i undervisningsprogrammet er obligatorisk og skal inngå i legenes tjenesteplaner.

Nettbasert undervisning blir en realitet

Kravet om to timer strukturert undervisning er en utfordring for avdelinger med få ansatte. Våren 2007 ble det derfor nedsatt en arbeidsgruppe i regi av Norsk selskap for medisinsk biokjemi (NSMB) som skulle se på muligheten for å arrangere regelmessig nettbasert undervisning for leger i spesialisering innen medisinsk biokjemi. Arbeidsgruppen bestod av overlegene Kristin Moberg Aakre, Gustav Mikkelsen og Morten Lindberg. De vurderte ulike tekniske løsninger for kommunikasjon og landet på telefonkonferanse, som både var den enkleste og billigste løsningen. Alle laboratorier i medisinsk biokjemi i Norge ble invitert til å delta på nettundervisningen og responsen var udelt positiv.

Det eneste som kreves for å delta er en PC og en konferansetelefon med muteknapp. Presentasjonen distribueres elektronisk til de deltakende laboratorier på forhånd, og rett før selve undervisningen starter ringer man opp et nummer til et telefonselskap og taster inn en pinkode. NSMB betaler et mindre årlig beløp til telefonselskapet, mens de deltakende laboratoriene bare betaler for tellerskrittene. Dette i motsetning til andre små fag i Norge (mikrobiologi, immunologi og transfusjonsmedisin og øre-nese-hals) som har delegert den praktiske gjennomføringen til Avdeling for kompetanseutvikling ved Oslo Universitetssykehus, noe som medfører vesentlig høyere kostnader for deltakerne. I NSMB er det til enhver tid en person som har ansvar for nettundervisningen. Hvert halvår sendes det ut en oversikt over datoer det er nettundervisning og hvilke laboratorier som har ansvaret de aktuelle dagene. Antall presentasjoner man må holde per år fordeles etter hvor mange leger som er ansatt ved hvert laboratorium. Avdeling for medisinsk biokjemi ved Haukeland universitetssykehus med ca. syv leger må for eksempel holde to presentasjoner årlig, mens Sentrallaboratoriet ved Sykehuset i Vestfold med tre legestillinger holder én presentasjon i året.



Foto: Helle B. Hager

Ingen fast plan – på nordmanns vis?

Telefonkonferansene gir også et kontaktpunkt med kollegaer, noe som er minst like viktig for ferdige spesialister som de unge legene. For å senke terskelen for å delta, ble det bestemt at foredragsholder selv bestemmer innholdet. Den primære målgruppen er imidlertid leger i spesialisering og innholdet bør tilpasses deretter. Første presentasjon ble holdt 15. april 2008 fra St Olavs Hospital i Trondheim med tema "HbA1c - global standardisering for måling av glykert hemoglobin". Siden da har nettundervisningen vært et regelmessig tilbud med presentasjoner ca. to ganger per måned. Alle laboratoriene som har lege i spesialisering deltar, og nettundervisningen utgjør

en viktig del av den strukturerte undervisningen for leger i spesialisering innen medisinsk biokjemi. Det har flere ganger blitt foreslått at nettundervisningen bør bli mer systematisk og at sentrale temaer bør undervises etter en bestemt plan, men forslagene har til nå blitt nedstemt. Som nordmenn flest liker vi åpenbart ikke å bli styrt, men vil bestemme selv. En konsekvens er at undervisningen blir svært variert og sjelden kjedelig. Vi har gjennom syv år fått høre mange interessante foredrag – alt fra basalforskning til spesielle pasienteksempler - og vi ser frem til mange nye år.

Så kom dere på nett – det er lett!

Patientnära analyser ur ett nordiskt perspektiv

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala



Patientnära analyser är ett av de områden inom våra laboratorier som bedöms växa snabbast under de kommande åren. Minskade sjukvårdsresurser och patientkrav på snabbare utredningar gör att kraven på snabbare laboratoriesvar ökar. Dagens internetgeneration

är van att information är en musklickning bort och förväntar sig att få omedelbara svar eller åtminstone inom några millisekunder. Från politikerhåll finns det också en vision om "one-visit clinics" dvs patienten behöver bara komma en gång till sjukvården och hela utredningen och behandlingen sker vid detta besök. Bra för patienten och billigare för sjukvården! Dessa önskemål kommer att fortsätta att bidra till en ökad användning av patientnära analyser (PNA). Man räknar tex i USA med att PNA analyserna kommer att öka med >15% per år under de närmaste åren (1).

Kraven på patientnära analyser regleras bland annat i: In vitro-diagnostik - Patientnära analyser - Krav på kvalitet och kompetens (ISO 22870:2006) (2). Avsikten är att denna ISO standard skall användas tillsammans med ISO 15189 som ju är en standard som är välbekant för oss på sjukhuslaboratorierna. Det finns däremot inga specifika standarder för analyser som patienterna utför själva. Vi har också väldigt begränsad kunskap om så kallade hemtester som patienterna köper själva via nätet eller apoteket. I Sverige ser vi mer och mer reklam från apoteket där man marknadsför tester direkt till patient. "Gör ett allergitest på Apoteket. Ett stick i fingret och du får svar inom 20 minuter." Man marknadsför också glutentester med små gubbar från yttre rymden. Det har förekommit en del kritik mot testerna och marknadsföringen. Nu senast gällde det de allergitester som apoteket marknadsför (<http://www.svt.se/nyheter/vetenskap/apotekets-allergitestsdoms-ut>). Det förefaller enligt min uppfattning som att apoteket kanske har större kunskap kring läkemedel än laborietester.

PNA analyser består av en mängd olika instrument från små instrument/stickor som får plats i handen

till stora instrument och man kan finna dem i en mängd olika miljöer från intensivvårdsavdelningar till patienternas hem. De vanligaste testerna är sannolikt blod glukos och hemoglobin men det finns även graviditetstester, hjärtmarkörer, koagulationstester, infektionsmarkörer (tex tester för streptokocker typ A, HIV och malaria). Några tester som jag tror kommer att komma under de närmaste åren är TSH och NT-proBNP/BNP. Den nya bildanalystekniken kommer sannolikt också möjliggöra patientnära analyser av blodstatus med engångskassetter. Det kommer troligen vara knepigt att göra fullständig diffräkning av vita blodkroppar på grund av många larm/flaggor (?) men en fullständig röda bild med MCV och MCHC skulle sannolikt vara värdefullt vid utredning av anemier i primärvården utan alltför frekventa larm.

Den stora vinsten med patientnära analyser är kortare svarstider och kanske också mindre stress hos beställaren då det är lättare att se var i analyskedjan som provet befinner sig. När provet skickas upp till ett större laboratorium så har man sämre kontroll på när man kommer få svaret och det kan leda till stress (och irritation) när man behandlar svårt sjuka patienter. Med det patientnära instrumentet som finns i undersökningsrummet kan man själv titta var i analysprocessen provet är och man vet exakt när svaret kommer och man kan därigenom lättare planera verksamheten.

PNA eliminerar i regel tidskrävande transporter. Transporttiden för primärvårdsprover står för den största delen av den totala analystiden mätt från provtagning till rapporterat svar. Vi brukar räkna med att det är svårt att motivera en patient att vara kvar mer än en timme på vårdcentralen. Transporttiderna gör att den tiden i regel överskrids och man måste kontakta patienten via telefon eller brev för att informera om provresultaten. Att ringa eller skriva brev innebär extra arbetstid som kostar pengar och sannolikt är patientens följsamhet till utfärdade rekommendationer betydligt bättre vid det personliga läkarbesöket än när man får informationen via telefon/brev. Det gör att det är värdefullt att ha svaren

tillgängliga vid det ursprungliga läkarbesöket ”one-visit clinics”. Det finns en studie från Storbritannien som angav att PNA medförde att behandlingen påbörjades i genomsnitt 74 minuter snabbare än om man skickade proverna till ett centralt laboratorium (3). Det finns också en studie från Australien där man hävdade att patienten hade högre förtroende för den behandlande doktorn och en högre behandlingsmotivation när analyserna utfördes patientnära (4). I ytterligare en studie angav patienterna att de bättre följde läkarrekommendationerna när man använde sig av PNA. Det är klart intressant om valet av analysmetoder kan påverka både patientens uppfattning om den behandlande doktorn och följsamheten till medicinska rekommendationer. Värdet av detta är svårt att kvantifiera i kronor och ören, men har sannolikt en stor betydelse för patientens behandling. Reagenskostnader för PNA är oftast högre än motsvarande kostnader på ett större laboratorium så ser man strikt till analyskostnaderna så är i regel inte PNA lönsamt. Kostnadsökningen rör sig dock i regel om enstaka kronor eller tiotals kronor. Om vi i den andra vågskålen lägger mindre arbetstid för tele-

fonsamtal/brev och en större följsamhet till behandlingsrekommendationer så kommer nog dessa vinster överväga de ökade analyskostnaderna. När jag skattar kostnader så använder jag oftast en schablon där en biomedicinsk analytiker kostar 5 kronor i minuten och en husläkare 10 kronor i minuten. Om husläkaren skall plocka fram journalen, ringa patienten och diskutera laboratorieresultaten och svara på frågor så räknar vi med att man hinner med 4-5 genomförda samtal per timme dvs varje samtal kostar 120-150 kronor i arbetstid.

Om det är någon som undrar över hur jag räknat fram en kostnad på 5 kronor per minut för biomedicinsk analytiker så har jag gjort på följande sätt. Jag räknar med ca 160 arbetstimmar per månad, en månadslön på ca 24000 med 50% lönekostnadspåslag. Från den effektiva arbetstiden skall sedan dras semester, utbildning m.m som vi behöver för vårt jobb men då vi inte kan utföra något direkt analysarbete. Då ligger vi på en månadskostnad på drygt 40000 kr. Sedan tillkommer lokaler, runtomkringpersonal som själva inte analyserar som löneutbetalare, personalplanerare, vaktmästare, chefer m.m som



Fikonträdd i Söller. Foto: Henrik Alfthan.

behövs för att hålla analysverksamheten igång. Kostnaden för dessa är svåra att ange exakt då det beror på hur långt man går (skall tex en del av sjukhusdirektörens lön räknas med så blir siffrorna högre), men om vi lägger på 20% så hamnar vi på 48000 kronor/månad vilket motsvarar 300 kronor per timme eller 5 kronor per minut. Det här är inga exakta siffror, men det ger i alla fall en fingervisning om lönekostnader. En annan variant på schablonberäkning är att dubbla lönekostnaderna vilket ger ungefär samma resultat.

Kvaliteten på patientnära instrument ifrågasätts ibland. Eftersom PNA instrument finns i en mängd olika miljöer så varierar sannolikt kvaliteten mer för PNA instrument än för sjukhuslaboratoriemetoder. Det gör att det finns ett behov av kvalitetskontrollsystem för patientnära metoder. Analyser med dålig kvalitet är i slutändan mycket dyra då de leder till felaktiga analysresultat och därigenom en felaktig behandling. Det är alltså viktigt att PNA analyserna håller en god kvalitet. Det är också viktigt att det finns en PNA koordinator som är ansvarig för att metoderna som används verkligen håller en tillräckligt god kvalitet i samband med inköpet men också fortlöpande övervakar PNA metoderna. För ett antal år sedan lyssnade jag på en presentation om HbA1c mätningar i Australien. De redovisade att när PNA

koordinatören var borta under en period så steg CV i det externa kvalitetssäkringsprogrammet. Det är imponerande att koordinatören som satt 100-tals kilometer bort hade en så direkt påverkan på analyskvaliteten på ett stort antal instrument.

Det är lätt att förledas att tro att patientnära metoder är så enkla att handha att man (nästan) inte behöver någon utbildning alls. Skall man få kvalitativt bra PNA metoder så skall man inte underskatta det kontinuerliga utbildningsbehovet. Innan man inför nya patientnära metoder är det viktigt att göra en bra behovsanalys. Sådana borde egentligen även omfatta effekterna av PNA på själva patientbehandlingen och inte bara kostnader och en metodjämförelse mot större instrument. Analyser av effekter på patientbehandlingen är tyvärr svåra att utföra vilket gör att de ofta saknas. Det vore dock önskvärt med flera sådana studier.

Denna artikel bygger på:

Larsson A, Greig-Pylypczuk R, Huisman A. The state of point-of-care testing: a european perspective Upsala J Med Sci. 2015;120:1-10.

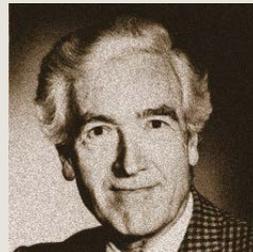
Artikeln är tillgänglig för intresserade på: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/03009734.2015.1006347>



Olivträdets vackert konstnärliga bark. Foto: Henrik Alfthan.

Referenser

1. Scalise D. Poised for growth. Point-of-care testing. Hosp Health Netw 2006;80:77-83.
2. International Organization for Standardization. Point of care (POC): Requirements for quality and competence (ISO 22870:2006). Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization 2006.
3. Kendall J, Reeves B, Clancy M. Point of care testing: randomized controlled trial of clinical outcome. BMJ 1998;316:1052-7
4. Laurence CO, Gialamas A, Bubner T, Yelland L, et al. Patient satisfaction with point-of-care testing in general practice. Br J Gen Pract 2010;60:e98-104.
5. Gialamas A, Yelland LN, Ryan P, Willson K, et al. Does point-of-care testing lead to the same or better adherence to medication? A randomized controlled trial: the PoCT in General Practice Trial. Med J Aust 2009;191:487-91.



Call for abstracts

The Astrup Prize Competition 2016

Siemens Healthcare Diagnostics, in cooperation with the Nordic Society for Clinical Chemistry, arranges a prize competition to reward contemporary Nordic research work related to the field of clinical chemistry. The competition takes place every other year in connection with the Nordic Congress in Clinical Chemistry.

Scientists (below the age of 40 years), who have not previously received the Astrup Prize and who are working in one of the Nordic countries, are invited to submit an abstract of a recent scientific work with a maximum length of 1,000 words (incl. references) and not more than two illustrations. The work must be either unpublished or recently published (defined as published on Pub Med after May 2015).

Abstracts, stating name and affiliation of the author(s), - should be e-mailed to merete.asketad@siemens.com

or sent by ordinary mail to:
Siemens Healthcare Diagnostics
Att.: Merete Askestad
Borupvang 9
DK-2750 Ballerup
Denmark

All abstracts must include the applicant's C.V. also stating date of birth.

Deadline for receipt of abstracts is Monday the 25th January 2016.

In March 2016 a Nordic prize committee will select up to three of the submitted contributions to be presented by the authors at the XXXV Nordic Congress in Clinical Chemistry, Odense, June 14-17 2016. The individual presentation should not exceed 20 minutes and will be followed by a free discussion.

Speakers' congress fee, travel within the Nordic countries, and accommodation in Odense will be arranged and covered by Siemens Healthcare Diagnostics.

The three nominated authors are invited to publish their presentation, either as a Regular paper or as part of a Review in The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. The manuscript must be submitted before the 3rd October 2016.

Based on the scientific value of the paper, and the quality of its oral presentation, the prize committee will award a first prize of DKK 60,000, a second prize of DKK 30,000 and a third prize of DKK 10,000.

Please address questions regarding the Astrup prize to Lars Melholt Rasmussen, Chairman of the prize committee
E-mail: lars.melholt.rasmussen@rsyd.dk

Notes from Euromedlab 2015 and the 8th EFLM General Meeting in Paris

Anders H. Johnsen, Kari Pulkki, Isleifur Olafsson, Ann-Helen Kristoffersen, Mats Ohlson

Nordic protests against changes in mandate periods of the EFLM executive board

The 21st IFCC –EFLM European Congress in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine was held in Paris 21st -25th of June. Approximately 4.200 delegates from 106 countries participated and 5.500 visitors were registered. The program started with an impressive opening ceremony followed by a lecture by prof. J Hoffmann, the winner of the Nobel Prize in physiology and medicine in 2011. During the congress 4 plenary lectures were given by outstanding scientists, 27 symposiums and 37 educational workshops arranged by the diagnostic industry were held and 15 sessions organized by contributing federations and societies. Almost 1.300 scientific posters were presented. The exhibition covered approximately 4.000 m² with 160 companies in the clinical diagnostic industry presenting their products.

The overall impression of the Euromedlab congress was good. The program included many lectures addressing practical problems of laboratory medicine such as quality specifications, quality control and management, international standardization and harmonization. The educational workshops arranged by the industry gave the diagnostic companies an opportunity to present their newest equipment and reagents. Nevertheless there were some delegates at the meeting which mentioned that the congress should have put more weight on eminent scientific research relative to highly practical issues.

The general meeting of EFLM was set on June 21st. According to EFLM bylaws the agenda of the meeting should cover reports of the president and treasurer as well as voting for positions in the executive board. Prior to the general meeting, on May 12th, the national representatives and presidents received an e-mail from the EFLM office with a document listing the nominated candidates for the EFLM executive board 2016-2017. The executive board has 7 members, i.e. the president, the past president, the elected coming president, secretary, treasurer and two members at large.

The president has a term of two years and the mandate period of current president, Mr. Mauro Panteghini, was due to terminate on December 31st 2015 and Mr. Sverre Sandberg was to replace him. At the general meeting in Paris the national representatives of EFLM should have elected a new president elect for 2016-2017 to serve as president for 2018-2019 (two candidates: Mr. Elvar Theodorsson (SW) and Mr. Michael Neumaier (DE)) and two members at large for 2016-2017.

Unexpectedly, on June 1st the national EFLM representatives and national presidents received a new e-mail from the EFLM office. It contained an urgent letter from the secretary of the EFLM executive board stating that the agenda for the election of the executive board had to be changed and that current president had to be re-elected for an extraordinary term of two years and that the election of a new coming president had to be postponed. The explanations for this change in the agenda were that EFLM had been registered as a legal entity in Belgium (AISBL, Association Internationale Sans But Lucratif (International Non-Profit Association)) and this registration obliged EFLM to adhere strictly to the bylaws of EFLM and that the election and resignations of the executive board members had to be published in the official Belgian Gazette and the Belgian trade register. The secretary also stated that the complex transitions arrangements in changing EFCC from an informal association to EFLM as an AISBL legal entity and alignments with the legal requirements resulted in that the general meeting of EFLM had to amend the procedure for the appointment of executive board members.

This unexpected change of the agenda for the election resulted in that Mr. Elvar Theodorsson, one of the candidates for the coming president (nominated by Iceland and Sweden), withdrew his candidature. The presidents and EFLM national representatives of the Nordic societies for clinical chemistry decided to react to this last minute unexpected change of the agenda by writing a letter to all the EFLM national representatives and presidents. In the letter the Nordic societies express their worries about contradictory information

about the election of the EFLM executive Board and the transparency of EFLM. It was proposed that the election of the executive board would follow the original proposal according to the document sent on May 12th and that after the election the EFLM executive board would make sure that bylaws and legal procedures would become in harmony with Belgian jurisdiction.

The change of the agenda for the elections of the EFLM executive board and the Nordic protest and proposal was thoroughly discussed on the EFLM general meeting in Paris, June 21st. During the discussion the current president announced that he would resign from his position so that a new president could be elected at the general meeting that is planned to be held in March 2016. The proposal of the executive board to reelect and extend the mandate of the current president, the vice or coming president, the outgoing president, the secretary and the treasurer was put to vote and was accepted by the majority of votes. All Nordic representatives, and some other national representatives, abstained from voting.

The consequences of this chain of events remain to be seen. In a letter dated June 26th, the current president of EFLM confirmed his plans to resign at the coming general meeting in March 2016 and we expect that the presently elected coming president, Mr. Sverre

Sandberg, will succeed him. However, it is likely that the coming president may need to be reelected at the general meeting in March 2016 and the election and candidature for the next coming president is in jeopardy. We understand but regret the withdrawal of the candidature of Mr. Elvar Theodorsson.

DENMARK

EFLM National Representative

Anders H. Johnsen

FINLAND

EFLM National Representative

Kari Pulkki

ICELAND

National Society President

Isleifur Olafsson

NORWAY

EFLM National Representative

Ann-Helen Kristoffersen

SWEDEN

EFLM National Representative

Mats Ohlson



Ved Seimens bredd. Foto: Helle B. Hager.

Den vandrande vetenskapsmannen: The lab stripped bare

Per Simonsson

Siemens Healthcare AB

per.simonsson@siemens.com



Om man flanerar nerför Calle León y Castillo i Las Palmas de Gran Canaria en sen eftermiddag, i den blå timmen, när solen precis gått ner bakom vulkantopparna i väst, kommer man att drabbas av en uppseendeväckande syn.

Eller snarare, en välbekant syn.

Ur ett uppseendeväckande perspektiv.

Där, vid den stora gatan som leder från tapasbarerna till hamnen, uppenbarar sig plötsligt ett laboratorium. Bakom stora skyltfönster, på östra sidan av gatan, i raden av andra skyltfönster. Stora rutor. Full insyn. Det välbekanta, så plötsligt i en ny uppenbarelse.



Norra sidan av Port de Sóller. Foto: Henrik Alfthan.

Marcel Duchamp skulle ha sagt: "The bride striped bare".

Bakom stora skyltfönster har ett laboratorium byggts upp. Trångt är det. Instrument av olika slag, några bord för provrör i sina ställ, ett antal dataskärmar. Vitt och metall, provrörens olikfärgade korkar. På en yta som normalt hårbärgerar en järnhandel eller ett modehus.

Där arbetar tre kvinnor i vitt. De rör sig målmedvetet mellan provmottagning, instrument och terminal. Professionellt. Opåverkade - nej, snarare ostörda - av rusningstrafiken på huvudstråket genom Las Palmas, köerna av bilar och bussar. Fotgängarna som snirklar sig mellan varandra. De hanterar alla de arbetsuppgifter som är så välbekanta. De kommunicerar med IT-systemet. Skärmarna visar någon sorts ruttmönster där det antagligen finns en massa siffror. En terminal har gått i viloläge. Skärmsläckaren visar naturmotiv. Laboranterna, så rena och vita och professionella, bryr sig också om annat. Naturen. Skönheten.

Bakom skyltfönstret ligger ett vetenskapens tempel. Tekniskt och exakt. Klart upplyst, varmt ljus, inget blästick. Bakom skyltfönstret löser kvinnorna de svåra frågorna, de livsavgörande: Vem lider av hjärtsjukdom, vem bara av hjärtesorg? Vem har artrit, vem bara ont i sina slitna leder?

De stora frågorna – liv och död – lösta på en timme, i koncentrerat arbete. Harmoni, så nära gatans buller. Människa och maskin i samklang. Knappptryckningar, tangentnedslag, musklick. Vita prästinnor, vid en huvudgata i en storstad. På en yta som skulle ha kunnat rymma en butik med färgsprakande plagg från Desigual.

Att verka men inte synas, det är ett äreverdigt motto. Ett som ligger klinisk kemi nära. Få är de patienter som har besökt ett lab. Få de politiker som beslutar våra öden. Knappt några av de läkare som vi tjänar. Och nästan inga av de skattebetalare som försörjer oss.

Här, på Calle León y Castello, bjuds vi in. Här öppnas det upp. Visas. Delaktigheten i stadens puls. Här, i Las Palmas, skäms man inte. Här finns ingen plats för försynt nordisk laboratoriekultur. Detta är inte en lek. Det råder kris här. Iberisk exhibitionism, så klart. Ut på gatan. Inga kompromisser. Stilettklackar och rakbladsvassa pressveck. Blyga pojkar får aldrig kyssa flickor. Och försynta flickor sätts i kloster.

Våra nordiska städer har också sina huvudstråk. Karl Johan, för att ta ett exempel, med Ibsens sensenser nedhugna i trottoarens urbergssten. Men inget laboratorium. Skulle inte Rikshospitalet kunna flytta hit några sektioner? Eller till raden av glassiga etablissemang längs Akers Brygge. När oljestinn petroark skulle säkert förstummat stanna upp, inse att här menar de allvar, säga "Keep on drillin'!" Stockholms Drottninggata då? KUL på stan? Lab som en del av det stora livet, samhällsmaskineriet, det sociala rummet. Delaktiga i pulsen. Skapande pulsen. Och glöm inte Strøget! Ett glänsande lab inför vilket de amerikanska turisterna kunde imponeras av dansk biotech, alltmedan de jäktade medborgarna inser att klinisk kemi verkligen är något att satsa skattepengar på. Där är det verkstad, effektivt, högteknologiskt, för frågor om liv och död.

Pulserande lab, i hederlig konkurrens om nån sekunds uppmärksamhet, bland klädesmånglare, författare, hemlösa, lobbister, missnöjespolitiker, innovatörer, tiggare, gastronomiska krönikörer och baristas med hipsterskägg. Del av debatten, av staden. Del av dess puls, stundom meningslös, stundom ögonblick av kollektiv kreativitet. Omöjliga att förutse. Möten, konflikter, blickar, plötsliga blickar av samförstånd. Att höra till, att skapa, medskapa.

Laboratoriet – blotta namnet förpliktigar med sin klang av arbete och kunskap – närvarande i staden, kommersen, kulturen, konkurrensen. Mitt bland krogarnas laborerande, konstnärernas färgblandande, arkitekternas stilmix. Mitt i. När den blå timmen lägger sig över staden och alla vattenhålen på gatorna runt omkring öppnar sina portar för oss som just här skapar nuet.

De tre kvinnorna på Calle León y Castello laborerar vidare, oberörda av den vandrande vetenskapsmannens febriga fantasier, orden som yr likt papperskräpet som bilarnas fartvind virvlar upp från trottoarens mosaik av nertrampade tuggummin och fimpar.



Husfasad i Port de Sóller. Foto: Henrik Alfthan.

Til manuskriptforfattere

Litteraturhenvisninger nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptteksten og skrives i Vancouver-stil. Dersom artikkelen har mer en syv forfattere listes de seks første etterfulgt av "et al". Forfatterens etternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skilles ved komma og punktum settes etter siste forfatters initialer evt. etter "et al". Punktum brukes også etter tittel på artikkelen. Journalnavn forkortes som angitt i Pubmed, liste over forkortelser finnes i LinkOut Journals. Etter journalforkortelsen følger et mellomrom, årstall for publikasjonen, et semikolon, volum nummer, et kolon og sidetall. Overflødige sidetall fjernes, som vist i eksempelet 1989;49:483-8. Personlige meddelelser (inkludert fullt navn og årstall) og produkt informasjon skal ikke stå i referanselisten men refereres i manuskriptteksten.

Eksempler

Journal artikkel med inntil syv forfattere:

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

Journal artikkel med mer enn syv forfattere:

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

Abstrakt:

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

Bok kapitler:

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

PhD teser:

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

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

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

Supplement:

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

Internett kilde:

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

Se også NFKK's og KBN's hjemmeside: www.nfkk.org

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

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

Det nåværende styre består av: Henrik Jørgensen (København), Line Rode (København), Petra Anttila (Seinäjoki), Tommi Vaskivuo (Uleåborg), Ísleifur Ólafsson (Reykjavík), Leifur Franzson (Reykjavík), Tor-Arne Hagve (Oslo), Yngve Thomas Blikrud (Oslo), Per Bjellerup (Västerås) Ola Hammarsten (Gothenburg), Lutz Schwettmann (Aalesund).

Ordförande: Yngve Thomas Blikrud (Oslo).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Ingunn Þorsteinsdóttir · Tryk: Clausen Grafisk

Danmark

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

Norge

Overlege Helle Borgström Hager
Sentrallaboratoriet
Sykehuset i Vestfold, Postboks 2168
3003 Tønsberg
Telefon: +47 33 34 30 53
helle.hager@siv.no

Island

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

Sverige

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

Finland

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

NFKK

Overlege Yngve Thomas Bliksrud
Avdeling for medisinsk biokjemi
Oslo universitetssykehus HF
Rikshospitalet
Postboks 4950 Nydalen 0424 Oslo
Telefon: +47 23 07 41 13
yngve.thomas.bliksrud@ous-hf.no



Från vänster kring bordet Helle, Linda, Henrik, Anders, Ingunn och Yngve.

SIEMENS



Good News: You're automating your lab. Best News: We've done it 1344 times.

At Siemens, we have the most experience turning complexity into efficiency, helping you drive better outcomes.

siemens.com/automation-leader

The challenges of automating a laboratory, whether for the first time or the third, can be formidable. So having a partner with extensive experience is key to achieving your goals. Perhaps that's why more laboratories around the world rely on Siemens for total laboratory automation than any other company.

How does Siemens do something so complex so well? We bring expertise to every phase of your project. For example, our Lean Healthcare-accredited workflow consultants apply best practices and leverage Siemens' proprietary database of sample-processing rules to streamline operations. Our teams are equipped with established analytical tools to set achievable benchmarks for throughput, TAT, staffing, and resource utilization.

We perform periodic, data-driven evaluations that help you continually improve productivity throughout our years of partnership.

And by being the only single-source provider able to connect all four key laboratory disciplines—chemistry, immunoassay, hematology, and hemostasis—to the automation track, we can help reduce interoperability issues, ensuring a more integrated and efficient overall solution.

Laboratory automation can be complex, but having completed more than 1344 track-based automation projects, we can put your mind at ease and help you achieve your goals. And that is very good news indeed.

Get more good news at siemens.com/automation-leader.