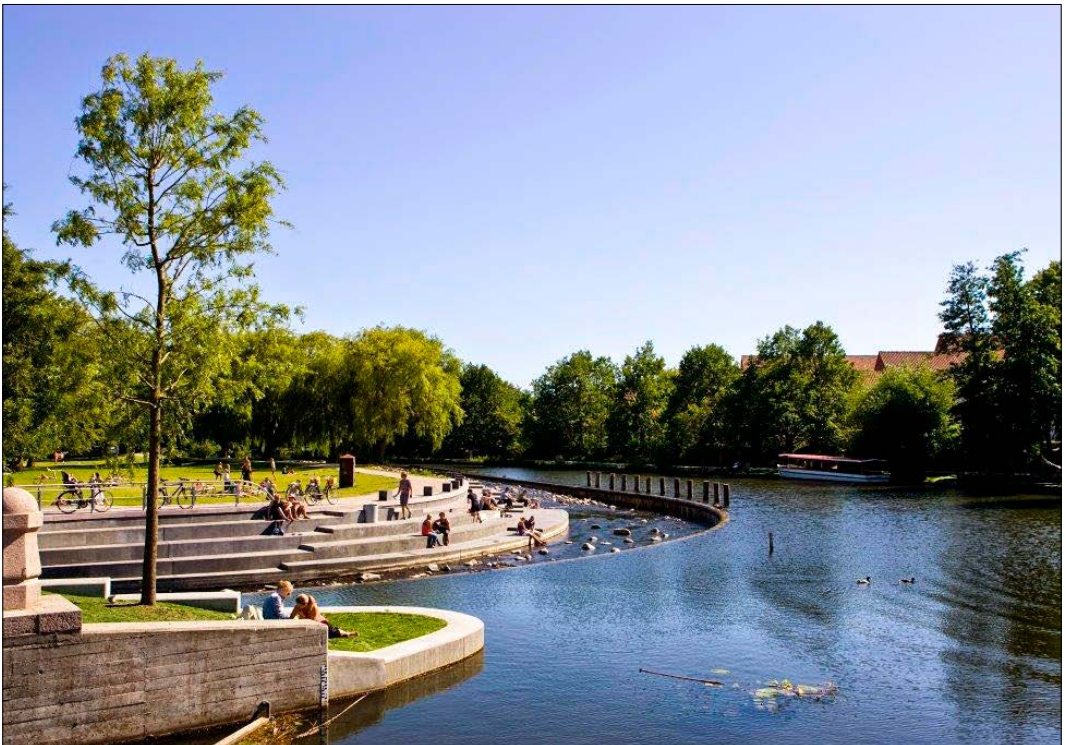


Klinisk Biokemi i Norden

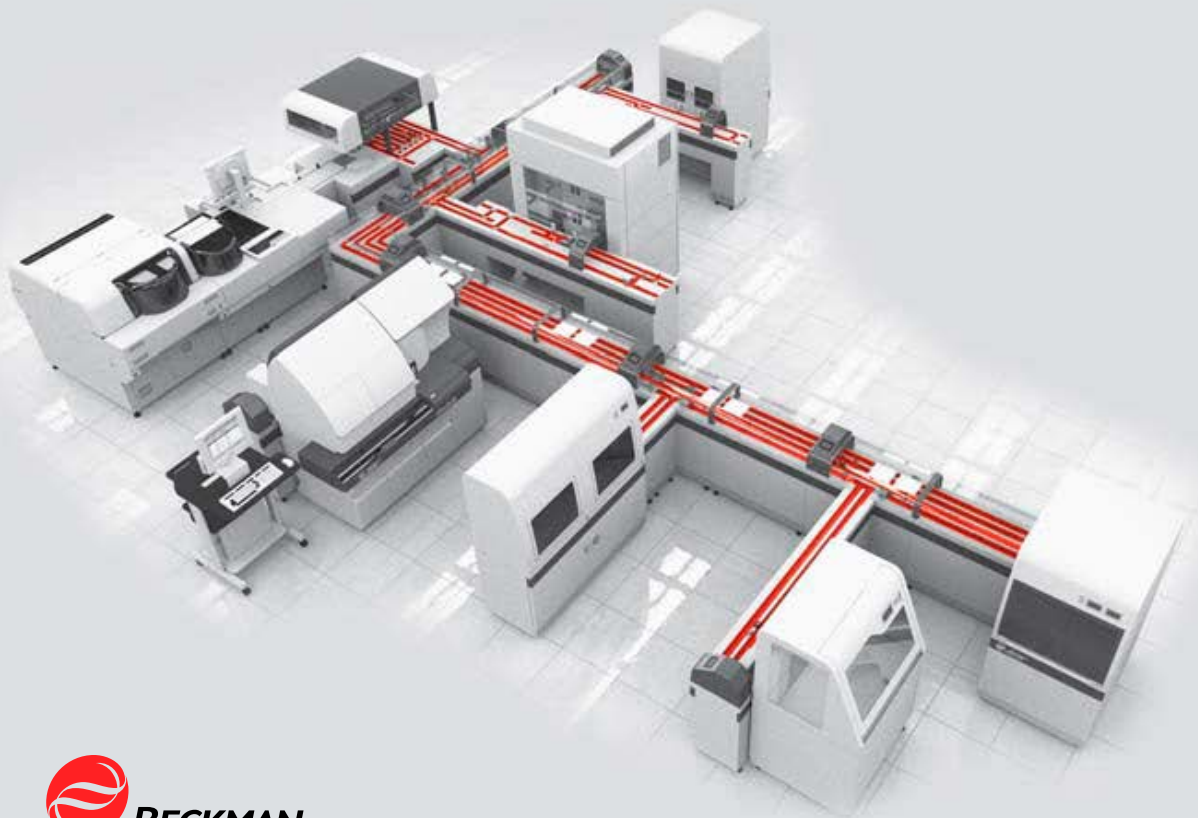


POWER EXPRESS

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

Ledare	4
<i>Linda Hilsted</i>	
Ordförandespalt	7
<i>Yngve Thomas Blikrud</i>	
Nordisk Kongres i Klinisk Biokemi i Odense, 14. til 17. juni 2016	8
<i>Ivan Brandslund, M. Vakur Bor, Mads Nybo, Lars Melholt Rasmussen</i>	
Nordiska kursen i klinisk kemi: Next Gen - Vad är det de vill ha?	11
<i>Per Simonsson</i>	
Hellsing-priset 2015	13
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Ja til elektronisk publisering og Open Access, men vøkt deg for røvertidsskrifter.	14
<i>Martin Hagve, Tor-Arne Hagve</i>	
Den siste stora preanalytiska utmaningen: kontroll av pH i cerebrospinalvætske.	18
<i>Eldina Kosovac, David Willman och Stefan Marklund</i>	
Verifisering av referanseintervaller.	22
<i>Lutz Schwettmann</i>	
USÖ: Nordens nyaste läkarutbildning och universitetssjukhus	26
<i>Lars Breimer</i>	
Positiv energibalans kan påvirke vanlige laboratorieprover.	32
<i>Fredrik Rosqvist</i>	
Cystatin C och relationen till kardiovaskulær sykdom.	36
<i>Johannes Arpegård</i>	
Doktorgradsavhandling: Evaluation of clinical leukocyte counts by flow cytometry.	44
<i>Erik Koldberg Amundsen</i>	
Disputas: "Evaluation of clinical leukocyte counts by flow cytometry" av Erik Koldberg Amundsen, Oslo.	47
<i>Per Simonsson</i>	
Litteraturhänvisningar	50
Info om NFKK och redaktion.	51
<i>Omslagsbild: Laksetrappen ved Havhesten, Odense Å i centrum af Odense.</i>	

Står dogmer for fald?

Linda Hilsted



”Øvelse gør mester” og ”kvalitet frem for nærhed” – er to dogmer, som Sundhedsstyrelsen har anvendt som grundprincipper i *Specialeplan 2016*. I 2008 gav den danske Sundhedslov Sundhedsstyrelsen hjemmel til at fastsætte kriterier for og bestemme hvilke afdelinger, der

måtte udføre hvilke opgaver i Danmark. Baggrunden var bl.a., at man fx på ovariecancerområdet i Danmark havde en meget høj mortalitet. De kirurgiske indgreb blev udført på over 25 afdelinger i landet, nogle steder med kun få operationer pr. år. Så opgaven blev i Specialeplanen for de enkelte specialer, at definere hvilke opgaver, man så som hovedfunktion (= udføres på alle afdelinger), regionsfunktion (= 1-3 steder pr. region) og højt specialiseret funktion (= 1-3 steder i landet). Mens det forekom umiddelbart forståeligt i eksempler som behandling af ovariecancer, fandt nogle klinisk biokemikere det overflødigt,

meningsløst og begrænsende at skulle inddele vores speciale på denne måde. Som daværende formand for specialeselskabet i Klinisk Biokemi i Danmark var jeg med til at fastholde, at vores speciale er så komplekst med så mange specialfunktioner, at vi ikke adskiller os fra andre specialer, med andre ord specialeplanen var lige så relevant for os. Specialeselskabet definerede en række specialfunktioner (bl.a. udredning af hæmofili og thrombofili, paraproteinæmi, porfyri samt en række molekylærgenetiske undersøgelser, sjældne medikamentanalyser m.v.). Afdelingerne bød derefter ind på funktionerne og skulle dokumentere over for Sundhedsstyrelsen, at de opfyldte kriterierne for at varetage funktionen (antal speciallæger, antal udførte specialanalyser, publikationer m.v.). Der fulgte så en lang efterfølgende høring og dialog, hvor regionerne også var ind over, for der jo også betydelig regionspolitik i dette emne, ikke kun faglighed! Afdelingerne blev godkendt til at udføre funktionerne, nogle steder dog som samarbejdsfunktion med en

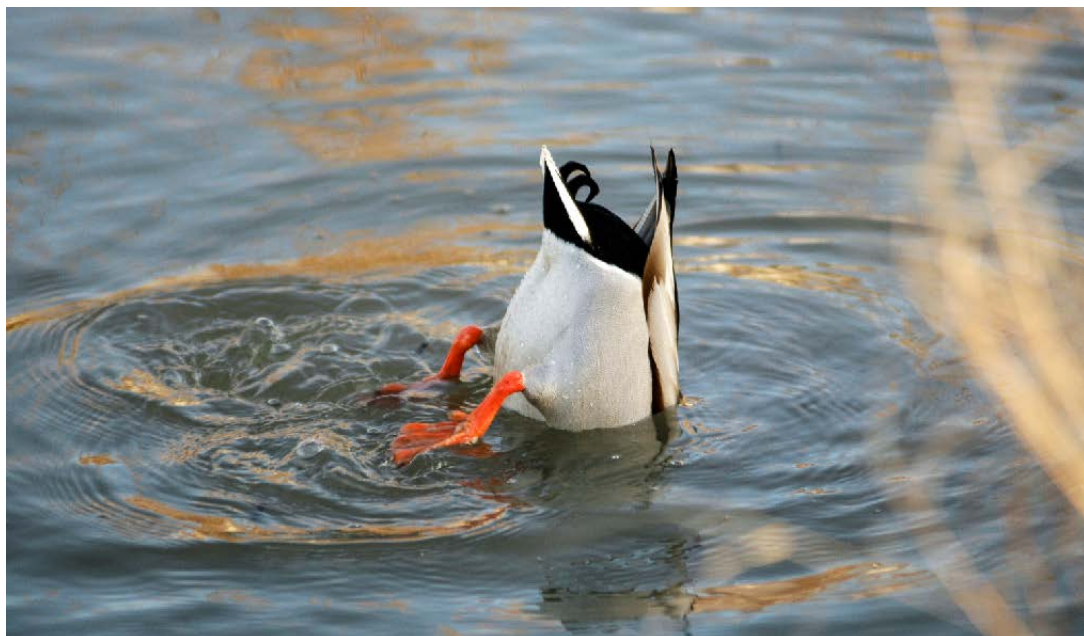


Foto: Henrik Alfthan.

Stability:

cutting costs,
increasing efficiency,
saving time.



Let Randox help make expensive lot changes a thing of the past by simplifying your QC. With an extended shelf life of up to four years from the date of manufacture, our comprehensive control offering is guaranteed to increase efficiency and reduce costs in any laboratory without compromising on quality.

56% of laboratories surveyed¹ indicated stability as a major factor when choosing QC material. Considering lab staff can often spend up to one month validating each new lot of control, wasting both valuable time and resources, this is not surprising. By employing Randox QC in your lab, this activity can be significantly reduced. The extended shelf life of our controls coupled with unrivalled stability and consistency will minimise waste and reduce costs while ensuring accurate and reliable patient testing.

¹Data taken from the Randox Clinical Laboratory QC Survey 2015

RANDOX

QUALITY CONTROL +44 (0) 28 9442 2413 | marketing@randox.com | randoxqc.com

specialiseret afdeling, og det klinisk biokemiske liv gik videre. Nogle få steder med en anarkistisk holdning, idet man valgte at fortsætte med at udføre en funktion, selv om man ikke havde fået godkendelse til det! Sundhedsstyrelsen var på det tidspunkt ikke rigtig nået til at forholde sig til, hvordan en meningsfyldt monitorering skulle finde sted.

I 2015 var det tid for en ny runde. Set i det store nationale perspektiv har Specialeplanen været en succes bl.a. dokumenteret med forbedrede behandlingsresultater, og en række lande er interesserede i at gøre Danmark kunsten efter. Igen blev der nedsat arbejdsgrupper i de enkelte specialer med repræsentanter udpeget af regionerne og af specialeselskabet. Sundhedsstyrelsen sad for bordenden. Tiden var kommet til at lave status over, hvordan det var gået, havde vi ramt rigtigt sidste gang, hvad var dukket op af nye potentielle specialfunktioner, og var tidligere specialfunktioner nu blevet så "nemme" at udføre og fortolke, at begrænsningen kunne ophæves. Selve arbejdsgruppens arbejde forløb ret gnidningsfrit, vi kom ikke igennem over for Sundhedsstyrelsen med alle vore ønsker, men det gik bedre end forventet. Nogle nye funktioner kom til, og fx molekulærgenetiske analyser ændredes fra højt specialiseret funktion til regionsfunktion. Hvad der derimod var kompliceret var at en række laboratoriespecialer bød ind på funktioner, som Klinisk Biokemi har varetaget i årevis. Hvis de andre specialer havde fået alle deres ønsker imødekommet, havde Klinisk Biokemi stort set kun haft almen biokemi og hæmatologi tilbage...

Afklaringen var tydeligvis kompliceret for Sundhedsstyrelsen – for hvad er begrundelsen for, at analyser, der hedder fx noget med "...genetik", ikke kun skal udføres i Klinisk Genetik? I vores speciale var vi meget eksplicitte med at melde ud, at man ikke kan mene at en teknologi skal begrænses til et speciale. Det vil være begrænsende for den sundhedsfaglige udvikling, og i strid med al sund fornuft. Kompetencer inden for storproduktion, kvalitetssikring i bredeste forstand, bioinformatik, forsyningssikkerhed m.v. skal derimod være udslagsgivende – i tråd med at øvelse gør mester. Men det var tydeligt, at specialeafgrænsningen er vanskelig at gennemskue, også for os selv. Meget er betinget af tradition, hvem har været hurtig til at se og gribe mulighederne (det har Klinisk Biokemi ofte), og hvem har været lidt langsommere, det har tit været udslagsgivende, mere end en klart defineret og fagligt logisk skillelinje.

Ansøgningsprocessen fortsætter året ud, så kommer der en høringsrunde, og i løbet af 2016 kommer Specialeplan 2016 på plads. Dogmerne står ikke for fald – men der er stillet spørgsmålstejn ved afgrænsningen mellem vore specialer, et spørgsmålstejn der også vil udfordre vores speciale i de kommende år. I andre lande er ikke sket væsentlige sammenlægninger af laboratoriespecialerne – men et øget samarbejde på tværs af specialerne frem for territorial adfærd synes væsentlig.

Link til Sundhedsstyrelsens specialeplanlægning 2015-2016 kan findes på Dansk Selskab for Klinisk Biokemis hjemmeside: www.dskb.dk.

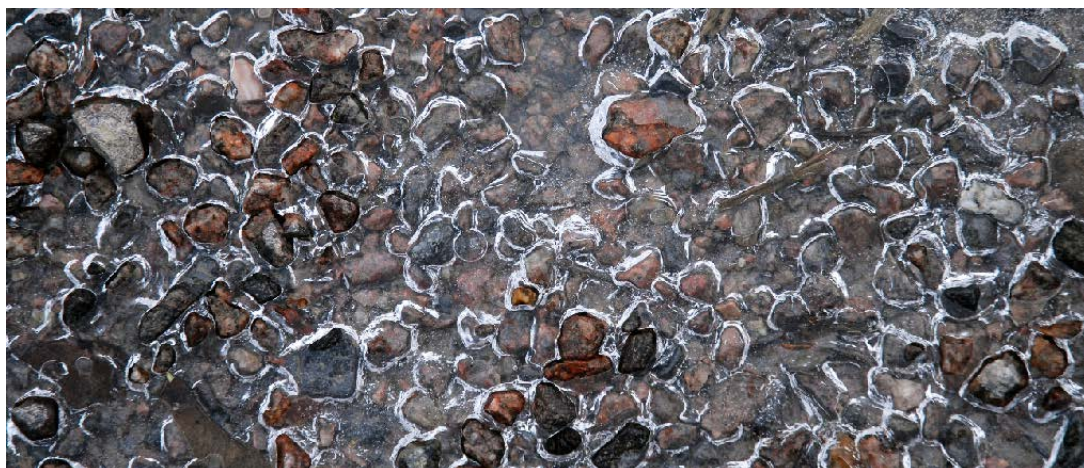


Foto: Henrik Alfthan.

Ordförandespalt

Yngve Thomas Bliksrud



Nordisk forening for klinisk kjemi hadde styremøte i Helsingfors 30. oktober. Helsingfors er en staselig og vakker by. Selv forbinder jeg den først og fremst med klassisk musikk både fordi jeg alltid har vært meget begeistret for Jean Sibelius, men særlig etter en gang

å ha tilbrakt en strålende helg i det berømte Sibelius-akademiet som deltager i en stor internasjonal kor-festival. Det ville være en overdrivelse å kalle våre drøftinger under NFKK's styremøte for sang, men jeg synes diskusjonene var velklingende, det oppsto aldri noen skjærende disharmoni, møtet hadde driv og fremdrift, og det var fin balanse mellom alle stemmer. Jeg har med andre ord all grunn til fortsatt å forbinde Helsingfors med musikalitet.

Det var en glede for styret å kunne fastslå at "The first Nordic Course in specialist training" med tittel "The Professional role of a Clinical Biochemist/laboratory Doctor" var en stor suksess. Tilbakemeldingene fra deltagere og forelesere har vært gode både med hensyn til program og gjennomføring. Nete Hornung fra Randers Regionalhospital, som var ansvarlig for det hele, får med dette stor og ektefølt takk av NFKK-styret for det betydelige arbeidet hun har lagt ned. Nete var invitert til styremøte i Helsingfors for å drøfte videre planer med bakgrunn i erfaringen fra kurset i Charlottenlund, men datoen passet dessverre ikke. Styret nøyde seg derfor i denne omgang med å slå fast at NFKK vil etablere kurset som en fast rutine for leger i spesialisering, og at en passende frekvens kan være hvert fjerde år. Videre drøfting og mer detaljert planlegging vil finne sted ved neste styremøte som Nete vil få invitasjon til.

Status for det neste Nordic Congress in Clinical Chemistry ble gjennomgått. Også dette møtet finner sted i Danmark, nærmere bestemt 14. – 17. juni i Odense. Styret kunne slå fast at det hele virker meget lovende, at arbeidet går fremover slik det skal, og at programmet som vanlig både blir sentralt, variert og meget interessant. Vi oppfordrer alle til å studere timeplanen på nettsiden www.nfkk2016.dk, søke

tillatelse til og midler om å delta og for øvrig glede seg til kongressen.

Om ikke lenge vil etter all sannsynlighet Sverre Sandberg ved Haukeland Universitetssykehus i Bergen ta over som president i The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). Det kan vi alle være stolte og glade over, for i en så forskningstung disiplin som vår er internasjonalt samarbeid ekstra viktig. NFKK har blitt spurt av EFLM om å arrangere et eget faglig symposium under IFCC WorldLab 2017 som finner sted fra 22. til 25. oktober i Durban i Sør-Afrika. Det vil si å bestemme et tema og engasjere 3 -4 forelesere til å belyse dette. Det var enighet i styret om at et slikt symposium er en fin anledning til å markere det nordiske fellesskapet, vise frem nordisk forskning og til å prege en viktig kongress. Det ble følgelig besluttet at NFKK påtar seg denne oppgaven. Styret har allerede diskutert mulige temaer for et slikt symposium, men dersom noen av våre lesere har gode forslag til hva som kan egne seg, oppfordres dere med dette til å henvende seg til NFKK-styret med forslaget.



Nete Hornung. Foto: Helle B. Hager.



Foto i denne artikel: Kommercielle med ejer Inspiring Denmark, stiller frit til rådighed.

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

*Ivan Brandslund, M. Vakur Bor, Mads Nybo, Lars Melholt Rasmussen
Laboratoriecentret, Sygehus Lillebælt, Klinisk Biokemisk Afsnit, Sydvestjysk Sygehus,
Afd. for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital, Region Syddanmark*

Vi er i Region Syddanmark blevet beåret med ansvaret for at arrangere den Nordiske Kongres i Klinisk Biokemi i 2016. Kongressen vil blive afholdt på Radisson Blu HC Andersen Hotel, Odense i perioden fra 14. til 17. juni 2016, og arbejdet med at få lavet et spændende møde er godt i gang.

Videnskabeligt program

Overordnet forsøger vi i kongreskomitéen at sammensætte et videnskabeligt program med en række aktuelle aspekter om klinisk biokemi. Indholdet vil balancere mellem fokus på fagets grundlæggende værdier og forsøg på at kigge ind i fremtiden. Med andre ord vil vi dække både basalforsknings gennembrud, laborieteknologiske fremskridt, forbedringer i analysekvalitet og nye kliniske koncepter.

Det videnskabelige program er opdelt i tre typer af

sessioner med indhold om dels udfordringer i laboratorierne hverdag, dels landvindinger fra den translationelle forskning og dels anvendelse af klinisk biokemi i relation til en række specifikke sygdomme.

Indlæggene om laboratorierne driftsmæssige udfordringer vil blandt andet omfatte sessioner om præanalytiske forhold, samt et plenarforedrag af professor Diamandis fra Toronto om udfordringer med overdiagnosticering. Diamandis er en af klinisk biokemis førende forskere og debattører med talrige indlæg i Clinical Chemistry. Der vil også være foredrag og sessioner om både POCT analyser og rationel diagnostik. Indlæggene vil vedrøre faglige medicinske såvel som økonomiske aspekter. En session vil desuden fokusere på anvendelse af allerede kendte analyser på nye problemstillinger.

I kongressens del om translationelle landvindinger

og nye teknologiske muligheder vil emner vedrørende "big data" inden for sundhedssystemet være at finde, ligesom laboratoriemæssige undersøgelser af eksosomer. Eksempelvis kommer professor Kalluri fra Texas og fortæller om eksosomer i relation til cancer diagnostik. Dr. Kalluris gruppe viste nyligt i et stort arbejde i Nature, at måling af specifikke proteiner i eksosomer kan være værdifuld ved diagnostik af pancreas cancer. Da Odense er hjemsted for et stort antal både basale og kliniske forskere, som anvender proteomanalyser, vil "clinical proteomics" også være på programmet med indlæg fra både Odense og andre steder i Norden.

Klinisk biokemiske aspekter i relation til en række sygdomme udgør kongressens sidste søjle. Her vil både nordiske og internationale forskere komme med indlæg om emner relateret til indvirkning af forskellige sygdomme (diabetes og neoplastiske tilstande) på knogleomsætning. Desuden bliver der en session om cancer og en anden om demenssygdomme og biokemi, hvor blandt andet professor Teunissen fra Belgien og andre gennemgår nye muligheder for biokemisk Alzheimer diagnostik. I en session om type 2 diabetes vil blandt andet professor Groop fra Malmø og professor Häring fra Tübingen komme med indlæg så vi kan blive klogere ikke bare på diabetes, men også på de laboratoriemæssige udfordringer der opstår når

man fokuserer på at fremme individualiseret behandling af en folkesygdom.

Foredragene i relation til konkurrencerne om hhv. Eldjarn- og Astrup-priserne vil selvfølgelig være at finde i to centrale sessioner. Oplysninger om deltagelse i Astrup konkurrencen kan findes på nfkk's hjemmeside: <http://www.nfkk.org/stipendier/poul-astrup>.

Vanen tro vil der være mulighed for at præsentere posters, hvor der er flotte præmier til de bedste af slagsen. Regler for abstracts og posters kan findes på kongressens hjemmeside fra ultimo december. Abstracts kan indsendes via kongressens hjemmeside fra d.1/1-16 til d.1/4-16.

Udstillere

Der forventes cirka 30 firmaer som udstillere. Der vil være mulighed for at forskellige firmaer blandt sponsorerne arrangerer cirka 30 minutters foredrag midt i frokostpauserne, og ligeledes vil der i kaffepauserne være mulighed for, at øvrige udstillere har et fokussemne på deres stand i 4-5 parallelle sessioner. Dette koncept blev prøvekørt på den nylige danske kongres i Vejle i 2015 med stor succes.

Socialt program

Der vil være et brag af en velkomstreception i Hotel HC Andersens nabobygning, som er Odenses splinternye



museum, Møntergården. Museet har en meget levende og interaktiv udstilling om Fyns og Odense bys historie. Næste aften er der arrangeret "Sejle op ad åen"-tur på Odense Å for de 250 hurtigst tilmeldte. "Sejle op ad Åen" er en dansk sang fra slutningen af 1800-tallet. Den beskriver en sejltur på Odense Å og har i mange år været anvendt som fællessang, når man i Danmark skal feste, hygge, spise og drikke i fællesskab. Der vil blive lejlighed til at lære den – den er ikke svær!! Under turen kan man være heldig at se laksen springe i fisketrappen, Havhesten og så sejler man ellers gennem baghaverne til Odenses mest luksuriøse huse ud til Zoologisk Have og tilbage igen. Alternativt er denne aften også mulighed for, at firmaer kan afholde egne firmaarrangementer med inviterede gæster. Kongresmiddagen d. 16. juni vil finde sted i fem minutters gåafstand fra kongresstedet, i Danmarks Jernbanemuseum, hvor vi har fået museet til at køre alle de fine, gamle lokomotiver og vogne ud af remisen, og ud på rangerterrænet uden for, så vi kan sidde i den histo-

riske remise for lokomotiver. Der vil være god underholdning og dans, samt udsøgte fynske snaps-, øl- og madspecialiteter til den lave pris af cirka 500 DKK.

Hjemmeside

På kongressens hjemmeside www.NFKK2016.dk kan man holde sig løbende orienteret om både det videnskabelige og sociale program, tilmeldingsfrister, adresser etc.

Odenses bysbarn, H.C. Andersen er kendt for vendingen "At rejse er at leve" – så REJS TIL ODENSE til kongres i Odense i juni 2016 – det skal nok blive en spændende, udbytterig oplevelse og en festlig omgang.

Det er let at komme til Odense:

1. Tag et fly til Copenhagen Airport i Kastrup.
2. Gå en etage ned og tag toget til Odense; afgang hvert 20. minut, rejsetid under to timer
3. Stå af i Odense, gå fem minutter til kongreshotellet



Nordiska kursen i klinisk kemi: Next Gen - Vad är det de vill ha?

Per Simonsson

Siemens Healthcare AB

per.simonsson@siemens.com



Jag kom med sena flyget, direkt till kurslokalens bar, med havsblekt hår och solbränd kind, bärande på en ask mogna fikon från Spaniens lundar. Den sträckte jag frestande fram inför några unga kollegor, smakprov av den blålila skörden. Jag lovordade de söta frukterna, bara för att mötas av frågande, något förvirrade blickar. Mattias Aldrimer, en av kursarrangörerna, lutade sig diskret mot mitt öra och viskade: "Engelska är kursspråket."

"Please, have a fig", sade jag och räckte fram asken på nytt.

Och jag frågade mig: Vad är det som skiljer oss gamla från de unga, skiljer 1980-talet från 2010-talet? Vad är det som skiljer post-punk från Next Gen?

Välkommen till nordisk kurs i klinisk kemi, med 52 deltagare, in *Euroenglish*. I Köpenhamn, september 2015, refererad av nöjda deltagare i Klinisk Biokemi i Norden (1). Med engelska som *lingua franca*, som en gång latin för den tidens bildningstörstande.

Det visade sig var en blandad skara deltagare. Allt ifrån nyblivna läkare, direkt från sjukvården, till etablerade forskare. Ett gäng som under tre dagar ägnade sig åt "gold mining" i vår specialitets rika fyndigheter. När jag kom nerdimpande hade de redan klarat av två fullmatade dagar. Nu skulle det rundas av med kommunikation och ledarskap. Och en avslutande diskussion.

Jag hade glädjen att leda slutdiskussionen med ett gäng kollegor. Temat var vad de ville ägna sig åt om fem år. Deras professionella roll. Vi gick laget runt. Det rådde ingen brist på idéer. Samtidigt försökte jag destillera ut en essens av planerna och drömmarna. Vad som upprepades. Och vad ingen nämnde.

För vad ingen nämner är också intressant. Det självklara, eller det helt oväsentliga. Några ord användes över huvud taget inte i samtalet: Informationsteknologi, ackreditering, ledarskap, makt, ekonomi, centralisering, logistik, lean, organisation, automation.

Därom var det tyst. Rätt skönt, kanske. Min generation har haft nog av det, mer än nog. Eller så är de så fullständigt självklara komponenter att de inte ens behöver nämnas. Likt elförsörjning, och annan infrastruktur i samhället i övrigt. Eller är det spelkort som de unga läkarna inte tror sig behöva röra, eller spela med. Eller som de hoppas att någon annan skall spela. Någon med annan utbildning, annan yrkesidentitet. Eller är de bara lyckligt okunniga om vad som väntar runt hörnet i karriärlabyrinten.

Det frågade jag dem inte. Det handlade ju trots allt inte om vad de kunde drabbas av. Utan vad de såg fram emot att utträta.

Tre hörnstenar i framtiden

När jag summerade mina anteckningar, och det var dags för slutdiskussionen, framstod tre starka hörnpelare:

- Forskning och utveckling
- Klinisk diagnostik
- Liv, familj, kärlek, glädje

Visste skilde det sig i enskilda fall. Någon var forskningsinriktad, andra inställda på ett jobb tätt på vardagens sjukvård. Några, kanske de mer ärliga, underströk att livet i övrigt – det som försiggår hela tiden utanför laboratoriets väggar – är mycket viktigt att planera för. Det går inte att vara förälder och samtidigt laborera hela natten. Det går bara inte. Och försöker man så blir något lidande. Ytterst blir klinisk kemi lidande.

Det mest återkommande i diskussionen var hur kombinationen skulle lösas bäst. Vad skall priorite-

ras upp och ner? Vad skall då stryka på foten? Inget skall bort, allt skall med, verkade det, i individuellt anpassade proportioner.

Så, då vet alla vi post punkts i stort deras mål.

Vad kan klinisk kemi erbjuda?

Vårt erbjudande. Vilket är då det? Och hur kan det kopplas till de ungas ambitioner? Det är ingen ny fråga. Men ofta har vi gamla sagt vad de unga *borde* göra, i värsta fall för att understryka att det vi gjorde, eller ibland tvingades göra, skall upprepas av nästa generation. Frågan är snarare vad vi kan erbjuda, inte kräva.

Vad kan vi ge dessa unga stjärnor – the Next Gen – för utmaningar, för uppgifter, för belöningar? Inom dessa tre områden: Forskning, diagnostik, liv.

Internationella utmaningar

Här kan det vara bra att falla tillbaka på litteraturen. Ett mycket spännande arbete publicerades nyligen från IFCC (2) och 2013 kom ett liknande arbete från European Union of Medical Specialists, UEMS (3). Båda betonar läkarens roll för att optimera laboratoriemedicinens arbete med patienten. Fokus måste ligga på ett engagemang i diagnostikens hela "Brain-to-brain loop" (4), inte bara den del som försiggår internt på laboratoriet, där vi har en hyfsad kontroll på läget. Det handlar om att förskjuta perspektivet från intern process till externt resultat. Nyckelbegreppen är "impact" och "outcome". The IFCC Task Force on the Impact of Laboratory Medicine on Clinical Management and Outcomes ligger bakom det mer genomtänkta dokumentet, med den hårdaste självkritiken. Bl a får den anekdotiska sanningen att 70 % av alla medicinska beslut påverkas av labresultat en rejäl känga.

Visst har vi mycket att vara stolta över - evidensbaserade diagnostiska strategier sprungna ur labmedicinen - och Hallworth *et al* ger många exempel. Men andra fält är mindre kartlagda. Andra frågor som hälsoekonomi och biverkningar av labmedicinska tester är obesvarade. Kanske kan PSA rädda liv, rätt använt. Men till vilken kostnad räddas ett liv? Och hur mycket skada orsakar testet? Vad har PSA för "cognitive, emotional, social, and behavioral effects"?

IFCC:s grupp belyser det avgörande behovet av ny forskning. Och en annan sorts forskning. Det räcker inte med de klassiska ROC-kurvorna. Det behövs effektstudier. "True outcome studies are difficult to

do.", skriver författarna så korrekt. Och ger en utmaning av högsta kaliber till forskningsintresserade unga läkare.

Vill man inte ge sig på de allra största problemkomplexen kan man forska kring hur rätt och fel prover används, och tolkas. Det är inte så sexigt, men något så uppenbart som att provsvar inte följs upp adekvat – eller ens observeras av beställaren - har visat sig var en av de största riskerna för patientsäkerheten. Därefter tar implementeringsforskning vid. Hur införs nya tester, hur sprids de, hur brukas de, och hur utvärderas de i kliniskt bruk, i olika kontext och miljö?

För den mer laborativa forskningen stakas också några farleder ut för framtida seglatser. Det räcker inte med de traditionella metoderna att evaluera en nyfunnen markör eller molekyler. Det måste till en utvidgad hierarki av metoder, snarlik den som finns för läkemedelsforskningen. Med studier som går långt ut i den praktiska sjukvården. Ett exempel som lyfts fram är t ex CDC:s "Laboratory Medicine Best Practice Initiative".

Här kan klinisk kemi göra mycket. Och kommer att behöva göra mycket för att motivera vår position i en hård konkurrens om sjukvårdsresurserna. Industrin måste också tänka till, göra mer djuplodande evalueringar och fler kliniska effektstudier, kanske i framtiden redovisa biverkningspanoramat för sina analyser. Ett starkt samarbete skissas, mellan forskare på lab, inom klinisk sjukvård och inom industrin. Ledarskapet skall tas, enligt IFCC, av laboratoriets experter. Ledarskap för flerdisciplinära grupper. Med en ambition större än den som gäller idag i de flesta projekt.

Det är inte en liten utmaning för de femtio unga läkarna från Nordens kliniska kemi. Men arbetslösheten lär inte hota de oförvägna som ger sig i kast med den.

Men livet då?

Men liv, kärlek, glädje, då? Och var kommer barnen in? Det är ju något som är lika viktigt som forskning och diagnostik. Ingen förväntar sig väl att klinisk kemi skall kunna erbjuda detta. Men labvärlden skall i vart fall möjliggöra ett rikt liv, som också inbegriper nära kontakt med yttrevärlden, möjliggöra den inre resan, den personliga utvecklingen. Här har vi trots allt rätt bra förutsättningar, i vår yrkesroll. Med våra välutrustade laboratorier. Men räcker det? Och hur kan jobbet ge den tillfredsställelse och livsglädje,

den självkänsla och professionella stolthet, som är nödvändig för att känna livsglädje. För yrkestillfredsställelsen är en av de viktigaste delarna i livet. Den ger en roll i världen, en funktion, en betydelse. Där vi mäter oss mot världen, och visa att vi kan hantera den. Genom att göra bra klinisk kemi.

"Have a fig"!

Referenser

1. Littmann K, Hansson C, Zenlander R, Farm M, von Horn H, Thormark-Fröst F. The first Nordic course in specialist training 2015 arranged by NFKK. The Professional role of a Clinical Biochemist / Laboratory Doctor. Klinisk Biokemi i Norden. 2015; 27: 10-11
2. Hallworth MJ, Epner PL, Ebert C, Fantz CR,

Faye SA, Higgins TN, Kilpatrick ES, Li W, Rana SV, Vanstapel F; IFCC Task Force on the Impact of Laboratory Medicine on Clinical Management and Outcomes. Current evidence and future perspectives on the effective practice of patient-centered laboratory medicine. Clin Chem 2015;61:589-99

3. Misbah SA, Kokkinou V, Jeffery K, Oosterhuis W, Shine B, Schuh A, Theodoridis T. The role of the physician in laboratory medicine - A European perspective. J Clin Pathol 2013;66:432-7.
4. Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. Am J Clin Pathol 2011;136:829-33

Kristoffer Hellsing-priset 2015 till Gunnhild Kravdal för artikeln: Analyse av nyrestein med infrarød spektroskopi

Ingunn Þorsteinsdóttir

Varje år väljer KBNs redaktion den bästa artikeln som publicerades föregående år. Såväl innehåll som litterära kvaliteter granskas. Det skall vara en bra läsning om vår specialitet, med fakta men också med fördjupade nyanser.

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

Hellsingpriset för bästa artikel i KBN året 2015 tilldelas Gunnhild Kravdal, tverfaglig Laboratoriemedisin og Medisinsk Biokjemi, Akerhus Universitetssykehus i Oslo, för artikeln: Analyse av nyrestein med infrarød spektroskopi. Artikeln publicerades i KBN nr. 4, 2015. Medförfattare är Marianne Moe och Morten Kaare Moe.

Artikeln ger en mycket fin översikt om njurstenar, om prevalens, orsak, behandling av njurstenar, samt indikationer för kemisk analys av njurstenar. Artikeln beskriver en av två metoder, infrarød spektroskopi som

rekommenderas av expertis för analys av njurstenar. Akershus universitetssjukhus är det första sjukhuset i Norge som börjat använda infrarød spektroskopi för analys av njurstenar. Metoderna för infrarød spektroskopi beskrivs på ett lättförståeligt sätt, för oss som inte är bekanta med denna analys. I slutet av artikeln presenterar författarna två kliniska fall där nyttan av analys av njurstenar poängteras. Tillsammans med artikeln publicerades ett antal bilder från författarna av några njurstenar och en blåssten. Formerna och färgen på stenarna är fantastiska och påminner om koraller eller rymdstenar. Denna artikel beskriver på alldeles utmärkt sätt en analys som många inom klinisk kemi inte är bekanta med, eftersom den endast görs på ett fåtal laboratorier i Norden.

Redaktionen gratulerar Gunnhild Kravdal, Marianne Moe och Morten Kaare Moe, samt tackar för ett utmärkt bidrag till KBN.

Ja til elektronisk publisering og Open Access, men vakt deg for røvertidsskrifter

Martin Hagve¹, Tor-Arne Hagve²

¹Gastrokirurgisk Forskningsgruppe, UiT Norges arktiske Universitet

²Institutt for klinisk medisin, Akershus universitetssykehus, Universitetet i Oslo



Elektronisk publisering av vitenskapelige tidsskrifter

Publiseringsverdenen har gjennomgått store organisatoriske endringer de siste 10-15 år som en konsekvens av økende digitalisering. I vitenskapelige tidsskrifter har redaksjonell behandling av manuskripter blitt forenklet og effektivisert ved at det nå benyttes elektroniske, nettbaserte systemer for manuskriptbehandling. All kommunikasjon mellom forfatter, sentralredaksjon, faglige redaktører og fagfeller (reviewers) foregår elektronisk. Dette gir selvsagt betydelig bedre logistikk sammenlignet med tidligere tiders brevveksling. Nettbasert manuskriptbehandling har imidlertid ikke hatt noen åpenbar positiv effekt på den redaksjonelle behandlingstiden av manuskripter. I tidsskriftet "Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation" der elektronisk manuskriptbehandling ble etablert i 2006, var gjennomsnittlig behandlingstid (fra mottak til aksept) 149 dager i 2005 og 162 dager i 2014. Likeledes var tiden fra aksept til publisering temmelig lik de samme to årene, henholdsvis 140 og 144 dager. Dette skyldes at den faglige delen av "peer review" prosessen er lite påvirket av logistikk fordi ca. 80 % av den totale manuskriptbehandlingstiden frem til aksept

består av fagfelleevaluering samt forfatternes arbeid med nødvendig revisjon. Det som imidlertid er et stort fremskritt, er at etter aksept er den ferdige artikkelen nærmest umiddelbart tilgjengelig i elektronisk versjon. Etter få uker finnes artikkelen også i de etablerte publiseringsdatabaser som for eksempel Medline.

Det er sannsynligvis ikke stor uenighet innen forskningsmiljøene om at det viktigste som har skjedd innen publiseringsverdenen de siste årene er at vitenskapelig litteratur har blitt svært lett tilgjengelig. Det har lenge vært et mål for både akademiske institusjoner og myndighetene å gjøre vitenskapelig litteratur billigere og mer tilgjengelig for alle, ikke minst i forhold til forskningsmiljøer i områder og land hvor man ikke har økonomi til dyre abonnementer på tidsskrift. Denne trenden ga seg blant annet utslag i Hinari-prosjektet (1) som ble etablert i 2002 i et samarbeid mellom WHO og de store internasjonale forlagshusene der målet var å gjøre vitenskapelig litteratur billig og tilgjengelig i lavinntektsland. I dag er ca. 14.000 journaler innen biomedisin gjort tilgjengelig i ca. 100 land som et resultat av Hinari-prosjektet. Den voksende etablering av vitenskapelig publisering som "Open Access" har nå i mye større grad gjort vitenskapelig litteratur tilgjengelig for alle.

Ja til Open Access

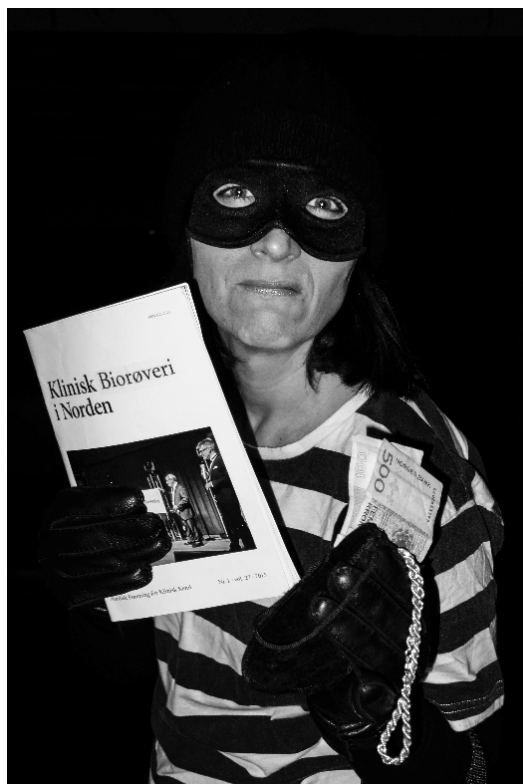
Prinsippet ved Open Access publisering er at leserne skal ha fri tilgang til artiklene på internett i motsetning til den tradisjonelle publiseringsformen hvor leser betaler for tilgang til litteraturen. Open Access ble for alvor introdusert på slutten av 90-tallet der «The Journal of Clinical Investigation» var det første store tidsskriftet til å tilby elektronisk Open Access. «The Journal of Medical Internet Research» ble introdusert i 1999 som det første store rene Open Access-tidsskriftet, og i dag er det PLoS One som er det største og mest kjente.

Ved Open Access publisering er det forfatter som betaler kostnadene for manuskriptbehandling (peer review, utforming av layout osv) og for elektronisk publisering på internett. Forfatter innehar selv rettighetene til artikkelen, men gir leserne fri tilgang til nedlasting, kopiering og distribusjon. Det finnes to hovedtyper Open Access publisering; "Gold Open Access" gir kostnadsfritt full elektronisk tilgang på alle tidsskriftets artikler mens ved "Green Open Access" gjør forfatter sin artikkel selv elektronisk tilgjengelig. Alle de store universitetene i Norge har etablert egne publiseringsarkiv. På Universitetet i Oslo er ansatte pålagt, når det formelt er mulig, å lagre vitenskapelige publikasjoner (inkludert master- og doktorgrader) i kunnskapsarkivet DUO. Prisen for å publisere en artikkel som Open Access (Gold) er i størrelsesorden 1000 – 3000 \$. Både universiteter, andre forskningsinstitusjoner og myndighetene er ubetinget positiv til Open Access publisering og universitetene disponerer nå gjerne midler for å finansiere Open Access for fagmiljøene. Dette kommer tydelig frem i *Forskningsrådets prinsipper for åpen tilgang til vitenskapelig publisering*, hvor det heter: "Forskningsrådet krever åpen tilgang til alle vitenskapelige artikler som er resultat av forskning som helt eller delvis er finansiert av Forskningsrådet. Alle artikler med slik finansiering skal egenarkiveres. Forskningsrådet vil i perioden 2014-2019 bidra til å dekke publiseringsavgifter i tidsskrift med åpen tilgang (Open Access Journals) for norske forskningsinstitusjoner gjennom en egen støtteordning. Etter 2019 forventer Forskningsrådet at kostnader til publiseringsavgifter inngår i institusjonens indirekte kostnader til FoU prosjekter" (2). I praksis betyr dette at utgifter til publisering må inngå i alle budsjetter ved søknad om forskningsfinansiering og at å publisere forskning med Open Access blir stadig viktigere ved vurderingen av søknader om forskningsstøtte.

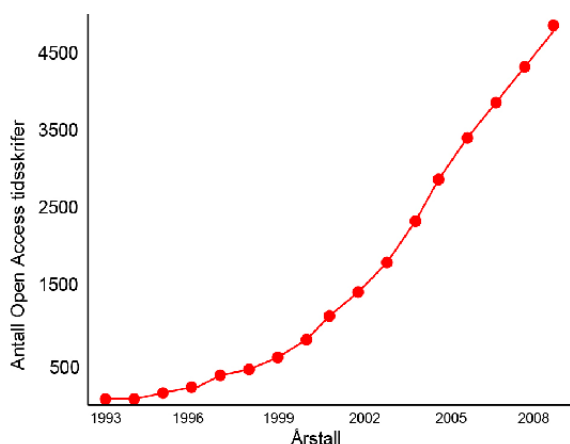
Open Access publisering har økt betydelig de siste årene (Fig 1) (3) og utgjør i dag vel 20 % av alle fagfellevurderte, indekserte tidsskrifter innen biomedisin (4). Det synes å være stor velvilje i forskningsmiljøene, i tidsskriftredaksjoner, forlagshus og hos bevilgende myndigheter for ytterligere utvikling av Open Access, men denne nye strukturen av publiseringsfinansiering har også en alvorlig negativ side - etablering av "røvertidsskrifter".

Nei til røvertidsskrifter

Den økende bruken av Open Access har lagt til rette for en ny type økonomisk vinning gjennom vitenskapelig publisering der det har vokst frem en stor og uoversiktlig skog av useriøse tidsskrifter uten vitenskapelig kvalitet. Antallet slike tidsskrifter har eksplodert i løpet av kun en 3-5 års periode, og de blir nå gjerne omtalt som "røvertidsskrifter" (predatory journals). Tidsskriftene bærer preg av minimal eller ingen redaksjonell eller faglig manuskriptbehandling og ukritisk aksept av nærmest alle artikler. Tidsskriftene har gjerne hjemmesider med et profesjonelt uttrykk, men redaktørene er ofte personer som ikke har den nødvendige faglige kompetansen. Det er også eksempler på tidsskrifter med mer omfattende svindel, der redaktører enten er fiktive, eller at seriøse forskere blir oppgitt som redaktører uten deres viten og vilje. Det er gjennomgående for røvertidsskrifter at det ikke fremgår tydelige kostnader for publisering og at dette gjerne først blir oppgitt etter at artikkelen er akseptert.



Typisk publiseringsrøver. Foto: Helle B. Hager.



Figur 1. Antall Open Access tidsskrifter registrert i tidsrommet 1993-2009 (modifisert fra referanse 3).

Det mest alvorlige er imidlertid at artikler publiseres uten å være faglig vurdert. Forskeren og journalisten John Bohannon publiserte i Science i 2013 en nå hyppig sitert artikkel (5) som beskriver tydelig alvorlighet og utstrekning av dette problemet. Forfatteren, i samarbeid med kolleger, utarbeidet datagenererte manuskripter der «molekyl X fra bakterie Y inhiberte kreftcelle Z» med tilfeldige variabler for X, Y og Z. Manusene hadde så åpenbare feil og mangler at alle umiddelbart burde vært refusert. Manuskriptet ble sendt til vurdering i 304 Open Access tidsskrifter med ulike forfatternavn og navn på institusjoner. Manuskriptet ble imidlertid i løpet av kort tid akseptert av hele 157 av de utvalgte tidsskriftredaksjonene, mens 98 ble refusert. For 60 % av de ferdigbehandlede manuskriptene var det intet som tilsa at det var gjennomført faglig vurdering. Fagfelleuttalelser fokuserte stort sett på layout, formattering og språk, altså ikke faglig innhold. Av de aksepterte manuskriptene ble 70 % godkjent umiddelbart, uten noen forslag eller krav om revisjon. Vel 30 % av tidsskriftene som aksepterte manuskriptet var lokalisert i India. Flere av de involverte tidsskriftene utgår fra større og mer eller mindre kjente forleggere.

En annen som har engasjert seg i problemet rundt røvertidsskrifter er bibliotekaren Jeffrey Beall. Han har i over 15 år ført en aktiv kamp mot røvertidsskrifter ved blant annet å gjøre en kartlegging av tidsskrifter/forlag som er "potential, possible or predatory scholarly Open-Access publishers". Bealls liste omfattet i 2014 693 slike, noe som er en betydelig

ekspansjon fra kun 13 i 2011. Beall har selv uttalt at det er i perioden 2011-2013 at antallet røvertidsskrift og utgivere har eksplodert. Det bør nevnes at Bealls liste har vært kontroversiell, først og fremst fordi listen til dels baserer seg på subjektiv vurdering. Han har imidlertid måttet kjempe en hard kamp mot flere av røvertidsskriftenes redaksjoner og vært gjenstand for både kritikk og søksmål.

Det er et faktum at man som forsker mottar ukentlig og kanskje daglig invitasjoner til å publisere i Open Access tidsskrifter. Det mangler heller ikke på tilbud om funksjon som faglig redaktør. Fig 2 viser et eksempel på et invitasjonsbrev som i form burde gi mistanke om useriøsitet. Dette eksemplet er valgt for å belyse at det er lite fokus på faglig vurdering. Hvordan kan et nytt manuskript publiseres i april når deadline for innsending er i slutten av mars? Dette tidsskriftet utgis av Omics Group som i følge sin hjemmeside utgir 349 tidsskrifter innen ulike fagområder (6). Forlaget figurerer i Bealls liste og beskrives på Wikipedia som et røverforlag (predatory publisher) lokalisert i Hyderabad (India) der over halvparten av tidsskriftene aldri har publisert noe som helst, og at forlaget har vært under etterforskning av amerikanske myndigheter fordi det i annonsering er brukt navn på personer som ikke er forespurt (7).

Røvertidsskrifter representerer i dag vel 10 % av alle Open Access tidsskrifter, men de aller fleste av artiklene brukes trolig ikke videre i faglig sammenheng, ikke minst med bakgrunn i at artiklene som oftest ikke blir registrert i de store litteraturdatabasene (PubMed). Problemstillingen er såpass alvorlig og omfattende at det er overraskende at den ikke får mer oppmerksomhet i forskningsmiljøene. Røvertidsskriftene har ofte en klar pågående strategi med massiv utsendelse av tilsynelatende personlig adresserte invitasjoner basert på forfatteres tidligere publiserte artikler. Det er lett å la seg lure, hvilket også forskningsgrupper på Universitetet i Oslo har erfart. Dette er beskrevet i en artikkel i Uniforum (8) der det fremkommer at representanter for de ulike forlagshus kontakter forskere som har fått forskningsmidler og tilbyr publisering, gjerne ved siden av en kjent person. På grunn av kort tidsfrist haster det med å signere kontrakt og "selgerne kunne ringe opp til tjue ganger om dagen. Forskerne opplevde dette som svært aggressivt og følte seg presset til å signere kontrakt".

Fra: editor.jhtd [mailto:editor.jhtd@omicsonline.com]

Sendt: 19. mars 2015 07:51

Til: Tor-Arne Hagve

Emne: Hematology-Submit your Manuscript

Dear Dr. Tor-Arne Hagve,

Hope you are doing well!!

I wonder if you could write a **research, review or a short commentary (or any type of article)** for the journal: [Journal of Hematology and Thromboembolic Diseases](#).

It would be great if you could submit by **March 27th, 2015** so that we can process it for the **April** Issue.
You can submit your manuscript in the link below

<http://www.editorialmanager.com/biomedicaljournals/default.asp>

or

You can submit through email id editor.jhtd@omicsonline.com

If it is not feasible for you in **March**, then please let us know your feasible time to contribute.

Please provide us your acceptance for the same!

We will be waiting for your positive mail.

Have a nice and healthy day ahead!

Figur 2. Eksempel på invitasjon til å publisere i Open Access tidsskrift.

Oppsummering

Anbefalingen er fortrinnsvis å publisere i Open Access tidsskrifter. En bør imidlertid være klar over at det finnes røvere også i publiseringsverdenen. For å unngå å bli lurt av røvere bør man sjekke:

- at tidsskriftet har komplett adresse (ikke bare en web-adresse).
- om redaktørene er kjent innen fagmiljøet
- at kostnadene for publisering er entydig beskrevet
- at tidsskriftet er indeksert i PubMed
- at peer review rutinene er godt beskrevet
- om oppgitt impact factor er korrekt
- at kvaliteten på tidligere publiserte artikler har akseptabel kvalitet
- om tidsskriftet er del av en forlagsgruppe
- Bealls liste og man bør:
- være mistenksom ved e-mail invitasjoner
- ikke bli bare lykkelig hvis man får rask aksept uten kommentarer
- **ikke være godtroende**

Fotnote: Denne artikkelen er en noe revidert versjon av artikkel tidligere publisert i LVS info nr. 2 2015.

Litteratur

1. About Hinari. <http://www.who.int/hinari/about/en/>
2. Forskningsrådets prinsipper for åpen tilgang til vitenskapelig publisering. http://www.forskningsradet.no/no/Artikkel/Apen_tilgang_til_publikasjoner/1254001010446?lang=no. (10/7-15)
3. Laakso M, Welling P, Bukvova H, Nyman L, Bjørk B-C, Hedlund T. The development of Open Access journal publishing form 1993-2009. PLoS One 2011. Doi: 10.1371/journal.pone.0020961
4. Bjørk B-C, Welling P, Laakso M, Majlender P, Hedlund T et al (2010) Open Access to the Scientific Journal Literature: Situation 2009. PLoS One. Doi:10.1371/journal.pone.0011273
5. Bohannon J. Who's afraid of peer review. Science 2013;342:60-5
6. <http://www.omicsonline.org>
7. https://en.wikipedia.org/wiki/OMICS_Publishing_Group
8. Grethe Tidemann. UiO-forskere har brukt flere millioner på verdiløs publisering. Iniforum 2015;4:4-5

Den sista stora preanalytiska utmaningen: kontroll av pH i cerebrospinalvätska

Eldina Kosovac, David Willman och Stefan Marklund

Laboratoriemedicin: klinisk kemi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Institutionen för klinisk kemi, Umeå Universitet

stefan.marklund@umu.se



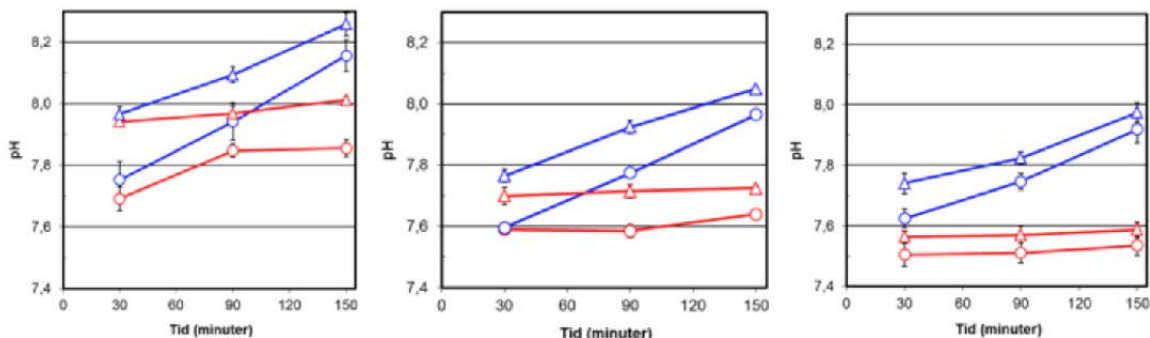
Bakgrund

Till skillnad från blod som innehåller mycket protein är cerebrospinalvätskan (CSV) svagt buffrad. Den väsentliga pH-kontrollen i CSV utövas av CO_2 - HCO_3^- -systemet. Det innebär att vätskan lätt alkaliserar om CO_2 tillåts avgå. Betydelsen av alkaliseringen tycks ej ha undersökts i särskilt stor omfattning. I ett arbete från Danmark visades för några år sedan att redan en måttlig alkalisering ger upphov till betydligt ökad lys av röda blodkroppar (1). Försämrade överlevnad av bakterier inför odling och påverkan på agglutinationstest har också beskrivits (2). För att

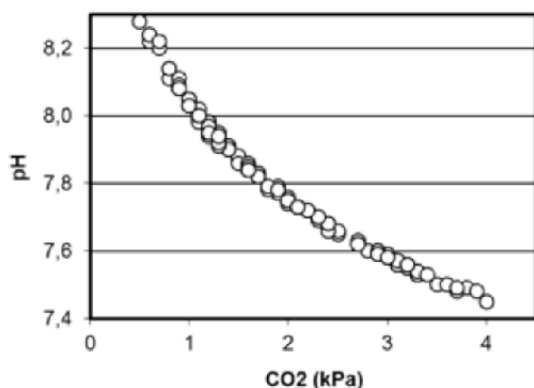
kartlägga och komma tillrätta med problemet har vi genomfört en studie där CSV-prover förvarats och hanterats på olika sätt som motsvarar den laboratoriemedicinska vardagen.

Metoder

Till synes normala CSV-prover från laboratorierutinen (färglösa, få celler och normalt totalprotein) frystes under en period in och förvarades vid -80°C . Inför försöken tinades proven, poolades och sterilfiltrerades. Poolerna inkuberades sedan över natt i celloldlingsskåp med 5 % CO_2 (förväntat $p\text{CO}_2$ 5,1 kPa) för att få ett pH nära det normala. Från poolerna pipetterades sedan 1 ml till polypropylenrör med volymerna 10 ml (100x16 PP, Sarstedt), 3,5 ml (55x12 PP, Sarstedt) och 1 ml (MiniCollect, Greiner Bio-One). Rören lämnades sedan i provrörsställ med eller utan korkförslutning i rumstemperatur, och hanterades utan eller med vändning (de öppna rören korkades) inför analys. För varje mätpunkt har ett separat rör använts. I flertalet fall gjordes sammanlagt 5 mätningar i 2 analysomgångar. Vidare har effekten av förflyttning i sjukhusets rörtransportsystem testats. pH och $p\text{CO}_2$ analyserades med en blodgasanalysator



Figur 1. Förändringen i pH över tid i 1 ml CSV som förvarats (A) 10 ml, (B) 3,5 ml och (C) 1 ml rör. (○, △) förslutna rör utan och med vändning inför analys. (○, △) öppna rör utan och med vändning.



Figur 2. Sambandet mellan pH och $p\text{CO}_2$ i de rör som ingått i studien i Figur 1.

(Radiometer ABL5) som kalibrerats enligt fabrikan-
tens anvisningar. Mätområdet för analysatorn är för
pH 6,30 – 8,00 och för $p\text{CO}_2$ 0,7 – 33,3 kPa. De mer
extrema pH-värdena som vi uppmätt ligger utanför
intervallet, varför riktigheten i dessa resultat kan vara
något begränsad.

Resultat

Figurerna 1 A, B och C visar förändringen över tid
i 10 ml, 3,5 ml och 1 ml rör som förvarats med och
utan kork och effekten av att rören vänts.

Som ses kan stora pH-ökningar uppstå, särskilt och
som väntat i 10 ml-rören, och om rören varit öppna.

Försändelse med rörpost gav som förväntat upphov
till större pH-ökningar än i rör som stått förslutna i
provvrörsställ under motsvarande tid (45 min): i 10
ml, 3,5 ml och 1 ml rör (medelvärde för 2) pH 8,10
vs 7,83; 7,90 vs 7,65 och 7,53 vs 7,51.

Att pH-förändringarna beror på CO_2 -evaporering
visas av det tydliga samband som finns mellan pH och
 $p\text{CO}_2$ för de rör som ingått i studien (Figur 2). Notera
att varje halvering av $p\text{CO}_2$ ger en ökning av pH med
0,3 som förväntat för en vätska som bara buffras av
 $\text{CO}_2\text{--HCO}_3\text{--systemet}$

För att få ett mått på den maximala förändring
som kan uppstå i prov som förvaras utan skydd mot
 CO_2 -förlust lät vi CSV stå övernatt i Petriskål med
lock i rumstemperatur. pH blev 9,40 och $p\text{CO}_2$ var
inte mätbart.

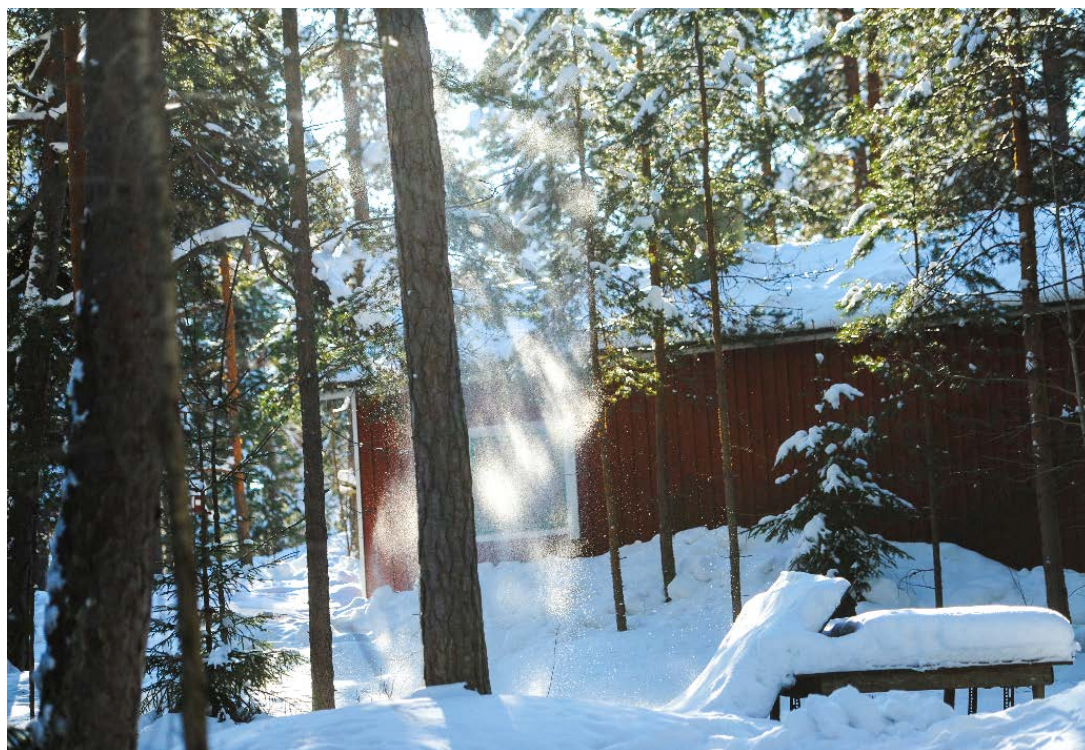


Foto: Henrik Alfthan.

För forskningsändamål förvaras ofta CSV under lång tid i -80°C -frys. Eftersom kvaliteten på förslutningarna torde variera kan säkerligen stora variationer i pH uppstå. Vi har inte gjort någon systematisk undersökning av detta. Ett speciellt problem är att kolsyresnö ofta förvaras i -80°C -frysar för senare användning i experiment och i försändelser. I sådana fall kan atmosfären i frysen närma sig 100 % CO_2 . Vi testade effekten av ett års förvaring i sådan frys på två 3,5 ml rör med påsatt kork innehållande 1 ml CSV. PH i rören blev 6,3 och 4,3. Skillnaden mellan rören reflekterar sannolikt olika effektivitet hos förslutningen.

Diskussion

I många laboratorier används 10 ml-rör för CSV. Denna lilla studie visar att man med sådana rör som hanteras, vänds och öppnas några gånger snabbt kommer över pH 8. När infrekventa specialanalyser ska utföras, eventuellt efter att proven skickats, torde ökningarna bli än större. Betydelsen av detta har inte varit föremål för särskilt många undersökningar. Man kan föreställa sig att immunologiska analyser

med exempelvis ELISA skulle kunna påverkas av stora variationer i pH, om inte metoden är buffrad för att motverka effekten av pH-variation. Stabiliteten hos komponenter i proven borde också kunna påverkas. Vi har noterat stora effekter i samband metabolomiska analyser (det var så vi blev varse problemet) (3). Andra har också uppmärksammat påverkan av den stora pH-ökningen (4). I vår forskning med metodutveckling av CSV-analyser buffrar vi numera alltid proven. Den ökade lysen av röda blodkroppar komplicerar bedömningen av cerebrala blödningar (1). Det är känt att leukocyter har en tämligen låg stabilitet i tappad CSV (5). Ökningarna i pH kanske bidrar till detta problem, men inga systematiska undersökningar tycks finnas gjorda.

En slutsats av undersökningen är att CSV ska tappas i minsta möjliga rör som praktiskt kan användas vid lumbalpunktioner, och att de snarast ska förslutas effektivt. Kanske borde neutral buffert snarast sättas till tappad CSV, eller finnas redan i röret. Ser SFKK, NFKK eller EQUALIS något behov av att utarbeta anvisningar anpassade både för behoven vid lumbalpunktion och vid provens hantering på laboratoriet?



Foto: Henrik Alfthan.

Referenser

1. Christensen RS et al. Unrecognized preanalytical problem with the spectrophotometric analysis of cerebrospinal fluid for xanthochromia. Clin Chem 2008;54:1924-5.
2. Cunniffe JG et al. Effect of pH changes in cerebrospinal fluid specimens on bacterial survival and antigen test results. J Clin Pathol 1996;49:249-53.
3. Wuolikainen A et al. Optimization of procedures for collecting and storing of CSF for studying the metabolome in ALS. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2009;10:229-36.
4. Cruz T et al. ^1H NMR analysis of cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients: an example of possible misinterpretation due to non-adjustment of pH. Metabolites 2014;4:115-28.
5. Li A et al. Automated white blood cell counts in cerebrospinal fluid using the body fluid mode on the platform Sysmex XE-5000. Scand J Clin Lab Invest 2014;74:673-80.

*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.

Verifisering av referanseintervaller

Lutz Schwettmann

Avdeling for medisinsk biokjemi, Ålesund sykehus



Laboratorieresultater må alltid vurderes i forhold til sine referanseintervaller. Alle laboratorier bør ha referanseintervaller som er tilpasset de analysemetodene laboratoriet benytter og den populasjon det betjener. Referanseintervallene i medisinsk biokjemi er vanligvis

tosidige, med den nedre grensen ved 2,5-persentilen og den øvre ved 97,5-persentilen hos en antatt frisk referansepopulasjon. Etablering av egne referanseintervaller er tidkrevende og dyrt, særlig hvis det er behov for separate referanseintervaller for kvinner og menn og for ulike aldersgrupper. Det er derfor vanlig å bruke referanseintervaller fra eksterne kilder, for eksempel fra litteratur, fra andre laboratorier eller fra reagensprodusenten. Produsentene er i følge EU direktive 98/79/EC pålagt å etablere referanseintervaller før markedsføring av testene. Referansepopulasjonene i disse studiene kan likevel være dårlig beskrevet i pakningsvedlegget og de kan være lite representative for populasjonen som laboratoriet betjener. For eksempel kan et referanseintervall for serum folat etablert i en amerikansk populasjon, være problematisk å bruke i Norden der man ikke tilsetter folat til matvarer. For å sikre at referanseintervaller fra eksterne kilder kan brukes ved eget laboratorium må derfor referanseintervallene verifiseres. Slike verifiseringer kan foregå ved to ulike prinsipper, såkalte direkte og indirekte metoder. Med utgangspunkt i CLSI-standarden gjennomgås her de ulike måtene samt forskjellige statistiske metoder.

Direkte metoder

Dokument C28-A3 utgitt fra Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) i 2008 anbefaler tre ulike metoder for verifisering av referanseintervaller (1).

To av metodene som anbefales av CLSI går ut på å samle inn et begrenset antall prøver fra friske individer og så sammenligne fordelingen av disse prøvene med fordelingen av det store originale datasettet som referanseintervallet baserer seg på.

Den tredje metoden er lite aktuell i praksis siden den kun baserer seg på en subjektiv vurdering av om referansepopulasjonen er sammenlignbar med den populasjonen laboratoriet betjener uten bruk av statistikk. Disse «direkte verifiseringsmetodene» er vel etablert og som regel første valg for verifisering av referanseintervaller. Her kan både parametriske og ikke-parametriske statistiske metoder brukes for sammenligning. Klassiske ikke-parametriske tester som er aktuelle i den sammenhengen er bl.a. Mann-Whitney test, Run test eller Monte Carlo signifikans test. Fordelen med sistnevnte er at den trenger kun et lite antall egne data (2).

En forutsetning er at geografiske og demografiske faktorer for den originale populasjonen må være konsistente med lokal populasjon. Dette gjelder generelt og er uavhengig av valgt statistisk metode. I tillegg må analysemetoden og de preanalytiske faktorene som for eksempel type prøvemateriale, lagring av prøver etc. være de samme som under etablering av referanseintervallet. Det er derfor nødvendig med en grundig gjennomgang av dataene som ligger bak referanseintervallet. Eventuelt må tilleggsinformasjon innhentes fra produsenten.

En begrenset verifisering («limited verification») med et lite antall prøver, for eksempel 20, anses ofte som tilstrekkelig for verifiseringen. Etter at 20 referanseindivider er valgt ut, helst ved bruk av samme inklusjons- og eksklusjonskriterier som ble brukt under etablering av det originale referanseintervallet, blir prøvene analysert og «outliers» fjernet. Resultatfordelingen sammenlignes så med referanseintervallet. Hvis ikke mer enn to resultater ligger utenfor referanseintervallet kan laboratoriet anse referanseintervallet som egnet for bruk i egen populasjon (1). Hvis tre eller fire resultater ligger utenfor referanseintervallet, må 20 nye prøver samles inn, analyseres og vurderes på samme måte. Den begrensede verifisering baserer seg på at det statistisk forventes at 19 av 20 resultater ligger innenfor det sentrale 95%-intervallet av verdiene i en frisk populasjon. Prognosen tar ikke hensyn til om referanseintervallet

ble etablert med parametriske eller ikke-parametriske metoder. Sannsynligheten for at mer enn to av de 20 resultatene ligger utenfor det sentrale 95%-intervallet er 7,5%. Sannsynligheten for at mer enn to resultater ligger utenfor det sentrale 95%-intervallet i to påfølgende forsøk er < 1%. Det må da konkluderes med at forskjellen mellom populasjonene er for stor, og at lokalt referanseintervall må etableres (1).

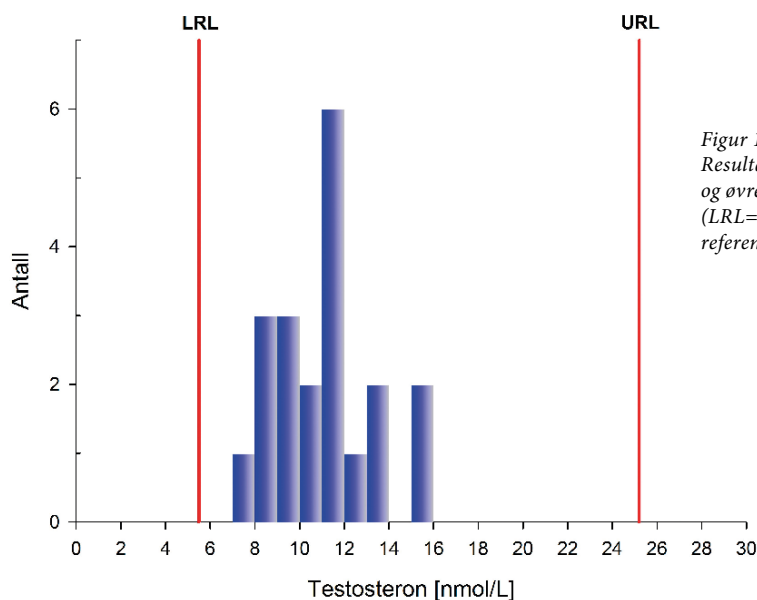
Selv om dette virker statistisk solid, overkommelig og økonomisk sett forsvarlig, så innebærer metoden en del begrensninger som er lite omtalt i litteraturen. Metoden er godt egnet for å detektere en forskyvning av gjennomsnittet av symmetriske fordelinger, men ikke av asymmetriske fordelinger. Data fra referanseintervallstudier viser ofte asymmetriske fordelinger (for eksempel enzymer), noe som gjør vurderingen mer vanskelig. I tillegg er metoden godt egnet til å detektere en økning av fordelingsens spredning, men den er ikke egnet til å detektere en reduksjon av spredningen. Hvis ingen av de 20 resultatene ligger utenfor referanseintervallet kan det tyde på at det enten er for vidt eller at fordelingen av eget datasett er mer homogen enn det originale datasettet, noe som medfører mindre spredning (fig. 1).

For analytter der referanseintervallet er kritisk for en klinisk vurdering eller beslutning anbefales en utvidet verifisering med et høyere antall individer («extended validation»), for eksempel 60 prøver. Den utvidete verifiseringen har mer statistisk tyngde

enn en begrenset verifisering. Det forventes at eget datasett med mange resultater har statistiske egenskaper som er representative for hele laboratoriets populasjon. Ved sammenligning vil i så fall gjennomsnitt og standardavvik i eget datasett ligge veldig nær gjennomsnitt og standardavvik av den originale populasjonen som referanseintervallet baserer seg på.

Den utvidete metoden baserer seg på «standard normal deviate test» og z-verdien, beregnet med gjennomsnitt og standardavvik, sammenlignes med en kritisk grenseverdi (z^*) (3). Til tross for at beregningene er relativt enkle å gjennomføre, er det dokumentert noen ulemper med metoden (4). Dataene må være nesten normalfordelt, evt. må de transformeres først. I tillegg gjenspeiler den estimerte z-scoren ikke nødvendigvis endene av de to underliggende fordelingene. To fordelinger kan ha for eksempel identisk nedre referansegrense men helt forskjellig øvre referansegrense dersom standardavvikene er ulike.

Å samle inn et større antall prøver fra friske frivillige individer er mer ressurskrevende enn å samle et lite antall prøver. Det kan derfor være et alternativ å etablere egne referanseintervaller med hjelp av ikke-parametrisk statistikk der man ikke trenger så mange som 120 individer i hver gruppe, eller ved bruk av robuste metoder beskrevet av Horn og Pesce (5). Ved bruk av robuste mål for sentrering og spredning krever ikke-parametriske og robuste metoder ingen bestemt fordeling av dataene (1,5).



Figur 1: Begrenset verifisering med $n=20$: Resultatfordeling for testosteron med nedre og øvre referanseintervallgrense (rød linje); (LRL= lower reference limit; URL= upper reference limit).

Indirekte metoder

I motsetning til direkte metoder trenger indirekte metoder ikke innsamling av prøver. Indirekte metoder baserer seg på pasientdata som allerede finnes i laboratoriets datasystem. Ved hjelp av ulike statistiske metoder kan man barbere bort resultatene fra de syke pasientene for å verifisere referanseintervaller. Dataene finnes allerede der i store mengder og medfører ingen ekstra kostnader. Selv om CLSI-standarden ikke anbefaler indirekte metoder som første valg ved verifisering av referanseintervaller, kan disse metodene være et nyttig verktøy i noen situasjoner.

Grunnideen er at andelen prøver fra ikke-syke pasienter dominerer blant prøvene som analyseres ved medisinske laboratorier. Femti til 90% av alle pasientresultater på et medisinsk laboratorium antas å være innenfor referanseintervallene (6). Den opprinnelige Hoffmann metoden fra 1963 (6) har blitt videreutviklet (7) og kombineres gjerne med direkte eksklusjonskriterier for de antatt syke. Basert på denne algoritmen kan et etablert referanseintervall verifiseres på en enkelt måte ved bruk av «normal probability plot» av pasientresultater (8). Mer komplekse matematiske beregninger muliggjør også separasjon av resultatene fra syke og ikke-syke pasienter og dermed estimering av nedre og øvre referansegrense ut fra den store datapoolen (9). Det antas at andelen med resultater fra syke pasienter etter separasjonen er liten. Selv om «kontaminering» i praksis ikke kan forhindres, så kan den reduseres ved bruk av eksklusjonskriterier, for eksempel ved bare å velge data fra polikliniske

pasienter. Det antas også at resultater fra de «ikke-syke» er nesten normalfordelt (eventuelt må dataene transformeres) og at det ikke er analytisk drift i analyseringsperioden. Metodene har blitt validert for flere analytter og fungerer bra for både normalfordelte (for eksempel natrium, figur 2) og skjeve fordelinger (for eksempel enzymer) (9,10,11). Metoden anses fortsatt ikke som nøyaktig nok til å etablere egne referanseintervaller med tilstrekkelig lav usikkerhet, men konseptet kan anvendes for verifisering av eksterne referanseintervaller samt ved regelmessig revisjon av egne referanseintervaller. For akkrediterte laboratorier krever ISO-standarden 15189:2012 en regelmessig vurdering av gjeldende referanseintervaller.

Indirekte metoder brukes lite på de fleste laboratorier, men de gir en én til én-relasjon mellom referanse- og pasientpopulasjon, de er rimelige og skaper færre etiske problemer enn direkte metoder. På den måten muliggjøres også verifisering av referanseintervaller hos pasientgrupper hvor direkte metoder er vanskelige å bruke, for eksempel barn. Derimot krever indirekte metoder en del statistisk kompetanse og kan ikke brukes for analytter som krever faste.

Konklusjon

Om et prøvesvar er normalt eller patologisk er et sentralt spørsmål ved diagnostikk og utredning av sykdomstilstander. Mange laboratorier bruker produsentens referanseintervaller for en del analyser. Det er viktig at laboratoriene kritisk vurderer hvordan referanseintervallene ble etablert for de overføres til

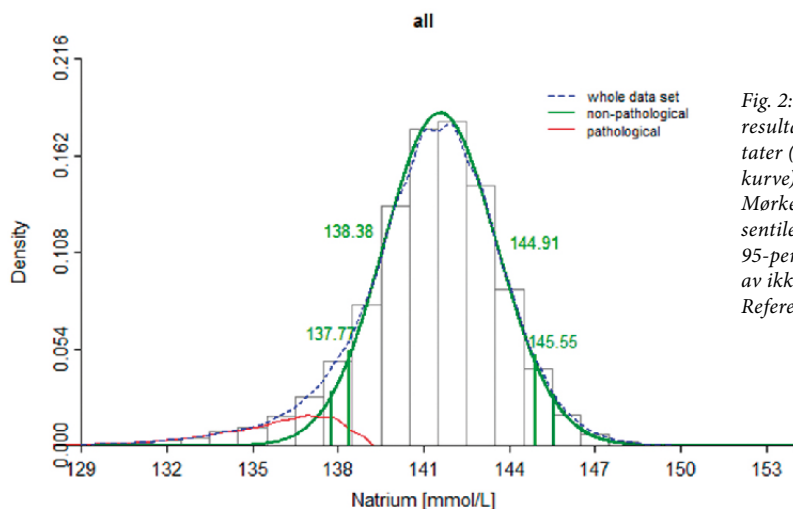


Fig. 2: Estimert fordeling av ikke-patologiske resultater (grønn kurve), patologiske resultater (rød kurve) og alle resultater (blå kurve) for natrium ved Ålesund sykehus. Mørkegrønne linjer viser 2,5- og 97,5-persentiler og lysegrønne linjer viser 5- og 95-persentiler av den estimerte fordelingen av ikke-patologiske resultater. Programvare: Reference Limit Estimator fra DGKL (12).

eget laboratorium. I tillegg skal man – så sant det er mulig – verifisere referanseintervallet lokalt. CLSI-standarden C28-A3 gir føringer i prosessen og er et godt utgangspunkt for laboratorier for å komme i gang.

Referanser

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory. CLSI document C28-A3 2008.
2. Holmes EW, Kahn SE, Molnar PA, Bermes EW. Verification of Reference Ranges by using a Monte Carlo Sampling Technique. Clin Chem 1994;40:2216-22.
3. Harris EK, Boyd JC. On dividing reference data into subgroups to produce separate reference ranges. Clin Chem 1990;36:265-70.
4. Lahti A. Partitioning biochemical reference data into subgroups: comparison of existing methods. Clin Chem Lab Med 2004;42:725-33.
5. Horn PS, Pesce AJ. Reference Intervals: A User's Guide. Washington DC; 2005: 47-57.
6. Hoffmann RG. Patients' test for quality control. Clin Chem 1969;15:533-6.
7. Hoffmann RG. Statistics in the practice of medicine. JAMA 1963;14:864-876.
8. Bolann BJ. Easy verification of clinical chemistry reference intervals. Clin Chem Lab Med 2013;51:e279-e281.
9. Arzideh F, Wosniok W, Haeckel R. A plea for intra-laboratory reference limits. Part 2. A bimodal retrospective concept for determining reference limits from intra-laboratory data bases demonstrated by catalytic activity concentrations of enzymes. Clin Chem Lab Med 2007;45:1043-57.
10. Arzideh F, Brandhorst G, Gurr E, Hinsch W, Hoff T, Roggenbuck L, et al. An improved indirect approach for determining reference limits from intra-laboratory data bases exemplified by concentrations of electrolytes. J Lab Med 2009;33:52-66.
11. Arzideh F, Wosniok W, Haeckel R. Reference limits of plasma and serum creatinine concentrations from intra-laboratory data bases of several German and Italian medical centres-comparison between direct and indirect procedures. Clin Chim Acta 2010;411:215-221.
12. Wolters B, Haeckel R. Normalisierte Darstellung von Referenzintervallen und andere Excel-Tools der Arbeitsgruppe Richtwerte der DGKL. Klinisch Chemie Mitteilungen 2012, Heft 3:110-116.



Foto: Henrik Alfthan.

USÖ: Nordens nyaste läkarutbildning och universitetssjukhus

Lars Breimer

Institutionen för Hälsovetenskap och medicin, Örebro Universitet

Laboratoriemedicinska Länskliniken, Örebro Universitetssjukhus

lars.breimer@regionorebrolan.se



Muttra månde cyniker att bara tre ting har skett i Örebro under dess 750 år som stad: mordet på Engelbrekt, valet av Carl XIV Johan – han med Karl Johans gate i Oslo men bara ihågkommen som en svamp i Sverige – och, på tal om svampar, byggandet av Svampen, vattentornet från 1958 med en då radikal nyskapande design, som man numera ser överallt, då kopior återfinns världen runt.

Var vid gott mod ty i år slog sig Örebro universitet in på den åtråvärda Times Higher Educational Supplement (THES) lista på topp-universitet runt världen. Örebro ligger i gruppen 301-350 men THES rangordnar bara 801 av världens ca 17000 universitet. Dock hade Örebro redan 4 år tidigare, i januari 2011, tagit ett stort steg fram som utbildningsstad: den nya läkarutbildningen.

Det var första gången på 25 år som en ny läkarutbildning blev till i Sverige. Örebro Centrallasarett hade redan 1964 fått titeln "Regionssjukhus" i förväntan på att få den utbildning, som då istället förlades till Linköping. År 2000 blev det omdöpt till Universitetssjukhuset Örebro, klatschigt förkortat USÖ, fast det inte är en ö i Förenta Staterna. Ändå skulle det dröja några år innan Högskoleverket tillstyrkte läkarutbildningen. På USÖ har ett antal välkända namn inom medicinen verkat och forskningen fortsätter i stark anda. Läkarutbildningen har, givetvis, fått mest uppmärksamhet men Örebro har även en lång utbildningstradition av biomedicinska analytiker sedan 40 år och sjuksköterskor i mer än 100 år!

Läkarutbildningen i Örebro är en helt ny pedagogisk konstruktion och bör ses som en strukturalisering i tidens anda. Ett centralt element i denna modiga nya utbildning är basgruppen.

Undervisningen lutar sig starkt på problembaserat lärande (PBL). Pedagogiken är också uppbyggd kring kroppsfunktioner och system typ "försvar" i stället för traditionella discipliner och institutioner såsom histologi och farmakologi, och korsar därmed de gamla gränserna mellan klassiska läkarspecialiteter.

Basgruppen utgör studiernas kärna. Den består av 7-8 studenter. Under terminernas gång får basgrupperna olika problem att utreda och lösa. Dessa kan vara tämligen vagt formulerade och studenterna får fritt utlopp för kreativt tänkande. För att hålla övningarna på rätt köl och styra dem undan de värsta skären, finns 2 basgruppshandledare – en klinisk respektive en biomedicinsk forskare. Gruppen kommer fram till det som behöver studeras i större djup och uppgifterna fördelas mellan medlemmarna. Sedan träffas gruppen igen efter några dagar och går igenom sina fynd och slutsatser. Därefter får man nästa ämne.

Basgrupperna är inte statiska utan medlemmarna byts ut inför varje termin för att skapa nya kontaktytor. Som lärare är det roligt och stimulerande att vara basgruppsledare. Man måste hålla sig à jour med flera områden men samtidigt undvika att ta för mycket plats under mötena. För att bli ledare genomgår man en rejäl träning och urval. PBL är i och för sig inget nytt och har använts i Linköping, varifrån flera av Örebro pedagoger härstammar. Man har även hämtat inspiration och kompetens från Glasgow och Maastricht.

Undervisningen kompletteras med katedrala föreläsningar och smågruppsseminarier. I början var grupperna mindre med 7 à 8 studenter men över tiden har de landat på omkring 15 per grupp.

Läkarutbildningen har gett både sjukhuset och staden ett rejält lyft.

Hur berör allt detta Klinisk kemi på USÖ förutom basgrupper och föreläsning? Klinisk kemi har fått tre

stora undervisningsuppdrag hitintills, vilka alla uppskattas av studenterna. Först har vi en smågruppsundervisning om diagnostisk hematologi under Termin 3 runt temat cytopenier. Den består av ett kort interaktivt föredrag till gruppen som helhet. Sedan delar studenterna upp sig. Den ena gruppen går först till mikroskopi där personalen går igenom ett antal kliniska fall medan den andra gruppen går till vårt Sysmex-instrument och får en genomgång av denna samt exempel på fall med avvikande cytogram. Sedan byter grupperna med varandra.

Vi håller också katedrala föreläsningar på termin 5 och termin 7. Termin 5 är en tung dubbeltimme där vi täcker nästan all klinisk kemi på 2 gånger 45 minuter. Det är visserligen en överdrift men vi tar oss igenom hormoner och immunbaserade analysmetoder, njurfunktion, vissa magtarmtester inkl calprotectin, ockult blödning och screening för kolorektal cancer samt tumörmarkörer. Föreläsningen under T7 är orienterad kring hur labbet kan hjälpa med diagnos och behandling, med diverse exempel såsom den akuta buken, hypercalcemi och förgiftningar.

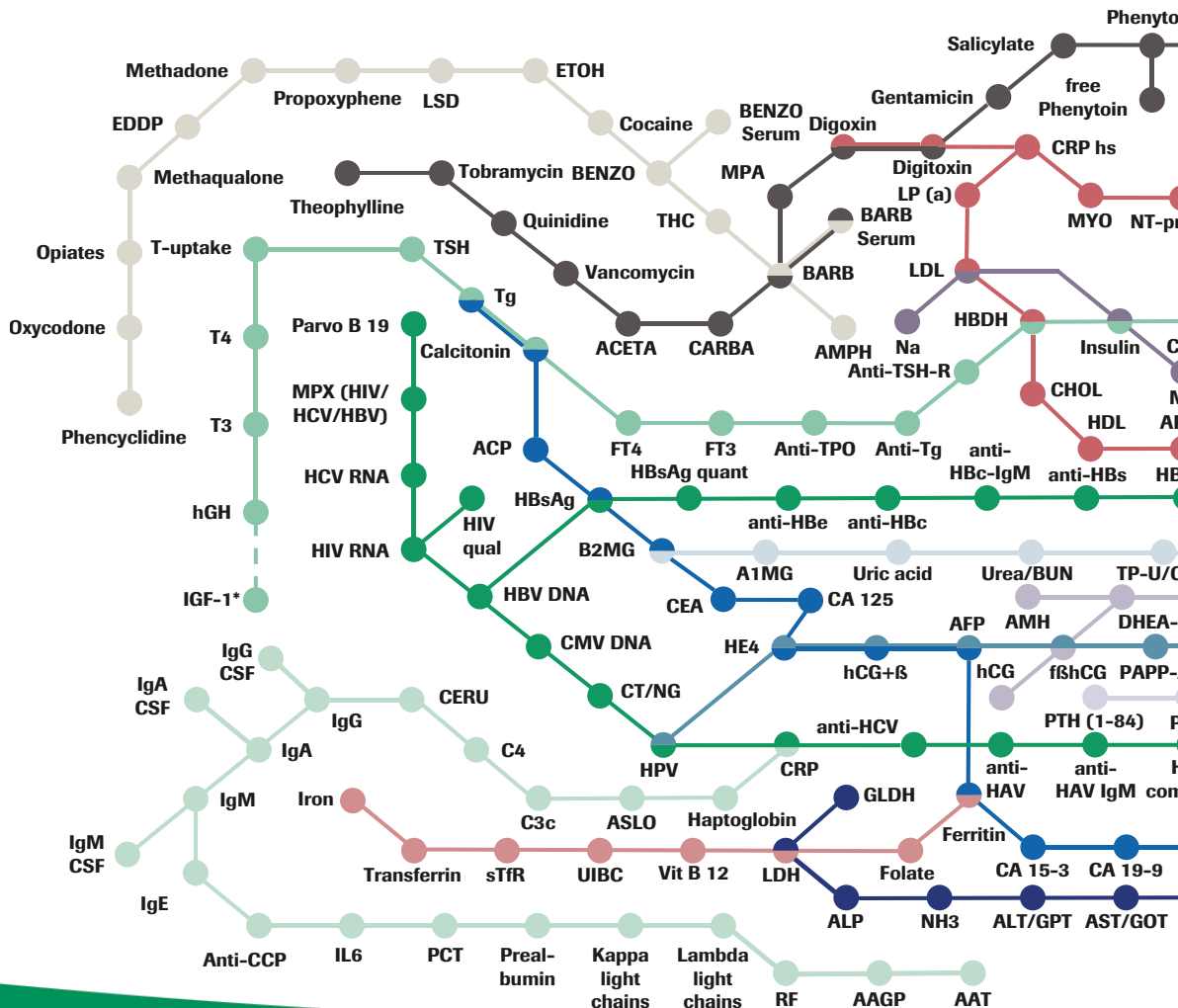
Klinisk kemi kommer också att medverka i att sätta ihop fall och frågor till ett system av elektroniska prov under T11 där kursledarna har hämtat

inspiration från Storbritannien där man arbetar efter konceptet "Medical Finals". Man gör ofta en frågekonstruktion där man väljer det bästa av fem möjliga svar. Det kallas för SBA – single best answers – eller BOFs – best of fives. Fördelen med denna frågekonstruktion anses vara att det går att lägga in dem i läkarutbildningens elektroniska system (vi använder "Blackboard"), som studenterna arbetar med. Man kan tex lägga in en bild på en labbsvar, en flödescytometri och sedan fråga vad bilden bäst stämmer överens med. Då gäller det att ha ett bästa svar och fyra svar som är "distractors", dvs nästan möjliga svar. Det blir en elektronisk tappning av att sitta med studenterna i grupper under sista terminen och bombardera dem med provsvar som de dels skall tolka, beställa andra tester och länka till symtom och kliniska tecken. En sådan séjour avser att efterlikna den verklighet som väntar läkarstudenterna efter slutexamen.

På USÖ bedrivs forskning, framförallt patientorienterad. Mikrobiologen och prostataforskningen har länge varit i världsklass, likaledes kardiologi (inte allena brunbjörnsprojektet), anestesi och IVA. IBD, inte minst bland barn, diabetes och glukoskänslighet under graviditeten, samt hälsoekonomi är andra



Campus USÖ. Nybyggnaden för läkarutbildningen med bl a medicinska biblioteket, hörsalar och möteslokaler samt cafeteria.



Our Commitment to Medical Innovation

Over 250 tests* and growing!

- Anemia
- Bone
- Cardiac
- Coagulation

- DAT
- Endocrinology
- Fertility
- Hepatology

- Infectious Diseases
- Inflammation
- Metabolic
- Oncology

- Renal
- TDM
- Women's Health
- Urine

- Assay
- Assay
- Difference
- *in c

Learn more at www.cobas.com

*Does not include pathology tests





cobas[®]
Life needs answers

områden. Torbjörn Nilsson, numera professor i klinisk kemi i Umeå, förde fram flera doktorander både från klinik och kemlab, och var samtidigt bihandledare för åtskilliga när han 1999-2013 arbetade på Kem-Lab på USÖ. Torbjörns insatser lever vidare genom flera av hans doktorander såsom Sanja Farkas, Lovisa Olsson, Anna Böttiger, Ricardo Almon, Nils-Olof Hagnelius och Anita Hurtig-Wennlöf. Jag själv har sedan jag kom till USÖ huvudsakligen ägnat sig åt utbildningsforskning (ämnesområdet finns inte med i PubMed, utan man måste gå in i ISI web of science). Molekylärgenetisk diagnostik är väl utvecklad på USÖ. Mikrobiologen på USÖ är ett WHO-referenscenter för vissa STD (bl a Gonococcer), där docent Magnus Unemo är "Director" (WHO's titel). Man har också nationella referensuppdrag samt internationella engagemang, bl a i Mocambique och Uganda rörande HIV, HPV och andra STD genom Labmedicins verksamhetschef Sören Andersson. Med dessa engagemang följer också en hel del konsultuppdrag för sjukvården i diverse länder.

USÖ har också sedan 15 år en HTAN-enhet benämnd CAMTÖ, vilket står för "Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro" där jag har 25% av min tjänst. CAMTÖ:s medlemmar kommer från olika discipliner och består inte bara

av läkare utan också sjuksköterskor och sjukgymnaster. CAMTÖ har fått i uppdrag att leda HTAN-verksamheten i hela Uppsala-Örebro-regionen.

I Bologna-anpassningens anda, som på alla våra läkarutbildningar, gör studenterna projektarbeten under T6 och T11, men i denna sammanflätade pedagogik tycks inte finnas samma möjligheter att börja forska på en klinik under studietiden som det gjorde i det gamla systemet. Det finns därför en risk att forskarglöden inte tänds bland de medicine studerande och att utbildningen blir en sofistikerad och glorifierad korvstoppningsmaskin, men det får framtiden avgöra. Utvecklingen måste bevakas noga den närmaste tiden. Det kommer i alla händelser att bli en svår utmaning att kunna rekrytera hugade studenter att bli specialister inom vår disciplin.

Örebro är Nordens yngsta universitetssjukhus och dess läkarutbildning avses vara nyskapande. Med allt mer elektroniska inlärningsmetoder kan läkarutbildningen stå inför än större strukturrationaliseringar där tyngdpunkten blir den kliniska utbildningen och s k pre-klinisk utbildning koncentreras på ett par orter. Man kanske kan jämföra med USA, där läkarutbildningen "bara" är på 4 år, men istället förutsätter att de som antas har med sig i bagaget en motsvarande fil kand inom lämpliga Life Science-ämnena.



USÖ ligger naturskönt vid Svartån och på 5 minuters gångavstånd från stadens centrum.

Welcome into 2016

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.

EliA Intrinsic Factor Antibody IgG EliA Parietal Cell Antibody IgG

- Fully automated
- Markers for autoimmune gastritis, Pernicious anemia, B12 deficiency
- Two new markers in the EliA Gastro package

EliA TSH – Receptor antibody IgG (TRAK/TRAS)

- Fully automated
- Based on Human antigen
- Calibrated against new International Reference

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

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

Positiv energibalans kan påverka vanliga laboratorieprover

Fredrik Rosqvist

Klinisk nutrition och metabolism, Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, Uppsala universitet



Flera vanliga laboratorieprover som används för att på något vis avspegla en individs hälsostatus kan påverkas av individens energibalans. Det kan därför vara av värde att känna till hur individens energibalans varit den närmaste tiden innan provtagning för att

göra en korrekt bedömning av provsvaren. Om individen har varit i positiv energibalans, dvs energiintaget har varit större än energiförbrukningen, tiden före provtagning kan man anta att flera variabler ligger högre än de skulle ha gjort om samma individ undersökts i energibalans. Intresset har ökat för att utföra kontrollerade studier i positiv energibalans ("overfeeding") med syftet att studera metabolismens respons på (över)belastning. Det är ju inte heller ovanligt att patienter som vi möter i sjukvården har ägnat sig åt "overfeeding" under kortare eller längre perioder. Denna artikel ämnar ge en kort sammanfattning över resultat som observerats under inducerad viktuppgång/energiöverskott.

Inflammation och kärlfunktion

Iggman et al (1) såg att plasmanivåer av ICAM-1, VCAM-1 samt E-selectin ökade efter endast ca 1,5 kg viktuppgång under en sjuveckorsperiod, trots att deltagarna var smala (BMI ca 21), unga (ca 27 år) och friska. Flertalet studier, där viktuppgången pågått i 4-8 veckor, har visat att plasmanivåer av CRP ökar (2-5). Ökningen av CRP var i tre av studierna ca 25-30%, men i en studie dubblerades nivån. Resultat gällandes markörer för inflammation och kärlfunktion är dock inte konsekventa (3, 6-9) och påverkas förmodligen av individens förutsättningar (se nedanstående resonemang om metabolt utgångsläge, vilket sannolikt gäller även övriga områden).

Oxidativ stress

Efter endast 6 dagars överätning (dock massivt) sågs en markant ökning av isoprostanen 8-iso-PGF2a, en väletablerad markör för oxidativ stress, i urin (10). Denna ökning var statistiskt signifikant efter endast 2 dagars överätning, vilket eventuellt antyder att oxidativ stress är en av de första markörerna som påverkas vid positiv energibalans. Huruvida likartade ökningarna även ses vid mer måttlig överkonsumtion är dock oklart och behöver utredas ytterligare. Även F2-isoprostan i urin har setts öka under en viktuppgångsperiod på fyra veckor (2,7 kg viktuppgång) (11).

Lipider

Effekter på totalt kolesterol, HDL- och LDL-kolesterol är mycket inkonsekventa och antas bero mer på kostens kvalitet än själva viktuppgången. Till exempel såg Iggman et al (1) att blodfetterna förbättrades om kosten innehöll en hög andel fleromättat fett jämfört med mättat fett, trots viktuppgången. Om energiöverskottet åstadkommit genom en hög andel socker/snabba kolhydrater ökar generellt nivåerna av triglycerider (12).

Sockeromsättning

Fasteglukos är oftast oförändrat i studier på friska individer men fasteinsulin brukar ofta öka i samband med viktuppgång (2, 8, 13-17). Även dessa variabler verkar påverkas av kosten som använts för att åstadkomma energiöverskottet och är således förmodligen inte enbart en effekt av viktuppgången i sig självt (6, 14, 18). Till exempel jämförde både Adochio et al (6) och Horton et al (14) effekterna av energiöverskott skapat av antingen kolhydrater eller fett och såg att insulin ökade endast i de grupper som fått extra energi i form av kolhydrater.

Leverpåverkan

Flera studier har observerat ökade nivåer av ALAT under perioder av viktuppgång som varat mellan tre och åtta veckor (5, 12, 19). Även ASAT kan öka, vilket sågs redan efter 5 dagars energiöverskott i en studie (12, 20). Ökade levermarkörer beror förmodligen på ökat fettinnehåll i levern, vilken visats öka i flera studier utförda i positiv energibalans (3-5, 12, 19, 21-25). Även här verkar kostens kvalitet spela roll, där Rosqvist et al (21) visade att leverfettet ökade när energiöverskottet kom från mättat fett men att detta kunde motverkas om energiöverskottet istället kom från fleromättat fett, trots likartad viktuppgång.

Metabolt utgångsläge

Att övervikt/fetma är kopplat till metabola rubbningar är okontroversiellt, men det gäller långt ifrån alla på individnivå. En ansenlig andel feta individer uppvisar en helt normal metabol profil. Det är också känt från viktuppgångsstudier att det är en stor individuell variation i svaret på inducerad viktuppgång. Detta antas bero på den individuella kapaciteten att hantera energiöverskottet, dvs lagra fett på rätt ställe, nämligen i underhudsfettet. Inkommande energi som inte behövs måste lagras. Om underhudsfettet har nått sin kapacitet och fungerar sämre måste

fettet lagras på andra platser såsom lever, bukhåla, muskler och andra organ som inte har lika stor kapacitet för detta ändamål. Först när detta sker verkar de metabola rubbningarna ta fart på allvar. Fabbrini et al (26) visade att endast de med ökad mängd leverfett vid studiestart fick försämrad metabol profil efter viktuppgång jämfört med lika feta personer men med normal mängd leverfett. Alligier et al (27) visade att individer med sämre förmåga att lagra in fett som underhudsfett lagrade in mer fett i bukhålan under viktuppgång. Var gränsen går för underhudsfettets förmåga att lagra mer skiljer sannolikt mycket mellan individer (och kön), och hur nära denna gräns individen befinner sig påverkar sannolikt de metabola effekterna av energiöverskott.

Sammanfattning

Vanliga laboratorieprover kan vara tillfälligt förhöjda efter en period med ökat energiintag, och vissa effekter kan ses redan efter några dagar. Vid oväntade eller avvikande provsvar kan det därför vara av värde att känna till individens energistatus den närmsta perioden föregående provtagning. Att göra sin årliga hälsokontroll dagarna efter jul är sannolikt inte att rekommendera om man vill ha representativa laboratörvärden.



Referenser

1. Iggman D, Rosqvist F, Larsson A, Arnlov J, Beckman L, Rudling M, et al. Role of dietary fats in modulating cardiometabolic risk during moderate weight gain: a randomized double-blind overfeeding trial (LIPOGAIN study). *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001095.
2. Astrand O, Carlsson M, Nilsson I, Lindstrom T, Borga M, Nystrom FH. Weight gain by hyperalimantation elevates C-reactive protein levels but does not affect circulating levels of adiponectin or resistin in healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 2010;163:879-85.
3. Tam CS, Viardot A, Clement K, Tordjman J, Tonks K, Greenfield JR, et al. Short-term overfeeding may induce peripheral insulin resistance without altering subcutaneous adipose tissue macrophages in humans. *Diabetes* 2010;59:2164-70.
4. Gupta AK, Johnson WD, Johannsen D, Ravussin E. Cardiovascular risk escalation with caloric excess: a prospective demonstration of the mechanics in healthy adults. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:23.
5. Johannsen DL, Tchoukalova Y, Tam CS, Covington JD, Xie W, Schwarz JM, et al. Effect of 8 weeks of overfeeding on ectopic fat deposition and insulin sensitivity: testing the "adipose tissue expandability" hypothesis. *Diabetes Care* 2014;37:2789-97.
6. Adochio RL, Leitner JW, Gray K, Draznin B, Cornier MA. Early responses of insulin signaling to high-carbohydrate and high-fat overfeeding. *Nutr Metab* 2009;6:37.
7. Alligier M, Meugnier E, Debard C, Lambert-Porcheron S, Chanseaux E, Sothier M, et al. Subcutaneous adipose tissue remodeling during the initial phase of weight gain induced by overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E183-92.
8. Shea J, Randell E, Vasdev S, Wang PP, Roebbothan B, Sun G. Serum retinol-binding protein 4 concentrations in response to short-term overfeeding in normal-weight, overweight, and obese men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1310-5.
9. Knudsen SH, Hansen LS, Pedersen M, Dejgaard T, Hansen J, Hall GV, et al. Changes in insulin sensitivity precede changes in body composition during 14 days of step reduction combined with overfeeding in healthy young men. *J Appl Physiol* (1985). 2012;113:7-15.
10. Boden G, Homko C, Barrero CA, Stein TP, Chen X, Cheung P, et al. Excessive caloric intake acutely causes oxidative stress, GLUT4 carbonylation, and insulin resistance in healthy men. *Sci Transl Med* 2015;7:304re7.
11. Samocha-Bonet D, Campbell LV, Mori TA, Croft KD, Greenfield JR, Turner N, et al. Overfeeding reduces insulin sensitivity and increases oxidative stress, without altering markers of mitochondrial content and function in humans. *PloS One* 2012;7:e36320.
12. Sevastianova K, Santos A, Kotronen A, Hakkarainen A, Makkonen J, Silander K, et al. Effect of short-term carbohydrate overfeeding and long-term weight loss on liver fat in overweight humans. *Am J Clin Nutr* 2012;96:727-34.
13. Erlingsson S, Herard S, Dahlqvist Leinhard O, Lindström T, Länne T, Borga M, et al. Men develop more intraabdominal obesity and signs of the metabolic syndrome after hyperalimantation than women. *Metabolism* 2009;58:995-1001.
14. Horton TJ, Drougas H, Brachey A, Reed GW, Peters JC, Hill JO. Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. *Am J Clin Nutr* 1995;62:19-29.
15. Lammert O, Grunnet N, Faber P, Bjornsbo KS, Dich J, Larsen LO, et al. Effects of isoenergetic overfeeding of either carbohydrate or fat in young men. *Brit J Nutr* 2000;84:233-45.
16. Romero-Corral A, Sert-Kuniyoshi FH, Sierra-Johnson J, Orban M, Gami A, Davison D, et al. Modest visceral fat gain causes endothelial dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:662-6.
17. Wadden D, Cahill F, Amini P, Randell E, Vasdev S, Yi Y, et al. Circulating glucagon-like peptide-1 increases in response to short-term overfeeding in men. *Nutr Metab* 2013;10:33.
18. Claesson AL, Holm G, Ernerstsson A, Lindstrom T, Nystrom FH. Two weeks of overfeeding with candy, but not peanuts, increases insulin

levels and body weight. Scand J Clin Lab Invest 2009;69:598-605.

19. Kechagias S, Ernersson A, Dahlqvist O, Lundberg P, Lindstrom T, Nystrom FH. Fast-foodbased hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. Gut 2008;57:649-54.
20. Brons C, Jacobsen S, Hiscock N, White A, Nilsson E, Dunger D, et al. Effects of high-fat overfeeding on mitochondrial function, glucose and fat metabolism, and adipokine levels in low-birth-weight subjects. Am J Physiol Endocrinol Metab 2012;302:E43-51.
21. Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, Jonathan Cedernaes J, Johansson HE, Larsson A, et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. Diabetes 2014;63:2356-68.
22. Lecoultre V, Egli L, Carrel G, Theytaz F, Kreis R, Schneiter P, et al. Effects of fructose and glucose overfeeding on hepatic insulin sensitivity and intrahepatic lipids in healthy humans. Obesity 2013;21:782-5.
23. Samocha-Bonet D, Campbell LV, Viardot

A, Freund J, Tam CS, Greenfield JR, et al. A family history of type 2 diabetes increases risk factors associated with overfeeding. Diabetologia 2010;53:1700-8.

24. Silbernagel G, Kovarova M, Cegan A, Machann J, Schick F, Lehmann R, et al. High hepatic SCD1 activity is associated with low liver fat content in healthy subjects under a lipogenic diet. Journal Clin Endocrinol Metab 2012;97:E2288-92.
25. Wulan SN, Westerterp KR, Plasqui G. Metabolic profile before and after short-term overfeeding with a high-fat diet: a comparison between South Asian and White men. Brit J Nutr 2014;111:1853-61.
26. Fabbrini E, Yoshino J, Yoshino M, Magkos F, Tiemann Luecking C, Samovski D, et al. Metabolically normal obese people are protected from adverse effects following weight gain. J Clin Invest 2015;125:787-95.
27. Alligier M, Gabert L, Meugnier E, Lambert-Porcheron S, Chanseau E, Pilleul F, et al. Visceral fat accumulation during lipid overfeeding is related to subcutaneous adipose tissue characteristics in healthy men. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:802-10.



Foto: Henrik Alfthan

Doktorgradsavhandling:

Cystatin C och relationen till kardiovaskulär sjukdom

Johannes Arpegård, MD/PhD, Spec Internmedicin,
Akutkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Bakgrund

Atherosklerotisk kardiovaskulär sjukdom är den vanligaste dödsorsaken hos både män och kvinnor, med uppskattningsvis 17,5 miljoner dödsfall/år globalt. Enligt Världshälsoorganisationen (WHO:s) beräkningar kommer hjärt-kärlsjukdomar som dödsorsak att öka i både hög- och låginkomstländer under de kommande 15 åren.^{1,2} Förlusten av funktionsjusterade levnadsår (DALY:s) till följd av hjärt-kärlsjukdom väntas stiga till 150 miljoner globalt år 2020. Detta gör hjärt-kärlsjukdom till den ledande somatiska orsaken till produktivitetsnedsättning hos individer.³ Den främsta bakomliggande orsaken till hjärt-kärlsjukdomar, åderförkalkning och dess komplikationer är därför av stor betydelse för folkhälsan i hela världen.

Genetiska och miljömässiga riskfaktorer vilka, både var och en för sig och tillsammans, bidrar till utveckling av hjärt-kärlsjukdom har studerats grundligt,⁴ och stora ansträngningar och framsteg har gjorts när det gäller att identifiera individer med ökad risk. För att uppskatta en enskild individs risk för framtida hjärt-kärlsjukdom kombineras traditionellt riskfaktorer såsom ålder, kön, rökning, högt blodtryck, blodfetter och ärftlighet. Dessa riskfaktorer förlorar dock en del av sin prediktiva förmåga med stigande ålder hos individen,⁵ och deras prediktiva förmåga hos patienter med etablerad sjukdom är inte lika väl studerad som hos friska individer. De senaste decenniernas medicinska landvinningar inom det kardiovaskulära fältet, vilka lett till en kraftigt ökad överlevnad hos patienter med hjärt-kärlsjukdom och således också en växande andel äldre befolkning med etablerade kardiovaskulära riskfaktorer, motiverar intensifierade insatser för att identifiera nya markörer för att förbättra riskbedömningen inom dessa grupper.

Kronisk njursjukdom och kardiovaskulära sjukdom är polygena sjukdomar som delar flera riskfaktorer där sjukdomsutveckling är en funktion av

komplexa relationer mellan flera olika genetiska- och miljöfaktorer.⁶ Dessutom samexisterar bägge sjukdomarna ofta i en och samma individ. Detta gör sambandet mellan dessa sjukdomar, och biomarkörer som är relaterade till bägge, såsom cystatin C, invecklat och orsaksmekanismerna svåra att studera. Att undersöka den relativa betydelsen av hur genetiska och miljömässiga faktorer påverkar variationer i cystatin C, utvecklingen av ateroskleros och den intrikata relationen mellan dessa kan därför leda till ny viktig kunskap.

Cystatin C

Cystatin C är ett lågmolekylärt protein (13,3 Da),⁷ som beskrevs första gången 1961 som γ -trace eller post- γ -globulin när det isolerades i cerebrospinalvätska och urin från patienter med nedsatt njurfunktion.⁸ I början av åttiotalet konstaterades att proteinet, som kodas för av CST3 genen på kromosom 20,⁹ fungerar som en cysteineproteashämmare. CST3 uttrycks i alla kärnoförande celler vilka producerar och utsöndrar cystatin C i en tämligen konstant hastighet.¹⁰

Ur klinisk synvinkel är cystatin C först och främst känt som en markör för njurfunktion. Det filtreras i princip fritt i njurens glomeruli och metaboliseras helt efter reabsorption i proximala tubuli.^{11,12} Normala plasmanivåer för cystatin C hos vuxna friska individer varierar mellan cirka 0,5-1,2 mg/L, men stiger reciprokt med att den glomerulära filtrationshastigheten minskar.¹³ Flera studier har visat att cystatin C ger en mer exakt uppskattning av den glomerulära filtrationen än kreatinin.¹⁴⁻¹⁶ Cystatin C anses även vara en bättre biomarkör för att identifiera kronisk njursjukdom samt på att prediktera end-stage njursjukdom.^{17,18} I motsats till kreatininbaserade formler såsom MDRD och Cockcroft-Gault, behöver cystatin C-baserade GFR uppskattningar inte ta faktorer såsom ålder, kön och muskelmassa i beaktande.^{19,20} Därför har användningen av cystatin C som en markör för njurfunktionen ökat i klinisk praxis.

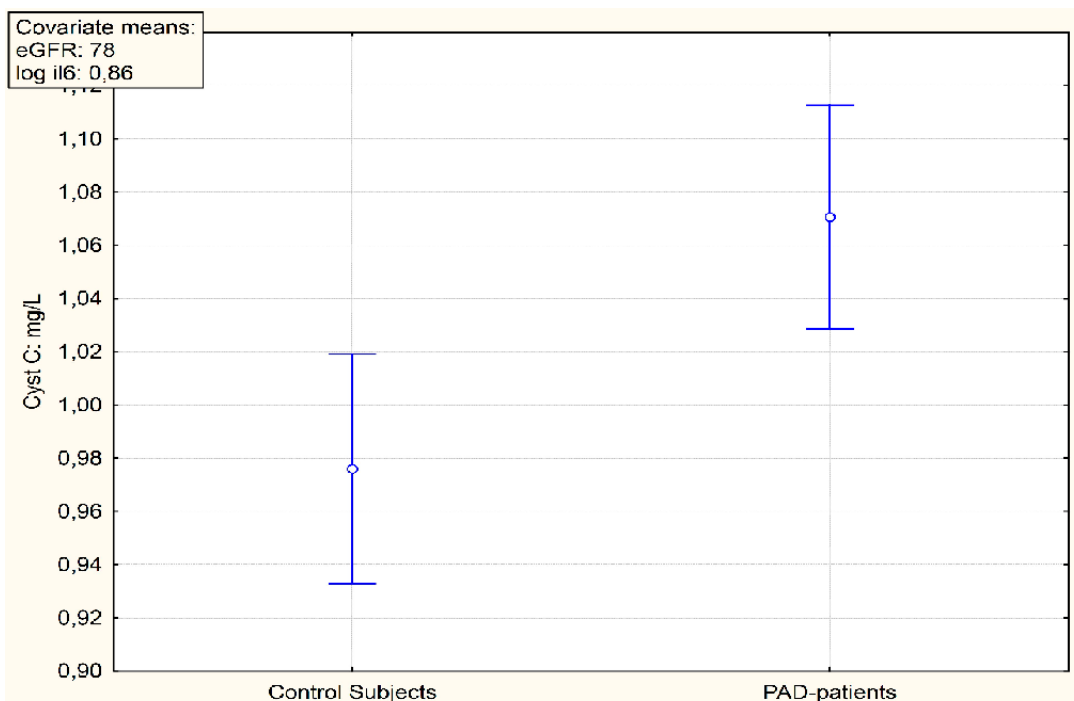


Fig. 1. Cystatin C-koncentrationen hos patienter med perifer kärlsjukdom (PAD) ($n = 103$) och ålders och könsmatchade kontrollpersoner ($n = 96$). Kovariansanalys med kovariaterna eGFR och log IL-6 visade signifikant högre cystatin C värden hos PAD gruppen. De vertikala staplarna representerar 95% konfidensintervall.

Flera epidemiologiska studier har visat att cystatin C, vid sidan av dess funktion som markör för glomerulär filtration, är associerat med ett antal olika kliniska utfall såsom hjärtsvikt, risk för infektion och totalmortalitet.²¹⁻²³ Vidare har det föreslagits att cystatin C skulle kunna vara en oberoende biomarkör för kardiovaskulär sjukdom.²⁴ Bakgrunden till detta antagande är att cystatin C är en viktig naturlig inhibitor av så kallade cysteinproteaser, vilka har en central roll i omvandlingen av kärlväggen under den atherosklerotiska processen.^{25,26} Resultat från tidigare populationsbaserade studier har visat att cystatin C är överlägset kreatinin för prediktion av incident kardiovaskulär sjukdom.²⁷⁻²⁹ Huruvida detta beror på unika egenskaper hos cystatin C som oberoende är kopplade till kärlremodellering och kanske kausalt inblandade i utvecklingen av aterosklerossjukdom är omtvistat.³⁰

Komplexa sjukdomar

Atherosklerotisk sjukdom till de så kallade polygena, eller komplexa, sjukdomarna. Det innebär att utvecklingen av en sjukdom är resultatet av ett komplext sam-

spel mellan olika miljöfaktorer och flera varianter och förändringar på gen-nivå.⁶ Till skillnad från så kallade Mendelska sjukdomar, såsom Huntingtons sjukdom, cystisk fibros och fenylketonuri, vilka orsakas av förändringar i en specifik gen, lyder inte komplexa sjukdomar under de Mendelska lagarna som förutsätter dominanta eller recessiva ärftlighetsmönster av allelerna i en unik gen.³¹ Även om gener associerade med komplexa sjukdomar ärvs på samma sätt, utgör de enbart en del av förutsättningarna för sjukdomsutveckling. Detta innebär att en genetisk "känslighet" för att utveckla en komplex sjukdom inte är tillräckligt, det krävs också interaktion på molekylär nivå mellan genetiska produkter och biprodukter från miljöpåverkan för att en sjukdom skall uppstå.³² Vidare bygger de genetiska förutsättningarna för komplexa sjukdomar nästan alltid på förändringar vid mer än ett genetiskt locus, och samverkan mellan många olika loci, så kallad epistas, ³³ bidrar ofta till sjukdomsutveckling. Detta har bekräftats i stora multicenter analyser vilka har identifierat över 45 genetiska loci som är associerade med hjärt-kärlsjukdom.³⁴⁻³⁶

Avhandlingen

Huvudsyftet med vårt arbete har varit att undersöka sambandet mellan cystatin C och atherosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med särskilt fokus på den relativa betydelsen av genetik och miljö. Vår ambition var att undersöka om cystatin C skulle kunna användas som en biokemisk markör för atherosklerotisk kardiovaskulär sjukdom och om det har ett prognostiskt värde avseende sekundär hjärt- kärlhändelse hos patienter med prevalent perifer kärlsjukdom. Dessutom har vi sökt uppskatta heritabiliteten för cystatin C samt undersöka vilken roll genetik och miljö har på förhållandet mellan cystatin C och prevalent samt incident hjärt-kärlsjukdom.

Studierna som ligger till grund för detta arbete har bedrivits i två skilda kohorter. De första två studierna genomfördes i en mindre kohort bestående av enbart män med prevalent caludicatio intermittens. De övriga studierna är utförda i en stor tvillingkohort om drygt 12 000 individer av bägge kön.

Studie I & II

I studie I, som är en fall-kontrollstudie med 103 män med en genomsnittsålder på 68 år, observerade vi en signifikant skillnad i cystatin C-nivåer i blodet hos patienter med perifer kärlsjukdom jämfört med en ålders- och könsmatchad kontrollgrupp. (fig1) I motsats till resultaten för cystatin C observerade vi ingen signifikant skillnad mellan grupperna avse-

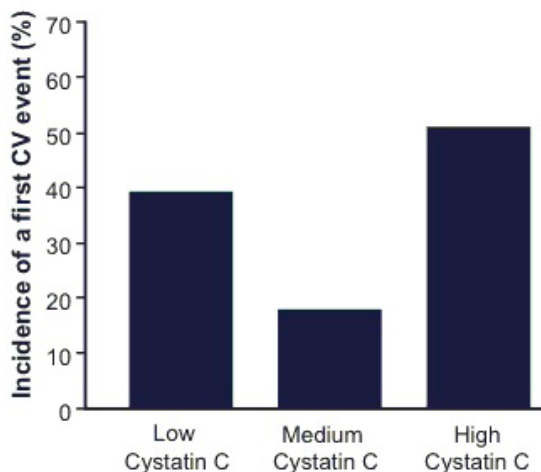


Fig. 2. Incidens av kardiovaskulära händelser (död eller sjukhusinläggning p.g.a. akut hjärtinfarkt, stroke eller revaskularisering) hos patienter med PAD uppdelade efter cystatin C värdet vid inklusionen (low, medium, high).

ende estimerad glomerulär filtration (eGFR) eller kreatininclearance. Detta är i överensstämmelse med det faktum att kreatinin är en ganska okänslig GFR markör.¹⁴⁻¹⁶ I en kovariansanalys där antingen eGFR eller beräknad kreatininclearance tillsattes som kovariat förblev cystatin C-koncentrationen högre i PAD-gruppen. Således indikerar våra resultat att den ökning av cystatin C-koncentrationen som sågs i PAD-patienterna kanske inte enbart är relaterad till en samtidig minskning av njurfunktionen. En hypotes är att den ökade cystatin C-koncentrationen kan ha samband med ett mer avancerat stadium av äderförkalkning och därför justerade vi även för inflammatoriska markörer relaterade till äderförkalkning. Vi fann då att den ökade nivån av cystatin C hos PAD patienter kvarstod när antingen IL-6 eller CRP-nivåer lades till som kovariater, vilket gav ytterligare stöd till hypotesen att cystatin C kan användas som en oberoende markör för atherosklerotisk sjukdom. Således verkar det som om den observerade ökningen av cystatin C-koncentrationen kan återspegla andra mekanismer i den atherosklerotiska processen än vad inflammationsmarkörer som CRP och IL-6 gör. Möjliga sådana mekanismer kan till exempel vara atherosklerotisk remodelering av kärlväggen genom kollagenolys och elastinolys eller en snabbare progression av vaskulärt åldrande.

I en uppföljande longitudinell studie i samma kohort studerade vi det prediktiva värdet av cystatin C för en kombinerad endpoint bestående av död eller sjukhusinläggning till följd av akut hjärtinfarkt, stroke eller revaskularisering. Vi följde 98 individer ur kohorten under 71 månader och kunde då konstatera att ett prediktivt värde avseende vår endpoint inte förelåg. Detta resultat var något oväntat och står i motsats till resultaten från en longitudinell studie i en något större kohort med jämförbara baslinjedata som vår.³⁷ En plausibel förklaring till resultatet i vår studie är att kohortstorleken om 98 individer samt de relativt få händelserna kan ha gett upphov till ett typ-2 fel.

Vi konstaterade även grafiskt ett U-format samband mellan tertiler av cystatin C-koncentration och kardiovaskulära händelser (figur 2) vilket var oväntat. På grund av detta användes en kvadratisk modell, dock utan att ge upphov till någon förändring av signifikans för resultatet. Det U-formade samband mellan cystatin C-koncentration och en andra kardiovaskulär händelse i PAD-patienter är ett intressant fynd som, så vitt vi vet, inte har rapporterats tidigare.

Table 1. Univariate ACE/ADE estimates for all the phenotypes, and test for sex difference

Phenotype	Sex	h ²	A	C	D	E	Qualitative sex diff	Quantitative sex diff
Cystatin C	M	0.55 (0.49-0.60)	0.26 (0.14-0.43)		0.29 (0.11-0.43)	0.45 (0.40-0.51)	n	y
	F	0.63 (0.59-0.66)	0.56 (0.37-0.65)		0.06 (0.00-0.26)	0.37 (0.34-0.41)		
	Both	0.60 (0.56-0.63)	0.37 (0.24-0.49)		0.23 (0.09-0.37)	0.40 (0.37-0.44)		
Creatinine	M	0.56 (0.51-0.61)	0.24 (0.12-0.41)		0.32 (0.14-0.46)	0.44 (0.39-0.49)	n	y
	F	0.62 (0.58-0.65)	0.61 (0.49-0.65)		0.01 (0.00-0.13)	0.38 (0.35-0.42)		
	Both	0.59 (0.56-0.62)	0.38 (0.25-0.51)		0.21 (0.08-0.35)	0.41 (0.38-0.44)		
eGFR* (Cys C)	M	0.55 (0.50-0.60)	0.28 (0.14-0.47)		0.28 (0.65-0.42)	0.45 (0.40-0.50)	n	y
	F	0.63 (0.59-0.66)	0.60 (0.41-0.66)		0.03 (0.00-0.23)	0.37 (0.34-0.41)		
	Both	0.60 (0.57-0.63)	0.39 (0.26-0.52)		0.21 (0.07-0.35)	0.40 (0.37-0.43)		
MDRD† (crea)	M	0.62 (0.57-0.66)	0.39 (0.26-0.58)		0.22 (0.03-0.37)	0.38 (0.34-0.43)	n	y
	F	0.65 (0.62-0.68)	0.65 (0.58-0.68)		0.00 (0.00-0.07)	0.35 (0.32-0.38)		
	Both	0.63 (0.60-0.66)	0.56 (0.43-0.64)		0.07 (0.00-0.21)	0.37 (0.34-0.40)		
CKD-epi‡ (Cys C+ crea)	M	0.56 (0.46-0.62)	0.56 (0.46-0.62)	0.17 (0.11-0.25)		0.28 (0.25-0.31)	n	y
	F	0.36 (0.27-0.44)	0.36 (0.27-0.44)	0.39 (0.31-0.47)		0.25 (0.23-0.28)		
	Both	0.48 (0.42-0.54)	0.48 (0.42-0.54)	0.26 (0.20-0.31)		0.26 (0.24-0.28)		
CKD-epi‡ (crea)	M	0.62 (0.50-0.68)	0.62 (0.50-0.68)	0.06 (0.02-0.16)		0.32 (0.28-0.36)	n	y
	F	0.37 (0.27-0.48)	0.37 (0.27-0.48)	0.30 (0.21-0.39)		0.32 (0.29-0.36)		
	Both	0.54 (0.47-0.61)	0.54 (0.47-0.61)	0.14 (0.08-0.19)		0.32 (0.30-0.35)		
CKD-epi‡ (Cys C)	M	0.51 (0.39-0.58)	0.51 (0.39-0.58)	0.21 (0.15-0.31)		0.28 (0.25-0.32)	n	y
	F	0.38 (0.30-0.47)	0.38 (0.30-0.47)	0.38 (0.30-0.46)		0.24 (0.21-0.26)		
	Both	0.46 (0.40-0.52)	0.46 (0.40-0.52)	0.28 (0.23-0.33)		0.25 (0.24-0.28)		
CVD§	M	0.39 (0.02-0.67)	0.39 (0.02-0.67)	0.17 (0.05-0.45)		0.44 (0.32-0.58)	n	n
	F	0.20 (0.00-0.61)	0.20 (0.00-0.61)	0.27 (0.00-0.51)		0.53 (0.37-0.70)		
	Both	0.41 (0.13-0.62)	0.41 (0.13-0.62)	0.12 (0.00-0.31)		0.47 (0.38-0.59)		
CAEI	M	0.48 (0.08-0.77)	0.48 (0.08-0.77)	0.19 (0.00-0.49)		0.33 (0.22-0.48)	n	n
	F	0.30 (0.00-0.72)	0.30 (0.00-0.72)	0.25 (0.00-0.58)		0.45 (0.27-0.66)		
	Both	0.51 (0.21-0.73)	0.51 (0.21-0.73)	0.12 (0.00-0.33)		0.37 (0.27-0.49)		
STROKE#	M	0.24 (0.00-0.61)	0.24 (0.00-0.61)	0.17 (0.00-0.47)		0.60 (0.38-0.80)	n	n
	F	0.48 (0.02-0.70)	0.48 (0.02-0.70)	0.00 (0.00-0.33)		0.52 (0.30-0.78)		
	Both	0.45 (0.07-0.59)	0.45 (0.07-0.59)	0.00 (0.00-0.00)		0.55 (0.41-0.72)		

h²=heritability, defined as A in ACE-model and A+D in ADE-model; A=added genetic component, C=common environmental component, D=dominance genetic component, E=unique environment component; Qualitative sex-difference= genetic correlation of less than .5 among opposite-sex twin pairs suggesting different genetic factors operating for males and females; Quantitative sex-difference=significant difference in correlation between male and females. *Machine calculated GFR. †GFR according to the MDRD formula. ‡GFR according to the CKD-epi formula. §Cardiodascular disease (definition in Method). †Coronary artery event (definition in method.) #Stroke defined in method.

En U-formad association har dock beskrivits mellan cystatin C och incident kognitiv svikt/demens i en longitudinell studie i en populationsbaserad kohort bestående av äldre kvinnor.³⁸ En tolkning av detta kan vara att cystatin C kan spegla olika aktiviteter i olika stadier av en pågående atherosklerotisk process, såsom inflammation och småkärlsdegeneration vilket leder till ändorganskada såsom subklinisk hjärnfart och efterföljande vaskulär demens.

Studie III & IV

Resultaten av vår första studie indikerar en entydig koppling mellan cystatin C och atherosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Huruvida detta beror på ett orsakssamband, eller om det bara speglar effekterna av nedsatt njurfunktion hos atherosklerotiska patienter är oklart. Vidare har vi inte kunnat fastställa en prediktiv effekt av cystatin C med avseende på framtida kardiovaskulära händelser i en redan atherosklerotiskt belastad kohort. Det finns dock många tidigare studier som har visat att cystatin C är signifikant associerat med, och prediktivt för, incident kardiovaskulär sjukdom.^{37,39,40} Dock finns få studier på patienter med manifest hjärtkärlsjukdom.

Eftersom atheroskleros betraktas som en genetiskt komplex sjukdom bestämde vi oss för att undersöka betydelsen av arv och miljö för sambandet mellan cystatin C och prevalent samt incident hjärt- kärlsjukdom. Genom att använda en klassisk tvillingdesign i en stor kohort om ca 12 000 en- och tvåäggstvillingar med en genomsnittsalder på 64,9 år beräknade vi heritabiliteten för både cystatin C och kreatinin till knappt 0,6 i genomsnitt för båda könen. Ett resultat som även bekräftades via en så kallad genome wide complex-trait analysis (GCTA). För den kombinerade endpointen kardiovaskulär sjukdom, definierad som atherosklerotisk kranskärlssjukdom och stroke, fann vi en ärftlighet på 0,39 respektive 0,20 hos män och kvinnor. Så vitt vi vet har ingen tidigare studie rapporterat ärftlighet för denna kombinerade fenotyp.

Vi fann även att den fenotypa korrelationen mellan cystatin C och prevalent kardiovaskulär sjukdom var låg men att den i princip uteslutande medieras av gemensam genetik (tabell 1), vilket skulle kunna tyda på ett möjligt kausalsamband. Denna korrelation gäller emellertid mellan *prevalent* kardiovaskulär sjukdom och cystatin C och därför är det inte möjligt att dra några slutsatser om ett eventuellt orsakssamband. Associationen kan mycket väl bero på omvänd kau-

salitet det vill säga den kardiovaskulära sjukdomen i sig orsakar förhöjt cystatin C. Det är också möjligt att associationen beror på konfounders som är kopplade till både exponering och utfall. Denna observation fick oss emellertid att ytterligare undersöka den relativa betydelsen av gener och miljö för incident kardiovaskulär sjukdom.

Associationen mellan cystatin C och incident kardiovaskulär sjukdom studerades således i en prospektiv co-twin kontrolldesign i samma kohort. Vi visade att variationen i cystatin C var relaterat till incident kardiovaskulär sjukdom oberoende av traditionella riskfaktorer och kreatininbaserat eGFR, vilket bekräftar resultat från tidigare studier.⁴¹⁻⁴³ Ett nytt fynd var att cystatin C förutspådde incident stroke hos enäggstvillingar justerat för genetisk konfounding. Denna upptäckt tyder på att individspecifika miljöfaktorer som påverkar cystatin C också är associerade till stroke. Vår studiedesign tillåter oss dock inte att dra några slutsatser om vad som utgör dessa unika miljöfaktorer. Tidigare rapporterade miljöfaktorer som är associerade till cystatin C eller mild eGFR-reduktion är dock rökning och yrkesmässig exponering för bly och arsenik.⁴⁴⁻⁴⁷ Det kan förstås även röra sig om exponering för någon annan yttre faktor vars relation till cystatin C och kardiovaskulär sjukdom ännu återstår att upptäcka. När vi justerat för traditionella riskfaktorer kvarstod dock associationen vilket tyder på att denna yttre faktor är oberoende av dem. Således är miljöfaktorer den mest sannolika orsaken till sambandet mellan cystatin C och incident kardiovaskulär sjukdom.

Våra fynd överensstämmer väl med resultatet från en nyligen publicerad Mendelian randomization studie⁴⁸ som inte har kunnat visa på något kausalt samband mellan gener relaterade till cystatin C och incident kardiovaskulär sjukdom. Detta har också bekräftats och utvidgas till stroke, hjärtsvikt, diabetes och metabola syndrom i två andra stora MR-studier som dock ännu bara publicerats som abstracts.^{49,50} Mot bakgrund av dessa resultat är en mer trolig förklaring till den genetiska överlappning mellan cystatin C och kardiovaskulär sjukdom som vi funnit i våra studier så kallad pleiotropi, vilket innebär att samma gener påverkar båda fenotyper var för sig. Vidare är ju cystatin C en markör för kronisk njursjukdom, som i sig delvis kan ses som en slags kärlsjukdom såsom vid atherosklerotisk renovaskulär sjukdom (ARVD),⁵¹ vilket gör att studier av

och slutsatser om orsakssamband ytterst komplexa. Sålunda är det också möjligt att den till synes oberoende korrelationen mellan cystatin C och PAD i våra studier beror på subklinisk njursvikt, eventuellt på grundval av ARVD, vilken kreatininbaserad eGFR inte förmår upptäcka.

Slutsatser

Associationen mellan cystatin C och atherosklerotisk hjärt-kärlsjukdom, vare sig den är kausal eller ett mått på nedsatt njurfunktion, är entydig. Våra resultat utökar kunskapen om sambandet mellan cystatin C och kardiovaskulär sjukdom. Vi hävdar att våra resultat stödjer användningen av cystatin C som en viktig biomarkör känslig för incident hjärt-kärlhändelse. Dock krävs ytterligare studier av användningen av cystatin C som en prediktiv biomarkör för olika former av hjärt-kärlsjukdom, i olika populationer, för att ytterligare klargöra en möjlig klinisk användning bortom det njurmedicinska fältet. Specifikt studier som kan visa om cystatin C kan förbättra omklassificering till relevanta riskkategorier är motiverade.

Då stora konsortiestudier inte stöder ett orsakssamband mellan cystatin C och kardiovaskulär sjukdom är ett fortsatt fokus på att etablera bevis för detta, med avsikten att skapa interventionsterapier riktade direkt mot cystatin C, av föga intresse. En viktig framtida inriktning är i stället att undersöka den del av sambandet mellan cystatin C och hjärt-kärlsjukdom som är relaterad till miljöfaktorer vilka sannolikt är bättre lämpade som ett mål för intervention.

Referenser

1. Mendis S. Global status report on noncommunicable diseases 2014: World Health Organization; 2014.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine* 2006;3:e442.
3. Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology, European Association of Echocardiography, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (ver-

sion 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J of preventive cardiology* 2012;19:585-667.

4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
5. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PloS one* 2013;8:e65174.
6. Hemminki K, Lorenzo Bermejo J, Forsti A. The balance between heritable and environmental aetiology of human disease. *Nature reviews Genetics* 2006;7:958-65.
7. Grubb AO. Cystatin C--properties and use as diagnostic marker. *Advances in clinical chemistry* 2000;35:63-99.
8. Clausen J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961;107:170-2.
9. Abrahamson M, Islam MQ, Szpirer J, Szpirer C, Levan G. The human cystatin C gene (CST3), mutated in hereditary cystatin C amyloid angiopathy, is located on chromosome 20. *Hum Genet* 1989;82:223-6.
10. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990;268:287-94.
11. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38 Suppl 1:S20-7.
12. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:409-14.
13. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:393-7.

14. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Orice CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-8.
15. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012;157:471-81.
16. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.
17. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2011;305:1545-52.
18. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20-9.
19. Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:587-92.
20. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000;37 (Pt 1):49-59.
21. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497-505.
22. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049-60.
23. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, de Boer IH, Fried L, Sarnak MJ, Shlipak MG. The risk of infection-related hospitalization with decreased kidney function. *Am J Kidney Dis* 2012;59:356-63.
24. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005;51:321-7.
25. Abrahamson M, Alvarez-Fernandez M, Nathanson CM. Cystatins. *Biochem Soc Symp* 2003;179-99.
26. Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Cystatin C and cathepsins in cardiovascular disease. *Front Biosci* 2008;13:5780-6.
27. Svensson-Färbom P, Ohlsson Andersson M, Almgren P, Hedblad B, Engström G, Persson M, et al. Cystatin C identifies cardiovascular risk better than creatinine-based estimates of glomerular filtration in middle-aged individuals without a history of cardiovascular disease. *J Intern Med* 2014;275:506-21.
28. Beilby J, Divitini ML, Knuiman MW, Rossi E, Hung J. Comparison of cystatin C and creatinine as predictors of cardiovascular events in a community-based elderly population. *Clin Chem* 2010;56:799-804.
29. Schöttker B, Herder C, Müller H, Brenner H, Rothenbacher D. Clinical utility of creatinine- and cystatin C-based definition of renal function for risk prediction of primary cardiovascular events in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:879-86.
30. Angelidis C, Devereux S, Giannopoulos G, Anadoliotakis N, Bouras G, Hatzis G, et al. Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem* 2013;13:164-79.
31. Smith GD, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003;32:1-22.
32. Dempfle A, Scherag A, Hein R, Beckmann L, Chang-Claude J, Schafer H. Gene-environment interactions for complex traits: definitions, methodological requirements and challenges. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1164-72.

33. Cordell HJ. Epistasis: what it means, what it doesn't mean, and statistical methods to detect it in humans. *Hum Mol Genet* 2002;11:2463-8.
34. CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45:25-33.
35. Coronary Artery Disease (C4D) Genetics Consortium. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011;43:339-44.
36. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Holm H, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011;43:333-8.
37. Urbonaviciene G, Shi GP, Urbonavicius S, Henneberg EW, Lindholt JS. Higher cystatin C level predicts long-term mortality in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2011;216:440-5.
38. Slinin Y, Peters KW, Ishani A, Yaffe K, Flink HA, Stone KL, et al. Cystatin C and cognitive impairment 10 years later in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:771-8.
39. Ito H, Pacold IV, Durazo-Arvizu R, Lui K, Shlipak MG, Goff DC Jr, et al. The effect of including cystatin C or creatinine in a cardiovascular risk model for asymptomatic individuals: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2011;174:949-57.
40. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engström G, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009;302:49-57.
41. Ni L, Lü J, Hou LB, Yan JT, Fan Q, Hui R, et al. Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the risk of cardiovascular events and death in Chinese. *Stroke* 2007;38:3287-8.
42. Menon V, Shlipak MG, Wang X, Coresh J, Greene T, Stevens L, et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007;147:19-27.
43. O'Hare AM, Newman AB, Katz R, Fried LF, Stehman-Breen, Seliger SL, et al. Cystatin C and incident peripheral arterial disease events in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Int Med* 2005;165:2666-70.
44. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillegge HL, de Zeeuw, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
45. Evangelopoulos AA, Vallianou NG, Bountziouka VP, Giotopoulou AN, Bonou MS, Barbetseas J, et al. The impact of demographic characteristics and lifestyle in the distribution of cystatin C values in a healthy greek adult population. *Cardiol Res Pract* 2010;2011:163281.
46. Poręba R, Gać P, Poręba M, Antonowicz-Juchniewicz J, Andrzejak R. Relation between occupational exposure to lead, cadmium, arsenic and concentration of cystatin C. *Toxicology* 2011;283:88-95.
47. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844-50.
48. Svensson-Färbom P, Almgren P, Hedblad B, Engström G, Persson M, Christensson A, Melander O. Cystatin C is not causally related to coronary artery disease. *PloS One* 2015;10:e0129269.
49. S. W. van der Laan^{1,3}, J. van Setten^{1,3}, P. I. W. de Bakker^{3,4}, G. Pasterkamp¹, J. Ärnlöv², M. V. Holmes⁵, F. W. Asselbergs^{3,6,7,8} on behalf of the Cystatin C MR Consortium. Cystatin C and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. 2014.
50. M. Magnusson JM, G. Engstrom, M. Persson, P. Nilsson, A. Christensson, O. Melander. Cystatin C is not causally associated with diabetes or the metabolic syndrome. *European heart journal* 2015.
51. Chrysochou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *Progr Cardiovasc Dis* 2009;52:184-95.

Doktorgradsavhandling: Evaluation of clinical leukocyte counts by flow cytometry

Erik Koldberg Amundsen

Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo Universitetssykehus, Ullevål

e.k.amundsen@medisin.uio.no



Erik Amundsen disputerte 29. april 2015 for ph.d.-graden ved Universitetet i Oslo med tittelen: Evaluation of clinical leukocyte counts by flow cytometry. Veiledere: Carola Elisabeth Henriksen, Petter Urdal og Mette Ree Holthe.

Introduksjon

Differensialtelling av leukocytter utføres i stort antall ved de fleste sykehus og er av stor betydning ved mange kliniske tilstander. Undersøkelsen utføres som kjent i de fleste tilfellene med automatiserte hematologiinstrumenter, men i vanskelige tilfeller utføres også ved telling i blodutstryk. I henhold til CLSI (H20-A2) er den offisielle referansemetoden for differensialtelling av hvite blodlegemer klassifisering av totalt 400 leukocytter i to blodutstryk. Det synes imidlertid å være enighet om at klassifisering av leukocytter med blodutstryk som referansemetode er problematisk av flere årsaker: 1. Høy impresisjon på grunn av få observerte celler, spesielt for subtyper av leukocytter som sirkulerer i et lavt antall i blodet. 2. Celler med ulik størrelse kan plassere seg i ulike deler av blodutstryket. En slik skjevfordeling av celler kan lede til systematiske feil. 3. Ulike observatører kan gi ulike vurderinger, og interindividuelle forskjeller i klassifiseringen av hvite blodlegemer kan lede til systematiske feil. Siden slutten av 1980-årene har det vært diskutert og lagt frem forslag til nye referansemetoder for differensialtellingen med bruk av flowcytometri til klassifisering ved hjelp av monoklonale antistoffer. The International Council for Standardization in Hematology har en arbeidsgruppe som ser på denne problemstillingen.

De har blant annet publisert en sammenligning av tre kandidatmetoder, deriblant en metode utviklet av Björnsson og medarbeidere i Malmö. Foreløpig har det ikke blitt enighet om en endelig metode.

I vårt prosjekt har vi sammenlignet resultatene fra differensialtelling utført på hematologiinstrumenter med resultatene fra immunologisk flowcytometri. I artikkel I, II og III vurderte vi kvaliteten på automatisert telling av henholdsvis basofile granulocytter, nøtrophile granulocytter ved nøytropeni og eosinofile granulocytter ved eosinopeni (1-3). I artikkel IV laget vi en metode for å telle antallet viable monocytter i fullblod (4). Metoden ble brukt til forskning, men kan potensielt også være av klinisk interesse.

Artikkel I

Basofile granulocytter finnes i svært lav konsentrasjon i perifert blod. Gjennom 5-parts differensialtelling har man i mange år gitt ut svar på antall basofile, men den kliniske nytteverdien er meget uklar. Antall basofile kan imidlertid være av betydning ved kronisk myelogen leukemi hvor resultatet også inngår i en prognostisk score (Eutos score). Mange tidligere studier der basofiltelling har blitt sammenlignet mellom hematologiinstrumenter og blodutstryk har antydnet at kvaliteten på tellingen av basofile var dårlig. Vi sammenlignet basofiltelling i 112 pasientprøver utført på Sysmex XE-2100, Advia 120 og Cell-Dyn Sapphire med en flowcytometrisk telling der basofile ble identifisert med antistoff mot CD123 og CD193 (tabell 1). Ingen av hematologiinstrumentene hadde en tilfredsstillende nøyaktighet eller presisjon. I tillegg rapporterte Sysmex og Advia falsk økt antall basofile i flere prøver. Advia og Cell-Dyn underestimerte antallet basofile systematisk. Alle instrumentene, men spesielt Cell-Dyn,

Pearson korrelasjon r (95% konfidensintervall, n)			
	Alle prøver	Ikke-flaggede prøver*	Flaggede prøver**
Sysmex XE-2100	0.64 (0.52-0.74, n=112)	0.90 (0.84-0.94, n=60)	0.61 (0.41-0.76, n=52)
Advia 120	0.24 (0.06-0.41, n=112)	0.57 (0.36-0.72, n=60)	0.29 (0.02-0.52, n=52)
Cell-Dyn Sapphire	0.81 (0.74-0.87, n=111)	0.84 (0.74-0.90, n=60)	0.82 (0.70-0.89, n=51)

Tabell 1. Korrelasjoner for sammenligning av basofiltelling på hematologiinstrumenter mot flowcytometri.

*Prøver helt uten flagg. ** Prøver med minst ett flagg, uansett type.

hadde en høy innen serie impresisjon. Vi konkluderte med at basofiltellinger fra disse instrumentene hadde liten nytteverdi.

Artikkel II

Som kjent har pasienter med nøytropeni en øket risiko for alvorlige bakterielle infeksjoner. Det er nok gjort mange mindre interne valideringer, men det er en mangel på publiserte studier der man ser spesifikt på kvaliteten av telling ved nøytropeni. Vi sammenlignet telling av nøytrofile i 106 pasientprøver med nøytrofile $<2,0 \times 10^9/L$ på Sysmex XE-2100 og Advia 2120i med en flowcytometrisk metode. Vi fant god nøyaktighet og presisjon for begge hematologiinstrumentene ned til $0,1 \times 10^9/L$. Det var en liten systematisk forskjell (ca. 10 %) mellom Sysmex og Advia, men denne forskjellen har sannsynligvis liten klinisk betydning. Vi konkluderte med at nøytrofile fra disse instrumentene kan bli rapportert helt ned til $0,1 \times 10^9/L$, hvilket er av klinisk interesse.

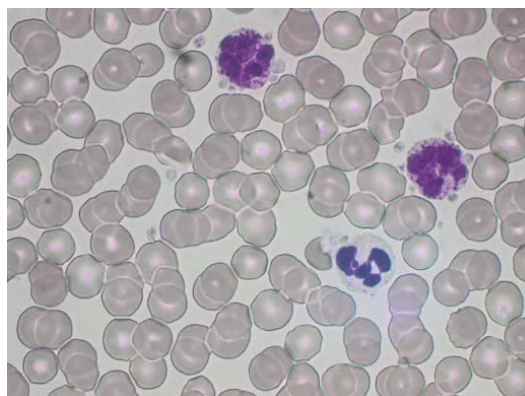
Artikkel III

I de siste 5-10 årene har det blitt publisert en rekke studier i velrenommerede tidsskrifter der man har undersøkt sammenhengen mellom eosinopeni og infeksjon og/eller mortalitet. Mange studier konkluderte med at funn av eosinopeni kan ha prediktiv verdi. Beslutningsgrensene varierte fra $0,01-0,05 \times 10^9/L$, altså svært lave eosinofilverdier. Vi undersøkte kvaliteten på tellingen av eosinofile i det samme materialet som ble brukt i artikkel II. Ikke uventet fant vi en svært høy impresisjon for både Sysmex og Advia for prøver med eosinofile $<0,05 \times 10^9/L$. Vi fant også et stort systematisk avvik mellom Sysmex og Advia (ca. 50 %) for prøver med eosinofile $<0,1 \times 10^9/L$, men det var ikke noe systematisk avvik mellom Sysmex og flowcytometrisk eosinofiltelling. Vi konkluderte med at det er mulig at eosinopeni kan ha prediktiv verdi på gruppenivå, men på grunn av den høye impresisjonen

er det sannsynligvis ikke riktig å benytte eosinopeni i klinisk praksis med instrumentene vi har undersøkt. Den store systematiske forskjellen mellom Sysmex og Advia illustrerer også viktigheten av å validere hver enkelt instrumenttype før både studier og klinisk bruk.

Artikkel IV

I artikkel IV undersøkte vi viabiliteten av monocytter i kultur og monocytter i fullblod etter stimulering med lipopolysakkarider (LPS). Bakterielt LPS kan indusere koagulasjonsproteinet tissue faktor (TF) (koagulasjonsfaktor III) og fosfatidylserin på overflaten til monocytter i kultur, og begge disse markørene kan sammen bidra til økt trombingenerering. Imidlertid kan eksponering av fosfatidylserin i yttermembranen også være et tegn på celledød. Etter LPS-stimulering av citratfullblod er det kjent at monocytter eksponerer TF, men det er ukjent om monocytter i fullblod også eksponerer fosfatidylserin. Det er flere metodologiske utfordringer ved å måle fosfatidylserin på monocytter i fullblod. Preanalytiske metoder som erytrocyttlysering kan i seg selv lede til eksponering av fosfatidylserin på monocytter. I tillegg har monocytter en kraftig tendens



Blodutstryk med to basofile og en nøytrofil granulocyt. Foto: Helle B. Hager.

til å aggregere med trombocytter *in vitro* ved bruk av annen antikoagulasjon i prøverøret enn EDTA. I artikkel IV viste vi at den fosfatidylserinbindende markøren Laktadherin ikke kan brukes til å vurdere viabilitet av monocytter i citratfullblod fordi fosfatidylserin også er uttrykt på aktiverte trombocytter som adheerer til monocytter. Det var imidlertid mulig å måle antall viable monocytter i ulysert fullblod ved hjelp av en markør for mitokondrielt membran potensial og det celle-impermeable DNA fargestoffet Sytox Blue. Med denne metoden kunne vi vise at LPS-stimulering (opp til 5 timer) induserer celledød hos monocytter i kultur, men ikke i citratfullblod. Studien demonstrerer flere potensielle metodologiske fallgruber som kan være av betydning for klassifisering av viable celler i blod i både studier og rutine.

Oppsummering

Studiene har bidratt til ny kunnskap om den kliniske anvendbarheten for noen aspekter av differensialtelling av leukocytter med hematologiinstrumenter. De demonstrerer også nytteverdien av immunologisk flowcytometri som referansem metode for differensialtellingen.

Referanser

1. Amundsen EK, Henriksson CE, Holthe MR, Urdal P. Is the blood basophil count sufficiently precise, accurate, and specific?: three automated hematology instruments and flow cytometry compared. *Am J Clin Pathol* 2012;137:86-92.
2. Amundsen EK, Urdal P, Hagve TA, Holthe MR, Henriksson CE. Absolute neutrophil counts from automated hematology instruments are accurate and precise even at very low levels. *Am J Clin Pathol* 2012;137:862-9.
3. Amundsen EK, Urdal P, Henriksson CE. Poor accuracy of the eosinophil count of hematology instruments limits the use of eosinopenia as a marker of bacterial infection or increased mortality. *Int J Lab Hematol* 2015;37:e119-22.
4. Amundsen EK, Urdal P, Holthe MR, Henriksson CE. Aggregation of monocytes and platelets interferes in measurement of monocyte viability with phosphatidylserine expression but not with Mitochondrial membrane potential in whole blood. *Cytometry B Clin Cytom*. 2015.



Foto: Henrik Alfthan.

Disputas:

“Evaluation of clinical leukocyte counts by flow cytometry” av Erik Koldberg Amundsen, Oslo

Per Simonsson, Siemens Healthcare AB

Per.simonsson@siemens.com



Ibland kan avhandlingars titlar - i all sin sträva saklighet - vara missvisande. Eller i vart fall inte ge hela sanningen, utan dölja dynamiten bakom kokett forskarlingo. Så kände jag när jag läste och opponerade på Eriks Koldberg Amundsens avhandling

”Evaluation of clinical leukocyte counts by flow cytometry” från Institutionen för medisinsk biokjemi, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo (1). Det är en avhandling som borde ha lockat med en betydligt kaxigare titel. Varför inte ”Elefant i hematologins glashus”? För det är dess resultat värda.

Morfologisk hematologi måste vara den mest traditionstyngda delen av klinisk kemi, om den överhuvudtaget skall inneslutas i denna disciplin. Tillhörigheten är inte självklar, den kunde lika väl tillhöra klinisk cytologi. Celler och molekyler är olika världar, och cytologer och biokemister bor inte alltid på samma planet, även om immunfenotypningen på senare år fört dem samman.

Men hematologin är speciell. Traditionstyngd på ett helt annat sätt än nykomlingar som molekylärbio-login. Historiskt tillhör cellräkning våra allra äldsta analyser (2). Antonie Philips van Leeuwenhoek upptäckte blodcellerna på 1600-talet, utan att närmare fundera på, eller förstå, vad de gjorde för nytta. Han var ju trots allt bara en nyfiken tyghandlare från kanalerna i Delft. Rudolf Virchow lanserade däremot cellpatologin på 1800-talets mitt och satte cellerna in i ett patobiologiskt sammanhang. Och Paul Ehrlich klassificerade 1878 de olika vita blodkropparna, vid 24 års ålder. Det är bra jobbat för att var doktorand! Därefter gick han rask vidare och botade syfilis och grundade immunologin. Men det är en annan historia.

Sen har det rullat på

Koncentrerat tittande i våra mikroskop – populärbilden av vetgirig vetenskapare - har vi i över hundra år räknat de cirkulerande cellerna. Med nya metoder, förvisso, och, inte minst, nya fantastiska maskiner, men med de klassiska fem typerna i fokus – neutrofila,



Erik Koldberg Amundsen försvarar sin avhandling, vid Oslo universitet, 29 april 2015.

basofila, eosinofila, monocytter och lymfocyter (2). Tappert har vi under mer än ett sekel differentialräknat blodceller, angett sifferresultat, levererat referensintervall att ha som stöd. Vid avvikande resultat har vi satt dit en stjärna.

Men hur rätt har vi haft?

Det är den fråga som den pigge och begåvade Erik Kolberg Amundsen lyft fram i sin avhandling. Det är en svår fråga att besvara. För vad är sant? Vad är rätt? När till och med International Council for Standardization in Hematology ställer sig tveksamma till sina egna referensmetoder för de mindre frekvent förekommande cellklasserna. De senaste tio åren har också flera försök gjorts i USA, Frankrike och Sverige för att med immunocytometri etablera referensmetoder, men målet är inte uppnått (3). Det är denna forskningstradition som doktoranden knyter an till, och utnyttjar i sitt arbete.

Och hans resultat är ömsom betryggande, ömsom omstörtande. Maskinell cellklassning med hjälp av

de stora företagens högteknologiska maskiner borde resultera i högkvalitativa resultat, i alla fall för celler av de allra vanligaste slagen, ”the Big Five”.

Men så enkelt är det inte. Vi har alla haft fel, eller i vart fall inte haft alla rätt. Lyckligtvis ser det alldeles utmärkt ut för neutrofila leukocyter, ner till låga nivåer (4). Där klarar maskinerna uppgiften med stor bravur, i vart fall från de tre leverantörer som respondenten skärskådat. Men när vi kommer till eosinofila leukocyter och, än värre, de basofila cellerna finns det bara en slutsats att dra av Dr. Amundsens upptäcktsfärd i hematologin: Vi har haft fel (5,6).

Ridå för basofila och eosinofila (i vart fall så länge det inte rör sig om eosinofili). Dags att lägga ner, beklaga 100 år av misstag? Be om ursäkt för vetenskapliga felaktigheter och tokig slutsatser som dragit pga. våra bristfälliga metoder? Att erkänna att de publicerade artiklarna om association mellan basofila celler och olika sjukdomar var grundade på otillräckliga metoder.



Foto: Henrik Alfthan.

– Ska du nu gå tillbaka till lab och lägga ner räkning av basofila?

En opponent kan vara rätt hård. Respondenten tvekar med sitt svar. Men skall vetenskapen ha någon funktion i stora världen bör den kunna leda till kliniska konsekvenser. Boken och svärdet, beredd till bådadera. Som nedläggning av analyser. Erik Kolberg Amundsen ser lite tveksam ut. Det är kanske inte en doktorands uppgift, även om hans gradualarbete är lysande och även om försvaret av de små skavankerna varit utmärkt.

– Nej, säger han. Det hade nog inte varit så uppskattat.

Men forskning skall inte vara uppskattad. Den skall vara krävande och obekväm. En doktorand skall givetvis inte riskera att brännas på bål, nej, en doktorand skall aldrig, oavsett orsak, riskera livet, men motstånd måste vara ett doktorandprojekts bästa betyg. Att rubba något, att hota det gällande, likt hundraåriga sanningar som den om basofila och eosinofila celler.

Tekniken går framåt. Räddar oss ur den diagnostiska uppgivenheten. Erik Kolberg Amundsen et al. har nya glänsande vapen att ta till, immunfenotypande metoder som kan ge oss rätt kvantifiering, även vid normala och låga nivåer celler. De är på väg in i sjukvården.

Det är betryggande för en doktorand som oförväget, och kanske utan att riktigt uppfatta det, likt en elefant rumsterat om i en traditionstyngd glasaffär, en hematologisk glashus.

Referenser

1. Erik Koldberg Amundsen. Evaluation of clinical leukocyte counts by flow cytometry. Blood cell research group, Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital, Oslo, Norway, 2015.
2. Hagve TA. Fra mikroskop til flowcelle. Klinisk Biokemi i Norden 2007;19:8-17.
3. Roussel M, Gros A, Gacouin A, Le MN, Le TY, Fest T. Toward new insights on the white blood cell differential by flow cytometry: A proof of concept study on the sepsis model. Cytometry B Clin Cytom 2012;81A:973-982.
4. Amundsen EK, Urdal P, Hagve TA, Holthe MR, Henriksson CE. Absolute neutrophil counts from automated hematology instruments are accurate and precise even at very low levels. Am J Clin Pathol 2012;137: 862-9.
5. Amundsen EK, Henriksson CE, Holthe MR, Urdal P. Is the blood basophil count sufficiently precise, accurate, and specific?: Three automated hematology instruments and flow cytometry compared. Am J Clin Pathol 2012; 137:86-92.
6. Amundsen EK, Urdal P, Henriksson CE. Poor accuracy of the eosinophil count of hematology instruments limits the use of eosinopenia as a marker of bacterial infection or increased mortality. Int J Lab Hematol 2015; e119-22.

Faktaruta: Att opponera på norska

Att opponera i Norge är lite annorlunda jämfört med svenska traditioner. Dels får man gå i en liten procession, efterföljande i en kåpa skrudad dekan, dels är man två opponenter, inte blott en som i Sverige. Det ger bredd. Ett samspel där opponenterna kan belysa avhandlingen ur två delvis olika perspektiv. Det gjorde också professor Ole Lars Brekke och jag den 29 april 2015. En ytterligare styrka är att en av opponenterna kallas från utlandet, ett utmärkt sätt att undvika provinsialism i forskningen. Men också en god möjlighet till ömsesidiga missförstånd, speciellt om den ene opponenter pratar skånska. Sen verkade disputationer ha en hög status i fakulteten, med en hög närvarofrekvens av kollegor.

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, Makrigrigios 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
Haartmansgatan 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.