

Klinisk Biokemi i Norden





**NORDICS FIRST
INSTALLATION OF
POWER EXPRESS
HAS ARRIVED***



A faster and more predictable TAT

» via complete system balance, meeting the needs of the most demanding laboratories.

Minimum manual interaction

» via flexible and intelligent sample routing, creating efficient tube workflow.

Increased productivity

» via open connectivity; streamlining processes across multiple disciplines.

Power Express gives the core laboratory peace of mind. By consistently producing results on time, you can focus on what really matters to move your lab forward.

Start realising your potential today;

email infouk@beckman.com or visit www.advancingyourlab.com/powerexpress

© Beckman Coulter, Inc. All rights reserved. Beckman Coulter, the stylized logo and the Beckman Coulter product and service names mentioned herein are trademarks or registered trademarks of Beckman Coulter, Inc. in the United States and other countries.

*Aleris Medilab, Stockholm, Sweden



 **Move healthcare forward.**

INDHOLD

Sentimentalt.....	4
<i>Henrik Alftan</i>	
Ordförandespalt.....	6
<i>Yngve Thomas Bliksrud</i>	
Seks spørgsmål om vitamin B12.....	7
<i>Ebba Nexø, Johan Frederik Håkonsen Arendt</i>	
Det er deilig å være på nordisk kongress i Odense	14
<i>Helle B. Hager</i>	
Alzheimer, fedtlever og haptoglobin: Astrup Prisvindernes emner ved NFKK 2016.....	18
<i>Lars Melholt Rasmussen</i>	
Eldjarn-prisen 2016	20
<i>Jens Petter Berg</i>	
Cystatin C, kreatinin, sänkt njurfunktion, krympt-por-syndrom och döden	23
<i>Anders Grubb</i>	
Er overrekvirering av laboratorieanalyser et reelt problem?.....	29
<i>Kari Løhne, Tor-Arne Hagve</i>	
ATP as an extracellular signalling molecule	34
<i>Karin Dreisig</i>	
Why you should participate in an international organisation	37
<i>Sverre Sandberg</i>	
Doktorgradsavhandling: Arginine, dimethylated arginine and homoarginine in health and disease - A prospective study of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease	40
<i>Gunhild Garmo Hov</i>	
Stuck inside of Odense, with the HC blues again.....	44
<i>Per Simonsson</i>	
Litteraturhänvisningar	46
Info om NFKK och redaktion.....	47

Omslagsbild: Astrup prisvinnare 2016: Hannes Helgason, Erik Portelius, Emma Raitoharju. Foto: Helle B. Hager

Sentimentalt

Henrik Alftman



Kvinnokliniken i Helsingfors var den första universitetskliniken på Mejlansområdet. Den ståtliga byggnaden stod klar 1934. Under krigsåren fungerade en stor del av kliniken även som krigssjukhus (1941-1942). Under de kommande ca 30 åren byggdes området ut med bl.a. barnkliniken, cancerkliniken, ögonkliniken samt kliniken för öron-, näs- och halssjukdomar. Byggandet har fortsatt ända till denna dag med både kompletterande fastigheter och nybyggen.

Laboratorieverksamheten på detta område var till en början planerad så att varje klinik hade ett eget laboratorium, som bemötte i stort sett enbart den egna klinikens behov av analytik. Tyngdpunkten på utbudet av laboratorieanalyser i t.ex. Kvinnokliniken låg således på bestämning av hormoner och tumörmarkörer men likaså en fullständig repertoar klinisk-kemiska analyser. De immunologiska metoderna var långtgående (vidare)utvecklade på labbet från publicerade originalpublikationer. Reagenserna köptes från allehanda olika leverantörer. Bland annat kom tritierat testosteron från New England Nuclear och några hundra ampuller lyofilisrat antiserum (helblod!) köptes från ett annat företag. Helt klart mera standardiserat än Liebermann-Burchards reaktion vilken användes i medlet på 60-talet för bestämning av kolesterol. Då färdiga "kit" med radioimmunologiska och immunoradiometriska bestämningsmetoder introducerades underlättades laboratorieverksamheten stort då man inte mera behövde förlita sig på flera olika leverantörers produkter av varierande kvalitet.

I sin enklaste form bestod analysatorparken av en manuell Beckman du spektrofotometer men med LKB 8600, Kone Progress och dylika tog man snabbt stadiga steg mot rationalisering och automatisering av analyserna. Inom immunkemin torde trotjänare som ACS:180, Immuno 1 och AutoDELFIA inte lämna någon oberörd.

I detta skede rationalisrades också laboratorieverksamheten i början av 2000-talet. Alla laborato-

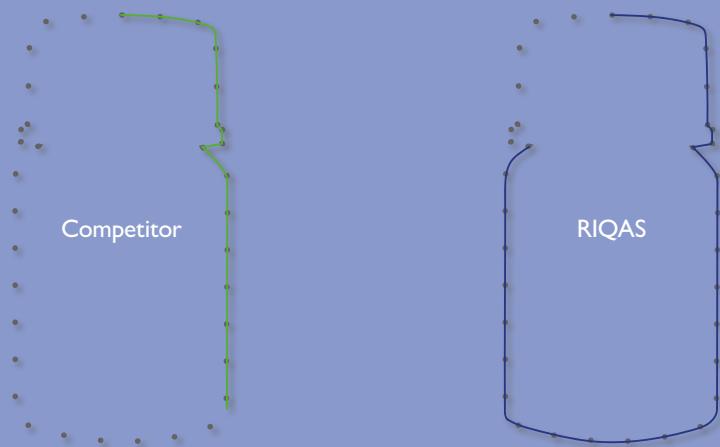
rierna i de enskilda klinikerna slogs samman till en administrativ enhet fastän de fysiska laboratorierna levde vidare. Samtidigt rationalisrades också analysrepertoarerna på de olika enheterna så att man koncentrerade analyserna till så få ställen som möjligt.

Följande steg i utvecklingen var skapandet av ett "automatiserat" laboratorium, d.v.s. ett transportband för proverna med analysatorerna kopplade upp till det. På så sätt blev det möjligt att på ett och samma ställe analysera den stora analysmassan från hela Helsingfors och Nylands Sjukvårdsdistrikt med sitt befolkningsunderlag på 1,6 miljoner invånare. Och sedan slutet av förra året är en stor del av den forna spridda laboratorieverksamheten samlad i en för ändamålet skapad laboratoriebyggnad - HUSLAB-huset.

Varför så sentimental tankar? Jo, inför flyttet till den nya byggnaden i fjol blev det naturligtvis en hel del papper att gå genom på den gamla sidan och att kategorisera diverse samlade papper, böcker, mappar m.m. i termerna "med" eller "släng". Tre gulnade och dammiga ringmappar med gamla arbetsbeskrivningar dök upp. De äldsta var från medlet av 60-talet. Från tiderna då koriongonadotropin (hCG) och lutropin (LH) bestämdes med hjälp av hemagglutinations inhibition. De kom självtklart med i flyttbagaget och har nu fått en central plats i bokhyllan. Jag ser det som min plikt att fylla på med moderna varianter. Tankarna går osökt till några visa ord:

Om man inte känner till det förflutna, förstår man inte nutiden och är inte lämpad att forma framtiden.
- Simone Weil -

Can you tell what it is yet?



...with RIQAS  you see the complete picture sooner!

There is much debate regarding how often EQA should be carried out in the clinical laboratory. With some schemes offering testing as little as 3 times per year, it raises the question, is this really enough?

RIQAS offers 32 programmes with bi-weekly, monthly and quarterly reporting options* designed to assist in the early identification of laboratory errors. Frequent reporting combined with our rapid report turnaround will ultimately allow you to pinpoint when an error occurred and implement any corrective actions with

minimum disruption to the lab, thus revealing the complete picture before the competition.

Not only will RIQAS provide you with extra confidence in test system accuracy, you could also make significant cost and time savings, by reducing the number of individual programmes required to cover your test menu.

Streamline EQA today with the world's largest EQA scheme, 35,000 participants can't be wrong.

*Programme specific

RANDOX
QUALITY CONTROL

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

www.randox.com/completepicture



Ordförandespalt

Yngve Thomas Bliksrud



Vi må holde sammen i Norden. Det er for tiden ekstra grunn til å understreke det. Samarbeidet mellom land både i Europa og med resten av verden settes på prøve i disse tider med blant annet store strømmer av mennesker på flukt fra grusomme konflikter og med en usikker internasjonal økonomi. Det er ikke utenkelig at resultatet kan bli betydelige politiske endringer i mange land i nokså nær fremtid. Hvem vet for eksempel hva som vil skje med EU fremover? "Brexit" utgjør en dramatisk endring i samarbeidet mellom de store og toneangivende land i Europa. Og hva med forholdet mellom Europa og USA etter valget av ny amerikansk president i høst? Det kan bli mer spennende enn vi kanskje setter pris på.

Heldigvis er nordisk samarbeid «in» for tiden. Alle de nordiske ambassadørene i Norge slo dette fast under et debattmøte i august under den såkalte Arendalsuka, som er et viktig møtested for politisk og annen diskusjon. Det er all grunn til at akkurat vi blir sterkere gjennom samarbeid for eksempel via Nordisk råd som er de nordiske parlamentenes samarbeidsorgan. Vi har felles historie og med unntak av Finsk sterkt beslektede språk. Alle nordiske land er velferdsstater med eksempelvis ganske likt skole-

system og helsevesen. Det er heldigvis for tiden vilje til politisk samarbeid bl.a. med hensyn til samferdsel, forskning, kultur og ikke minst innen medisin. Medisinsk samarbeid i Norden er allerede vel etablert innen mange fag, vår laboratoriespesialitet er et godt eksempel.

På denne bakgrunnen kan vi gratulere hverandre ekstra hjertelig med årets nordiske kongress i Klinisk kjemi som fant sted i Odense 14. – 17. juni! Den felles nordiske kongressen er kanskje vårt viktigste møtepunkt. Årets kongress hadde stor faglig bredde og dyktige foredragsholdere. Analyser av ulike former for "Big data" er eksempel på et viktig og brennaktuelt tema som ble behørig debattert under kongressen. Sosialt var hele kongressen å regne som en sammenhengende fest, avtaler om rabatterte priser for kongressdeltagerne var gjort med diverse trivelige utesteder, ølsmaking ble arrangert om ettermiddagen mellom alle de interessante posterne, og festmiddagen ble holdt på det imponerende jernbanemuseet med ypperlig mat og dans ut i de aller minste timene. Les mer om den felles nordiske kongressen i dette nummer av KBN. Organisasjonskomiteen besto av Ivan Brandslund (leder), Mads Nybo, Vakur Bor, Søren Sheikh og Lars Melholt Rasmussen. De skal ha vår aller hjerteligste takk for sin strålende innsats!



Foto: Henrik Alfthan.

Seks spørgsmål om vitamin B12

Ebba Nexø¹, Johan Frederik Håkonsen Arendt ^{1,2}

¹Blodprøver og Biokemi og ²Klinisk Epidemiologisk Afdeling

Aarhus Universitetshospital og Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

ebbanexo@rm.dk

jfba@clin.au.dk



Hvorfor rekviseres der så mange B12 analyser

Ingen energi, kun træthed, en ganske speciel hovedpine, neurologiske udfald, problemer med stofskiftet, gigt-symptomer og langvarige sygemeldinger. Det blev bare ved og ved trods talrige kontakter til egen læge og udredninger på specialafdelinger på universitetshospitalet.

Alt dette kunne en tidligere så gæv og initiativrig knap 50 år gammel bioanalytiker for nylig berette da hun efter år i systemet endelig fik en diagnose. Analyse af cirkulerende B12 viste værdier så lave, at der ikke kunne sættes tal på. Hun havde en klassisk perniciøs anæmi, men uden anæmi eller andre hæmatologiske manifestationer.

Sygdommens navn - perniciøs anæmi - er misvisende, og kan være en barriere for udredning af de ganske mange patienter, der ikke fremviser hæmatologiske symptomer.

Rettidig diagnose kunne have sparet patienten for stort set alle symptomerne, for belastende bekymringer om en fremtid som invalid og for generende, varige neurologiske småskavanker.

Ingen læge ønsker at opleve et sådant patientforløb. Så hellere ordinere B12-analysen ved mindste mistanke om mangel. I vores region har knap hver tredje person fået målt total B12 i perioden fra 1997 til 2013.

Hvornår skal vitamin B12-mangel mistænkes og hvilke analyser skal laboratoriet tilbyde

Vitamin B12-mangel skal selvfølgelig mistænkes hos

alle patienter med makrocytær anæmi. Men det skal også udelukkes hos alle patienter med uforklarlige neurologiske symptomer. Derudover er patienter med gastrointestinale sygdomme, ældre over 65 år og personer i metformin-behandling de vigtigste risikogrupper for B12-mangel (1).

Fire analyser står centralt når mistanke om B12-mangel skal bekræftes eller udelukkes: total B12, holoTC, MMA og homocystein.

Total B12 (også benævnt cobalamin eller blot B12)

Måling af totalmængden af B12 i blodet har været mulig i mere end 60 år og er stadig den analyse, der typisk anvendes som førstevalg. Bag den automatiserede analyse gemmer sig en procedure hvor B12 frigøres fra sine bindingsproteiner og omdannes til cyano-B12. Det sker ved at prøven gøres stærkt basisk og tilsættes cyanid. Herefter følger et klassisk proteinbindings-assay hvor prøvens B12 blandes med tilsat B12 og bindingsproteinet intrinsic factor. Intrinsic factor er specifikt for de former af B12 som kroppen kan udnytte. Enten det tilsatte B12 eller intrinsic factor vil være mærket og/eller fastfase. Det detaljerede design for analysen afhænger af platform, og kan derfor påvirkes forskelligt af interfererende substanser (2).

Det er ganske vanskeligt at beskrive analysens kliniske duelighed fordi vitamin B12-mangel ikke er entydigt defineret. Men i almindelighed anses total B12-analysen for at have en ringe klinisk sensitivitet og specificitet (1, 3, 4). Et ry, der har stimuleret udviklingen af alternative biomarkører.

HoloTC-aktivt B12

I blodbanen er B12 bundet til to proteiner. Det meste er bundet til haptocorrin, et langsomt omsætteligt protein af ukendt betydning. Resten - ca. 20% - er bundet til transcobalamin (holoTC), også kaldet

aktivt B12, og kun denne del er tilgængelig for kroppens celler (5). Med andre ord, vi må forvente at holoTC er en langt bedre biomarkør for vitamin B12-mangel end total B12 (summen af B12 bundet til haptocorrin og transcobalamin).

Efter lange tilløb lykkedes det at få udviklet metoder til måling af holoTC (5,6), men en automatiseret analyse er fortsat kun tilgængelig fra få udbydere. Analyseprincippet er simpelt; en ELISA hvor det ene antistof er specifikt for holoTC, og ikke genkender de ca. 90 % af transcobalamin der cirkulerer uden bundet B12 (apoTC). HoloTC anses af de fleste for at være en lidt bedre biomarkør end total B12, og enkelte steder i Europa anvendes den som førstevalgsanalyse ved screening for B12-mangel. Men langt de fleste laboratorier udfører ikke analyse for holoTC.

I vores laboratorie har vi udviklet en ”in-house” analyse hvor holoTC måles med ELISA efter at apoTC er fjernet med B12-coatede beads (7). Analyesen anvendes til forskningsformål og til udredning af patienter med sjældne B12-relaterede sygdomme. Desuden anvender vi en kit-udgave af den automatiserede holoTC analyse i forbindelse med udførelse af CobaSorb-testen, se nedenfor (8).

Homocystein og methylmalonsyre (MMA)

Når B12 mangler kan de to B12-afhængige enzymer ikke fungere. Homocystein omsættes ikke til methionin og methylmalonyl-CoA omsættes ikke til succinyl-CoA. Homocystein og methylmalonsyre (MMA) ophobes derfor i cirkulationen og i urinen (9, 10). I dag analyseres homocystein med immunologisk teknik etableret på flere automatiske platforme og der er desuden udviklet gode chromatografiske metoder (10). MMA analyseres med massespektrometri (9). Homocystein påvirkes også af folat og vitamin B6 mangel (10), og begge analyser påvirkes af nyrefunktionen, med stigende værdier ved faldende GFR.

MMA-analysen betragtes ofte som ”guldstandard” for diagnose af B12-mangel, og der er en vis tilbøjelighed til at sidestille et forhøjet MMA med en som minimum insufficient B12-status. MMA-analysen er med årene blevet ganske udbredt, men den har ikke erstattet total B12-analysen.

En eller flere biomarkører for vitamin B12-mangel?

Mange laboratorier har indført simple algoritmer for diagnose af vitamin B12-mangel. På vores afdeling anvender vi total B12 som førstevalgsanalyse og sup-

plerer med MMA hvis total B12 resultatet er i gråzone, 125-250 pmol/L (referenceinterval: 200-600 pmol/L) (11). En kinetisk funderet udnyttelse af resultater for flere B12-biomarkører er fornøjligt udviklet og afprøvet (12, 13). Den har fået navnet cxB12, hvor x angiver det antal parametre der indgår i udregningen af et indeks. F.eks anvendes c2B12 hvis måling af total B12 og MMA indgår. Endnu er algoritmen ikke indført i rutinen, men det synes indlysende at anvendelse af flere biomarkører i et indeks giver et mere komplet udtryk for B12-status. Forventningen er at c4B12, der inddrager resultater for total B12, holoTC, homocystein og MMA vil give os klar besked om patientens B12-status, og at man vil kunne komme næsten i mål ved måling af to parametre (13).

Som tommelfingerregel bør laboratoriet kunne udbyde analyse af mindst en af de B12-relatede parametre (total B12 eller holoTC) og mindst en af de såkaldte metaboliske markører (homocystein eller MMA). MMA er at foretrække fordi den er langt mere specifik for B12-mangel end homocystein.

Hvordan skal årsagen til B12-mangel udredes

Når patienten har fået diagnosticeret B12-mangel, er næste skridt alt for ofte at starte en livslang behandling med farmakologiske doser af B12, enten i form af en daglig tablet med 1 mg B12, eller med jævnlige indsprøjtninger af vitaminet. I Danmark behandles patienterne typisk hver 3. måned med injektion af 1 mg hydroxo-B12. Denne praksis kan som oftest sikre tilstrækkelig behandling, men det medfører også en ikke ubetydelig overbehandling. I Danmark er forbruget af B12-præparater opgjort i Definerede Døgn-doser (DDD)/1000 indbyggere steget fra 5,8 i 1997 til 12,9 i 2015. Forbruget er således mere end fordoblet på under 20 år (tallene stammer fra medstat.dk).

Vi undersøgte for nogle år siden 44 patienter, der i mindst ét år var behandlet med injektioner af B12. Vi fandt at behandlingen var overflødig hos næsten 80 % af patienterne (14). Deres optagelse af vitaminet var helt normal og deres B12-behov ville derfor kunne dækkes af en almindelig kost med B12-holdige animaliske produkter. Alternativt kan sådanne patienters B12-behov dækkes gennem en daglig vitamininprise.

I de gode gamle dage blev behov for livsvarig behandling med farmakologiske doser af B12 afklaret med en Schillings-test. Testen undersøger B12-optagelsen efter oral indgift af radioaktivt B12. Kun de patienter, der ikke kan optage vitaminet er afhængige

af farmakologisk behandling. Testen kunne forfines med nok en test hvor også intrinsic factor indtages. Intrinsic factor produceres i parietalcellerne, binder B12 og faciliteter optagelsen af vitaminet i distale ileum (15). Har patienten et lavt optag af frit B12, der normaliseres ved indgift af intrinsic factor er sagen klar. Patienten har mistet evnen til at danne intrinsic factor. Patienten har klassisk perniciøs anaemi – med eller uden anaemi – og har behov for livslang farmakologisk B12-behandling.

I dag er Schillings-testen obsolet. Ikke bare fordi testen på mange måder er besværlig, men først og fremmest fordi det ikke længere er muligt at få hverken intrinsic factor eller radioaktivt B12 til humant brug.

Det er dog stadig muligt at vurdere patientens evne til at optage B12. Det kan gøres med CobaSorb-testen. Ved undersøgelsen får patienten målt holoTC før og efter to dages indtag af tre kapsler med 9 µg cyanob12. Stiger holoTC mere end 10 pmol/L og mere end 22 % kan patienten optage vitaminet, og behøver næppe farmakologisk B12-behandling (16). Testen kan dog kun anvendes hvis baseline holoTC er under 65 pmol/L (referenceinterval: >40 pmol/L). Er værdien højere kan testen ikke med sikkerhed vurdere om patienten har en mangelfuld optagelse af vitamin B12. Det er derfor vigtigt at CobaSorb udføres FØR behandling med vitamin B12 er startet.

CobaSorb udføres i dag alt for sjældent. Den burde være rutine hos alle patienter hvor den indledende diagnostik peger på B12-mangel. Hos disse patienter vil CobaSorb kunne bidrage til afklaring af årsagen - og til at reducere antallet af patienter, der unødigt behandles med farmakologiske doser af vitaminet. Analysen udføres på Aarhus Universitetshospital, både for interne og for eksterne rekvirenter (17).

Er et forhøjet total B12 af betydning

Hos godt 5 % af alle patienter, der får rekvireret og målt total B12 finder vi værdier, der er over øverste grænse for referenceintervallet (>600 pmol/L) (18). Mange læger vil ignorere et sådant resultat - patienten er "overnormal" - men andre vil kræve en forklaring fra laboratoriet. Hvis nylig behandling med farmakologiske doser af vitaminet kan udelukkes skal en række andre forklaringer overvejes. Plasma B12 er bundet til haptocorrin og til transcobalamin, og en øgning af koncentrationen af et af disse proteiner vil typisk medføre at koncentrationen af total B12 stiger.

Høje værdier af haptocorrin og dermed total B12 er bl.a. rapporteret hos patienter med myeloide sygdomme og i sjældne tilfælde af leverkræft. En værdi for total B12 på >1000 pmol/L er forbundet med knap 7 % risiko for udvikling af kræft i det første år efter målingen er foretaget – til sammenligning er risikoen kun godt 2% ved niveauer indenfor referenceintervallet (200-600 pmol/L) (18, 19). Også en øget koncentration af transcobalamin vil medføre øget niveau af total B12. En øget koncentration af transcobalamin kan skyldes forekomst af autoantistoffer, men ofte findes der ikke nogen god forklaring (tabel 1).

Så hvad skal laboratorie-lægen svare når en kollega beder om rådgivning omkring en konkret patient hvor der uventet er fundet et højt niveau af total B12? Viser patienten ikke tegn på de sygdomme som ses i tabel 1 er resultatet sandsynligvis uden betydning for patienten. Man kan ikke betragte højt total B12 som en selvstændig markør for kræft eller anden alvorlig sygdom. Det er nok snarere et "advarselssignal" hos patienter som allerede er mistænkt for at have alvorlig sygdom.

Hos patienter med kombinationen kræft og et forhøjet total B12, vil total B12 kunne anvendes som tumor-markør. Det gælder typisk for patienter med kronisk myeloid leukæmi og i sjældnere grad patienter med levertumor. Tumormarkøren er ikke total B12 men det B12-bindende protein haptocorrin, som antageligt dannes af tumor. Men koncentrationen af haptocorrin er tæt korreleret til koncentrationen af total B12, og derfor vil det som regel være lige så værdifuldt at følge total B12 som at følge koncentrationen af haptocorrin, således som illustreret for en patient med levertumor (20).

Tabel 1

Sygdomme hvor der er beskrevet en øget koncentration af total B12 (18)

- *Kræft, især hæmatologiske kræftformer og leverkræft*
- *Kronisk og akut leversygdom*
- *Kronisk og akut nyresygdom*
- *Visse autoimmune sygdomme, især autoimmunt lymfoproliferativt syndrom*
- *Transcobalamin auto-antistoffer (ikke relateret til sygdom)*

Hvad hvis det hele ikke passer sammen

Vores afdeling er tildelt højt specialiserede funktioner i forbindelse med udredning af patienter med mistænkt vitamin B12-mangel. Vi rådgiver og udfører specialanalyser. Et tilbud, der udnyttes ikke bare af danske læger, men af kolleger fra mange steder i verden.

Den arketyptiske patient med B12-mangel vil have lavt total B12 og holoTC kombineret med høje værdier for MMA og homocystein. Men sådan er det ikke altid. I det følgende giver vi nogle eksempler på problemstillinger vi har mødt i det daglige arbejde på afdelingen.

Patienten har lavt B12 (e.g. 175 pmol/L), men har ikke anæmi. Er der grund til at gøre yderligere? Laboratorielægen har brug for at vide hvorfor analysen blev rekvireret, og om der er andre symptomer der peger mod B12-mangel. Selv om patienten ikke har anæmi kan det sagtens dreje sig om B12-mangel. Analyse af MMA og måske homocystein vil kunne hjælpe til afklaring af dette.

Er patienten gravid kan en værdi på 175 pmol/L være helt normal. Total B12 falder til ca. 50 % af udgangsværdien hen mod terminen. Hos denne gruppe patienter er holoTC en bedre analyse, fordi

den fysiologisk holder sig stort set uændret under graviditeten (21).

Endelig er der de sjældne fugle som har et lavt niveau af haptocorrin, og derfor et lavt niveau af total B12 (22). Også disse patienter vil have et helt normalt niveau af holoTC. Den endelige diagnose vedrørende haptocorrin-mangel kan fastslås ved at måle koncentrationen, en specialopgave, der varetages på vores afdeling.

Patienten har et lavt niveau af holoTC (e.g. <10 pmol/L) men ikke andre biomarkører, der tyder på B12-mangel. Problemstillingen er fortsat sjælden (23, 24), men sådanne patienter må forventes at stige i antal jo mere udbredt holoTC-analysen bliver. De foreløbigt få beskrevne tilfælde skyldes medfødte polymorfier i transcobalamin-genet (TCN2). Polymorfier, der betyder at proteinet ikke genkendes i holoTC analysen, men som øjensynligt ikke er forbundet med B12-mangel. Det målte holoTC er således falsk for lavt. En sikker diagnose af TC-polymorfier kræver analyse af transcobalamin både på protein- og genniveau, igen en opgave der varetages af vores afdeling.

Patienten har et forhøjet total B12 og en række uspecifikke symptomer. Som beskrevet ovenfor og i tabel 1



Bymotiv fra Odense. Foto: Helle B. Hager.

Smart infection diagnosis

Early identification of clinically relevant bacterial infections is crucial to improving patient outcomes. Furthermore, identifying patients that benefit from antibiotic treatment and monitoring of antibiotic treatment is recommended for a patient centered therapy. The determination of the infection and sepsis parameter **Procalcitonin (PCT)** with the immunoassay analyzer Samsung LABGEO^{IB10} allows now for **rapid and reliable decision making 24/7** in acute care settings.

Samsung IB B·R·A·H·M·S PCT at point of care

- For more information visit us at thermoscientific.com/brahms



Contact Petra Östlund | petra.ostlund@thermofisher.com | +46 (0)8 594 691 30

© 2016 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. B·R·A·H·M·S PCT™ and all other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. Samsung LABGEO® is a registered trademark of Samsung C&T Corporation. Thermo Fisher Scientific products are distributed worldwide; not all intended uses and applications mentioned in this printing are registered in every country.

SAMSUNG

skal en række kliniske tilstænde udelukkes. Det kan desuden være en hjælp at få udredt årsagen til det forhøjede total B12 gennem analyse af de B12-bindende proteiner transcobalamin og haptocorrin. Men det skal understreges at navnlig et moderat forhøjet total B12 (< 1000 pmol/L) oftest er et tilfældigt fund, der ikke kræver yderligere udredning. Den forsigtige læge vil nok ráde til gentaget analyse af total B12 efter ca. 6 måneder, og så yderligere udredning hvis værdien er steget væsentligt eller yderligere symptomer er tilkommet.

Patienten har et normalt total B12 men et forhøjet niveau af MMA (e.g. 1,00 µmol/L). En MMA-værdi på >0,75 µmol/L hos en patient med normal nyre funktion er stort set altid tegn på B12-mangel, også hvis total B12 er normal. Borderline forhøjelse af MMA (referenceinterval: <0.29 µmol/L) er vanskeligere at tolke, ikke mindst hos den ældre del af befolkningen. Er det tegn på en nedsat B12-status, eller skyldes det en fysiologisk stigning i MMA med alderen? Meningerne er delte, men de fleste vil nok hælde til at en patient med en forhøjet MMA kombineret med kliniske tegn på B12-mangel bør tilbydes B12-behandling.

Det er beskrevet at patienter med autoantistoffer mod intrinsic factor kan udvise en falsk normal værdi for total-B12, fordi autoantistofferne kan interferere med B12-analysen (25). Men det er tvivlsomt om dette udgør et reelt problem (26).

En meget vigtig - men sjælden - gruppe patienter er børn med medfødte genetisk betingede defekter i et af de B12-relaterede enzymer eller i transcobalamin. De vil typisk have svær B12-mangel trods et normalt total B12. Symptomerne ses ofte i det første leveår. Barnet trives ikke, kan være acidotisk og kan have pancytopeni. Lægen skal i sådanne tilfælde tænke på mulig B12-mangel, ofte hjulpet på vej af en metabolisk screening hvor der er fundet høje værdier for MMA og/eller homocystein (i Danmark vha. phenylketonuri (PKU)-kortet). Til trods for det normale total B12 skal barnet STRAKS sættes i behandling med injektioner af hydroxy-B12. Manglende behandling medfører typisk retardering og varige neurologiske udfald. Når først behandling er i værksat kan den præcise årsag afklares gennem analyse af de B12-relaterede enzymer (27) og transcobalamin (28).

Hvad er det største problem for B12-diagnostikken

Der er fortsat ikke konsensus om den tilstand, der

skal diagnosticeres med biomarkører for B12-mangel. Med andre ord mangler vi en definition af sygdommen vitamin B12-mangel. En måske lidt for optimistisk forventning er at c4B12, det indeks, der inddrager resultater for total B12, holoTC, homocystein og MMA med tiden vil give os svaret. At B12-mangel ender med at blive en biokemisk diagnose.

Dette og mange andre spørgsmål vedrørende B12 og relaterede vitaminer er på dagsordenen når "11th International Conference on Homocysteine and One-Carbon Metabolism" løber af stablen i Aarhus, Danmark, 14.-18. Maj 2017 (29).

Referencer

1. Stabler, SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.
2. Lildballe DL, Hardlei TF, Allen LH, Nexo E. High concentrations of haptocorrin interfere with routine measurement of cobalamins in human serum and milk. A problem and its solution. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:182-7.
3. Hvas AM, Ellegaard J, Nexo E. Diagnosis of vitamin B12 deficiency-time for reflection. *Ugeskr Laeger* 2003;165:1971-6.
4. Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, Bailey RL, Blackmore S, Bock JL, et al. Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary. *Am J Clin Nutr* 2011;94:313S-321S.
5. Nexo E, Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr* 2011;94:359S-365S.
6. Merrigan SD, Owen WE, Straseski JA. Performance characteristics of the ARCHITECT Active-B12 (Holotranscobalamin) assay. *Clin Lab* 2015;61:283-8.
7. Nexo E, Christensen AL, Hvas AM, Petersen TE, Fedosov SN. Quantification of holotranscobalamin, a marker of vitamin B12 deficiency. *Clin Chem* 2002;48:561-2.
8. Greibe E, Nexo E. Vitamin B12 absorption judged by measurement of holotranscobalamin, active vitamin B12: evaluation of a commercially available EIA kit. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1883-5.

9. Ueland PM, Midttun O, Windelberg A, Svardal A, Skålevik R, Hustad S. Quantitative profiling of folate and one-carbon metabolism in large-scale epidemiological studies by mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1737-45.
10. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexo E, Clarke R, McPartlin J, et.al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50:3-32.
11. Hvas AM, Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. *Haematologica* 2006;91:1506-12.
12. Fedosov SN. Biochemical markers of vitamin B12 deficiency combined in one diagnostic parameter: the age-dependence and association with cognitive function and blood hemoglobin. *Clin Chim Acta* 2013;422:47-53.
13. Fedosov SN, Brito A, Miller JW, Green R, Allen LH. Combined indicator of vitamin B12 status: modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:1215-25.
14. Hvas AM, Morkbak AL, Hardlei TF, Nexo E. The vitamin B12 absorption test, CobaSorb, identifies patients not requiring vitamin B12 injection therapy. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:432-8.
15. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexo E, Moestrup SK. Vitamin B12 transport from food to the body's cells--a sophisticated, multistep pathway. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:345-54.
16. Hvas AM, Morkbak AL, Nexo E. Plasma holotranscobalamin compared with plasma cobalamins for assessment of vitamin B12 absorption; optimisation of a non-radioactive vitamin B12 absorption test (CobaSorb). *Clin Chim Acta* 2007;376:150-4.
17. <http://www.auh.dk/om-auh/afdelinger/blodprover-og-biokemi/analysefortegnelse/hospital/Pt-Vitamin-B12-absorption-gruppe>.
18. Arendt JF, Farkas DK, Pedersen L, Nexo E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: A population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1799-805
19. Arendt JF, Nexo E. Unexpected high plasma cobalamin: proposal for a diagnostic strategy. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:489-96.
20. Lildballe DL, Nguyen KQ, Poulsen SS, Nielsen HO, Nexo E. Haptocorrin as marker of disease progression in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:72-9.
21. Morkbak AL, Hvas AM, Milman N, Nexo E. Holotranscobalamin remains unchanged during pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum. *Haematologica* 2007;92:1711-2.
22. Carmel R. Haptocorrin (transcobalamin I) and cobalamin deficiencies. *Clin Chem* 2007;53:367-8.
23. Sobczyńska-Malefora A, Pangilinan F, Plant GT, Velkova A, Harrington DJ, Molloy AM, Brody LC. Association of a transcobalamin II genetic variant with falsely low results for the holotranscobalamin immunoassay. *Eur J Clin Invest* 2016;46:434-9.
24. Keller P, Rufener J, Schild C, Fedosov SN, Nissen PH, Nexo E. False low holotranscobalamin levels in a patient with a novel TCN2 mutation. *Clin Chem Lab Med* 2016. doi: 10.1515/cclm-2016-0063. [Epub ahead of print]
25. Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. *N Engl J Med* 2012;367:385-6.
26. Greibe E, Arendt J, Nexo E. More on failures of cobalamin assays in pernicious anemia. *N Engl J Med* 2012;367:1569-70.
27. Watkins D, Rosenblatt DS. Lessons in biology from patients with inborn errors of vitamin B12 metabolism. *Biochimie* 2013;95:1019-22.
28. Nissen PH, Nordwall M, Hoffmann-Lücke E, Sorensen BS, Nexo E. Transcobalamin deficiency caused by compound heterozygosity for two novel mutations in the TCN2 gene: a study of two affected siblings, their brother, and their parents. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S269-74.
29. <http://conferences.au.dk/hcy-onecarb2017>

Det er deilig å være på nordisk kongress i Odense

Helle B. Hager



Det er deilig å være norsk i Danmark – og det er deilig å være svensk, finsk, islandsk eller for den slags skyld fra resten av verden. Men deiligest av alt er det åpenbart å være dansk i Danmark. Professor og epidemiolog Kaare Christensen holdt åpningspresentasjonen tirsdag i kongressuken med tittelen «The Aging Society: Are we doing well?» der han blant annet fortalte om resultatene fra en Eurobarometer studie om tilfredshet («life satisfaction») i EU (<http://ec.europa.eu/COMMFrontOffice/PublicOpinion/index.cfm/General/index>) som viste at danskene var overlegen mer (selv)tilfredse enn alle de andre nasjonalitetene. Og



Kongressens president, professor Ivan Brandslund.
Foto: Mette Skov Johansen.

hvorfor? De er ikke friskere. De drikker og røyker mer enn de fleste andre i Europa, noe som også gjenspeiles i kortere forventet levetid. De er heller ikke blondere enn svensker («Blonds have more fun») og været er ikke bedre enn i de andre europeiske landene. En redaktør i BMJ skal ha foreslått at danskene kanskje skåret så høyt på tilfredshet fordi de var fulle da de svarte på undersøkelsen (1). En annen årsak til at danskene er så fornøyde kan være deres lave forventninger til fremtiden. For samtidig som danskene er veldig tilfredse, er deres forventninger til fremtiden lave, i motsetning til både svensker og finner som har blant de høyeste forventningene i Europa, sammen med italienerne og grekere. Ikke rart de blir skuffet og derfor også mindre tilfredse.

Christensen fortalte at IQ og høyde har økt mye fra 1940 til 1960. De yngre er altså smartere og høyere. Samtidig lever vi lengre og demensforekomsten faller hos de eldre. I Norden har vi nå mer enn 200 000 som er eldre enn 90 år, og de fleste er kvinner. Foredragsholderen pleier å si til medisinstudentene at han håper at de liker eldre kvinner!

I Odense var vi ca. 350 ordinære deltagere i till egg til representanter fra industrien. Fra de nordiske landene var det hele 200 tilfredse deltagere fra Danmark, ca. 40 fra Sverige, rundt 20 fra både Norge og Finland og fire fra Island. Kongressen ble avholdt sentralt i Odense med gangavstand til det meste. Etter åpningstalen ved kongressens president, professor Ivan Brandslund, åpningsforedraget og underholdning ved syngende barn og voksne utkledd som kjente eventyrfigurer fra H.C. Andersens eventyr, gikk kongressdeltakerne til Møntergården for welcome reception med deilig mat og drikke fra Fyn.

Onsdag, første hele kongressdag

Onsdag morgen var viet big data. Big data er ekstremt store datamengder hentet fra demografiske, kliniske, diagnostiske og offentlige helseregistre som brukes til å forbedre diagnostikk, pasientbehandling, ressursfordeling og epidemiologiske trender. «Big data» er imidlertid ikke entydig definert, det får man tydelig demonstrert i en artikkel fra Clinical Chemistry (2).

Big data kan også være datamining i laboratoriedata alene.

Senere på dagen var det blant annet en sesjon om preanalyse, cancer, Astrup pris-konkurransen (se egen artikkel) og «future biochemistry». Overlege Jan Nybo fra Aalborg universitetssykehus avsluttet den sistnevnte sesjonen der han fortalte om deres prosess for å etablere et rørpostsystem (Tempus) mellom to ulike laboratorieavdelinger som ligger ca. 1,6 kilometer fra hverandre for å redusere turnaroundtime og utgifter til taxittransport/dobbeltinstrumentering. Her var det ikke bare sykehusfolk som skulle overtales for å få prosjektet gjennomført; en skole, kirkegård, konsertområde, offentlig park og jernbaneverket var blant dem som måtte godkjenne plassering av tempusrørene.

Torsdag

Torsdagen ble åpnet med et spennende foredrag om «Personalised Medicine and Precision Medicine» ved professor James M. Ford fra Stanford i USA. Deretter var det foredrag ved Eldjarnprisvinnerne (se egen artikkel), en sesjon om samarbeid i medisinsk biokjemi i Norden og internasjonalt og en sesjon om demens og demensmarkører. Formannen i

NFKK, Yngve Thomas Bliksrud, holdt et engasjert foredrag om samarbeid innen Norden og mellom de nordiske land og resten av verden. Han snakket blant annet om at økonomien i NFKK er litt dårligere enn før og fordi Nordfond-midlene nå er brukt opp, vil ikke NFKK ha like god mulighet som før til å støtte nordiske prosjekter. På styremøte i NFKK har man blitt enige om at NFKKs prioriterte oppgaver fremover vil være å støtte skrivekurset på Finse og »The Nordic course in specialist training». Professor Sverre Sandberg, president i EFLM, var møteleder sammen med klinikksjef Linda Hilsted, og han fortalte oss hvorfor vi må engasjere oss internasjonalt i organisasjoner som blant annet EFLM. Det er fullt mulig for små land som de nordiske å påvirke prosesser i de internasjonale organisasjonene, og det er berikende både profesjonelt og personlig å bli kjent med laboratoriefolk i andre land. Den nordiske sesjonen ble avsluttet med en paneldebatt der ledere av de nasjonale foreninger i klinisk kjemi i de nordiske landene skulle starte med å si noen ord om: «What are the possibilities and barriers for Nordic Societies in participating in international work? How much focus does it have?



Fra venstre møteleder Sverre Sandberg, Ísleifur Ólafsson (formand for Den islandske forening for klinisk biokemi), Petra Anttila (ordförande för den finska föreningen för klinisk kjemi), Henrik L. Jørgensen (formand i Dansk selskap for klinisk biokemi), Lutz Schwettman (leder av Norsk selskap for medisinsk biokjemi) og Inga Zelvyté (kasserer i Svensk förening för klinisk kjemi). Foto: Helle B. Hager.

Fredag

Helt på tampen av kongressen i siste sesjonsrunde var det en livlig og konstruktiv diskusjon om rasjonnell analyserekvirering, med et særlig fokus på overrekvirering. Professor Kovak (Bratislava) beskrev gode erfaringene fra Slovakia der man fra 1983 har arbeidet strukturert for rasjonell rekvirering ved å gi kontinuerlig informasjon til rekvirentene. Professor Søren Sheik (Odense) beskrev praktiske tiltak for å stimulere til rasjonell rekvirering som ble etablert i samarbeid med de kliniske avdelinger og som i løpet av et år resulterte i en reduksjon av det totale antall rekvirerte analyser på 5-6 %. Sykehusdirektør Kim Blixen (Odense) lanserte nye tanker om at pasientene i større grad kan bestille laboratorieanalyser.

Deilig lunsjmat og ny organisering av posterses-sjons

I lunsjpausene fikk vi servert deilig mat – en rekke kortreise tapasretter – helt utsøkt! Dette var noe annet enn papirposer med kjedelige baguetter – som har vært vanlig på mange tidligere kongresser. Kongressarrangørene hadde også lagt inn en vri på posterseksjonene. Posterne (totalt 54) var utstilt sentralt i kongressområdet (samme område der lunsjen ble ser-



Vinner av prisen for beste vitenskapelige poster, Jan Borg Rasmussen. Foto: Helle B. Hager.

vert) og det var åpen bar onsdag og torsdag ettermid dag under posterpresentasjonene der det første glasset var gratis. Mitt inntrykk var at dette var populært og ga et godt besøk ikke bare i posterområdet, men også gjorde at posterne i større grad enn tidligere ble sett på av kongressdeltakerne.

Kongressmiddagen

På torsdag kveld ble det arrangert kongressmiddag i det danske jernbanemuséet i Odense. God tre-retters middag og rikelig med vin sørget for høy stemning. Kvelden bød også på fine taler, utdeling av priser til Astrupprisvinnerne og til Eldjarnprisvinnerne samt til vinnerne av prisene for beste poster. Jan Borg Rasmussen fra The Danish Epilepsy Centre, Filadelfia vant prisen for beste vitenskapelige poster med posteren Simultaneous Determination of four Antidementia Drugs in plasma/serum for Therapeutic Drug Monitoring. Prisen for beste poster valgt av kongressdeltakerne ble delt mellom tre unge danske kvinner som hadde likt antall stemmer: Anna Elise Engell, Anne-Sofie Allermann Faarvang og Betina Klint Nielsen. Etterpå ble det levende musikk og dans i jernbanehallen for dem som hadde litt krutt igjen etter en lang kongressdag, mens andre benyt-



«Participants choice» postervinnere, fra venstre reservelæge Anna Elise Engell, Klinisk Biokemisk afdeling, Hvidovre Sygehus, reservelæge Anne-Sofie Allermann Faarvang, Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital og reservelæge Pia B. Larsen, Slagelse Sygehus (førsteforfatter var biokemiker Betina Klint Nielsen, Næstved Sygehus). Foto: Helle B. Hager.

tet anledningen til å beundre alle de fine jernbanevognene i muséet.

Alt i alt var kongressen i Odense meget vellykket. Ivan Brandslund og resten av kongresskomitéen har gjort en særdeles god jobb. Nå ser vi frem til neste nordiske kongress som skal avholdes i Helsinki i Finland 12.-15. juni 2018, se mer informasjon på www.nfkk2018.fi. Da håper vi at deltakelsen fra de tilreisende nordiske landene er høyere enn i Odense. De nordiske kongressene er en viktig møteplass og en god mulighet til å bli kjent med bredden av faget.

1. Christensen K, Herskind AM, Vaupel JW. Why Danes are smug: comparative study of life satisfaction in the European Union. *Brit Med J.* 2006;333:1289-91.
2. Tolan NV, Parnas ML, Baudhuin LM, Cervinski MA, Chan AS, Holmes DT, et al. "Big Data" in Laboratory Medicine. *Clin Chem.* 2015;61:1433-40.



Piken med fyrtikkene utenfor et hus på vei til velkomstmottagelsen. Foto: Helle B. Hager.



Fra kongressens åpningsseremoni. Foto: Henrik Alftan.

Alzheimer, fedtlever og haptoglobin: Astrup Prisvindernes emner ved NFKK 2016

Lars Melholt Rasmussen, Odense



Umiddelbart har Alzheimer diagnostik, plasma microRNA ved fedtlever og haptoglobin-genetik ikke meget med hinanden at gøre. Men som deltagerne i årets Nordiske Kongres i Klinisk Biokemi vil vide, så var det emnerne i årets Astrup konkurrence ved den Nordiske Kongres i Klinisk Biokemi i Odense i juni måned.

I år var der indkommet et rekord højt antal abstracts til Astrup konkurrencen: Ikke færre end 19 håbefulde unge forskere havde indsendt et arbejde til bedømmelse. Og for os ”gamle” i faget er det meget velgørende at opleve, at ALLE indsendte abstracts var af høj kvalitet. Det gjorde udvælgelsen vanskelig for komitéen af nordiske professorer i Klinisk Biokemi. Men det betyder samtidig, at fremtiden tegner lys for udviklingen af vores fag – vi har mange dygtige yngre medarbejdere! Udover at kvaliteten er høj er der også grund til at glæde sig over, at abstracts til konkurrencen kommer fra både fjern og nær i alle de nordiske lande.

Til den Nordiske Kongres i Odense lå Astrup-sessonen centralt i programmet, men dog som en parallel session i konkurrence med to andre sessioner. Sessonen var velbesøgt, men flere tilhørere gav udtryk for, at det er ørgerligt, at ikke alle kongresdeltagere i fællesskab har mulighed for at høre på konkurrencens foredrag. Vi opfordrer derfor værterne for den næste kongres i Finland til at overveje at afholde Astrup Pris-konkurrencen som en selvstændig session, uden sideløbende sessioner.

Priserne gik i år til Erik Portelius, Emma Raitoharju og Hannes Helgason.

Erik Portelius fra Göteborg fik 1. prisen for et foredrag om sammenhæng mellem tidlige stadier af Alzheimers Sygdom og indholdet af neurogranin, et synapserelateret protein, i cerebrospinalvæske. Portelius og medforfattere har udviklet et assay til at måle proteinet og kunne i dette studie vise, at mængden af neurogranin i CSF er øget tidligt i Alzheimers Syg-

dom, og at forøgede mængder er i stand til at prædiktere hurtig udvikling af kognitive tab. Et imponerende studie, som helt sikkert vil få impact i de næste år. Emma Raitoharju fra Tampere fik 2. prisen for et foredrag om sammenhænge mellem visse microRNA og tilstedeværelse af forskellige grader af fedtlever. Forfatterne kunne desuden vise en sammenhæng mellem disse microRNA og lipoproteinfraktioner. Studiet har en imponerende størrelse med utrolige mængder information og peger i retning af nye veje til at finde biomarkører for disse leversygdomme. 3. prisen gik til Hannes Helgasson fra Reykjavik for fremlæggelse af genetiske undersøgelser vedrørende haptoglobin. Studiet bygger på helgenom-sekventering af flere tusinde islændinge og fokusere på fundet af en sjælden splice-mutation i haptoglobingenet. Denne mutation og andre polymorfismere i HP-genet viste sig overraskende at være associeret til kolesterolmetabolisme. Foredraget viste potentialet i denne type genetiske studier og blotlagde en ikke tidligere erkendt sammenhæng mellem haptoglobin og fedtmetabolismen.

Og nu er vi mange, som allerede venter i spænding på Astrup konkurrencen til kongressen i 2018. Konkurrencen vil blive annonceret medio 2017 med deadline for indsendelse af abstracts i starten af 2018. Der vil fra 2018 blive små ændringer i reglerne for uddeling af priserne, idet ny dansk lovgivning ikke længere tillader gaver fra comercielle sundhedsaktører, dvs. fra Astrup-sponsor Siemens direkte til vinderne. Prisen vil derfor i fremtiden blive givet fra NFKK som et uddannelseslegat med visse indskrænkninger i, hvad pengene kan anvendes til. Uddannelseslegatet fra NFKK vil fortsat blive sponsoreret af Siemens, og legaternes størrelse til 1., 2. og 3. prismodtagerne ændres ikke. Allervigtigst, så ændres intet i prisens basale idé: Astrup priserne vil fortsat blive givet til yngre dygtige forskere inden for Klinisk Biokemi efter en udvælgelse af tre abstracts og efter en foredragkonkurrence ved den Nordiske Kongres i Klinisk Biokemi. Så vi kan helt sikkert glæde os til at modtage mange abstracts og høre gode foredrag til næste kongres i 2018!

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

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



XN

XN-SERIEN ÄR SYSTEMET FÖR DIG ...

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

GIVING EVERYTHING. EVERY DAY.

Eldjarn-prisen 2016

Jens Petter Berg

Avdelingsleder, prof. dr. med., Avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo universitetssykehus
j.p.berg@medisin.uio.no



Lorentz Eldjarn-priskonkurransen ble arrangert for fjerde gang i forbindelse med den 35. nordiske kongress i klinisk kjemi den 16. juni 2016 i Odense. Prisen finansieres av Lorentz Eldjarnfondet som er basert på en generøs donasjon fra Professor Lorentz Eldjarn og hans kone Torunn i 2009. Formålet med prisen er å stimulere til nordiske publikasjoner i Scand J Clin Lab Invest (SJCLI) hvor Eldjarn var sjef-redaktør i 16 år. Prisen deles ut annet hvert år under

Nordisk kongress. Det arrangeres en priskonkurranse hvor en komite bestående av SJCLI-redaktører velger tre artikler blant de 20 mest siterte fra de fem foregående årene før kongressen. Minst én av artikkelforfatterne må ha hatt forskning relatert til en institusjon i et nordisk land for at artikkelen skal kunne nomineres.

Blant de 20 mest siterte artiklene i perioden 2009-2013 valgte priskomiteen bestående av Ulf-Håkan Stenman, Elvar Theodorsson, Axel Brock, Ann-Helen Kristoffersen og Jens Petter Berg følgende tre artikler til priskonkurransen:



Eldjarn prisvinnere 2016: Henriette P Sennels, Anders Grubb og Anders Helander. Foto: Helle B. Hager

Grubb, Anders; Bjork, Jonas; Nyman, Ulf; Pollak, Joanna; Bengzon, Johan; Ostner, Gustav; Lindstrom, Veronica. Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. Scand J Clin Lab Invest. 2011;71(2):145-149

Sennels, Henriette P.; Jorgensen, Henrik L.; Hansen, Anne-Louise S.; Goetze, Jens P.; Fahrenkrug, Jan. Diurnal variation of hematology parameters in healthy young males: The Bispebjerg study of diurnal variations. Scand J Clin Lab Invest. 2011;71(7):532-541

Helander, Anders; Beck, Olof; Hagerkvist, Robert; Hulten, Peter. Identification of novel psychoactive drug use in Sweden based on laboratory analysis - initial experiences from the STRIDA project. Scand J Clin Lab Invest. 2013;73(5):400-406

Konkurransen om første, andre og tredje pris på henholdsvis DKK 100.000, DKK 50.000 og DKK 30.000, ble arrangert som et seminar under kongressen i Odense hvor førsteforfatterne fikk 40 minutter til å presentere artiklene for priskomiteen og øvrige deltagere ved kongressen. Det var tre svært gode foredrag av høy vitenskapelig kvalitet. Komiteen fikk en stor utfordring med å rangere presentasjonene og konkluderte med følgende rekkefølge:

- 1) Anders Grubb, Lunds Universitet, Lund, Sverige
- 2) Anders Helander, Karolinska Institutet og Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, Sverige
- 3) Henriette P Sennels, Københavns Universitet, Rigshospitalet, Glostrup, Danmark

Anders Grubbs artikkel og forskning presenteres i en egen artikkel i denne utgaven av KBN. Nedenfor følger en kort omtale av de to andre prisvinnerne.

Anders Helander har siden 2007 vært adjungert professor i avhengighetsforskning ved Avdelning for laboratoriemedicin, Karolinska Institutet og Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, Sverige. Han har en PhD innen biokjemi og fysiologi fra Uppsala Universitet i 1988 og ble i 1992 førsteamanensis innen alkoholforskning ved Avdelning for klinisk nevrovitenskap ved Karolinska Institutet. Fra 1989-2010 ledet han Alkohollaboratoriet ved Senter for avhengighetssykdommer i Stockholm inntil det fusjonerte med Karolinska universitetslaboratoriet.

Prof. Helander var ansvarlig for analyser av alkoholrelaterte biomarkører i WHO/ISBRA Study on State and Trait Markers of Alcohol Use and Dependence, og ledet i 2005-2011 IFCC arbeidsgruppen for standardisering av CDT. I 2010 var han med på å starte STRIDA-prosjektet som undersøker helserisiko ved bruk av nye psykoaktive substanser. Prof. Helander har publisert mer enn 200 artikler om utvikling, klinisk applikasjon og standardisering av laboratorieanalyser og primært om alkoholbiomarkører og nye misbruksstoffer.

Helander, Anders; Beck, Olof; Hagerkvist, Robert; Hulten, Peter. Identification of novel psychoactive drug use in Sweden based on laboratory analysis - initial experiences from the STRIDA project. Scand J Clin Lab Invest. 2013;73(5):400-406

I denne artikkelen av Helander og medarbeidere presenteres de første resultatene fra STRIDA-prosjektet som har som mål å samle informasjon om den økende bruken av nye psykoaktive substanser. Substansene blir ofte solgt online som "internet drugs". En metode basert på væskekromatografi med tandem massspektrometri (LC-MS/MS) er blitt utviklet for å detektere en rekke forskjellige substanser samtidig. I urin og/eller blodprøver fra 103 påfølgende tilfeller av henvist eller mistenkt intoksikasjon, hovedsakelig unge menn, ble det påvist psykoaktive substanser hos 82 %. Substansene som ble påvist var syntetiske kanabinoider, substituerte katinoner og tryptaminer, plantebaserte stoffer samt mer konvensjonelle stoffer. Hos nesten halvparten fant man en kombinasjon av flere nye psykoaktive substanser eller et nytt stoff sammen med et mer konvensjonelt stoff. De første resultatene fra STRIDA-prosjektet dokumenterte at det brukes en rekke nye psykoaktive stoffer spesielt blant unge menn over hele Sverige. Siden begynnelsen av 2010 til og med 2015 har flere enn 3000 intoksikasjonstilfeller blitt inkludert i prosjektet og flere hundre nye stoffer har blitt identifisert.

Henriette P. Sennels er overlege ved Afdeling for klinisk biokemi, ved Københavns Universitet, Rigshospitalet, Glostrup. Hun er utdannet lege ved Københavns Universitet i 1994 og ble spesialist i klinisk biokjemi i 2007. Dr. Sennels forsvarde sin PhD i 2008 ved Københavns Universitet. Forskningen har i stor grad omhandlet biologisk variasjon og spesielt

døgnvariasjon hvor hun har vært svært delaktig i Bispebjerg-studien som er en serie av systematiske undersøkelser av døgnvariasjon.

Sennels, Henriette P.; Jorgensen, Henrik L.; Hansen, Anne-Louise S.; Goetze, Jens P.; Fahrenkrug, Jan. *Diurnal variation of hematology parameters in healthy young males: The Bispebjerg study of diurnal variations*. Scand J Clin Lab Invest. 2011;71(7):532-541

I denne artikkelen presenterer Sennels og medarbeidere hvordan tid på døgnet for prøvetaking påvirker konsentrasjonen av 21 hematologi-parametere. Venøse blodprøver ble samlet under standardiserte betingelser fra 24 friske unge menn hver tredje time i 24 timer. Ved hvert tidspunkt ble konsentrasjonene av melatonin, jern, transferrin, transferrinmetning, ferritin, kobalamin, folat samt røde og hvite blodcel-

ler analysert. Resultatene ble analysert ved hjelp av rytmometriske statistiske metoder samt beregninger av biologisk variasjon. Signifikant oscillasjon av melatonin med toppnivå kl 03:30 bekreftet deltagerenes normale døgnrytme. Erytrocytter, hemoglobin, hematokrit, jern, transferrin, transferrinmetning og folat viste signifikant oscillasjon med gradvis fall i gjennomsnittsverdier utover dagen og med nadir ved midnatt. Leukocytter, nøytrofile, eosinofile, monocyttter og lymfocytter oscilerte også signifikant, men med gradvis økende verdier gjennom dagen og toppnivå ved midnatt. Jern, leukocytter og hemoglobin hadde den største døgnvariasjonen sammenlignet med referanseintervall for disse parameterne blant friske unge menn. Studien viser at prøvetidspunkt i løpet av døgnet må tas med i betraktingen når man tolker disse parameterne i en klinisk sammenheng.



Bymotiv fra Odense. Foto: Helle B. Hager.

Cystatin C, kreatinin, sänkt njurfunktion, krympt-por-syndrom och döden

Anders Grubb

Klinisk kemi, Institutionen för Laboratoriemedicin

Skånes Universitetssjukhus, Lund, Sverige

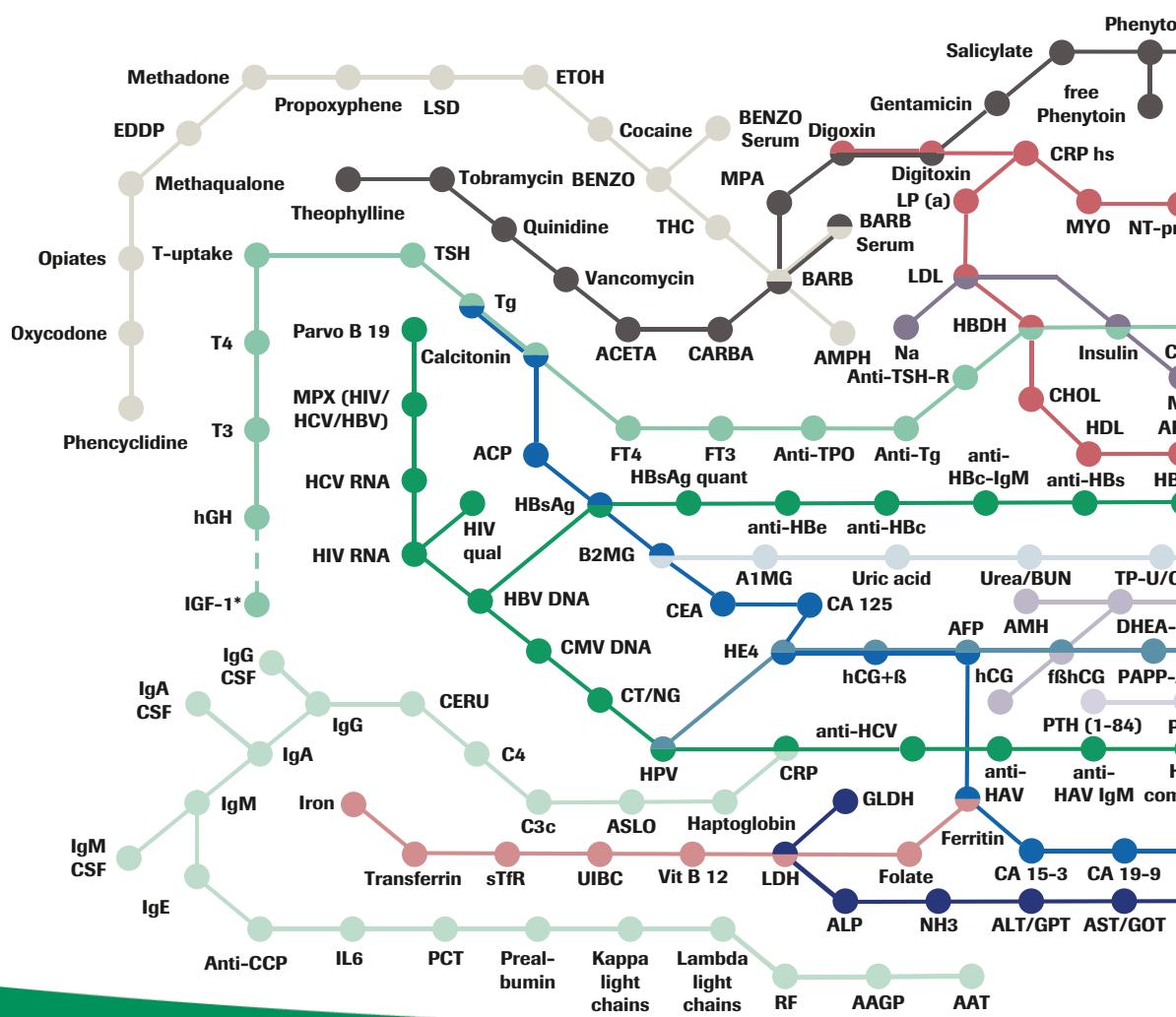


Sänkt njurfunktion, dvs sänkt glomerulär filtrationshastighet (GFR), innebär ökad risk för utveckling av kardiovaskulär sjukdom och hemodialysberoende samt ökad risk för sjukhusinläggning och död. Det har visat sig, att estimerat GFR baserat på cystatin C, eGFR_{cystatin C}, är en mycket starkare riskfaktor för dessa tillstånd än estimerat GFR baserat på kreatinin, eGFR_{kreatinin} (1-4). Orsaken till överlägsenheten hos cystatin C som riskmarkör för dessa tillstånd är okänd, men det har föreslagits, att inflammation ökar cystatin C-halten och att detta skulle kunna förklara cystatin C:s överlägsenhet som riskmarkör för ovan nämnda tillstånd, då ökad cystatin C-halt skulle innebära inte endast sänkt GFR utan också förekomst av inflammation (5). Detta förslag accepterades som klokt av stora delar av den nefrologiska eliten, vilket kraftigt hämmade fortsatt forskning inom området. Förslaget är emellertid fel, vilket visades genom studier av icke-inflammerade patienter, som genomgick elektiva operationer med åtföljande mycket kraftiga ökningar av inflammationsmarkörer som CRP och SAA, men utan någon förändring av deras cystatin C-halter (6). Denna studie belönades med 1:a priset i Lorents Eldjarns publikationstävling vid den 35:e Nordiska kongressen i klinisk kemi i Odense 2016.

En alternativ hypotes om orsaken till cystatin C:s överlägenhet som riskmarkör är, att en ökning av halten av cystatin C, med en molekylmassa på 13343 Da, inte endast signalerar sänkt GFR, men även krympta porer i glomerulusmembranet, inklusive hos patienter med normalt GFR, bestämt genom t.ex. clearance-undersökningar av ⁵¹Cr-EDTA eller iohexol (7,8). Småmolekyler som kreatinin, med en molekylmassa på 113 Da, kan inte påvisa krympta porer (7,8), men om hypotesen om förekomst av krympta porer i

glomerulärmembranet är korrekt, skall också halterna av andra molekyler i cystatin C:s storleksordning, t.ex. β_2 -mikroglobulin, beta-trace protein och retinol-bindande protein (RBP), vara ökade hos patienter med krympta porer. Detta har visat sig vara fallet (8) och därfor har förekomsten av ett "nytt" syndrom (krympt-por-syndrom *alias* Shrunken Pore Syndrome") föreslagits (8,9). Detta syndrom definieras som förekomsten hos en person av ett eGFR_{cystatin C} som är mindre än 60% av personens eGFR_{kreatinin} (8,9). En sådan abnorm konstellation kan också tänkas råda hos patienter med extremt låg muskelmassa, vilket ger låga kreatininhalter på grund av låg kreatininproduktion, och/eller hos patienter behandlade med stora mängder glukokortikoider, som ökar syntesen av cystatin C. I de olika patientpopulationer som hittills undersökts gällande förekomst av krympt-por-syndrom är dock sådana orsaker till en eGFR_{cystatin C}/eGFR_{kreatinin}-kvot < 0,60 mycket sällsynta eller icke förekommande (8-10).

Krympt-por-syndromet medför kraftigt ökad mortalitet och morbiditet hos de patienter, som är drabbade (8-10). Detta gäller vare sig patienterna har sänkt (<60 ml/min/1,73m²) eller normalt GFR (9,10). Figur 1 visar Kaplan-Meier-kurvor för överlevnad hos koronarkårsls-opererade patienter med och utan krympt-por-syndrom och med och utan sänkt GFR. Att även patienter med normalt GFR har kraftigt sänkt överlevnad, visar tydligt, att patofysiologin vid krympt-por-syndrom skiljer sig från den vid sänkt GFR. En observation, som indikerar, att det kan vara minst lika viktigt ur klinisk synpunkt, att diagnosticera krympt-por-syndrom, som sänkt GFR, är att överdödligheten vid krympt-por-syndrom i flera populationer visat sig större än överdödligheten vid sänkt GFR (9,10 + personlig information från A. Grubb). En intressant observation är, att överdödligheten i krympt-por-syndrom ökar, när den eGFR_{cystatin C}/eGFR_{kreatinin}-kvot, som används för att diagnosticera syndromet, minskar. Detta gäller



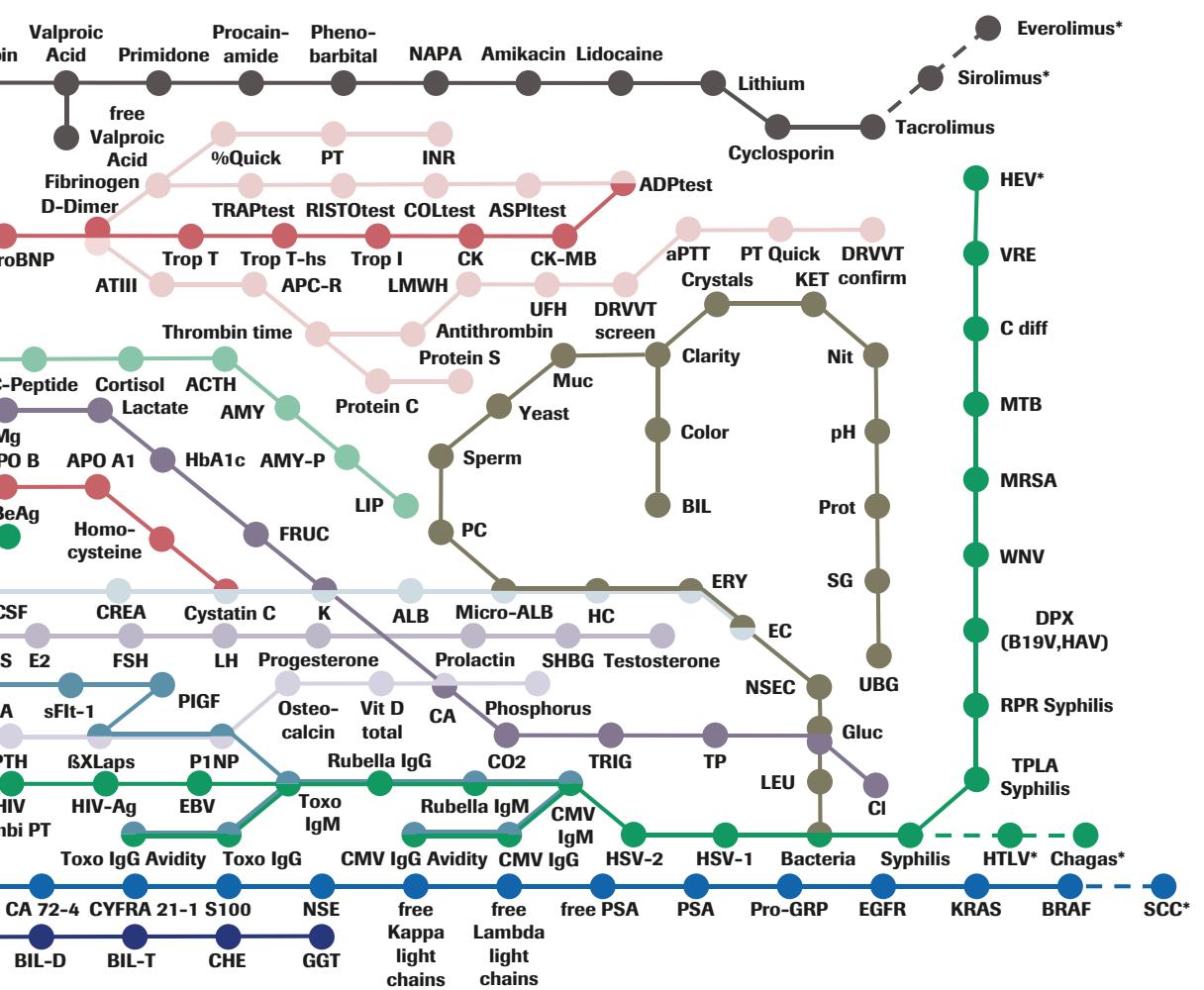
Our Commitment to Medical Inn

Over 250 tests and growing!*

Learn more at www.cobas.com

*Does not include pathology tests



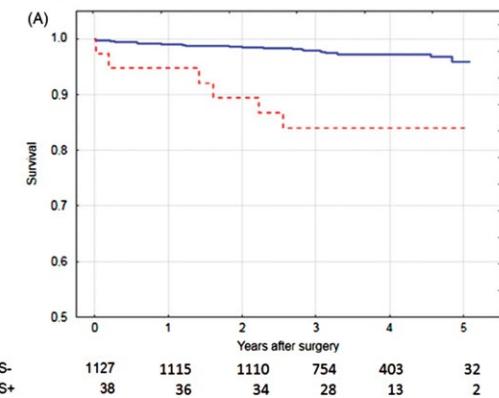


ovation

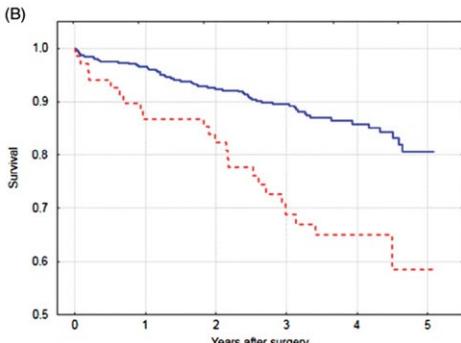
ay
ay in different indications
erent assay in same indication
development

cobas®
Life needs answers

CAPA-LMrev GFR>60ml/min/1.73m²



CAPA-LMrev GFR<60ml/min/1.73m²



Figur 1. Kaplan-Meier överlevnadskurvör för koronarkärlsopererade patienter med (röd linje) och utan (blå linje) krympt-por-syndrom (Shrunken Pore Syndrome, SPS).

Till vänster ses kurvorna för patienter med normalt GFR ($>60 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$) och till höger kurvorna för patienter med sänkt GFR. I detta fall användes $e\text{GFR}_{\text{cystatin C}}/e\text{GFR}_{\text{kreatinin}}$ -kvoten 0,70 för att identifiera patienter med krympt-por-syndrom.

Illustrationen är tagen ur referens 9.

både i en population bestående av 1638 koronarkärlsopererade patienter (9) samt i en population av 2800 personer, som konsekutivt samlats in bland patienter som remitterats till vårt laboratorium för bestämning av GFR genom iohexol-clearance-undersökning (Personlig information från A. Grubb).

Det finns flera olika cystatin C- och kreatinin-



Odense Rådhus. Foto: Helle B. Hager.

baserade estimeringsekvationer för GFR. Ett viktigt kriterium för att dessa ekvationer skall vara av hög klass är, att de tagits fram under användande av internationella kalibratorer för cystatin C (11) och kreatinin (12). Sådana ekvationer som baseras på huvudsak skandinaviska populationer och iohexol-clearance-undersökningar är CAPA- och LMrev-ekvationerna med cystatin C, respektive kreatinin, som huvudvariabler (13,14). CKD-EPI_{cystatin C} - och CKD-EPI_{kreatinin} -ekvationerna baseras i huvudsak på amerikanska populationer och ¹²⁵I-iotalamat-clearance-undersökningar (15,16). Vare sig krympt-por-syndromet diagnosticeras baserat på ekvationsparet CAPA och LMrev eller på ekvationsparet CKD-EPI_{cystatin C} och CKD-EPI_{kreatinin} blir de identifierade patienterna och de kliniska konsekvenserna väsentligen desamma (9 + personlig information från A. Grubb). En fördel med ekvationsparet CAPA och LMrev är att det baseras på clearance-undersökningar med användning av en icke-radioaktiv substans (iohexol) samt att viss tubulär sekretion påvisats för iotalamat (17), men inte för iohexol.

Eftersom uppenbarligen sammansättningen av ultrafiltratet (8), dvs filtrationskvaliteten (7), skiljer sig mellan patienter med och utan krympt-por-syndrom när det gäller proteiner i storleksordningen 10 - 20

kDa (8) är det angeläget att undersöka om ultrafiltratet också skiljer sig när det gäller andra proteiner/peptider. Särskilt viktigt är det att studera sådana signalmolekyler som man vet, eller förmodar, deltar i patofysiologin vid olika sjukdomsprocesser t.ex. utveckling av ateroskleros, vidmakthållande av inflammation etc. Vi har därför lätit Proseek/Olink Proteomics i Uppsala, genom sin "Proximity Extension Assay (PEA)-teknik" analysera plasmahalten av 177 olika proteiner eller peptider, bl. a. cytokiner, chemokiner, adipokiner, tillväxtfaktorer och angiogena faktorer, i fyra olika grupper. Dessa grupper omfattade cirka (A) 40 patienter utan krympt-por-syndrom och med normalt GFR, (B) 40 med krympt-por-syndrom och normalt GFR, (C) 40 utan krympt-por-syndrom men med sänkt GFR samt (D) 40 med både krympt-por-syndrom och sänkt GFR. Genom att jämföra halterna av dessa 177 proteiner/peptider i de fyra grupperna kunde vi konstatera, att det fanns cirka 25 sådana molekyler, som var specifikt förändrade i halt vid krympt-por-syndromet medan cirka 25 andra var specifikt förändrade vid sänkt GFR (Personlig information från A. Grubb). Resultatet är särskilt intressant genom att det kan initiera nya sätt att behandla patienter med både krympt-por-syndrom och med sänkt GFR. Man kan t.ex. genom användning av humaniserade monoklonala antikroppar sänka halterna av sådana signalmolekyler för vilka man vet, eller förmodar, att en hög halt är av patofysiologisk betydelse. Vanlig hemodialys är inte optimal behandling vare sig vid krympt-por-syndrom eller vid sänkt GFR, eftersom porstorleken i använda dialysmembran inte tillåter passage av viktiga signalmolekyler. En sådan behandlingsstrategi är sedan länge etablerad t.ex. när man vill sänka halten av TNF- α (tumörnekrotisk faktor α) vid reumatoid artrit.

Det är utomordentligt väldokumenterat, att bästa sättet att estimera GFR är, att använda medelvärdet, eGFRmedel, av eGFR_{cystatin C} och eGFR_{kreatinin} (18-26). Detta tillvägagångssätt användes rutinmässigt i bl.a. Region Skåne och ger därför möjlighet att snabbt, säkert och enkelt påvisa både sänkt GFR och förekomsten av krympt-por-syndrom. Tyvärr är flera laboratorier i Norden långsamma med att erbjuda sina kunder den bästa diagnostiken när det gäller att estimera GFR och diagnosticera krympt-por-syndrom. Det är därför av intresse att veta, att det finns fria internetresurser tillgängliga på www.egfr.se för de framsynta laborieläkare och kliniker, som redan nu vill kunna erbjuda sina patienter den bästa servicen inom detta område.

Referenser

1. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2004;110:2342-8.
2. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seger 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.
3. 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.
4. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013;369:932-43.
5. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
6. Grubb A, Björk J, Nyman U, Pollak J, Bengzon J, Östner G, Lindström V. Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:145-9.
7. Grubb A, Lindström V, Kristensen K, Christensson A, Wide-Swensson D, Strevens H, et al. Filtration quality: A new measure of renal disease. *Clin Chem Lab Med* 2007;45;Suppl. S273-4.
8. Grubb A, Lindström V, Jonsson M, Bäck SE, Åhlund T, Rippe B, Christensson A. Reduction in glomerular pore size is not restricted to pregnant women. Evidence for a new syndrome: "Shrunken pore syndrome". *Scand J Clin Lab Invest* 2015;75:333-40.
9. Dardashti A, Nozohoor S, Grubb A, Bjursten H. Shrunken Pore Syndrome is associated with a sharp rise in mortality in patients undergoing

- elective coronary artery bypass grafting. *Scand J Clin Lab Invest* 2016;76:74-81.
10. Purde MT, Nock S, Risch L, Medina Escobar P, Grebhardt C, Nydegger UE, et al. The cystatin C/creatinine ratio, a marker of glomerular filtration quality: associated factors, reference intervals, and prediction of morbidity and mortality in healthy seniors. *Transl Res* 2016;169:80-90.
 11. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I on behalf of the IFCC Working Group on standardisation of cystatin C (WG-SCC): First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1619-21.
 12. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
 13. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate using seven assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem* 2014;60:974-86.
 14. Nyman U, Grubb A, Larsson A, Hansson L-O, Flodin M, Nordin G, et al. The revised Lund-Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:815-24.
 15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
 16. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20-9.
 17. Odlind B, Hällgren R, Sohtell M, Lindström B. Is ^{125}I iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? *Kidney Int* 1985;27:9-16.
 18. Bouvet Y, Bouisso F, Coulais Y, Séronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, Chatelut E. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1299-306.
 19. Rule AD, Bergstrahl EJ, Slezak JM, Berget J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006;69:399-405.
 20. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int* 2007;72:1535-42.
 21. Tidman M, Sjöström P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:154-60.
 22. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:395-406.
 23. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Björk J: Different equations to combine creatinine and cystatin C to predict GFR. Arithmetic mean of existing equations performs as well as complex combinations. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:619-27.
 24. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
 25. Grubb, A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:65-70.
 26. Grubb A, Nyman U, Björk, J. Improved estimation of glomerular filtration rate (GFR) by comparison of eGFR_{cystatin C} and eGFR_{creatinine}. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72:73-7.

Er overrekvirering av laboratorieanalyser et reelt problem?

Kari Løhne¹, Tor-Arne Hagve²

¹Avdeling for medisinsk biokjemi, Ullevål, Oslo universitetssykehus, Oslo

²Tverrfaglig laboratoriemedisin og medisinsk biokjemi, Akershus universitetssykehus, Lørenskog



Det ble i 1996 hevdet at laboratorieanalyser bidrar til 60-70% av alle beslutninger som fattes vedrørende diagnose og oppfølging av pasienter på sykehus (1). Med bakgrunn i den rivende teknologiske utviklingen som har vært de siste 20 år må en anta at betydningen av og bruken av laboratorieanalyser har økt betydelig i samme tidsrom og at den kliniske avhengigheten av laboratorieanalyser er tilsvarende styrket. Det er innen laboratoriemedisin gjennom mange år erfart en økning i aktivitet (antall utførte analyser) fra år til år på størrelsesorden 8-10 % uten at dette i særlig grad kan tilskrives en forverret helsestilstand i pasientpopulasjonen eller økt forekomst av sykdom i befolkningen (2,3). Det meste av økningen skyldes hyppigere bruk av allerede etablerte parametere men også til en viss grad bruk av nye og til dels ressurskrevende analyser. Dette er en naturlig forutsetning for de betydelige fremskrift som preger medisinsk diagnostikk og behandling.

Laboratorieanalyser har altså en viktig rolle og stor betydning i det norske helsevesenet både medisinsk og økonomisk, og som det vil fremgå av det følgende er det med sikkerhet et overforbruk. En arbeidsgruppe oppnevnt av Legeforeningens sentralstyre har nylig sendt ut til høring rapporten «For mye, for lite eller akkurat passe? Om variasjon, over- og underforbruk i helsetjenesten». I rapporten er det i stor grad fokusert på den kliniske spesialisthelsetjenesten samt bildediagnostikk, mens laboratorietjenesten nærmest ikke er nevnt.

Overrekvirering er en reell utfordring

Riktig eller hensiktsmessig bruk av laboratorieanalyser er vanskelig å beskrive, bedømme eller kvantitere. Rekvirerende lege står ofte i en hektisk situasjon med behov for raske avgjørelser og tiltak. På Akershus universitetssykehus (Ahus) blir i størrelsesorden 40 % av alle analyser som er utført på inneliggende pasienter rekvirert fra Akuttmottaket. Rekvireringsmønster vil i stor grad preges av legens kompetanse og erfaring, av sammensetning av analysepakker, av innarbeidede lokale rutiner og av lokal kultur. Det er sannsynligvis ikke kontroversielt å anta at turnuskandidaten rekvirerer mer analyser enn overlegen.

Årsaken til at leger rekvirerer flere analyser enn nødvendig kan være enklere tilgang på analyser, lokale tradisjoner, overdreven tiltro til laboratorieresultater, påtrykk fra pasienter om å gjøre spesielle analyser, uthrygghet i forhold til konsekvenser av sen eller feil diagnose og behandling, behov for å gardere seg mot feilvurderinger samt faglig usikkerhet .

En rekke undersøkelser viser at det er store regionale forskjeller i rekvireringsmønster som ikke kan forklares ut fra forskjeller i sykelighet i de aktuelle pasientpopulasjonene. I en undersøkelse publisert i 2008 fant man i sykehuslaboratorier i Helse Vest og Helse Nord til dels store forskjeller i rekvireringsfrekvens og en betydelig spredning i relativ rekvireringsratio (4,5). Sistnevnte er ratio mellom to faglig relaterte analyser (for eksempel SR/CRP) og brukes som et mål på forskjellig rekvireringsmønster der absolutte størrelser (antall analyser) ikke kan sammenlignes. Det ble i 2001 gjennomført en kartlegging av analysemønster på universitetssykehus i de nordiske land, som viste betydelige forskjeller.

Ratio fT4/TSH var på Akademiska sjukhuset 0.67, på Kuopio Universitetsjukhus 0.41, Odense universitetshospital 0.35 og på Rikshospitalet 0.96. Ratio ASAT/ALAT var i samme rekkefølge

0.85/0.29/0.006/0.99 (6). Hvorvidt disse forskjellene representerer over- eller underrekvirering av ASAT kan selvsagt diskuteres. I Sverige ble det funnet tilsvarende store forskjeller i rekvireringsmønster mellom 11 store sykehus der årsaken ble vurdert til å være lokale tradisjoner (7).

Andre årsaker til overrekvirering kan være mer eller mindre bruk av ulike analysepakker og analysepakker, forskjeller i organisering av helsetjenester både internt på sykehus og regionalt, samt spesiell fokus på spesifikke faglige områder (forskningsfokus). Et eksempel på sistnevnte er at bruken av homocystein i 2002-2004 var tre ganger så stor i Helse Vest sammenlignet med Helse Nord, sannsynligvis forklart av at det i dette tidsrommet var en betydelig forskningsaktivitet innen vitamin B12 feltet på Haukeland sykehus (5). Sannsynligvis ble leger i Helse Vest bedre informert om nytten av homocystein og mer motivert til å rekvirere analysen enn leger i de andre regionene.

Jenum et al. undersøkte rekvireringsmønster for proteinelektroforese, thyreoideahormoner, INR, hemoglobin og en definert pakke for «akutt abdomen» med henblikk på gjentatt rekvirering og overrekvirering (8). Det var på forhånd definert kriterier for overrekvirering av de respektive analyser. De fant at ca. 70 % av «akutt abdomen»-pakken ikke var rekvi-

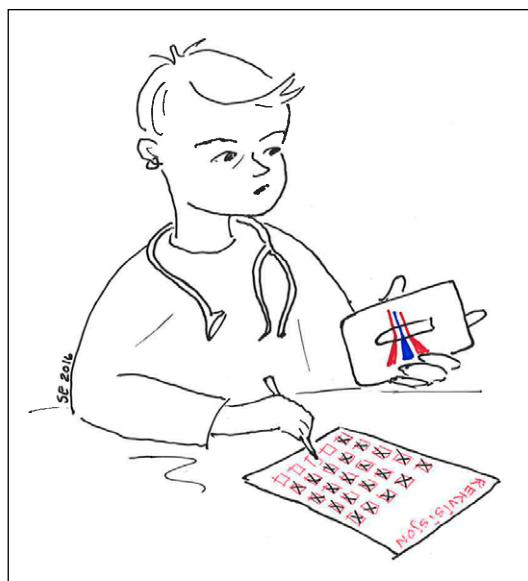
ret i henhold til retningslinjene. For hemoglobin og INR var 15-17% av analysene unødvendig rekvrirert. Thyreoideahormoner og proteinelektroforese ble i liten grad unødvendig rekvrirert. Konklusjonen var at overrekvirering er en reell utfordring og at leger bør være dette bevisst i sin rekvireringspraksis.

Det er 5 % sannsynlighet for at et tilfeldig analysesresultat ligger utenfor referanseområdet selv om pasienten er frisk. Rekvireres det 20 laboratorieanalyser av en frisk person er det hele 64 % sannsynlighet for at minst ett av resultatene ligger utenfor referanseintervallene. Resultater utenfor referanseintervallene vil i praksis ofte kreve oppfølging og kanskje skape unødig engstelse for pasienten. Oppfølgingen kan være kontroll av analysene, bestilling av flere analyser og eventuelt andre undersøkelser. En analyse som i utgangspunktet er billig kan dermed medføre høye ekstrakostnader og i tillegg gi økt risiko for pasientsikkerheten. Det er estimert at 30 % av alle rekvrirerte laboratorieanalyser blir gjentatt etter 30 dager (9).

Med bakgrunn i myndigheters og pasienters ønsker og krav om mer effektiv og raskere behandling er det naturlig at leger i klinisk arbeid i og utenfor sykehus skaffer seg den informasjon de mener å ha behov for med en gang for å unngå forsinkelser (dataorientert diagnostikk). Den trinnvise utredningen parallelt med observasjon av pasientens tilstand (problem-



Overlegen og turnuslegen bestiller blodprøver. Tegninger av Signe Elise Hagve.



rettet diagnostikk) blir i økende grad erstattet av en mer omfattende rekvirering av undersøkelser ved første konsultasjon for å komme raskere videre. En slik utvikling resulterer i fastlagte rutiner for rekvirering i form av analyseprofiler eller analysepakker som i mindre grad er tilpasset den aktuelle kliniske problemstilling. Utredningen blir mindre målrettet og spisset og rekvirering av unødvendige eller unytte analyser er resultatet.

Overrekvirering – et problem som kan løses?

Det har i en rekke undersøkelser vært utdretet hvordan man best kan forbedre og effektivisere den kliniske bruken av laboratorieanalyser. Felles for de ulike forslag til tiltak er at de fokuserer på rekvirerernes vaner og rutiner. Generelt sett er det, i det minste innen laboratoriemiljøet, en oppfatning om at det er vanskelig å påvirke leger til å endre rekvireringsmønster og rutiner. Blant de strategier som er prøvd er strukturert undervisning av leger (10), endring av rekvisjonsskjema/rekvireringsbilde og muligheten til å rekvirere utvalgte parametere, (11), informasjon/begrensninger knyttet til rekvirering av spesifikke analyser (pop-up vinduer) (12), stille formelle krav til rekvirering (13), angi kostnader for analyser (14) og bruke økonomiske incentiver (intern fakturering) (15). I det følgende beskrives mer detaljert egne erfaringer med denne type tiltak.

Endring av rekvisjon. CRP vs SR. Etablering av nye og bedre analyser medfører ikke nødvendigvis redusert bruk av de analyser som de er ment å erstatte. CRP har for flere tiår siden erstattet SR som den rutinemessige betennelsesparameter (16), men fortsatt rekvireres SR ofte. Bruksområdet for SR er begrenset til utredning av noen få tilstander som SLE, ulcerøs colitt og temporalisarteritt og det er beregnet at ratio for antallet SR/CRP ikke skal være høyere enn 0.1 (5). I 2008 ble det funnet en ratio på 0.31 som snitt for laboratorier i Helse Vest og Helse Nord. Det ble altså rekvirit en SR for hver tredje CRP (5). Den samme undersøkelsen viste også at når SR ble flyttet fra forsiden av rekvisjonsskjemaet til baksiden ble rekvireringen av SR bortimot halvert på tre år.

Endring av analysenavn og pop-up informasjon. Proteinelektroforese. De klassiske indikasjoner for proteinelektroforese har vært påvisning av monoklonal komponent samt vurdering av aktiv prosess.

CRP og andre betennelsesparametere utelukker helt og fullt elektroforese som betennelsesmarkør. På Ahus tok man i 2010 konsekvensen av dette og endret navnet på analysen til «Monoklonal komponent» og ved elektronisk rekvirering var analysevalget flyttet til annet sted samtidig at det kom pop-up tekst «Begrenset til påvisning/oppfølging av monoklonal sykdom. Ressurskrevende analyse». Dette tiltaket medførte at gjennomsnittlig antall proteinelektroforese per måned ble redusert fra ca. 400 til ca. 250, og dette har holdt seg frem til i dag.

Endring av analysepakker. D-dimer. I 2010 ble alle analysepakker gjennomgått og revidert på Ahus. D-dimer ble fjernet fra en rekke av disse og i løpet av et halvt år ble rekvirering av D-dimer redusert med vel 50 %. Det var den gang ingen indikasjoner på at dette hadde konsekvenser for den kliniske aktiviteten og for pasienten. I 2015 var imidlertid antallet D-dimer tilbake til nivået før revisjon av analysepakker. Dette kan til en viss grad skyldes at Ahus fra 2011 fikk øket sitt opptaksområde med ca. 30%, men det viser også at tiltak for å redusere bruken av analyser til et hensiktmessig nivå bør følges opp jevnlig.

Forslag til praktiske tiltak som legger til rette for riktig og rasjonell rekvirering

- Jevnlige møter med representanter for de ulike kliniske enheter og laboratorieavdelinger der det er fokusert på rasjonell og riktig bruk av laboratorieanalyser.
- Kontinuerlig oppfølging av analysepakker og profiler.
- Organisere rekvireringsskjema og elektronisk rekvirering slik at de mest vanlige analysene er mer tilgjengelig enn spesialanalyser
- Etablere informative ”pop-up” meldinger av typen ”Kostbar analyse”, ”Utføres bare etter avtale med laboratoriet”, ”Utføres bare når det foreligger kliniske opplysninger”.
- Fokusere på rasjonell og riktig bruk av analyser på kurs for nyansatte og på kurs for nye turnusleger.
- Aktiv bruk av verktøy for registrering og oppfølging av rekvireringsaktivitet for gitte tidsintervaller, relatert til rekvrirert og analysegruppe/enkeltanalyser.
- Vurdere intern debitering av særlig ressurskrevende analyser som bare skal brukes i begrenset omfang.

Praktiske tiltak som beskrevet ovenfor kan ha en viss

effekt på rekvireringsmønster, ikke minst på kort sikt. På lengre sikt og for varig effekt er det behov for tiltak (a) som endrer legers innstilling til bruk av laboratorieanalyser, (b) som øker legers kompetanse og forståelse for hva de ulike parametere kan bidra til ved diagnose, oppfølging og kontroll, og (c) som dokumenterer, og i så stor grad som mulig kvantiteter, verdien av ulike analyseparametere (sensitivitet, spesifisitet, prediktiv verdi osv). Det er viktig at leger blir bevisst at rekvirering av mange analyser initialt ikke nødvendigvis fører til målet raskere enn med mer sekvensiell og målrettet bruk av laboratorieanalyser.

Nytten av analyser må beregnes og evalueres (kunnskapsbasert) i forhold til klinisk verdi relatert til diagnose, oppfølging og behandling. Det må etableres systemer som sikrer at laboratorieanalyser rekvrireres og tolkes på en kunnskapsbasert måte. Før en analyse innføres bør det foreligge en grundig faglig og økonomisk vurdering av analysens nytteverdi (17).

Det må utarbeides kunnskapsbaserte retningslinjer for hvilke analyser som skal utføres ved ulike problemstillinger og hvor ofte de kan gjentas. Klinikernes viktigste behov er veileddning om hvordan det samlede tilbud av laboratorietjenester skal brukes i sammensatte og kompliserte kliniske problemstillinger. Dette må gjøres i nært samarbeid mellom laboratorieavdelinger og de kliniske enhetene.



Odense, "Kejserens nye klæder". Bronzeskulptur af Keld Moseholm Jørgensen. Foto: Henrik Alfthan.

Samarbeid mellom laboratorieleger og leger i klinisk virksomhet kan med fordel styrkes. Dette bør skje på flere nivåer, både i forhold til enkeltpasienter i den daglige rutineaktivitet og ved utforming av lokale, regionale og nasjonale retningslinjer. Laboratoriefagene må ikke oppfattes som ren analysevirksomhet som kan drives uavhengig av klinisk medisin. Det er viktig at klinikere (rekvrirenter) er involvert i alle former for planlegging av tiltak for å endre rekvireringsaktivitet og rekvireringsmønster.

Det må etableres gode systemer for registrering av legers rekvireringspraksis for å kunne gi bedre veileddning.

Kostnader for hver enkelt analyse må beregnes og rekvrirenter må være informert om kostnadsnivået på analyse(gruppe)nivå. Intern debitering som stylingsverktøy er og har vært innført i flere sykehus og län i Sverige med vekslende suksess, ikke minst fordi innføring av interndebitering bare hadde forbipående effekt. I Norge har man liten erfaring med interndebitering. En av grunnene til at man har vært tilbakeholdende er at den byråkratiske gjennomføring har blitt sett på som komplisert og ressurskrevende.

Som nevnt ovenfor er det vanskelig å estimere omfanget av overrekvirering. I en systematisk gjennomgang av 44 studier av andelen overrekvirering/feilrekvirering («inappropriate laboratory use») varierte denne fra 4.5% til 95% (18). Felles for disse undersøkelsene var at man fant det vanskelig å definere hva som er riktig bruk av analyser. Resultatene indikerer imidlertid at det kan være snakk om et stort problem, ikke bare medisinsk men også økonomisk. Overrekvirering representerer store summer tatt i betraktning at laboratorieanalyser utgjør i størrelsesorden 2.5 % av totale utgifter til helsevesenet i europeiske land (19).

Oppsummering

Overrekvirering av laboratorieanalyser er et reelt problem som kan være vanskelig å løse. Laboratorieavdelingene har ansvar for å informere og bevisstgjøre leger om hensiktsmessig og riktig bruk av laboratorieanalyser og dette må gjøres kontinuerlig. Slik rådgivning må for eksempel intensiveres hver gang det kommer et nytt kull turnuskandidater. Laboratoriene må også legge praktiske forhold til rette for riktig rekvirering, ikke minst med elektroniske hjelpeemidler. Rekvirenter må til enhver tid være seg bevisst sin rekvireringspraksis og forholde seg til

godkjente retningslinjer. Kunnskapsbaserte rådgivende retningslinjer må utarbeides i et samarbeid mellom laboratorium og klinisk ekspertise. Et vellykket eksempel på et slikt samarbeid er de nasjonale retningslinjer for bruk av troponiner ved utredning av akutt koronar sykdom som ble utarbeidet i fellesskap av «Norsk cardiologisk selskap» og «Norsk selskap for medisinsk biokjemi» (20).

Referanser

1. Forsman RW. Why is the laboratory an after-thought for managed care organizations? *Clin Chem* 1996;42:813-6.
2. Ulvestad E. Feilbruk av diagnostiske laboratorietjenester – et beslutningsanalytisk perspektiv. *Tidsskr Nor Legeforen* 2000;120:2294-8s.
3. Ulvestad E. Økende bruk av laboratorietjenester- en kontrollerbar prosess? *Tidsskr Nor Legeforen* 2000;120:2315-9.
4. Gjelsvik R, Kaarbøe O, Sandberg S et al. Riktigere bruk av laboratorietjenester. *Helseøkonomi i Bergen. Notatserie i helseøkonomi* 2005;13.
5. Bjørke Monsen AL, Gjelsvik R, Kaarebø O, Haukland HH, Sandberg S. Riktigere bruk av laboratorietjenester – medisinske aspekter. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008;128:810-3.
6. Larsson A, Hagve TA, Penttilä I, Torsteinsdottir I, Wang P. Stora skillnader i användningen av laboratorieanalyser mellan några utvalda laboratorier i Norden. *Klinisk Biokemi i Norden* 2001;1:18-21 (www.nfkk.org).
7. Larsson A, Palmer M, Hulten G, Tryding N. Skillnader i användningen av klinisk kemiska laboratorieanalyser mellan olika sjukhus i Sverige. *Läkartidningen* 2000;39:4300-10.
8. Jenum PA, Søberg P, Maal HB, Flesland Ø. Overrekvirering av laboratorieanalyser i medisinsk biokjemi. *Tidsskr Nor Legeforen* 2005;125:2509-11.
9. van Walraven C, Raymond M, Network of Eastern Ontario Medical Laboratories. A population-based study of repeat laboratory testing. *Clin Chem* 2003;49:1997-2005.
10. Stern P, Sebesta I, Trnkova B, Zima T. Studies of biochemistry and clinical biochemistry. Studies at sample medical schools in 13 EU countries regarding biochemical and clinical teaching. *Clin Chem Acta* 2008;393:45-50.
11. Zaai JO, van Eijk JT, bonte HA. Laboratory test form design influences test ordering by general practitioners in the Netherlands. *Med Care* 1992;30:189-98.
12. Thomas R, Croal B, Ramsay C, Eccles M, Grimshaw J. Effect of enhanced feedback and brief educational reminder messages som laboratory requesting in primary health care: a cluster randomized trial. *The Lancet* 2006;367:1990-6.
13. Ohkubo A. Reducing unnecessary laboratory use through education and regulation. *Rinsho byori* 1995;43:647-52.
14. Poley MJ, Edelenbos KI, Mosseveld M, Van Wijk MA, DeBakker DH, Van der Lei J et al. Cost consequences fo implmenting an electric decision support system for ordering laboratory tests in primary care: evidence from a controlled prospective study in The Netherlands. *Clin Chem* 2007;53:213-9.
15. Grossman RM. A review of physician cost-containment strategies for laboratory testing. *Med Care* 1983;21:783-802.
16. Hansson LO, Carlson I, Hansson E et al. Measurement of C-reactive protein and the erythrocyte sedimentation rate in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1995;13:39-45.
17. O’Kane DJ, Ebet TA; Hallaway BJ et al. A laboratorians perspective on evaluation and implementation of new laboratory tests. *Clin Chem* 1997;43:1771-80.
18. Van Walraven C, Naylor CD. Do we know what appropriate laboratory utilization is? *JMA* 1998;280:551-8.
19. Medial laboratory test explained. www.medical-lab.info (2009).
20. Aakre KM, Rotevatn S, Hagve TA, Bendz B, Landaas S, Trovik T. Nye anbefalinger for tolkning av troponinverdier. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013;133:2242-2.

ATP as an extracellular signalling molecule

Karin Dreisig, Glostrup Research Institute, Rigshospitalet, Glostrup, Denmark
ksoe0213@regionh.dk



The role of adenosine triphosphate (ATP) as an energy carrier in cellular functions is well established and well described. It was not until in the 1970s that the transmitter function of ATP was finally recognized after decades of disagreement in the scientific community. There are several good reasons why ATP makes a powerful extracellular transmitter molecule. Under normal conditions ATP is almost negligible in the extracellular space, as opposed to high levels inside the cell. ATP can be quickly released from the cell to activate purinergic receptors and ubiquitously expressed ecto-ATPases allow rapid inactivation [1].

Mechanisms of ATP release

There are several ways ATP may be released from the cells. These events range from strictly controlled pathways to unconstrained events. ATP can be released from the intracellular space following direct rupture of the cell membrane during pathological conditions. These include, for example, ischemia, bacterial invasion, or radiotherapy treatment [2, 3]. Rupture of cell membrane results in release of all of the cells intracellular content. Depending on the cell type and the location this may lead to mild to severe inflammation in the surrounding tissue.

Several cell types are reported to express channels that allow efflux of ATP. The blocking of membrane channels with compounds such as carbenoxolone shows attenuated and almost complete removal of ATP release from cells, such as erythrocytes [4]. These findings suggest that ATP is released through membrane channels by passive efflux driven by a concentration gradient.

Active opening of channels can also permit release of ATP from the cells. The main receptor families studied in relation to channel-facilitated ATP release are connexin hemichannels and pannexins [5]. These

channels span the cellular membrane connecting the intra- and extracellular space to convey the passage of ions and small molecules such as ATP. The mechanisms reporting opening of these channels are controversial due to difficulties to clearly discriminate the contribution of each channel to the process. Distinct pathways such as stretch or other secondary messenger systems have been proposed for the activation of channels to facilitate the release of ATP to the extracellular environment [6, 7].

A tightly controlled mechanism for ATP release is exocytosis, which is the process of chemical release after the fusion of secretory vesicles to the plasma membrane. This process is most prominent in nerve synapses where ATP is packed in transport vesicles together with other neurotransmitters such as norepinephrine and acetylcholine [8]. Exocytosis allows rapid and targeted release of ATP at nerve terminals to facilitate synaptic signalling.

ATP receptors

ATP receptors are expressed ubiquitously in the human body. They belong to the receptor family termed P2Y and P2X which are G-protein coupled receptors and ion channels, respectively. The ATP receptors regulate many normal processes in the body and their dysfunction can result in many undesirable outcomes.

At Glostrup Research Institute, Denmark, ATP receptors formed the basis for various interesting studies. The Molecular Sleep Group focuses on the ATP receptor P2Y₁₁. The rationale behind this comes from the discovery of a genetic variant that has been linked to the autoimmune sleep disorder narcolepsy [9]. The ATP-sensing P2Y₁₁ receptor is usually described as being involved in the regulation of the immune system [10] and the group's goal is to elucidate the role of this receptor in the aetiology of narcolepsy.

Another ATP receptor, which we have studied intensively, is P2X7 and its role in bone metabolism. This is done in the Research Centre for Aging

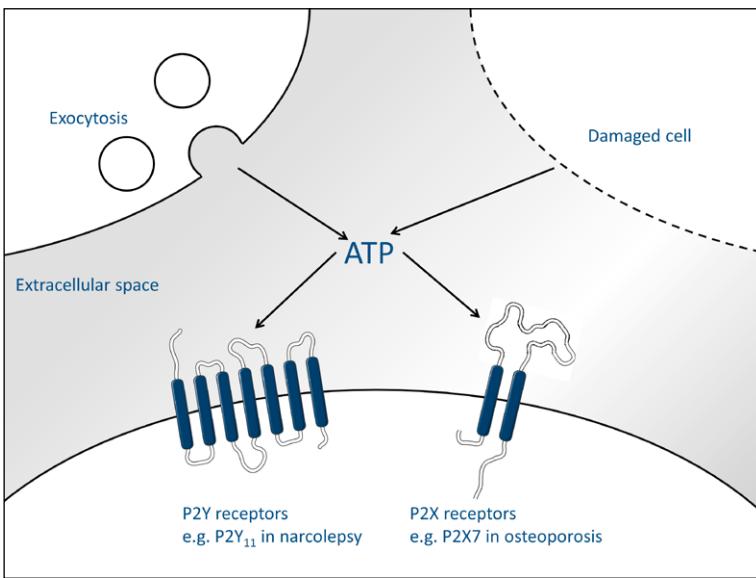


Figure 1: ATP acts as an extracellular signalling molecule.
ATP can be released from cells to the extracellular space via several mechanisms, including exocytosis and rupture of the cell membrane. ATP receptors are ubiquitously expressed in the body and comprise P2Y receptors (seven-transmembrane) and P2X ion channels. These receptors control various pathways which are found implicated in diverse disorders, such as P2Y₁₁ in narcolepsy and P2X7 in osteoporosis (see text for details).

and Osteoporosis. By using murine P2X7 knockout models and examine human genetic variants of this receptor, their research helped reveal part of the role that P2X7 plays in osteoblasts, osteoclasts and osteocytes [11–13]. As a final example of studies on ATP receptors, researchers at Glostrup Research Institute have shown that P2Y₂ is important for endothelial-dependent relaxation of mouse coronary vessels [14].

The breadth of research on ATP receptors described above witnesses a research field with broad prospects [15–19]. The flowering of this research is largely taken as a result of the realization that ATP besides being an important energy carrier was finally recognized as important signalling molecule. Now that ATP is accepted as an extracellular signalling molecule, this has formed the basis of a whole new research field of purinergic receptor signalling. With the emergence nucleotides as extracellular transmitters comes also the potential for therapeutic targets. An example is anti-cancer treatment with herb extract Chrysophanic that functions by reducing the level of ATP [20]. As the understanding of ATP as an extracellular transmitter increases, the list of drugs that interfere with ATP signalling is likely to expand in the future.

Reference list

1. Di Virgilio F. Liaisons dangereuses: P2X(7) and the inflammasome. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:465–72.
2. Swennen EL, Dagnelie PC, Van den Beucken T, Bast A. Radioprotective effects of ATP in human blood ex vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;367:383–7.
3. Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis and host cell death responses during *Salmonella* infection. *Cell Microbiol* 2007;9:2562–70.
4. Leal Denis MF, Alvarez HA, Lauri N, et al. Dynamic regulation of cell volume and extracellular ATP of human erythrocytes. *PLoS One* 2016;11:e0158305. doi: 10.1371/journal.pone.0158305
5. Sandilos JK, Chiu Y-H, Chekeni FB, et al. Pannexin 1, an ATP release channel, is activated by caspase cleavage of its pore-associated C-terminal autoinhibitory region. *J Biol Chem* 2012; 287:11303–11.
6. Locovei S, Bao L, Dahl G. Pannexin 1 in erythrocytes: function without a gap. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:7655–9.
7. Dahl G. ATP release through pannexon channels. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*.2016; doi: 10.1098/rstb.2014.0191

8. Johnson CD. A demonstration of sympathetic cotransmission. *Adv Physiol Educ* 2010; 34:217–21.
9. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, et al. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy 2011; *Nat Genet* 43:66–71.
10. Dreisig K, Kornum BR. A critical look at the function of the P2Y11 receptor. *Purinergic Signal* 2016; doi: 10.1007/s11302-016-9514-7
11. Jorgensen NR, Syberg S, Ellegaard M . The role of P2X receptors in bone biology. *Curr Med Chem* 2015;22:902–14.
12. Jørgensen NR, Husted LB, Skarratt KK, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the P2X7 receptor gene are associated with postmenopausal bone loss and vertebral fractures. *Eur J Hum Genet* 2012;20:675–81.
13. Vangsted AJ, Klausen TW, Gimsing P, et al. Genetic variants in the P2RX7 gene are associated with risk of multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2014;93:172–4.
14. Haanes KA, Spray S, Syberg S, et al. New insights on pyrimidine signalling within the arterial vasculature - Different roles for P2Y2 and P2Y6 receptors in large and small coronary arteries of the mouse. *J Mol Cell Cardiol* 2016;93:1–11.
15. Lenertz LY, Baughman CJ, Waldschmidt N V, et al. Control of bone development by P2X and P2Y receptors expressed in mesenchymal and hematopoietic cells. *Gene* 2015;570:1–7.
16. North RA. P2X receptors. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;doi: 10.1098/rstb.2015.0427
17. Chen J-F. Adenosine receptor control of cognition in normal and disease. *Int Rev Neurobiol* 2014;119:257–307.
18. Di Virgilio F. P2X receptors and inflammation. *Curr Med Chem* 2015;22:866–77.
19. Monif M, Burnstock G, Williams DA. Microglia: proliferation and activation driven by the P2X7 receptor. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42:1753–6.
20. Burnstock G, Di Virgilio F. Purinergic signalling and cancer. *Purinergic Signal* 2013;9:491–540.



Møntergården, Historisk museum i Odense. Foto: Henrik Alfthan.

Why you should participate in an international organisation

Sverre Sandberg

EFLM President

sverre.sandberg@uib.no



Why work in an international organisation?

When I started in the laboratory profession, I was told that to participate in the big international organisations was a waste of time, it was cumbersome and it was difficult to make progress. Big international meetings seldom came up with new ideas and it was always the same good, old guys that were talking. Instead, you were advised to participate in small dedicated scientific meetings where new information was launched and where you could discuss with people devoted to the same (small) research area that you yourself focused on.

Then, I decided to play part in the organisation of a course in systematic reviewing and after that in 1995 Erik Magid from Denmark, then chair of the Education and Management Division in IFCC asked if I wanted to chair a new committee in systematic reviewing – later named the Committee for Evidence-Based Laboratory Medicine. After expressing my hesitation, he said that it was a great opportunity if I wanted to change something in laboratory medicine, meet clever people and he told me that if I joined I would never regret it. I said “yes” - and I never regretted it.

What is the EFLM?

In 2007, the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM, formerly EFCC) was formed by the merger of the FESCC (Forum of European Societies of Clinical Chemistry) and the EC4 (European Communities Confederation of Clinical Chemistry). EFLM connects the National Societies of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine for all over Europe and creates a platform for all specialists working in this field. The mission of EFLM is to 1) enhance patient care, 2) improve

outcomes by promoting and improving the scientific, professional and clinical aspects of clinical chemistry and laboratory medicine and 3) to ensure effective representation of laboratory medicine both at a European Union level and to other pan-European and sub-regional bodies.

So since I am, since March this year, president of the EFLM, the aim of this article is to tell you something about this organisation and how I see it in the future. The EFLM is one of the six regional federations of IFCC and represents the IFCC in Europe. The EFLM has 40 member states and represents about 22 000 specialists in laboratory medicine. About 180 persons (for some reason called “officers” in the official EFLM language) work voluntarily for the EFLM. There are five committees working on the following areas; communication, education and training, profession; quality and regulations, and science. Each of the committees has several working groups (WG) and Task and Finish Groups (TFG). In addition, the EFLM has one Task Force of Performance Specification in Laboratory Medicine with five TFG groups. You can find more information about this of this on www.eflm.eu

IFCC has for many years been active especially in the analytical field, e.g. on standardization, reference methods and other basic topics. EFLM did not want to overlap with IFCC and has therefore concentrated its work on areas where the IFCC has not been so active. In essence, EFLM is in many settings concentrating on the interphase between the laboratory and the clinician. And I think this is where laboratory medicine needs to intensify its work. Illustrating this focus of the EFLM is that among the first WGs to be generated, were the WGs on the pre-analytical phase, the post-analytical phase, test evaluation and on guidelines. Later, among other, WGs for patient focused medicine and personalised medicine have

been established. There are of course also many other WGs, dealing with other scientific, regulatory, professional aspects etc.

Why be president?

I do not think that anybody should have a leader position without having some ideas of what they want to achieve. However, it is important that this is not the visions of one person that are carried out, but the wishes of all the members in EFLM. A position as president of EFLM last two years – and before that two years as president elect and after that two years as past president. Two years are a short time. When I was director of the Laboratory of Clinical Biochemistry at Haukeland University Hospital in Bergen it took me ten years to achieve what I wanted to. In two years, I cannot fulfil all my wishes for the EFLM, but I do hope that I together with the executive board (EB) and the national societies (NSs) will manage to steer the organisation in the direction we want, to emphasize what we think is important in laboratory medicine and not to spend much time on unimportant issues.

After my election as president in March 2016, the EFLM circulated a letter asking the NSs what they would like the EFLM to prioritize in the coming two years' period. From this response and from responses within the EFLM, the EB generated a "strategic plan". Strategic plans are often a lot of nice words without any concrete actions linked to them. I do hope that this is not the case with our Strategic plan. The Strategic plan 2016-17 is now finalised and sent to all NSs. You can find it on the EFLM website under "official documents", and I will elaborate on a few of the items.

What do NSs want from the EFLM?

One common issue that the NSs mentioned in their response was that they wanted EFLM to be more visible in their daily work and produce material that can be used nationally. This has been emphasised in the plan. Some of the activities designated to support the NSs are production of educational material, publication of EFLM guidelines or recommendations, organisation of more educational courses with small groups activities, visits to the national societies and to run a "satisfaction survey" to monitor if EFLM is indeed doing what the NSs want EFLM to do. Some NSs societies already organise a "laboratory day" in their countries. This is something we should encourage throughout Europe.

Strategic conference

EFLM will in the next few years organise a new strategic conference. The 1st was organised around the topic on *How to define analytical performance specifications* (see CCLM issue 6, 2015) and TFGs are now working on topics generated from this meeting. The next Strategic Conference should deal with an important strategic theme in laboratory medicine and the NSs societies have been asked to come with proposals. It will probably be decided by the EB this autumn.

Register of specialists in laboratory medicine

One of the items that is still not merged between the EC4 and the EFLM is the EC4 register which has been a separate legal entity. The intention was that this should be a register of specialists in laboratory medicine in the EU countries. The idea is now to establish it within the legal framework of EFLM and hopefully later to expand it to all European countries. One intention with the register is to get EU to recognise specialists in laboratory medicine as a specific discipline and to secure "free movement" for our profession.

Establish increased collaboration with clinical societies

EFLM already has some cooperation with clinical societies, e.g. a TFG on "Laboratory testing for dyslipidemia" which is a cooperation between EFLM and the European Atherosclerosis Society and European Society for Cardiology. This TFG has a strong representation from the Nordic countries. More initiatives towards cooperation with clinical societies will be taken.

Liaise with EC and accrediting institutions

EFLM has cooperation and/or representatives in EC, CEN, EQ, EDMA and ISO. One important goal was achieved this spring when the new IVD regulation was amended to demand that the IVD manufacturer should be transparent about the lot-lot variation in value assignment in the information provided to the user in the package insert.

Improve the professional work and science of EFLM

Of course one of the most important tasks, and one that is really close to my heart, is to stimulate the EFLM officers to continue with their important

work and to make high quality papers and communications. I think that scientific work addressing our practical routine and our interactions between clinicians and patients are of the utmost importance and is where EFLM should lead the way. This work will make it attractive for specialists in laboratory medicine to join with EFLM. The scientific activity in EFLM is growing rapidly, and published papers are presented on the EFLM website. These are only a few items of the 18 items on the strategic plan – and I also think that other ideas will emerge during the coming months. I do hope that I am receptive for new ideas from you – so just tell me!

Why should you join the EFLM?

At present EFLM has 4 “officers” from Denmark, 2 from Finland, 9 from Norway, 7 from Sweden and 0 from Iceland. These are members or corresponding members of WGs or TFGs. We need more people from the Nordic countries. So if you want to participate in international collaboration, if you want to meet clever people, if you want to work on some of the topics EFLM is engaged in or if you want to generate new groups, you should go through your national society and apply. It is not difficult. And if you are still hesitant, you should contact me – or start to read this article from the start.

CV

Sverre Sandberg born 1950

- Director of the Norwegian Quality Improvement of Primary Care Laboratories (NOKLUS) (www.noklus.no and www.skup.nu),
- Director of the Norwegian Porphyria Centre (NAPOS) (www.napos.no),
- Professor at the University of Bergen.
- Director of Laboratory of Clinical Biochemistry, Haukeland University Hospital from 2002-2012
- Chair of the Committee on Evidence-Based Laboratory Medicine in IFCC (1996-2002)
- Chair of The Global Campaign of Diabetes Mellitus in IFCC (2003-2008)
- Board member of the European Porphyria Network (EPNET)
- President of the European Organization for External Quality Assurance Providers in Laboratory Medicine (EQALM) (2012-2014)
- Chair of the Scientific Committee in EFLM (2008-2013)
- Vice president EFLM (2014-2015) and from 2016 president of the EFLM.
- Published some papers, supervised some PhD students, participated in EU projects and given international lectures in his fields of interest: porphyria, photobiology, evidence-based laboratory medicine, quality improvement of point of care instruments, biological variation, performance specifications, quality assurance of the total testing process, diabetes etc.
- Movie star (:) in some movies (documentary and movies for children, first in 1954) and programs for children on TV
- Has also been active in some other areas.



Doktorgradsavhandling

Arginine, dimethylated arginine and homoarginine in health and disease -

A prospective study of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease

Gunhild Garmo Hov

Institutt for laboratoriemedisin, kvinne- og barnesykdommer, NTNU

Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs Hospital

gunhild.garmo.hov@stolav.no



Gunhild Garmo Hov disputerte 23.april 2015 for ph.d.- graden i klinisk medisin ved NTNU. Veiledere: Arne Åsberg og Knut Aasarød.

Bakgrunn

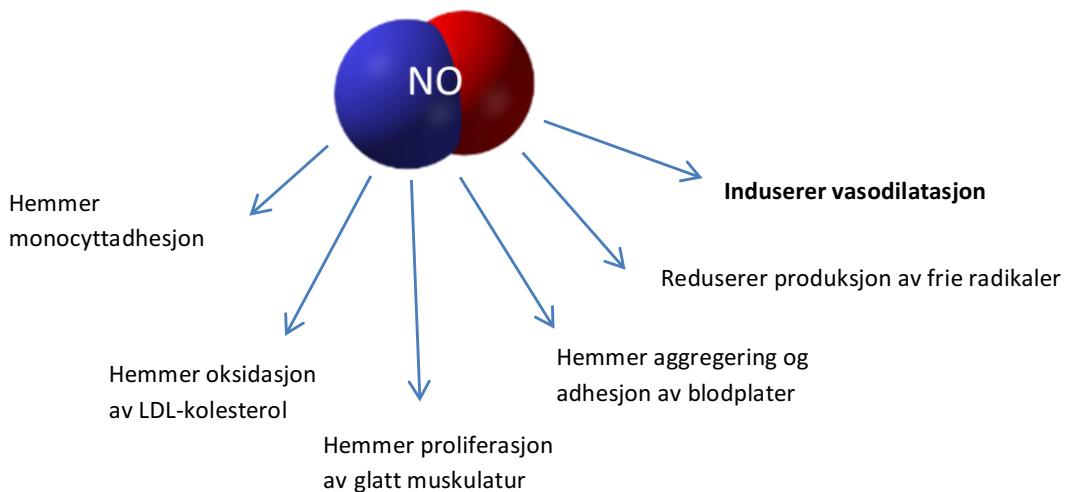
Normal endotelfunksjon med tilstrekkelig produksjon av nitrogenoksid er nødvendig for mange kardiovaskulære funksjoner. Eksempler på slike funksjoner er regulering av vasodilatasjon, inflamasjon og plateaggregering. Forstyrrelser i produksjonen av nitrogenoksid kan gi endoteldysfunksjon og øke risikoen for aterosklerose og kardiovaskulære hendelser (figur 1). Arginin er substrat for endogen produksjon av nitrogenoksid. I kroppen forekommer det flere biokjemiske varianter av arginin og forholdet mellom disse kan påvirkes ved ulike sykdomstilstander som for eksempel nyresykdom. Endringer i plasmakonsentrasjonen av arginin, dimetylert arginin og homoarginin kan ha effekter som påvirker produksjonen av nitrogenoksid på ulike måter fordi de virker som substrat for eller hemmere av enzymet som produserer nitrogenoksid (nitrogenoksidsyntase). Asymmetrisk dimetylert arginin (ADMA) er en endogen konkurrerende hemmer av nitrogenoksidsyntase og forholdet mellom substrat og hemmer (arginin/ADMA-ratio) antas å kunne påvirke endotelfunksjonen.

Pasienter med kronisk nyresykdom har økt kardiovaskulær risiko. Årsaken er sammensatt, men man tenker seg at endoteldysfunksjon og forstyrrelser i omsetningen av nitrogenoksid kan være en av mekanismene. Før dette gradsarbeidet ble påbegynt, var det kjent at pasienter i dialyse hadde betydelig økt plasmakonsentrasjon av ADMA i forhold til friske og at det var en assosiasjon mellom plasmakonsentrasjon av ADMA og risiko for kardiovaskulær død i denne pasientgruppen.

Beskrivelse av arbeidene

Utgangspunktet for dette doktorgradsarbeidet var å etablere en analysemethode for måling av ulike argininvarianter i plasma for å kunne studere disse hos friske blodgivere og gjøre en prospektiv studie av sammenhengen mellom plasmakonsentrasjoner og risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med ikke-dialysekrevende nyresykdom.

I det første arbeidet (artikkkel I) etablerte vi en analysemethode for måling av arginin, asymmetrisk og symmetrisk dimetylert arginin (ADMA og SDMA) og homoarginin i plasma ved bruk av HPLC med fluorescensdeteksjon (figur 2). Vi estimerte referansegrensene var avhengige av kjønn, alder og nyrefunksjon (1). Videre etablerte vi en biobank av prøver og kliniske variabler fra pasienter med moderat nyresykdom. Vi fulgte en populasjon på 160 pasienter over en median observasjonstid på 58 måneder før kliniske endepunkt ble samlet inn. I artikkkel II stu-



Figur 1. Effekter av nitrogenoksid.

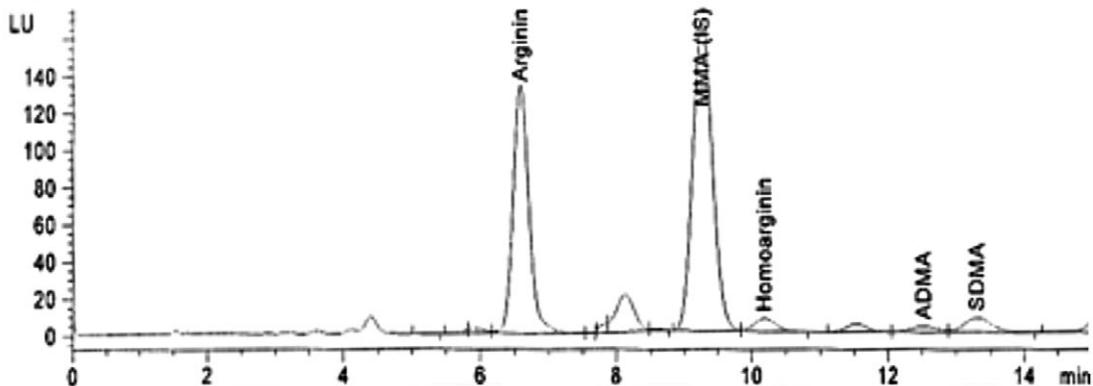
derte vi hvilke kliniske og biokjemiske faktorer som var assosiert med ulike varianter av arginin (2), og undersøkte videre i artikkelen III om disse markørene kunne bidra med informasjon i vurdering av risiko for kardiovaskulære hendelser hos slike pasienter (3).

Vi fant at plasmakonsentrasjonen av både arginin og ADMA økte med alderen hos friske kvinner, men vi fant ingen sammenheng med alder hos friske menn. Pasienter med kronisk nyresykdom hadde

høyere plasmakonsentrasjon av ADMA og SDMA, men lavere plasmakonsentrasjon av arginin og homoarginin enn friske. De hadde også lavere arginin/ADMA-ratio. I multivariable regresjonsmodeller fant vi at nyrefunksjon kunne predikere plasmakonsentrasjon av ADMA, mens kjønn, nyrefunksjon, røyking og bruk av medikamenter (ACE-hemmere og platehemmere) kunne predikere arginin/ADMA-ratio hos pasienter med kronisk nyresykdom.



Laboratoriesenteret ved St. Olavs Hospital i Trondheim. Foto: Kristian Bjerve.



Figur 2. Kromatogram som viser de ulike argininvariantene.

Ved bruk av overlevelsesanalyser (Cox proportional hazard models) fant vi at økt arginin/ADMA-ratio var assosiert med redusert kardiovaskulær risiko, mens økt plasmakonsentrasjon av ADMA og homoarginin var assosiert med økt kardiovaskulær risiko hos de samme pasientene.



Odense. Foto: Henrik Alfthan.

Oppsummering

Resultatene i dette arbeidet styrker teorien om at det finnes viktige sammenhenger mellom argininvarianter og kardiovaskulær risiko hos pasienter med kronisk nyresykdom. Det er likevel ikke holdepunkt for å anbefale målinger av disse forbindelsene i plasma i klinisk oppfølging av pasienter med nyresykdom. Det bør lettes videre etter kausale sammenhenger og eventuelle behandlingsmessige angrepspunkt i fremtiden.

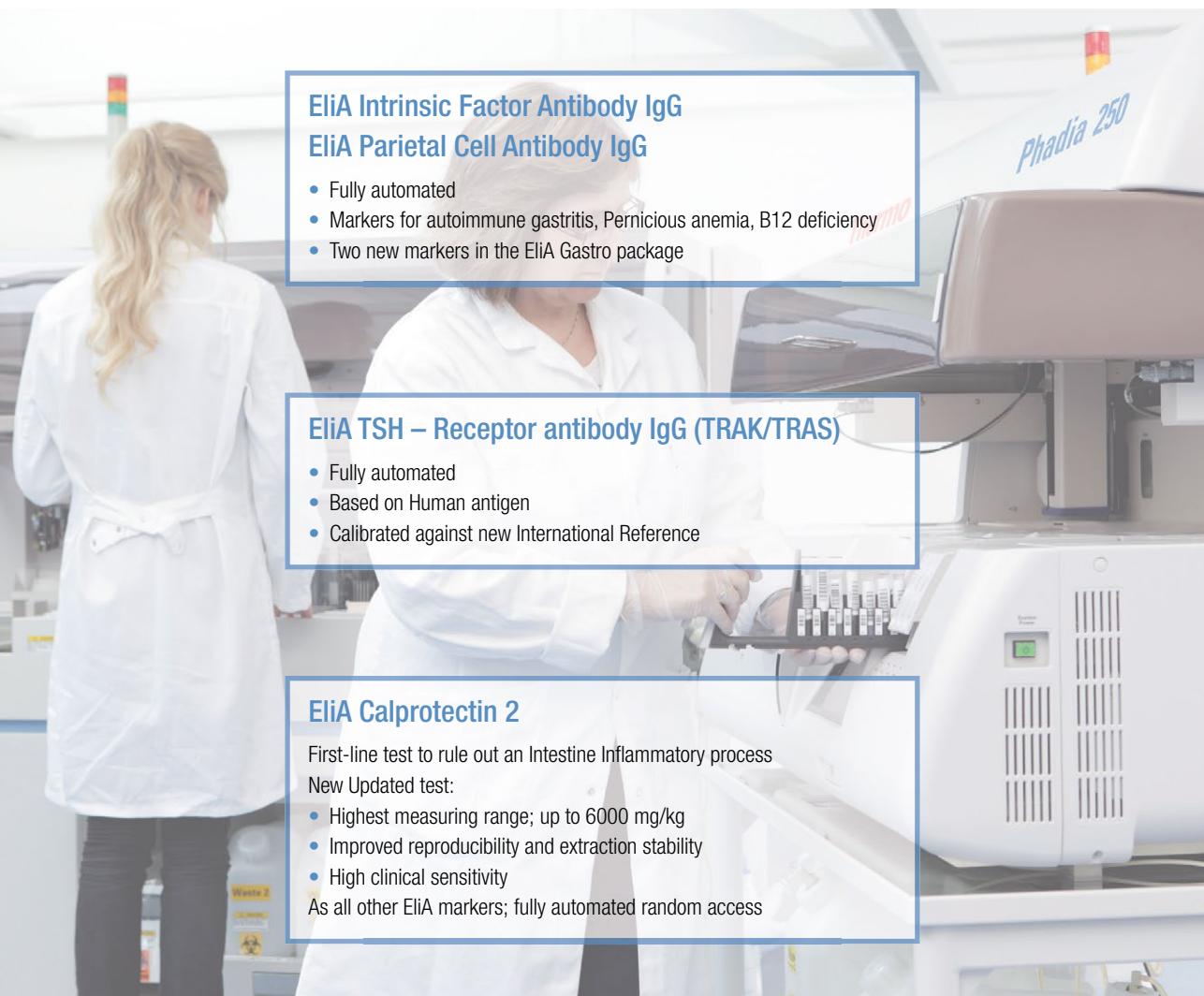
Referanser

1. Hov GG, Sagen E, Bigonah A, Åsberg A. Health-associated reference values for arginine, asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) measured with high-performance liquid chromatography. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:868-76.
2. Hov GG, Sagen E, Hatlen G, Bigonah A, Åsberg A, Aasarød K. Arginine/asymmetric dimethylarginine ratio and cardiovascular risk factors in patients with predialytic chronic kidney disease. *Clin Biochem* 2011;44:642-6.
3. Hov GG, Aasarød K, Sagen E, Åsberg A. Arginine, dimethylated arginine and homoarginine in relation to cardiovascular risk in patients with moderate chronic kidney disease. *Clin Biochem* 2015;48(10-11):646-51.

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.



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

Stuck inside of Odense, with the HC blues again

Per Simonsson

Siemens Healthineers

per.simonsson@siemens.com

HC Andersen Hotel delar arkitektur med en rättspsykiatrisk anstalt, en sluten anstalt: Brunt tegel, tre trånga korridorer leder till rummet, förbi tätta rader av celldörrar. Men till skillnad från en anstalt är väggarna prydda med HC Andersencitat. Tätt placerade, som om han skulle kunna ha någon form av mentalhygienisk effekt, en rättspsykiatrin sista halmstrå. Jag kan inte för ett ögonblick fly. Jag inser att jag är förgiftad, intoxikerad av HC Andersen, och jag fruktar att drogen inte är dialyserbar.

Först när jag kommit in i min cell kan jag andas ut, lätta på skyddsklädseln, lättad över att ha nått en fri zon, en HC Andersenfri zon. Allergisanerad. Jag tittar mig misstänksamt runt en sista gång. Inte en enda bild av den gänglige sprätten med käpp och höghatt. Inte ens en illustration ur Kejsarens Nya Kläder.

En frizon i Odense, HC Andersons hemstad. Dess store son.

Det här är Nordisk kongress i Odense. När Ivan Brandslund bjuder till vetenskaplig fest, tillsammans med sin *sidekick* Lars Melholt Rasmussen, är innehållet av den kvalitet som jag förväntar mig av en evigt ung *grand old man*. HC Andersen fritt, frånsedd invigningen då författaren återuppstår, i en krets av till sagofigurer utklädde arma barn, säkert föräldralösa med bara en svavelsticka kvar. Programmet är i övrigt av högsta klass och, med en kraftig dansk betoning, men å andra sidan är det en god vetenskaplig garanti.

Kongressen kröns av den sista dagens lysande presentationer om det senaste inom diabetologin: Inkretiner, insulinresistens i CNS och i lever, samt en ny klassifikation av typ 2 diabetes, grundad på klinisk kemi. Här skopar danska och tyska och svenska finska mästare ut guld till storödga kliniska kemister. Så bra det kan bli.

HC Andersen är fullständigt frånvarande, tills föreläsarna skall avtackas, och erhålla en statyetta av sagoberättaren.

- Numrerade, intygar Ivan Brandslund glatt. Ett samlarobjekt.

Recipienterna vrider tvekande på den lilla tingesten, säger inget. Inte jag heller.

I Odense vimlar det av HC Andersen, som namn på lokaler och platser, som motiv för statyer och muralmålningar, kolonner och fontäner. Här finns hans hus och hans födelsehem. Här finns hans karakteristiska profil och persongalleri på väggar och servetter. Här kan vem som helst få allergiska symptom. Till och med trafikljusen pryds av en röd HC och en grön HC, den senare som med stora kлив och svingande spatserkäpp är på väg över gatan.

Sagojättens fötter utgör fundament för den parkbänk dit jag tar min tillflykt tillsammans med Palle Wang. Palle är säkert sällskap. Jag känner mycket väl hans inställning till den danske sagoberättaren, som bara överskuggas av den motvilja han hyser inför Prins Henricks dikter till sin tax.

- De hade ett vansinnigt dyrt jubileum för ett antal år sedan, berättar Palle. Det kostade miljontals kronor, till ingen nytta. De bjöd in Tina Turner, vad hon nu har med HC Andersen att göra.

Var det inte Diana Ross, tänker jag, men säger inget. Det kan ju göra det samma, ingen av dem har så vitt jag vet så mycket med den fula ankungen att göra.

- Men jag kan glädje dig med att jag klarade provet för att bli dansk medborgare, säger jag. Trots att det inte fanns några frågor om HC Andersen.

Palle grymtar på jylländska, antagligen är det djurlandsdialekt.

- Men jag missade vilket år Olsenbandens första film hade premiär, fortsätter jag och vrider kniven än ett varv. Jag gissade på 1970 men rätt svar var 1968. Klarade du provet?

Palle svarar inte på min fråga. Han grymtar som han gör när tillståndet i drottningriket Danmark, ruttet eller ej, kommer på tal. Själv har jag också börjat grymta till när tillståndet i mitt fosterland kommer på tal. Det är väl ungefärligt vad man kan göra i sådan fråga en solig afton på en bänk på frodiga Fyn, *piskeflödens* och *flæskesværrens* ö. Bevakad av en statyetta av HC Andersen.

Solen skiner varm på Palle och mig efter den första regnskuren på veckor. Vi har tagit med oss öl från

postervisningen och har brett ut oss på bänken så att ingen skall frestas göra oss sällskap. Några vänner kommer förbi. Vi nickar och hälsar men de förstar att där sitter det två herrar som behöver ljuga i enskildhet. Vi har mycket att ljuga om. Här kan vi ljuga ostört en kvart, om vi bara håller blicken riktad mot Grönetorv så att vi slipper se bronskolonner bestående av figurer ur HC:s sagovärld som slingrar sig kring entrén. Eller bänken på andra sidan där HC *himself* sitter förevigad, fastgjuten till turisternas gagn.

Man får leta länge innan man kommer till en säker zon i Odense. Men det går, med nordiskt samarbete. Mina isländska vänner tar med mig till ölkrogen Målet. Till Målet skulle aldrig den högfärdige HC Andersen styra sina gängliga steg. Han var fin i kanten. Det kan läsas på Järnvägsmuseet, där kongressmiddagen avnjuts. Även bland de gamla ångloken har Odense lyckats klämma in sin ikon. Det citeras ur hans dagbok hur generad han blev av att en herre tog fram en cigarr och behagade röka i förstaklasscupén. Det är ju därför jag åker första klass, utbrister HC, för att slippa generas av rökare.

Till ölkrogen Målet kommer aldrig HC. Där finns det ingen HC. Infödingarna i denna trakt har för länge sedan fått nog av sin store son och till Målet går bara infödingar, inga turister. Förutom islänningar. Här erbjuds vad som krävs efter en hård intellektuell dag: På skärmen isländsk fotboll, på tallriken stekt fläsk med persiljesås och vit potatis. Utom på Ingunn. Hon kämpar sig genom en wienerschnitzel, dekorerad med 150 mL smält danskt smör. Jag tittar imponerat på de isländska fotbollsspelarna, och än mer imponerat på Ingunn. Hon är heroisk.

Den unge och magre Hannes Helgason äter upp sig inför morgondagens Astrupföreläsning. Han har säkert ingen aning om vem Astrup var. "Jag har bara varit tre år inom biologin", urskuldar han sig. Dessförinnan "gjorde han matematik" inom finansvärlden, seismologin, fysiken. Han sysslade med gravitationsvågor, och sånt. Nu "gör han matematik" på

DNA på DeCode, kör bioinformatik på högsta nivå. Island kan, de minns vikingatåg och svältkatastrofer, de ryggar inte för något, varken på fotbollsplan eller till bords. Eller på lab.

Sent på kvällen, på väg från kongressmiddagen, går jag vilse. Inte i de pittoreska gränderna kring HC:s födelsehem utan i ett stort byggområde vid stationen. Eller snarare, jag vet var jag är och vart jag skall, var HC Andersen Hotel är beläget, men hela kvarteret och halva centrum är avspärrat. Jag tittar upp och i gatlampans sken kan jag läsa att här bygger Odense ett jättelikt konferenscentrum. Ja, just det, vilken överraskning, uppkallat efter ...

Då kommer Dylan till min tröst, hans ord från Mobile, när blues från Memphis slog till. Jag stryker runt vattenpölar och byggbaracker, längs avspärrningar av den gallertyp som nu vaktar Sveriges gränser mot Danmark och nynnar min egen tolkning: *"To be stuck inside of Odense, with the HC blues again."*



Foto: Lars Eikvar.

Til manuskriptforfattere

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

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

Journal artikkel med mer enn syv forfattere:

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

Abstrakt:

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

Bok kapitler:

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

PhD teser:

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

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

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

Supplement:

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

Internett kilde:

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

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

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

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

Det nåværende styre består av: Henrik Jørgensen (København), Line Rode (København), Petra Anttila (Seinäjoki), Tommi Vaskivuo (Uleåborg), Ísleifur Ólafsson (Reykjavík), Leifur Franzson (Reykjavík), Helge Rootwelt (Oslo), Yngve Thomas Bliksrud (Oslo), Per Bjellerup (Västerås), Ola Hammarsten (Gothenburg), Lutz Schwettmann (Ålesund). **Ordførande:** Yngve Thomas Bliksrud (Oslo).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Ingunn Þorsteinsdóttir · Tryk: Clausen Grafisk

Danmark

Overlege 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 Borgstrøm 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 Alftan
Helsingfors Universitetscentralsjukhus
HUSLAB
Topeliusgatan 35
FIN-00290 Helsingfors
Telefon: +358 50 4271 457
henrik.alftan@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.



Good News: You're automating your lab. Best News: We perform over 900 workflow consultations each year.

Siemens Healthineers consultants ensure that your automation solution—from concept to completion—will help you deliver the outcomes you demand.

siemens.com/automation-leader

You've decided to automate your lab, but what's the next step? How do you find the right partner to meet your growth and productivity needs?

With nearly two decades of automation experience, Siemens will work closely with your team to define and help you achieve your goals. Utilizing our Lean analysis tools and proprietary simulation models, our healthcare consultants help establish new processes, redefine workflow, and improve staff utilization. And our project management team partners with you to make sure your implementation is a success.

As your long-term partner, Siemens will be there—from design and implementation to ongoing optimization of your laboratory's performance. That's why so many customers have trusted us for their first and replacement automation solutions. You can always expect our commitment to a seamless transition to your new solution, giving you confidence and peace of mind. And that's the best news of all.

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