

Klinisk Biokemi i Norden



SIMPLICITY AND RELIABILITY MAKE GREAT CHEMISTRY



One system brings it all together »

Beckman Coulter's DxC 700 AU—the latest analyzer within an extensive chemistry portfolio—harnesses two key market demands and unifies them within one powerful laboratory solution:

- › Simplicity: Experience the intuitive software, optimized workflow and ergonomic design
- › Reliability: Elevate productivity through uptime, fast turnaround time and minimal maintenance

Watch the video series to learn more about the DxC 700 AU at www.beckmancoulter.com/DxC700AU



© 2017 Beckman Coulter, Inc. All rights reserved. Beckman Coulter, the stylized logo and the Beckman Coulter product and service marks mentioned herein are trademarks or registered trademarks of Beckman Coulter, Inc. in the United States and other countries.

For Beckman Coulter's worldwide office locations and phone numbers, please visit www.beckmancoulter.com/contact

AD-52177



» Move healthcare forward.

INDHOLD

Ledare	4
<i>Anders Larsson</i>	
Ordförandespalt.	7
<i>Yngve Thomas Bliksrud</i>	
Nordisk kongress i klinisk kemi i Helsingfors. Energi, engagemang och goda kontakter för NFKK2018	8
<i>Solveig Linko</i>	
NFKK2018: Information beyond numbers	10
<i>Outi Ikonen</i>	
The Astrup Prize 2018	13
20 år med SKUP	14
<i>Grete Monsen</i>	
IFCC-standardisering av alkoholmarkören CDT.	20
<i>Anders Helander, Jan-Olof Jeppsson</i>	
Nya orala antikoagulantia - interferenser kan orsaka felaktiga resultat i koagulationsutredningar.	28
<i>Tomas L. Lindahl</i>	
Forskningskultur i Klinisk Biokemi	34
<i>Jens F. Rehfeld, Jens P. Götze, Linda Hilsted</i>	
Läkemedel som hämmar neprilysin påverkar vilka metoder som vi skall ha på laboratorierna för att mäta angiogena peptider.	39
<i>Anders Larsson</i>	
Äntligen finns nu en global samsyn kring färgkoder på vakuumrör!.	42
<i>Ewa Larsson, Kerstin Nordlöf</i>	
Kongressrapport: Med cB12 ut ur kobalaminernas svarta hål.	44
<i>Per Simonsson</i>	
Vandrande vetenskapsmannen: Kobalaminer på Cockney Pub	48
<i>Per Simonsson</i>	
Info om NFKK och redaktionen.	50

Omslagsbild: "The Arctic Experience 2018", Course in scientific writing and publishing will be held in Finse, Norway, January 23-26th, 2018. Photo: Tone Bukve

Laboratoriets ansvar

– Kanske inte bara rätt laborerande?

Anders Larsson



Traditionellt har laboratoriets ansvar främst fokuserats på själva analysmomentet dvs vad som sker innanför laboratoriets väggar. Successivt har vi sedan utökat vårt område till att omfatta preanalys och postanalys så att vi ser till att proverna blir tagna på rätt sätt och

att vi säkerställer att doktorn får sina resultat inom förväntad tid. Egentligen så är det fortfarande bara en del av vägen om vi ser det ur patientens perspektiv. Som patient vill jag också att doktorn beställer rätt analyser och sedan använder/tolkar resultaten på rätt sätt. Från laboratorierna har vi samma önskemål för vem vill utföra analyser som inte var de som patienten hade nytta av eller rapportera svar som ingen någonsin tittar på. Det är arbete i onödan och med tanke på att vi är ganska få på laboratorierna nu så vill jag gärna undvika analyser som ingen kommer att använda. Om vi ser till det totala antalet fel som uppstår i samband med klinisk laboratoriediagnostik så står sannolikt fel beställd analys och avsaknad av korrekt tolkning av resultatet för den största delen av analysfelen. De fel som vi gör innanför laboratorieväggarna står bara för en mycket liten del och det finns begränsat med utrymme för ytterligare förbättringar. Skall vi förbättra den kliniskt kemiska diagnostiken sett ur ett patientperspektiv är det nog störst vinster med att försöka förbättra val och tolkning av analyser.

Jag tror att utvecklingen kommer att gå mot att vi på laboratorierna kommer att utveckla informationen till våra beställare så att de lättare kan välja rätt analys och sedan tolka resultatet på ett adekvat sätt.

En undersökning från USA anger att amerikanska läkarstudenter får 200-300 timmars utbildning i anatomi/patologi medan den motsvarande utbildningen inom klinisk kemi är 8 timmar. Skillnaden blir ännu mer påtaglig då patologsvaren i sjukvården som regel åtföljs av en ordentlig tolkningshjälp och det finns även patologronder där man går igenom resultaten

och där den beställande doktorn har möjlighet att ställa frågor. När det gäller kliniskt kemiska analyser så får doktorn ett svar som han/hon själv skall tolka och mycket lite vidareutbildning efter att man avslutat sin läkarutbildning. Det fungerade säkert relativt bra på 1950-talet då vi hade ett fåtal analyser och man beställde enstaka analyser av varje sort, möjligtvis undantaget Hb, sänka, glukos och urinsticka. Den diagnostiskt kunnige kliniske läkaren kunde behärska en mycket stor del av analyserna och den något mindre diagnostiskt kunnige läkaren kunde ändå hänga med. Sedan 1950-talet har den medicinska kunskapen fördubblats var femte år och klin kem diagnostiken har ökat i minst den takten. I dag kan den diagnostiskt duktige klinikern bara täcka en liten andel av diagnostikområdet och andelen som han/hon behärskar krymper för varje år. Samtidigt så ökar antalet beställda analyser per läkare. Krasst innebär det att våra beställare kommer att bli successivt sämre på att välja rätt analyser och att tolka dem på ett adekvat sätt. Det innebär att våra beställare behöver mer stöd i val av analyser och hur man tolkar svaren. Jag ser inte att det finns någon annan än vi själva som är bättre lämpade att ge detta stöd. Samtidigt har vi ont om folk och analysantalen ökar ständigt. Det innebär att vi behöver vara tidseffektiva om vi skall klara av att ge denna typ av stöd. Jag tror därför att vi behöver samla oss nationellt och bygga upp gemensamma nätbaserade informationssystem för att hjälpa till i valet av rätt analys. Valet av analys är ju i många fall inget som är laboratoriespecifikt utan den typen av information borde kunna vara landsövergripande. Det kommer givetvis vara svårt att bygga en komplett analysdatabas, men varje steg i den här riktningen borde förhoppningsvis minska antalet fel i beställarledet.

Den här typen av databas skulle förhoppningsvis även kunna ge ett visst stöd i tolkningen av resultat. Problemet är att det verkar som om att svarsmottagaren inte alltför sällan inte tittar på svaren. Har man tex ett HbA1c värde över 15% enligt våra gamla svar



Personalised
Solutions

A HEALTHIER HOSPITAL BEGINS WITH A HEALTHIER LAB



How can you help your healthcare system grow? Abbott is dedicated to partnering with you to elevate the health of your healthcare institution. With our personalised solutions consisting of resourceful advocates, harmonised systems, and intelligent insights, we are focused on helping you achieve measurably better healthcare performance.

For more information, please visit [AbbottDiagnostics.com](https://www.AbbottDiagnostics.com), ask your local Abbott Ambassador, or send an email: wired@abbott.com

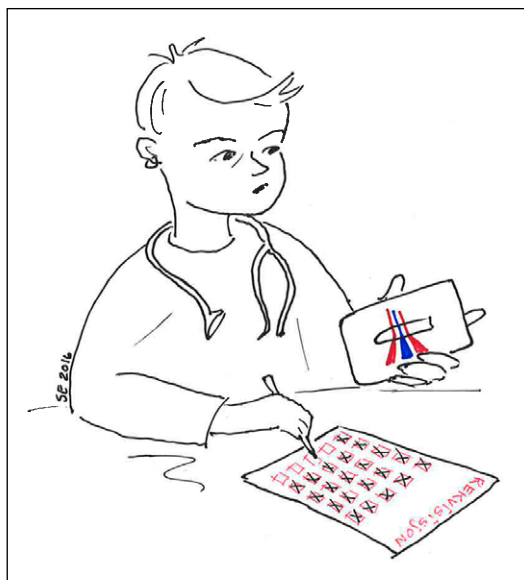
CHOOSE TRANSFORMATION

Clinical Chemistry | Immunoassay | Hematology | Transfusion | Molecular | Point of Care | Professional Services

så innebär det en mycket dåligt inställd diabetes och klar risk för diabeteskoma. I en amerikansk studie så fann man att närmare 10% av resultaten hade inte bekräftats när man skickade ut ett varningsmeddelande och ännu mer allvarligt var att man i nästan lika många fall inte hade gjort någon åtgärd inom 30 dagar. Vi har inga motsvarande siffror för Sverige, men det finns en risk för att vi inte är så mycket bättre. Vi hittar tex patienter med ett enstaka faste-glukos på 12 mmol/L när vi letar fall till studentundervisning. Ett glukosvärde på 12 mmol/L borde föranleda en vidare utredning oavsett om det är ett fastevärde eller inte!

Vi kan med hemsidor och nätbaserad undervisning sprida information om laboratorieanalyser för att förbättra valet av analys, men frågan är hur vi kommer åt att man inte tittar på svaren. Jag är tex inte säker på att det blir så mycket bättre om vi säger åt våra läkarstudenter att de skall titta på svaren fler

gångar än vad vi gör idag. Tekniken med att markera avvikande svar med stjärnor eller något liknande hjälper till att se avvikande resultat, men samtidigt gör det att man inte värderar själva resultatet utan snarare om det är en stjärna eller inte. Det påminner en hel del om Pavlovs experiment med hundar. Istället för hundar använder vi sköterskor och läkare och vi lär dem att det skall vattnas i mun när man får en stjärna istället för att bedöma om resultatet avviker mycket eller lite. Värdet på analysresultatet innehåller ju ytterligare information. Om vi tex tar CRP så blir det en stjärna på alla värden över 5 mg/L hos oss, men det är en avsevärd skillnad i tolkningen om svaret är 6 mg/L eller 300 mg/L. Vi behöver alltså få våra svarsmottagare att inte bara "samla stjärnor" utan verkligen bedöma resultaten. Är det någon av läsarna som har en bra ide hur man får våra svarsmottagare att titta på de svar som vi rapporterat?



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

Ordförandespalt

Yngve Thomas Bliksrud



Ved vårt sykehus ble vi nylig informert under et stort allmøte om EU's nye personvernreform. En rekke forordninger angående håndtering av sensitive data i både pasientarbeid og til forskning skal innføres i 2018. De nye reglene vil gjelde ikke bare i EU, men er

relevante også for alle land knyttet til EØS og Schengen-samarbeidet. Reglene blir strengere og mindre fleksible enn de har vært. Det gamle direktivet med et visst rom for tolkning og nasjonal tilpasning blir erstattet av forordninger som kort og godt «gjelder i sin originale tekst», får vi beskjed om. Og det er makt bak kravene, påviste brudd på forordningene vil lede til virkelig sviende bøter fra helsemyndighetene. Ikke minst sykehuslaboratoriene må sette seg grundig inn i EU's reglement. Vår produksjon av pasientdata er enorm, og behovet for kommunikasjon er stort både innad i sykehuset og med kolleger ved andre sykehus, det kan være lett å trå feil.

Ingen er vel uenig i at personvern alltid må sikres, men under allmøtet ble det også reist spørsmål om ikke personverntiltak kan bli i strengeste laget. Som et eksempel kunne en kollega fortelle at et viktig register til bruk i pasientarbeidet var blitt nesten umulig å holde oppdatert, fordi mange leger plutselig ikke lenger har samme tilgang til registeret. Streng personverntiltak kan nok av og til oppfattes som manglende tillit til helsepersonell.

Det er selvfølgelig elektronikken som gjør nye personverntiltak nødvendige. Pasientens papirjournal er en saga blott i det meste av helsevesenet. Vi husker med gru på hvordan papirjournaler kunne bli fryktelig tykke og nærmest ugjennomtrengelige. Det var stadige behov for opprydninger og viktige ark kunne rett og slett bli borte. I dag har vi alt, legejournal, bilder og ikke minst alle laboratoriedata umiddelbart, systematisk og delikat tilgjengelig på skjermene våre. Verden har gått fremover. Men to fordeler hadde i hvert fall papirjournalen sammenlignet med den elektroniske, den var ikke så lett tilgjengelig at noen kunne bli fristet til å lese om andre enn sine egne

pasienter. Og sensitive data kunne ikke ved en liten feiltagelse bli spredt til absolutt hele verden på et milisekund. Jeg velger å tro at å snoke i andres journaler ikke kan være noe utbredt problem, såpass tillit har jeg til alle oss ved sykehusene. På en annen side kan det finnes utro tjenere over alt, og bare én kan gjøre stor skade. Kjente personer i samfunnet er eksempelvis en utsatt gruppe. En paparazzijournalist i sykehusklær er heldigvis en usannsynlig men ikke desto mindre uhyrlig tanke. Ubetenksom bruk av e-mail eller minnepinner derimot er lettere å se for seg. Det er fort gjort å lagre filer med sensitivt innhold på feil sted eller glemme å anonymisere pasientdata, når man vil spørre en kollega til råds. På PC-skjermene ligger pasientjournalen og internett åpnet side om side i hvert sitt vindu. Med alle sine hemmeligheter er den elektroniske journalen på et vis plassert i umiddelbar nærhet av «en gigantisk megafon». Jeg tror de fleste er enige i at det er nokså dårlig gjort å spre pasienters hemmeligheter med en gigantisk megafon, selv om det ikke var med vilje.

IT-skandaler har jo allerede funnet sted. Det største helseforetaket «Helse Sør-Øst» i Norge måtte for eksempel innrømme i mai i år at flere titalls utenlandske IT-konsulenter i Bulgaria og India i en periode hadde hatt mulighet til å hente ut pasientdata til 2,8 millioner nordmenn. Den svenske skandalen fra juli i år dreide seg ikke om helsevesenet, men at hemmelige identiteter til svenske sikkerhetsagenter, politiagenter og militære styrker kan komme på avveie, og dette viser hvor sårbare de elektroniske systemene kan være.

Taushetsplikten er en absolutt og selvfølgelig forutsetning i forholdet mellom lege/sykehus og pasient. Pasienten må kunne føle seg trygg på at alt som sies eller konstateres aldri kommer på avveie. Jeg tror derfor vi rett og slett må finne oss i litt tungvinte tiltak og stive regler for å sikre denne tryggheten. Så får vi heller håpe at systemene blir smidigere etter hvert. I mellomtiden gjelder det bare ikke å miste humøret!

Energi, engagemang och goda kontakter för NFKK2018

Solveig Linko

solveig.linko@helsinki.fi



Sommaren 2017 har vänt sig mot höstens vindar och fönstren stängs för att spärra ut regn och kyla. Finlands 100-årsjubileum kulminerar i de sista festligheter i slutet av året och är sedan förbi inom den teman. Jubileumsåret har varit unikt på många sätt för oss i Finland.

Kongressens timglas på websidan www.nfkk2018.fi tickar i sekunder och visar drygt 200 dagar till det gemensamma nordiska evenemanget. Och det finns ännu minst 200 saker att göra för kongressen! Mycket energi krävs nu, men trots det ser vi mycket fram emot att vända frimodigt kalenderns sida närmare mot kongressen.

Uppskattar man tiden är genomförandet av kongressprojektet ungefär halvvägs och mycket har gjorts. Man kan dock känna en aning accelererande takt i den kontinuerliga vidareplaneringen och påminnandet av ännu ogjorda ärenden på agendan. För att lyckas med kongressen väger flexibilitet och engagemang mycket bland organisatörerna. Många viktiga överraskningar, såsom oväntade händelser angående utrymmen, måste man omedelbart reagera på. *Wanha Satama*, vilket var tidigt bokat som festplats för kongressmiddagen, meddelade oss oväntat, att de inte mera efter årsskiftet 2018 kommer att bedriva restaurangverksamhet. Sånt händer, säger man. "Plan B", Crown Plaza Helsinki, diagonalt tvärs över Mannerheimvägen från Finlandiahuset, tycks nu vara även ett bättre val för detta syfte.



I skuggan av murgröna och plataner vid EuroMedLab Athens 2017. Från vänster: Annakaisa Herrala, Gustav Mikkelsen, Karin Toska, Ingrid Hov, Gunhild Garmo Hov och Solveig Linko. Bakom kameran Tuomas Mäntylä.

Organiseringskommittén har haft ett flertal aktiviteter i en positiv atmosfär. Den Vetenskapliga kommittén arbetar med programmet dels i sin egen grupp, men inte oberoende från Organiseringskommittén. Projektschemat skall följas och det finns mycket att "justera" tillsammans och komma överens. I möten och otaliga kontakter per telefon samt e-post mellan organisatorerna och Kongresssekretariatet går vi framåt till målet. Enligt statistik angående antalet deltagare i vetenskapliga kongresser globalt sett är det bara 3 % av alla kongresser där finns fler än 2000 besökare. Genomsnittet är 250 deltagare. I sken av dessa siffror blir då den 36. Nordiska Kongressen i Klinisk Kemi, NFKK2018 en medelstor kongress.

I år har Organiseringskommittén fått tillfälle att marknadsföra kongressen utomlands, skapa nya kontakter och även *benchmark* ett större vetenskapligt

evenemang. Detta var i juni vid EuroMedLab 2017 i Aten. Där träffade vi många av Er, bästa läsare, och fick nya kontakter med avseende på kongressutställningen och även potentiella föreläsare. Och det var värt det! Under kongressen blev vi också inbjudna på ett lunchmöte av "NFKK2020 Trondheim -gruppen", som leds av överläkaren Gunhild Garmo Hov från St. Olavs sjukhus. Diskussioner kring de viktigaste ärendena och uppgifterna vid organiseringen av en nordisk kongress var verkligen lönsamma för oss alla. Samarbetet och kommunikationen mellan NFKK-kongressorganisatorerna är självklart nyttiga för att undvika bortkastad arbetstid och förspild möda. Och inte minst, vi skapade nya och ömsesidiga kontakter. Vi ses i Helsingfors.

Håll www.nfkk2018.fi bland favoriterna!



Athen juni 2017. Foto: Helle B. Hager

NFKK2018: Information beyond numbers

Outi Itkonen, Ph.D.

HUSLAB, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

outi.itkonen@hus.fi



The Finnish Society of Clinical Chemistry (FSCC) is proud to organise the XXXVI Nordic Congress in Clinical Chemistry, NFKK2018, subtitled “Information beyond numbers” on 12-15 June 2018 in Helsinki, Finland (www.nfkk2018.fi).

We are expecting 400-600 participants mostly from Europe, but also from other countries. The scientific program will cover a wide spectrum of laboratory medicine. The social program will enable a pleasant opportunity to meet old colleagues and to establish new connections. Have a glance at the program below and note, that registration is open from the 1.10.2017!

Preanalytical quality: The work and progress of the European and the Nordic working groups on preanalytical issues will be presented on Wednesday morning June 13th. First, Janne Cadamuro from the European working group will tell us what is new in the European sampling guideline. In order to keep the atmosphere engaged and use the time efficiently we will then have short presentations from representatives of the Nordic working group. The topics will be everything preanalytical: EQA, e-learning, fasting harmonization, sample auditing and haemolysis in connection to sample reject.

Newborn screening: Newborn screening for inborn errors of metabolism has been a standard method for several years or decades in several countries. It was started first as a pilot study in Finland in 2007, and during the last few years the screening has been widened to cover the whole country. The feedback from the screening has been good and the screening practice has generally been accepted. The purpose of the scientific session of newborn screening is to hear long term, as well as more recent, experiences from

the screening in the Nordic countries. The objective is to learn how the screening could be improved and how other countries might have tackled the obstacles in the screening. Including new target diseases in the screening will be discussed. We plan to get a broad view on newborn screening of metabolic disorders in the Nordic countries in this two hour session.

IT safety and laboratory: Medical laboratories identify situations and potential events which might risk the patient safety with different severity and probability. The risk may be either direct or non-direct. From the risk management point of view IT safety in a modern laboratory should be highly prioritized. This is because information technology and digitalization are strongly connected to laboratory work day and night. The dimensions of IT safety are many. Subtitles under IT security, such as information and computer security, data protection, malicious software and even terrorist network, will be enlightened. IT network in health care including the laboratory, is challenged by the diversity of software and applications supplied and maintained by independent providers. To ensure the patient safety the importance of IT continuity in all situations will be discussed also from practical laboratory point of view.

Modern Hematology Laboratory Session: Modern techniques have already now revolutionized our understanding of the pathobiology of many hematological malignancies. Gradually these techniques such as different next generation sequencing (NGS) platforms and high throughput flow cytometry applications are entering to the routine diagnostic laboratories. In this session, we will hear up-to-date information of NGS applications in hematology, explore the possibilities of digital microscopy and artificial intelligence, and learn what mass cytometry (a novel platform for high-dimensional phenotypic and functional analysis of single cells) can offer for hematology.

ogy diagnostics. We expect inspiring talks entitled “Digital microscopy and diagnostics supported by artificial intelligence” by prof. Johan Lundin, Institute of Molecular Medicine Finland and “Next generation sequencing in hematology: current status and future visions” by prof. Richard Rosenquist Brandell, Karolinska Institutet. Application of Mass Cytometry (CyTOF) in hematology will also be discussed.

Clinical Chemistry Workshop on Publication Ethics & Scientific Writing:

This workshop led by professors Thomas A. Annesley, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA and Nader Rifai, Boston Children's Hospital & Harvard Medical School, Boston, MA, USA has been very popular in several EuroMedLab meetings and NFKK2012 in Reykjavik, Iceland. The Workshop is divided into Ethical conduct and misconduct in the publication process (40 min), Guide to scientific writing: how to organize your manuscript, present your data, and respond to reviewers' comments (50 min) and Interactive discussion (30 min). During this workshop, the roles of editors, authors and reviewers in assuring the scientific integrity of the publication process will be discussed. The implications of egregious transgressions (fraud, plagiarism, and data fabrication) and bad practices (duplicate and redundant publications) will be addressed. The workshop will also cover ways to maximize the clarity and consistency of a scientific paper. Examples of both effective and ineffective titles, abstracts, results and figures will be used to highlight ways to improve your chances of success.

Laboratory and the Silent Liver Disease Session:

With epidemic levels of obesity, diabetes and excess alcohol consumption in current societies, doctors are encountering never before seen record numbers of abnormal liver function tests, which may indicate silent fatty liver disease. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is now the most common cause of chronic liver disease especially in children and adolescents due to obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome. Alcohol consumption is another highly common cause of compromised liver function, which in individuals with excess body weight may also lead to additive hepatotoxic effects. This symposium will discuss the clinical implications of excess liver fat and its associations with metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular morbidity.

Topics include recent advances in the diagnostic tests of liver function and the differential diagnosis of alcoholic versus non-alcoholic liver disease. With no approved pharmacological treatments, lifestyle and dietary therapies remain the only hope for reversing the course of the disease. Recent experiences from clinical studies on the role of behaviour change and monitoring such treatment with laboratory tests will be discussed. The invited speakers are professors Hannele Yki-Järvinen, University of Helsinki, Onni Niemelä, University of Tampere, and Markku Savolainen, University of Oulu, Finland and Anders Helander, Karolinska Institutet, Sweden.



Foto: Henrik Alfthan.

Recent Advances in Clinical Mass Spectrometry:

Professor Ravinder Singh, the director of the Mayo Clinic Endocrine Laboratory in Rochester, MN, USA, is also the leading expert in application of liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) to clinical laboratory analysis. Many of the methods that Dr. Singh developed are now considered reference methods. They have subsequently been utilized for method standardization efforts as well as to establish clinical disease correlates. Dr. Singh has focused on development of novel LC-MS/MS methods and increasing throughput of the methods in the clinical laboratory. In his plenary talk Dr. Singh will tell us about the latest advances in clinical mass spectrometry.

Post-Analytical Quality Symposium: Clinical laboratories have improved their quality over the years, mainly analytical quality. As important are the pre- and post-analytical processes. The post-analytic phase is the final phase of the total laboratory process. It comprises all steps from verification and

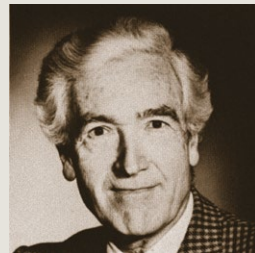
review of the results to reporting the results and their interpretation by the clinician. In the symposium we hear lectures on what needs to be considered when improving the post-analytical quality by Elvar Theodorsson and Sverre Sandberg among others.

Impact of laboratory tests symposium: We laboratorians have recognized the importance of laboratory medicine in the diagnosis and care of patients. We have improved our processes, pre-analytical, analytical and post-analytical to enable faster and more accurate diagnosis and effective treatment of the patients as well as risk assessment and screening of healthy persons for a latent disease. However, the so-called 70% claim indicating the value of laboratory medicine, has been widely used to describe the value of laboratory medicine. In this symposium we will hear lectures on the evidence of the value of laboratory.

Other symposia will be presented in the next issue of *Klinisk Biokemi i Norden*.



Foto: Henrik Alfthan.



Call for abstracts

The Astrup Prize 2018

The Nordic Society for Clinical Chemistry rewards contemporary Nordic research work related to the field of clinical chemistry. The award presentation takes place every second year in connection with the Nordic Congress in Clinical Chemistry. The Astrup Prize is an educational grant which is awarded by the Astrup Foundation and has been donated by Siemens Healthineers. Scientists (below the age of 40 years), who have not previously received the Astrup Prize and who are working in one of the Nordic countries, are invited to submit an abstract of a recent scientific work with a maximum length of 1,000 words (incl. references) and not more than two illustrations. The work must be either unpublished or recently published (defined as published on Pub Med after May 2017).

Abstracts, stating name and affiliation of the author(s), should be e-mailed to Lars Melholt Rasmussen, Chairman of the prize committee;

E-mail: lars.melholt.rasmussen@rsyd.dk

Or sent by post to:

Professor Lars Melholt Rasmussen
Odense University Hospital
Dept. of Clinical Biochemistry and Pharmacology
Sdr. Boulevard 29
DK-5000 Odense

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

Deadline for receipt of abstracts is Monday the 22nd January 2018.

In March 2018 a Nordic prize committee will select up to three of the submitted contributions to be presented by the authors at the XXXVI Nordic Congress in Clinical Chemistry, Helsinki, Finland, June 12-15 2018. The individual presentation should not exceed 20 minutes and will be followed by a free discussion.

Congress fee, travel costs (within the Nordic countries) and accommodation during the congress will be covered.

The three nominated scientists are invited to publish their presentation, either as a Regular paper or as part of a Review in The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. The manuscript must be submitted before the 1st October, 2018.

Based on the scientific value of the paper, and the quality of its oral presentation, the prize committee will award 3 educational grants awarded by the Astrup Foundation and donated by Siemens Healthineers at a value of respectively DKK 60,000, DKK 30,000 and DKK 10,000.

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

Answers for life.



Skandinavisk utprøving av laboratorieutstyr for primærhelsetjenesten

1997 – 2017

20 år med SKUP

Grete Monsen, på vegne av SKUP, grete.monsen@noklus.no*

** Gitte Marie Henriksen og Lisbeth Berit Nielsen, DEKS, Anne Christin Breivik, Grete Monsen, Marianne Risa og Sverre Sandberg, Noklus, Elisabeth Eriksson Boija og Gunnar Nordin, Equalis*

Bruk av hensiktsmessig laboratorieutstyr er viktig for å sikre god analysekvalitet. SKUP har testet laboratorieutstyr for primærhelsetjenesten i 20 år. Siden starten i 1997 har mer enn 115 metoder og instrumenter vært gjennom grundige utprøvinger i SKUP. SKUP har dokumentert at mye av dette utstyret er enkelt i bruk og har god analysekvalitet. SKUP bidrar også til at uegnet utstyr *ikke* blir markedsført i Skandinavia.

Laboratorieresultat spiller en stadig større rolle i

diagnostikk og oppfølging av pasienter. I dag kan flere analyser utføres pasientnært med ulike instrumenter og metoder. Det er derfor viktig at brukerne har tilgang til enkel og nøytral informasjon om analysekvalitet og brukervennlighet på det utstyret de velger å ha i egen praksis. Det er også viktig å ha kunnskap om faktorer som påvirker prøven før den analyseres, og faktorer som kan påvirke tolkning av prøveresultatet.



- SKUP er et skandinavisk samarbeid for evaluering av laboratorieutstyr som brukes pasientnært.
- SKUP er opprettet etter initiativ fra fagmiljø og helsepolitiske myndigheter i Danmark, Norge og Sverige.
- SKUP i Danmark er lagt til DEKS, SKUP i Norge til Noklus og SKUP i Sverige til Equalis. SKUP i Norge drifter SKUPs sekretariat.
- SKUPs mål er å forbedre kvaliteten på pasientnær analysing.
- SKUP gir objektiv og leverandøruavhengig informasjon om både analysekvalitet og brukervennlighet.
- En SKUP-utprøving gjennomføres både i et sykehuslaboratorium og hos de brukerne laboratorieutstyret er beregnet for.
- Leverandører av laboratorieutstyr kan henvende seg til SKUP for å få utført utprøvinger av høy kvalitet.

Før 1997 var det ingen instans i Skandinavia som samlet vurderte de laboratorieinstrumentene som ble brukt i primærhelsetjenesten. Laboratorieutstyret ble ofte sendt ut på markedet uten å ha vært testet under forhold som utstyret i realiteten var beregnet for. Det fantes gjerne flere mindre, lokale utprøvinger, der resultatene kunne være vanskelige å tolke, og der utprøvingene ofte var «overvåket» av instrumentleverandøren. Kjøperne av laboratorieutstyret hadde liten mulighet til å orientere seg i markedet, og var på mange måter prisgitt tilfeldig informasjon, ofte distribuert av instrumentleverandøren. Det var et ønske fra brukerne av slikt utstyr at de skulle kunne henvende seg et sted der det fantes enkel, god og objektiv informasjon om utstyret. For å gi slik informasjon er det viktig å ha solide og relevante undersøkelser å støtte seg til.

Skandinavisk samarbeid om utprøving av laboratorieutstyr

Det var på bakgrunn av dette at *Skandinavisk utprøving av laboratorieutstyr for primærhelsetjenesten*, SKUP, ble startet. Etter initiativ fra Norge ble en samarbeidsavtale for et skandinavisk SKUP inngått i 1997 mellom Afdeling BFG ved Odense Universi-

tetshospital i Danmark (Mogens Hørdér), Noklus i Norge (Sverre Sandberg) og Equalis i Sverige (Kristofer Helsing). Det var enighet om at et skandinavisk SKUP ville være i stand til å tilby flere, større og bedre utprøvinger. Et skandinavisk SKUP ville også få større profesjonell påvirkningskraft. Overfor utstyrproducentene kunne vi reklamere for en skandinavisk organisasjon der leverandører av laboratorieutstyr kunne henvende seg for å få utført utprøvinger av høy kvalitet. I regi av Noklus var det allerede skrevet en bok med en detaljert oppskrift for utprøving av laboratorieutstyr for primærhelsetjenesten [1]. Denne boken ble SKUPs felles modell for utprøvingene. I 1998 ble et todagers utprøvingkurs holdt for 21 deltakere fra sykehus i Skandinavia. Kursdeltakerne skulle være kontaktpersoner og samarbeidspartnere for SKUP. Samtidig ble en brosjyre om SKUP distribuert til allmennpraktikere i Danmark, Norge og Sverige, og SKUPs to første utprøvinger ble gjennomført. SKUP var «på luften».

SKUP-utprøvingen

SKUPs utprøvsmodell er en oppskrift på en grundig og god utprøving, som samtidig er så enkel som mulig. En SKUP-utprøving gjennomføres både i et sykehuslaboratorium, der utstyret testes av erfarent laboratoriepersonell under optimale forhold, og hos de brukerne laboratorieutstyret er beregnet for. Det er kun med brukernes medvirkning man kan demonstrere at laboratorieutstyret er tilstrekkelig enkelt, robust og brukervennlig til å tåle en travel hverdag ute i «virkeligheten». Utprøvingene følger felles retningslinjer og resultatene fra ulike utprøvinger er derfor sammenlignbare. Utprøvingene utføres på oppdrag fra produsent eller leverandør av analyseutstyret. Resultatene som fremkommer i en utprøving vurderes mot gitte kvalitetsmål, definert og diskutert i protokollen, og dermed godkjent av oppdragsgiver i forkant av utprøvingen. SKUP skriver en rapport og et kort sammendrag fra hver utprøving. Oppdragsgiveren har ingen innflytelse på rapportens konklusjoner, men kan komme med innspill til rapporten i en høringsrunde, og også gi kommentarer i et vedlegg til rapporten.

En *preevaluering* gir nyttig informasjon til leverandører i en fase der de skal avgjøre om de vil lansere et nytt utstyr. Resultatene fra en preevaluering er konfidensielle, men offentliggjøres hvis utstyret blir lansert i Skandinavia. Hvis instrumentet ikke kommer på

markedet, skyldes dette som regel at resultatene ikke oppfyller gitte kvalitetskrav, eller at utstyret på andre måter ikke er egnet. SKUP bidrar dermed til at uegnet laboratorieutstyr ikke blir markedsført i Skandinavia.

Skepsis og motstand

Ikke alle var like fornøyd med SKUP de første årene. Flere instrumentleverandører kunne åpenlyst styre sin begeistring for det de oppfattet som et krav om utprøving. De var skeptiske til SKUP, bl.a. til at alle utprøvinger skulle offentliggjøres dersom instrumentet ble markedsført i Skandinavia. Heldigvis ble de kritiske røstene svakere etter hvert. Gradvis



testet SKUP mye av det utstyret som allerede var i markedet, og oppdragene kunne dreie mer i retning av å teste nytt utstyr før eventuell lansering. Vi tror instrumentleverandørene etter hvert opplevde at SKUP tilførte dem verdifull informasjon, som også kunne brukes til å forbedre instrumenter og metoder som ikke var optimale. Ikke minst ble mange moderfirma etter hvert klar over SKUPs styrke, og tar i dag initiativ til at SKUP benyttes. De finner det formålstjenlig å bruke SKUP, fordi allmennpraktikere og andre brukere av PNA-utstyr i økende grad etterspør SKUP-utprøving og nøytrale vurderinger. Styrken til SKUP er at utprøvingene er grundige og gode, og at de tiltenkte brukerne deltar i utprøvingene. At et instrument har vært evaluert av SKUP, benyttes av instrumentleverandører i deres markedsføring av instrumenter i Skandinavia, men også i økende grad utenfor våre landegrenser.

SKUP finner sin plass

Fra de noe forsiktige oppstartsårene og frem til i dag har SKUP på mange måter vokst seg "stor og sterk". I dag er åtte personer tilknyttet SKUP i større og mindre stillingsandeler. Gruppen består av to leger, en biokjemiker og fem bioingeniører. Driften av SKUPs sekretariat er lagt til Noklus i Norge. Det faglige arbeidet ledes av en styringsgruppe, som består av en representant fra hvert av de tre landene. Organisasjonene i de respektive land finansierer sine stillinger, mens leverandørene av laboratorieutstyret finansierer selve utprøvingen.

Skandinavisk fellesskap og forståelse

SKUP-gruppen samles to ganger pr. år til todagers møter, der vi etter tur treffes til sommermøte eller julemøte i Danmark, Sverige eller Norge. Møtene har vært holdt i alt fra sykehuslokaler, via svenske "vandrarhem" og en gammel skipsverftskran i Bergen, til fornemme Högberga Gård og lille Noors slott. Vi har også hatt SKUP-møter i hverandres sommerhus og hytter. Da kommer man tett på hverandre. Dette har styrket våre skandinaviske bånd og gitt økt forståelse for hverandre. Vi har fått et godt innblikk i hverandres kultur og tradisjoner, og vi har lært mye om viktige nyanser og forskjeller i både språk og lynne.

DEKS er ny SKUP samarbeidspartner

SKUP i Danmark var dessverre ute av drift fra høsten 2014 pga. manglende bevilgninger. Etter 2 ½ år uten



Gitte Henriksen (DEKS), Sverre Sandberg (Noklus) og Gunnar Nordin (Equalis) har akkurat undertegnet SKUPs samarbeidsavtale

SKUP-aktivitet i Danmark, ble det fra 1. januar 2017 endelig en løsning på dette. DEKS er tildelt oppgaven med å drifte SKUP i Danmark videre. Ny SKUP-koordinator i Danmark var på plass fra 1. mars. På SKUPs møte i Glostrup i mai, kunne SKUPs samarbeidsavtale endelig undertegnes igjen.

SKUP og Klinisk Biokemi i Norden

Rett etter oppstarten av SKUP i 1997, presenterte vi SKUPs tanker og målsetning i en artikkel i Klinisk

Biokemi i Norden [2]. I 1999 fulgte vi opp med en artikkel kalt «Etablering av SKUP og igangsetting av de første evalueringene» [3]. Et år senere inngikk SKUP en avtale med Tor-Arne Hagve, redaktør for tidsskriftet den gang, om å levere sammendrag fra SKUP-utprøvinger til en egen «utprøvingsspalte» i KBN, med fast overskrift og vignett. Avtalen ble senere videreført av Palle Wang. I perioden 2000 – 2010 ble sammendrag fra ca. 30 av SKUPs utprøvinger publisert i tidsskriftet. Nå har vi blåst liv i denne tradisjonen igjen. SKUP presenterte sammendrag fra en utprøving av et pasientnært INR-apparat i forrige nummer av tidsskriftet (KBN nr. 3/2017). Vår intensjon er å kunne presentere et utprøvingssammendrag i hvert nummer av bladet videre fremover.

SKUP på Finse-kurset "The Arctic Experience"

Hvert annet år inviterer tidsskriftet The Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation (SJCLI) og Nordisk Forening for Klinisk Kjemi (NFKK) til kurs i vitenskapelig skriving og publisering. Kurset med det eksotiske navnet «The arctic experience» avrettes i KBN og er åpent for skandinaviske/nordiske kolleger innen feltet medisinsk biokjemi/klinisk biokjemi/klinisk kjemi. SKUP har stilt



SKUP-gruppen, mai 2017. Fra venstre: Grete Monsen, Norge, Lisa Eriksson Boija, Sverige, Sverre Sandberg, Norge, Anne Christin Breivik, Norge, Gunnar Nordin, Sverige, Marianne Risa, Norge, Gitte Henriksen, Danmark, Lisbeth Nielsen, Danmark

datasett fra utprøvinger til rådighet for disse kursene, og har deltatt på kursene med informasjon og veiledning rundt utprøvingen og resultatene. I perioden 2008 – 2016 har ivrige kursdeltakere skrevet artikler og laget posters fra fem SKUP-utprøvinger. Artiklene er publisert i SJCLI [4,5,6,7,8]. Nytt skrivekurs er planlagt i januar 2018 (annonsert i KBN nr. 3/2017). SKUP skal også denne gangen legge et datasett frem for kursdeltakerne.

Fortløpende vurdering og forbedring

SKUPs utprøvningsmodell vurderes fortløpende og har både blitt forenklet og forbedret gjennom årene. I de første årene etter oppstarten, ble utprøvningsresultatene ikke vurdert mot fastsatte kvalitetsmål. I dag vurderes resultatene i ulike typer utprøvinger opp mot vel begrunnede kvalitetsmål, og prinsippene for hvordan vurderingene gjøres er forklart, både i protokoll og rapport. Statistiske beregninger og vurderinger er forenklet, bl.a. ved at lineær regresjon er tatt bort og fokus er lagt på vurdering av differanseplott. Vurderingen av brukervennlighet gjøres i dag ved hjelp av et spørreskjema med enkle avkrysningsmuligheter innenfor fire faste tema. Utprøvningsrapportene er kortet vesentlig ned og skrives nå på engelsk, fordi moderfirmaet ofte skal delta i høringsrunder og ferdigstillelse. På SKUPs nettside finnes et kort sammendrag fra utprøvingene på dansk, norsk og svensk. SKUP er også i gang med å teste alternative utprøvnings-modeller, der sluttbrukernes resultater får større betydning.

Et SKUP for brukerne

Bruk av hensiktsmessig laboratorieutstyr er viktig for å sikre god analysekvalitet [9]. SKUP organiserer mange utprøvinger per år. Listen over ferdige rapporter er både lang og variert (se www.skup.nu). Det er gjort flest utprøvinger av glukoseapparat, på de neste plassene følger

PT (INR), HbA1c og Strep A. De fleste glukose-utprøvingene gjelder apparater beregnet til egenmåling, der ca. 90 personer med diabetes deltar i hver utprøving. Resultatene i disse utprøvingene vurderes nå mot kvalitetsmål foreslått i ISO 15197:2013. I dag er SKUP mer à jour med utprøvinger i forhold til de instrumentene som finnes i markedet. Nå kan derfor mange utprøvinger gjøres i forkant av en eventuell lansering. Dette gir produsent og leverandør muligheten til å vurdere om det er noe med apparat eller

metode de vil modifisere eller rette opp før systemet introduseres for brukerne i Skandinavia. En del apparater/metoder har derfor vært gjennom SKUP-utprøving flere ganger. Noe av utstyret dukker aldri opp i det skandinaviske markedet, men forsvinner i det stille. Av SKUPs rundt 115 utprøvinger, har 21 utprøvinger resultert i at apparatet/metoden ikke ble lansert i det skandinaviske markedet i den versjon som forelå under utprøvingen. Dette er også en viktig måte å sikre god kvalitet på.

Økende interesse for SKUP

SKUP har lyktes med å bli en viktig aktør i ”utprøvningsmarkedet”. SKUP-utprøvinger etterspørres. Vi opplever økende oppmerksomhet omkring SKUP, også ute i den store verden. I et samarbeid med Centre for Metrological Traceability in Laboratory Medicine (CIRME) i Italia, blir sammendrag fra SKUPs utprøvinger fortløpende oversatt til italiensk og lagt ut på CIRMES nettside (<https://users.unimi.it/cirme>). Det henvises til SKUPs utprøvinger i publikasjoner i anerkjente tidsskrift. SKUPs brukertutprøvinger av blod-sukkerapparat har gjort seg bemerket langt utenfor Skandinavias grenser, og får meget god omtale [10]. Flere europeiske kvalitetssikringsorganisasjoner og fagmiljø ønsker et samarbeid med SKUP. SKUP har i økende grad kontakt direkte med moderfirma, i stedet for med de lokale forhandlere. Dette gjelder både når protokollen skal godkjennes og i høringsrunden av rapportene. Det kommer henvendelser om utprøvinger bl.a. fra Spania, Portugal, Sveits, Tyskland, USA, Kina, Korea og Taiwan.

Krav om utprøving?

I dag gis det refusjonstakst uavhengig av om analyseutstyret er evaluert eller ikke. Det er leverandørene som bestemmer hvilket utstyr SKUP skal teste. Firmaene betaler kun for direkte utprøvningskostnader og ikke for driften av SKUP. Så lenge det ikke er et krav om utprøving, blir prisen for en utprøving en balanse mellom hvilke utgifter SKUP må ha dekket og hva firmaene er villig til å betale. Utprøvingene burde være fullfinansiert av offentlige helsemyndigheter. Det burde være obligatorisk at alt laboratorieutstyr som skal selges i Skandinavia ble testet av en uavhengig instans. Ved innkjøp av nytt analyseutstyr, bør brukerne derfor alltid spørre etter nøytral informasjon om både analysekvalitet og brukervennlighet.

På SKUPs nettside, www.skup.nu, kan 20 års-

jubilanten SKUP med stolthet presentere rapporter fra nærmere 100 utprøvinger. På nettsiden finnes mer informasjon om SKUP, informasjon om analytiske kvalitetsmål, krav til brukervennlighet, informasjon til produsenter og leverandører, samt en link til artikler og publikasjoner om SKUP og utprøvningsresultat.

Referanser

1. Christensen NG, Monsen G, Sandberg S. Utprøving av analyseinstrumenter. En veiledning spesielt beregnet for utprøving av instrumenter for primærhelsetjenesten. 1997;Alma Mater, Bergen (Forlaget er nedlagt, boken finnes i dag på sekretariatet i SKUP).
2. Sandberg S, Hellsing K, Jørgensen PJ, Monsen G. SKUP. Skandinavisk samarbeid om utprøving av laboratorieutstyr for primærhelsetjenesten. Klinisk Kemi i Norden 1997;2:49-52.
3. Sandberg S, Hellsing K, Jørgensen PJ, Mårtensson A, Monsen G. SKUP. Skandinavisk utprøving av laboratorieutstyr for primærhelsetjenesten. Etablering av SKUP og igangsetting av de første evalueringene. Klinisk Kemi i Norden 1999;3:56-60.
4. Aakre K, Blikrud Y, Froyshov B, Hager H, Hansen A, Janukonyte J, et al. Validation of the Hemo_Control instrument for determination of b-haemoglobin concentration in primary health care. SJCLI 2009;69:817-21.
5. Sachse D, Bolstad N, Jonsson M, Sæves I, Johansson CB, Delezuch W, et al. The Accu-Chek Mobile blood glucose monitoring system used under controlled conditions meets ISO 15197 standards in the hands of diabetes patients. SJCLI 2012;72:374-79.
6. Littmann K, Petersen ERB, Pussinen C, Danielson K, Djuricic S, Eilertsen H, et al. Finse 2012. Evaluation of OneTouch Verio, a new blood glucose self-monitoring system for patients with diabetes. SJCLI 2013;73:286-92.
7. Gils C, Ramanathan R, Breindahl T, Brokner M, Christiansen A, Eng Ø, et al. NT-proBNP on Cobas h 232 in point-of-care testing: Performance in the primary health care versus in the hospital laboratory. SJCLI 2015;75:602-9.
8. Bükmann PL, Størjord E, Bakke Å, Bukve T,

Christensen M, Eikeland J, et al. The microINR portable coagulometer: Analytical quality and user-friendliness of a PT (INR) point-of-care instrument. SJCLI 2017;77: 115-21.

9. Bukve T, Stavelin A, Sandberg S. Effect of participating in a quality improvement system over time for point-of-care C-reactive protein, glucose and hemoglobin testing. Clin Chem 2016;62:1474-81.
10. Mahony J, Ellison J. Assessing the quality of glucose monitor studies: A critical evaluation of published reports. Clin Chem 2007;53:1122-28.

DEKS

EQUALIS

NOKLUS



IFCC-standardisering av alkoholmarkören CDT

Anders Helander¹ & Jan-Olof Jeppsson²

¹Institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, och Klinisk kemi och Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm, Sverige.

anders.helander@ki.se

²Malmö, Sverige.



Alkoholrelaterade problem och behovet av metoder för tidig upptäckt

En betydande andel av sjukdomsbördan i världen kan hänföras till hög alkoholkonsumtion, som rankas bland de fem största riskfaktorerna för sjukdom, funktionshinder och död (1). I syfte att minska alkoholens skadeeffekter genom att tidigt identifiera personer med en riskabelt hög alkoholkonsumtion utnyttjar hälso- och sjukvården olika testformulär och laboratorietester ("alkoholmarkörer"). Etanolanalys och leverfunktionstester som enzymaktivite-

ten av gamma-glutamyltransferas var länge de enda laboratorietester som fanns att tillgå för detta, men en nackdel är att de endast täcker in alkoholbrukets ytterligheter. Ett blod- eller utandningsprov för etanol kan påvisa ett alkoholintag upp till maximalt ungefär ett halvt dygn efteråt, medan alkoholrelaterade organ- och vävnadsskador vanligen uppkommer först efter långvarig (månader eller år) överkonsumtion.

Idag finns dock fler alkoholmarkörer med både hög träffsäkerhet (specificitet), vilket innebär liten risk för falskt positiva resultat, och känslighet (sensitivitet) tillgängliga för klinisk användning (2). En blodmarkör som kan användas för att indikera alkoholöverkonsumtion innan den har orsakat organ- eller vävnadsskada är fosfatidyletanol (Pet), en membranlipid som bildas från fosfatidylkolin och etanol, medan mätning av konjugerade etanolmetaboliter (etylglukuronid och etylsulfat) i urinprov kan påvisa ett enskilt alkoholintag under betydligt längre tid än etanolanalys. Den första alkoholspecifika markören



Foto från det inledande mötet med IFCC-arbetsgruppen för CDT-standardisering (WG-SCDT) 2005 som hölls i Orlando, Florida, USA i samband med AACC-mötet. På fotot ses Jan-Olof Jeppsson till höger och Anders Helander till vänster.

som började utnyttjas rutinmässigt var dock ”kolhydratfattigt transferrin”, eller CDT, som mäts i serum och, liksom PEth, utnyttjas för att indikera långvarig överkonsumtion, eller ”riskbruk” av alkohol.

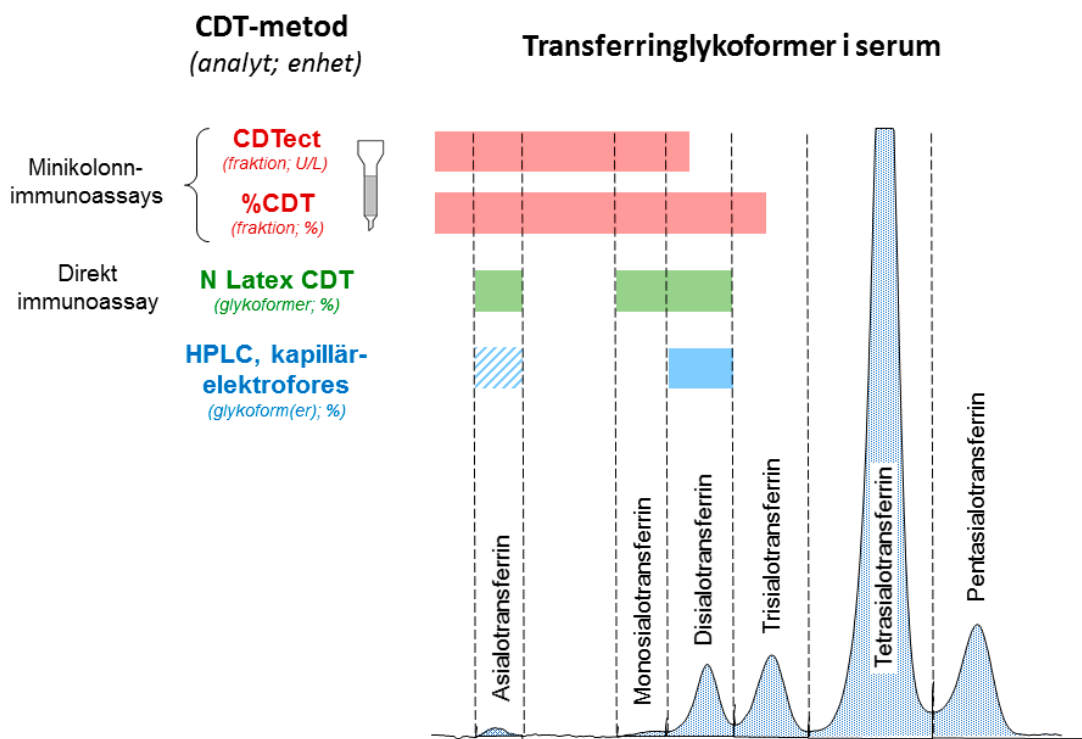
Vad är CDT?

Transferrin är ett glykoprotein som bildar komplex med och transporterar järn i blodet. På polypeptidkedjan är maximalt två grenade kolhydratkedjor fästade, där varje kedja avslutas med en sialinsyra. Den vanligaste transferringlykoformen i serum, vilken utgör ungefär 80%, har två två-grenade kolhydratkedjor (totalt fyra terminala sialinsyramolekyler) och kallas tetrasialotransferrin (3). Vid kontinuerlig överkonsumtion av alkohol ökar andelen transferrin som saknar en hel kolhydratkedja (disialotransferrin) eller båda två (asialotransferrin) (4). Dessa glykoform-

er benämndes därför gemensamt ”kolhydratfattigt” transferrin, eller idag vanligen enbart CDT (från engelskans *carbohydrate-deficient transferrin*). Halveringstiden för CDT är ungefär 10 dygn och vid avhållsamhet från alkohol återgår ett förhöjt CDT-värde till ett mätvärde inom referensintervallet inom ungefär 3-5 veckor (5). CDT-mätning har sedan början av 1990-talet utnyttjats kliniskt och rättsmedicinskt som en specifik alkoholmarkör och analysen finns tillgänglig vid de flesta större kliniska kemiska laboratorier.

Behovet av CDT-standardisering

Genom åren har flera olika analysprinciper utnyttjats för mätning av CDT i serumprov, vilket ofta försvårat jämförbarheten av resultat och begränsat den kliniska och rättsmedicinska användningen (Figur 1). I dag



Figur 1. Genom åren har många olika metoder använts för CDT-mätning i serum vilka delvis skiljt sig åt i vilka transferringlykoformer som omfattats i ”CDT” (analyten), svarsenhet, samt i referensintervall och gränsvärden. I dag utnyttjas antingen CDT-metoder som först separerar glykoformerna och därefter kvantifierar den relativa andelen disialotransferrin, eller summan av asialo- och disialotransferrin, baserat på toppareamätning (HPLC, kapillärelektrofores), eller en antikropps-baserad, nefelometrisk immunoassay som separat mäter en CDT-fraktion (asialo-, monosialo- och disialotransferrin) och totaltransferrin och beräknar den relativa andelen CDT (N Latex CDT).

används antingen CDT-metoder som först separerar de olika glykoformerna och sedan kvantifierar andelen disialotransferrin baserat på toppareamätning (HPLC och kapillärelektrofores), eller en antikroppsbase- rad, nefelometrisk metod (N Latex CDT) som mäter en CDT-fraktion (asialo-, monosialo- och disialotransferrin) och totaltransferrin separat. Alla metoder uttrycker resultatet i relation till serumprovets totala transferrinnehåll (i procent), men de skiljer sig delvis åt i vilka glykoformer som omfattas av CDT-mätningen (analyten), och även vad gäller metodernas referensintervall och gränsvärden. Detta har tydliggjort behovet av en standardisering av CDT-analysen.

Standardisering av laboratorietester, syftande till att mätresultat ska vara direkt jämförbara oavsett var och hur mätningen utförs, är alltid viktigt, men speciellt om testresultatet kan få medicinska eller rättsliga konsekvenser. För CDT gäller det exempelvis när testet utnyttjas för beslut i anställnings- och körkortsärenden. Därför startade IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) en arbetsgrupp för internationell standardisering av CDT-analysen (WG-SCDT). I arbetsuppgifterna ingick att definiera och validera mätningen, standardisera nomenklaturen, välja en referensmetod och upprätta ett nätverk av referenslaboratorier, utarbeta förfaranden för produktion av referensmaterial, samt att etablera referensintervall och lämna rekommendationer för den kliniska och rättsmedicinska användningen av CDT (6).

Definition av analyten CDT

Transferrin förekommer normalt i flera olika glykoformer i serum varav andelen asialo- och disialotransferrin är dosberoende relaterade till alkoholöverkonsumtion (4, 7). Med dagens CDT-metoder är asialotransferrin inte mätbart i serumprov från lågkonsumenter av alkohol, utan först efter kronisk överkonsumtion då andelen disialotransferrin redan har ökat (4). Den diagnostiska känsligheten hos asialotransferrin är därför lägre än för disialotransferrin. Eftersom ett standardiseringsarbete bör fokusera på klinisk relevans, och enkelhet, valde WG-SCDT att inrikta CDT-standardiseringen på en analyt, disialotransferrin i serum (dvs. disialylerat monoglykantransferrin) (8). Disialotransferrin är dessutom den glykoform som primärt mäts med dagens CDT-metoder.

Det bestämdes vidare att CDT-resultatet ska

uttryckas som relativ delmängd av totaltransferrin i enheten procent (%CDT), istället för absolut koncentration. Detta har visats minska variationen i mätvärden som beror på skillnader i serumprovets totala transferrinkoncentration som uppträder vid exempelvis anemi, graviditet, användning av orala preventivmedel och karcinom (9).

Val och utvärdering av en referensmetod för CDT-mätning

Drogtestning sker ofta i två steg med en inledande preliminär, immunokemisk sällningsanalys (screening) följt av en bekräftande analys av positiva resultat med selektiv masspektrometrisk (MS) metodik. Emellertid saknas MS-metoder som möjliggör kvantitativ mätning av alla olika glykoformer av transferrin. Bland de metoder som används för CDT-mätning erbjuder HPLC eller kapillärelektrofores specifika fördelar, eftersom båda kan separera och kvantifiera alla vanligt förekommande glykoformer. Det visuella analysresultatet möjliggör dessutom upptäckt av genetiska transferrinvarianter (10), förändringar i glykosyleringen av transferrin orsakade av svår leverpatologi (11), sällsynta medfödda glykosyleringssjukdomar (CDG-syndrom) (12), och andra analytiska störningar.

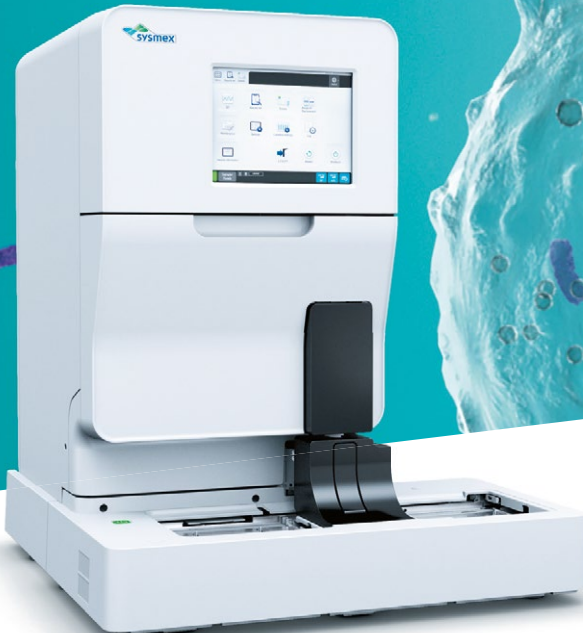
Av dessa två metodiker ansågs HPLC med spektrofotometrisk detektion vara den bästa kandidaten som referensmetod, eftersom mätningen baseras på den relativt specifika absorbansen hos järnmättat transferrin vid ~470 nm (13). Med kapillärelektrofores baseras CDT-mätningen istället på den ospecifika absorbansen för peptidbindningen vid 200 nm, vilket gör metoden känsliga för interferens av andra biomolekyler (t.ex. CRP, fria lätta kedjor och intakta immunoglobuliner). HPLC-metodiken erbjuder dessutom högre analytisk känslighet (lägre detektionsgräns) (14).

En väldefinierad HPLC-metod för identifiering och kvantifiering av glykoformer av transferrin i serum baserat på toppareamätning med baslinjeintegrering (% disialotransferrin av totaltransferrin) (3) valdes som preliminär referensmetod för CDT (cRMP) (15). I HPLC-cRMP förbehandlas serumprovet genom järnmättnad och utfällning av lipoproteiner, varefter glykoformerna separeras kromatografiskt på en kommersiellt tillgänglig jonbytarkolonn och kvantifieras vid 470 nm. I serumprover som behandlats med anti-transferrinantikroppar sågs inga störande

Urinalysis from Sysmex

Get closer to a sharper and
faster diagnosis

Bacteria differentiation
and UTI information in
less than a minute



toppar, vilket bekräftade hög analytisk specificitet.

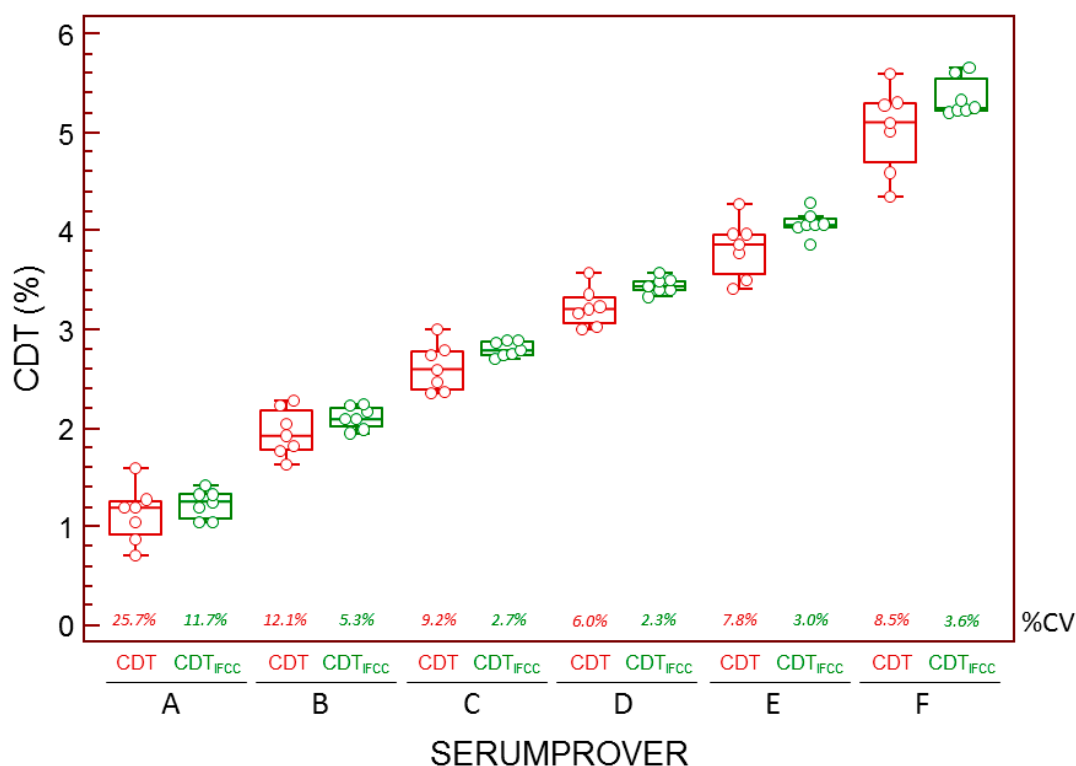
Ytterligare utvärdering av HPLC-cRMP visade god överensstämmelse mellan teoretiska (gravimetriska) värden och uppmätta resultat för både transferrin-fritt serum och en serumpool som tillsatts isolerade transferringlykoformer (8). Detta indikerade att de olika glykoformerna har liknande molära absorptionskoefficienter, och att den relativa topparean för järnmättat disialotransferrin i förhållande till totalarean för samtliga glykoformer därmed kan förväntas ligga nära den verkliga delmängden av disialotransferrin i serum uttryckt i procent. Eftersom HPLC-metoden inte kräver rena substanskalibratorer kan mätvärden för sekundära kalibratorer åsättas av CDT-referenslaboratorier (16).

Senare genomförde och publicerade WG-SCDT en validering av HPLC-cRMP enligt ISO 15189 och ISO 15193. Där rekommenderas ett kliniskt och ett rättsmedicinskt referensintervall för CDT i serum,

och lämnas praktiska råd för hur analytiska faktorer som mätosäkerhet och interferenser som genetiska transferrinvarianter ska hanteras vid rutinmässig användning av markören (16). IFCC har godkänt HPLC-metoden som officiell CDT-referensmetod (IFCC-RMP) och det bestämdes att CDT-resultat som standardiserats mot denna ska kallas CDT_{IFCC} (16).

Etablering av ett internationellt nätverk av CDT-referenslaboratorier

Baserat på IFCC-målen för WG-SCDT organiserades ett internationellt nätverk av erfarna CDT-laboratorier som kör IFCC-RMP, för att säkerställa långsiktig tillgång till stabila referensmätningar. Nätverkslaboratorierna fastställer mätvärden för kalibratormaterial som kan användas för beredning av andra referensmaterial och i externa kvalitetskontrollprogram (EQA). Ett flertal omgångar av blinda mellanlaboratoriejämförelser med olika varianter



Figur 2. CDT-resultat för sex olika serumprover (A-F) med sju olika rutinmetoder för CDT-mätning (HPLC, kapillärelektrofores eller immunokemi), samt motsvarande IFCC-standardiserade CDT-mätvärden (CDT_{IFCC}). I figuren anges även variationskoefficienten (%CV) för varje resultatgrupp. %CV för standardiserade CDT-värden var alltid mindre än hälften jämfört med för de ursprungliga mätvärdena.

av kontrollprover har genomförts vilka bekräftat en mycket god resultatöverensstämmelse med CV-värden vanligen understigande 5% (17).

Standardisering av kliniskt använda CDT-metoder

Arbetet fortsatte därefter med att undersöka möjligheten att standardisera alla CDT-metoder som används i klinisk rutin. Resultat från ett flertal metodjämförelser med olika typer av kontrollmaterial visade att flerpunktskalibrering var nödvändig, samt att ett kontrollmaterial bestående av humant serum fungerade bäst för samtliga rutinmetoder (18). Genom detta förfarande erhöles direkt jämförbara CDT-resultat oberoende av mätmetod (Figur 2), vilket öppnade vägen för en fullständig standardisering av kommersiella CDT-metoder mot IFCC-RMP med hjälp av certifierade referensmaterial (19). Standardiseringen har redan genomförts, eller pågår, vid flera diagnostiska företag som tillhandahåller CDT-metoder.

Klinisk användning av CDT-markören

Ett förhöjt CDT-värde i ett serumprov är normalt ett mycket säkert tecken på att personen regelbundet intagit större alkoholmängder under veckorna till månaden innan provtagningen. Studier har indikerat att det krävs ett genomsnittligt dagligt alkoholintag i storleksordningen 50-80 gram eller mer etanol under minst ett par veckors tid för att CDT-testet ska ge utslag hos de flesta, men med individuell variation (7). Enstaka individer reagerar endast svagt på hög alkoholkonsumtion med ett markant stegrat CDT-värde (falskt negativa/låga resultat) (20), varför ett mätvärde inom referensintervallet (WG-SCDT rekommenderar <1,7% disialotransferrin vid klinisk användning, respektive <2,0% vid rättsmedicinsk användning) (16) inte utesluter riskbruk.

Det föreligger ingen kliniskt relevant könsskillnad i CDT-värdet, när detta uttrycks som relativ andel disialotransferrin av totaltransferrin (21), men mätvärdet stiger lätt under graviditeten och kan mot slutet hamna i närheten av referensintervallets övre gräns (22). Genetiska transferrinvarianter vilka förekommer i låg frekvens i populationen kan ibland försvåra tolkningen av analysresultat med metoder baserade på HPLC och kapillärelektrofores, men genererar inte falskt positiva testresultat (10). Ytterst sällsynta ämnesomsättningsjukdomar (CDG-syndrom) kan

ge extremt höga CDT-värden (12), men dessa diagnostiseras vanligen redan tidigt i barndomen. Enstaka vuxna symtomfria individer med CDG-mutationer har dock identifierats (23).

Sammanfattning

WG-SCDT har uppfyllt samtliga delmål för en standardisering av CDT-analysen som sattes upp av IFCC. Standardiseringen och införandet av en unik CDT-enhet för standardiserade resultat (CDT_{IFCC}) möjliggör direkt jämförelse av mätvärden som erhållits med olika rutinmetoder och användning av ett gemensamt referensintervall. Detta kommer att förbättra den diagnostiska prestandan för CDT som alkoholmarkör, underlätta jämförelse av CDT-resultat från olika kliniska och bioanalytiska studier, och sist men inte minst förbättra patientvärden och säkerheten vid rättsmedicinsk användning.

Referenser

1. WHO. Global status report on alcohol and health 2014. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_1.pdf?ua=1.
2. Helander A. Biomarkörer kan fänga tidigt riskbruk av alkohol. *Läkartidningen* 2011;108:2291-5.
3. Helander A, Husa A, Jeppsson J-O. Improved HPLC method for carbohydrate-deficient transferrin in serum. *Clin Chem* 2003;49:1881-90.
4. Bergström JP, Helander A. Influence of alcohol use, ethnicity, age, gender, BMI and smoking on the serum transferrin glycoform pattern: implications for use of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) as alcohol biomarker. *Clin Chim Acta* 2008;388:59-67.
5. Jeppsson J-O, Kristensson H, Fimiani C. Carbohydrate-deficient transferrin quantified by HPLC to determine heavy consumption of alcohol. *Clin Chem* 1993;39:2115-20.
6. Helander A, Wielders J, Anton R, Arndt T, Bianchi V, Deenmamode J, et al. Standardisation and use of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT). *Clin Chim Acta* 2016;459:19-24.
7. Schellenberg F, Schwan R, Mennetrey L, Loiseaux MN, Pages JC, Reynaud M. Dose-effect relation between daily ethanol intake

- in the range 0-70 grams and %CDT value: validation of a cut-off value. *Alcohol Alcohol* 2005;40:531-4.
8. Oberrauch W, Bergman AC, Helander A. HPLC and mass spectrometric characterization of a candidate reference material for the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT). *Clin Chim Acta* 2008;395:142-5.
 9. Helander A. Absolute or relative measurement of carbohydrate-deficient transferrin in serum? Experiences with three immunological assays. *Clin Chem* 1999;45:131-5.
 10. Helander A, Eriksson G, Stibler H, Jeppsson J-O. Interference of transferrin isoform types with carbohydrate-deficient transferrin quantification in the identification of alcohol abuse. *Clin Chem* 2001;47:1225-33.
 11. Arndt T, van der Meijden BB, Wienders JP. Atypical serum transferrin isoform distribution in liver cirrhosis studied by HPLC, capillary electrophoresis and transferrin genotyping. *Clin Chim Acta* 2008;394:42-6.
 12. Helander A, Bergström J, Freeze HH. Testing for congenital disorders of glycosylation by HPLC measurement of serum transferrin glycoforms. *Clin Chem* 2004;50:954-8.
 13. Jeppsson J-O. Isolation and partial characterization of three human transferrin variants. *Biochim Biophys Acta* 1967;140:468-76.
 14. Helander A, Wienders JP, Te Stroet R, Bergström JP. Comparison of HPLC and capillary electrophoresis for confirmatory testing of the alcohol misuse marker carbohydrate-deficient transferrin. *Clin Chem* 2005;51:1528-31.
 15. Jeppsson J-O, Arndt T, Schellenberg F, Wienders JP, Anton RF, Whitfield JB, et al. Toward standardization of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) measurements: I. Analyte definition and proposal of a candidate reference method. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:558-62.
 16. Schellenberg F, Wienders J, Anton R, Bianchi V, Deenmamode J, Weykamp C, et al. IFCC approved HPLC reference measurement procedure for the alcohol consumption biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT): Its validation and use. *Clin Chim Acta* 2017;465:91-100.
 17. Helander A, Wienders JP, Jeppsson J-O, Weykamp C, Siebelder C, Anton RF, et al. Toward standardization of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) measurements: II. Performance of a laboratory network running the HPLC candidate reference measurement procedure and evaluation of a candidate reference material. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1585-92.
 18. Weykamp C, Wienders JP, Helander A, Anton RF, Bianchi V, Jeppsson J-O, et al. Toward standardization of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) measurements: III. Performance of native serum and serum spiked with disialotransferrin proves that harmonization of CDT assays is possible. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:991-6.
 19. Weykamp C, Wienders J, Helander A, Anton RF, Bianchi V, Jeppsson J-O, et al. Harmonization of measurement results of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin by use of the toolbox of technical procedures of the International Consortium for Harmonization of Clinical Laboratory Results. *Clin Chem* 2014;60:945-53.
 20. Helander A, Carlsson AV, Borg S. Longitudinal comparison of carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl transferase: complementary markers of excessive alcohol consumption. *Alcohol Alcohol* 1996;31:101-7.
 21. Bergström JP, Helander A. Clinical characteristics of carbohydrate-deficient transferrin (%disialotransferrin) measured by HPLC: sensitivity, specificity, gender effects, and relationship with other alcohol biomarkers. *Alcohol Alcohol* 2008;43:436-41.
 22. Kenan N, Larsson A, Axelsson O, Helander A. Changes in transferrin glycosylation during pregnancy may lead to false-positive carbohydrate-deficient transferrin (CDT) results in testing for riskful alcohol consumption. *Clin Chim Acta* 2011;412:129-33.
 23. Helander A, Jaeken J, Matthijs G, Eggertsen G. Asymptomatic phosphomannose isomerase deficiency (MPI-CDG) initially mistaken for excessive alcohol consumption. *Clin Chim Acta* 2014;431:15-8.

120 countries exported
7000 units installed globally

www.snibe.com
sales@snibe.com

22
1995-2017

Immunoassay Analyzer



MAGLUMI™ 800



MAGLUMI™ 2000 Plus



MAGLUMI™ 4000 Plus



Biossays 2200

MAGLUMI™ Immunoassay



Tumor Markers

Ferritin
AFP
CEA
Total PSA
f-PSA
CA 125
CA 15-3
CA 19-9
PAP
CA 50
CYFRA 21-1
CA 242
CA 72-4
NSE
S-100
SCCA
TPA-snibe
Pepsinogen I
Pepsinogen II
Gastrin-17
H.pylori IgG
β₂-MG
HCG/β-HCG
Calcitonin
Tg(Thyroglobulin)
Proinsulin
*proGRP
*AFP-L3



Thyroid

TSH(3rd Generation)
T₄
T₃
FT₄
FT₃
Tg(Thyroglobulin)
TGA(Anti-Tg)
TRAb
TMA
Anti-TPO
Rev T₃
Intact PTH



EBV

EBV EA IgG
EBV EA IgA
EBV VCA IgG
EBV VCA IgM
EBV VCA IgA
EBV NA IgG
*EBV NA IgA



Kidney Function

β₂-MG
Albumin



Inflammation Monitoring

hs-CRP
PCT(Procalcitonin)



Fertility

FSH
LH
HCG/β-HCG
PRL
Estradiol
free Estril
Progesterone
Testosterone
free Testosterone
DHEA-S
17-OH Progesterone
*AMH
*SHBG
*Androstenedione



Glyco Metabolism

C-Peptide
Insulin
ICA
IAA(Anti Insulin)
Proinsulin
GAD 65
IA-2



Bone Metabolism

Intact PTH
Calcitonin
Osteocalcin
25-OH Vitamin D



Anemia

Vitamin B12
Ferritin
Folate



Infectious Disease

HBsAg
Anti-HBs
HBeAg
Anti-HBe
Anti-HBc
Anti-HCV
Syphilis
Chagas
HTLV I/II
Anti-HAV
HAV IgM
HIV p24 Ag
HIV Ab/Ag combi



Hepatic Fibrosis

HA
PIIIP N-P
C IV
Laminin
Cholyglycine



Immunoglobulin

IgM
IgA
IgE
IgG



TORCH

Toxo IgG
Toxo IgM
Rubella IgG
Rubella IgM
CMV IgG
CMV IgM
HSV-1/2 IgG
HSV-2 IgG
HSV-1/2 IgM



Autoimmune

TGA(Anti-Tg)
TRAb
TMA
Anti-TPO
ICA
IAA(Anti Insulin)
GAD 65
IA-2
*Anti-CCP
*Anti-dsDNA
*Anti-Sm
*Anti-Ribosomal-P
*ANA
*ENA
*Anti-Sci-70
*Anti-CENP-B
*Anti-Jo-1
*Anti-M2
*Anti-Histone
*Anti-RNP
*Anti-SSB
*Anti-SSA



Cardiac

CK-MB
Troponin I
Myoglobin
NT-proBNP
Aldosterone
Angiotensin I
Angiotensin II
D-Dimer
LP-PLA2
hs-cTnI
hs-CRP
*Direct Renin
*H-FABP



Drug Monitoring

Cyclosporine A
Tacrolimus, FK 506
Digoxin



Others

GH(hGH)
IGF-I
Cortisol
ACTH

* Available soon

Biochemistry Test Menu



ISE

Na⁺
K⁺
Cl⁻
Ca²⁺
pH



Diabetes

GLU
*LAC
*HbA1c



Hepatic

TBA TP
ALT (SGPT) ALB
AST (SGOT) *Ammonia
ALP *PA
GGT *CHE
TBIL *AFU
DBIL



Special Protein

*ASO *IgM
*RF *IgG
*hsCRP (Full Range) *C3
*UIBC *C4
*TP (Urine/CSF) *ACP
*G6PD *Transferrin
*IgA



Renal

Cr (CREA)
Uric Acid
Urea
*CysC
*mALB
*α₂-MG
*β₂-MG



Lipids

HDL-C
LDL-C
TC
TG
ApoE
Lp(a)
Hcy
*ApoA1
*ApoB



Pancreatic

α-AMY
*LIP

Inorganic Ion
*Fe (Iron)
*Ca
*P (Phos)
*Mg



Cardiac

CK
CK-MB
α-HBDH
LDH
*LDH1

* Available soon

Distributor in Sweden, Denmark, Norway: Diasystem Scandinavia AB Datorgatan 3, 561 33 Huskvarna, Sweden

Werner Rademacher
Phone: +46 (0)36 12 62 20 Email: werner@diasystem.se
Website: http://www.diasystem.se/

Nya orala antikoagulantia - interferenser kan orsaka felaktiga resultat i koagulationsutredningar

Tomas L. Lindahl, Klinisk Kemi, Universitetssjukhuset i Linköping och Institutionen för Klinisk och Experimentell Medicin, Linköpings Universitet, Sverige
tomas.lindahl@liu.se



I 70 år var kumariner som warfarin, de enda läkemedel som hämmade koagulationen som fanns i tablettform. Kumariner hämmar regenereringen av vitamin K genom att blockera vitamin K epoxidreduktas¹ och därmed syntesen av de vitamin K beroende koagulations-

faktorerna. Behandlingen måste kontrolleras genom analys av protrombinkomplex (PK-INR) på grund av den stora variationen i respons mellan individer samt påverkan av födointag och andra läkemedel. I genomsnitt mäts INR var tredje vecka.

På senare år har vi fått flera direkt verkande koagulationshämmare registrerade; dabigatran som hämmar trombin och apixaban, edoxaban samt rivaroxaban som hämmar faktor Xa. De kallades som grupp från början för "Nya orala antikoagulantia" (NOAK) men senare bestämdes med knapp majoritet vid ett möte inom International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) att byta namn till "Direkt verkande antikoagulantia" (DOAK) eftersom de inte längre ansågs vara nya. Trots detta allmängiltiga resonemang benämns sedan snart 2000 år det nya testamentet i bibeln fortfarande nya- nytt kan vara något relativt! Kardiologernas föreningar håller kvar vid NOAK.

NOAK gav väsentligen lika gott skydd mot trombos vid förmaksflimmer och venös trombos som warfarin, men gav färre allvarliga blödningar, särskilt viktigt färre intrakraniella blödningar, i studierna²⁻⁵. De nordiska länderna har mycket bättre warfarinbehandling än de flesta andra länder och det har diskuterats om NOAK verkligen skulle vara bättre än warfarin i de nordiska länderna. Liknande resultat har dock framkommit i flera registerstudier, även i en svensk⁶. Den årliga incidensen intrakraniell blödning var 0,69% för warfarin och 0,40% för NOAK. Det var dock ingen signifikant skillnad i mortalitet av alla orsaker.

Foto: Henrik Alfthan.

För NOAK rekommenderas att man inte gör några mätningar av läkemedelskoncentrationer eller antikoagulativa effekter, vilket är en praktisk fördel för patienterna och spar kostnader för patienter och sjukvård. Warfarin är väldigt billiga i jämförelse med NOAK, en årsförbrukning kostar ca 200 kr respektive ca 7000kr. Den stora kostnaden för sjukvården för warfarinbehandling är kontrollerna med analys av PK-INR och dosering av warfarin, i vårt län i genomsnitt ca 3000 kr/patient/år. Drygt hälften är provtagningskostnaden. I genomsnitt kontrolleras INR en gång per 3,8 veckor hos oss, vilket inkluderar planerade avbrott och behandlingsstarterna. Baserat på den svenska registerstudien kan kostnaden för sjukvården i Östergötland för att undvika en intrakraniell blödning skattas till minst ca 1,4 MSEK, eller ca 450 TSEK för en allvarlig blödning. Patienternas kostnader är lägre för med behandling med NOAK jämfört med warfarin med kontroller på vårdcentral, patienterna slipper kostnader för resor och avgifter för besök.

Vilken läkemedelskoncentration patienterna som behandlas med NOAK har är dock inte ointressant. Det är visat i studier, föga förvånande, att de patienter som har lägst koncentration av NOAK får ett sämre skydd mot trombos⁷ och de med de högsta koncentrationerna har en ökad blödningsrisk^{7,8}. I svenska FASS står det att en dalkoncentration av dabigatran >200 µg/L kan vara förenat med ökad blödningsrisk. Det har dock inte gjorts någon studie om dosjustering med hjälp av koncentrationsbestämning skulle ge en säkrare behandling och det kommer troligen aldrig att göras på grund av kostnaderna och ointresse från läkemedelsföretagens sida.

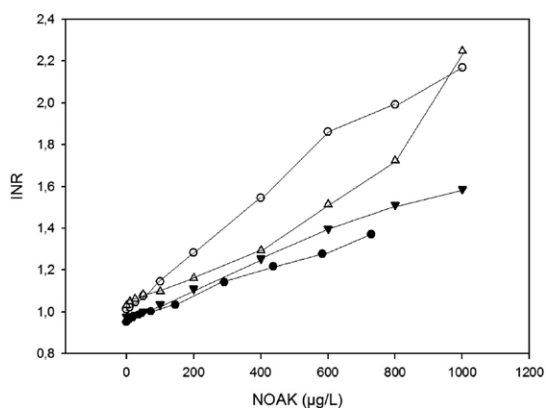
Koncentrationsbestämningar har dock kliniskt värde⁹ bland annat inför kirurgiska ingrepp, vid blödningar och trombos, vid beslut om användande av antidot, vid misstanke om läkemedelsinteraktion, vid nedsatt njurfunktion, vissa tarmsjukdomar, ovan-

ligt hög eller låg kroppsvikt, för att kontrollera att patient verkligen tar tablettarna. NOAK har effekter på många koagulationsanalyser och vid trombosutredningar vore det värdefullt att med en enkel och billig analys kunna utesluta att NOAK påverkat resultaten. Hur NOAK påverkar koagulationsanalyser presenteras nedan.

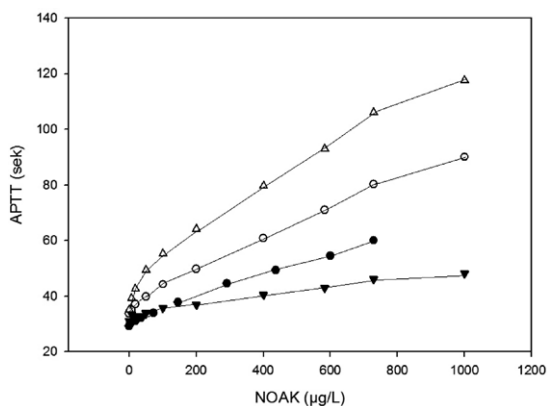
Medlemmar av EQUALIS expertgrupp för koagulation har studerat effekter av dabigatran¹⁰, rivaroxaban¹¹ och apixaban¹² på koagulationsanalyser, en studie av edoxaban är på gång. Plasmor från 10 olika friska donatorer har spikats med olika koncentrationer av den aktiva läkemedelssubstansen för att fånga något av variationen av effekter. Andra studie i fältet har använt pooler av plasma eller prover från behandlade patienter⁹. Patientprover med olika koncentrationer NOAK ger inte så tydliga kurv-linjära förhållanden som spikade prover för att många andra faktorer påverkar resultaten, det gäller särskilt de globala testen APTT, PT och PK-INR. Alla NOAK ger mer eller mindre förlängning av APTT, apixaban har minst effekt och dabigatran störst, exemplifierat med att APTT-reagens här (Figur 1). Den koncentration som krävdes för att fördubbla koagulationstiden var i genomsnitt 282 µg/L för dabigatran¹⁰, 2723 µg/L för apixaban¹². Nästan alla patienter som står på apixaban kommer att ha APTT-värden inom referensintervallet för friska, obehandlade individer, däremot de kan flesta patienter som behandlas med dabigatran förväntas ha en förlängd APTT vid toppvärdena för koncentrationerna av dabigatran. I FASS anges att det finns ökad risk för blödning om APTT är 2x övre gräns för referensintervallet vid dalvärde.

Figur 1. Effekter av NOAK på ett APTT-reagens, APTT-SP från Instrumentation Laboratory analyserade med BCS-XP från Siemens Healthcare Diagnostics. NOAK; ● edoxaban, ○ rivaroxaban, ▼ apixaban, △ dabigatran. Medelvärde av 10 spikade plasmor, olika för varje NOAK¹⁰⁻¹².

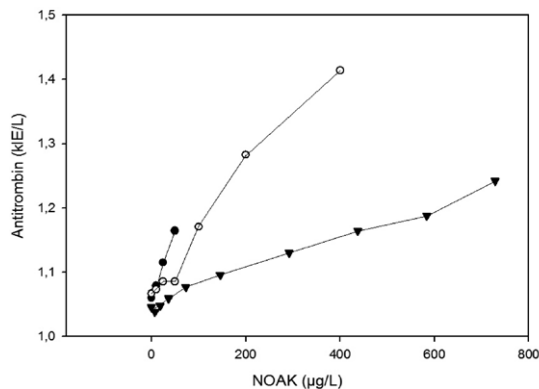
NOAK har mindre effekt på protrombinkomplexanalysen (enligt Owrenmetoden, som är den metod som alla sjukhuslaboratorier i Norden använder). Rivaroxaban¹¹ har störst effekt på INR-värdena, edoxaban och apixaban¹² minst, visat här för ett Owrenreagens (Figur 2). Den koncentration som krävdes för att fördubbla koagulationstiden var i genomsnitt 891 µg/L för rivaroxaban och 1889 µg/L för apixaban¹². De allra flesta patienter som behandlas med NOAK kommer att ha INR-värden inom referensintervallet. Förhöjt INR talar för alltför hög koncentration av NOAK, om inte patienten har K-vitaminbrist eller leversjukdom.



Figur 2. Effekter av NOAK på protrombinkomplex analyserad med Owrenmetoden och reagenset Owrens PT från Medirox med ACL Top från Instrumentation Laboratories. NOAK; ● edoxaban, ○ rivaroxaban, ▼ apixaban, △ dabigatran. Medelvärde av 10 spikade plasmor, olika för varje NOAK¹⁰⁻¹².



Antitrombinanalysen kan ge falskt höga värden för faktor Xa-hämmarna apixaban, edoxaban och rivaroxaban med faktor Xa-baserat metod, och falskt höga för dabigatran med trombinbaserad metod.



Figur 3. Faktor Xa hämmande läkemedel ger högre värden för antitrombin för reagens baserade på faktor Xa. NOAK/reagent; ● edoxaban/Innovance Antithrombin (Siemens), ○ rivaroxaban/Coamatic LR (Chromogenix), ▼ apixaban/Innovance Antithrombin (Siemens).

Fibrinogenanalys enligt Clauss metod kan vara känslig för dabigatran, men de flesta metoderna har så mycket trombin i reagenset så att det inte är någon effekt av dabigatran¹⁰. Faktor Xa hämmare påverkar inte.

APC-resistens analys med funktionella metoder påverkas av dabigatran¹⁰. APTT-baserade APC-resistensmetoder påverkas också av faktorXa-hämmarna^{11,12}, kvoten ökar så att det finns risk för att en patient som är heterozygot för faktor V Leiden kan få en normal kvot. Ormgiftsbaserade metoder kan också påverkas, det är visat för edoxaban¹³.

Protein C, analyserat med koagulationstidsmetoder kan påverkas av trombinhämmare och faktor Xa-hämmare och ge falskt för höga resultat, men kromogena metoder påverkas inte¹².

Koagulationsbaserade **protein S** metoder tycks påverkas mer av faktor Xa-hämmare än protein C, nivån blir falskt hög. En kromogen metod gav i stället något för låga resultat vid höga koncentrationer av apixaban¹². De flesta laboratorier analyserar protein S enbart med immunkemiska metoder, som inte påverkas av NOAK.

Lupus antikoagulans är ett stort bekymmer, "Dilute Russel's Viper Venom Time" (dRVVT), kan påverkas kraftigt av NOAK och ge falskt positivt resultat^{12,14}. Det är betydande skillnader mellan reagens av olika fabrikat i känslighet för NOAK. En möjlig orsak till dessa skillnader kan vara skillnader i fosfolipidinhåll.

Sammanfattningsvis finns det stor risk att biochemisk trombosutredning kan drabbas av interferenser av NOAK som kan orsaka kliniskt betydelsefulla fel. Tyvärr vet inte alltid laboratoriet om en patient fått NOAK eller inte, dos eller provtagning i förhållande till senaste dos även om uppgift om denna information krävs i remissen. Det finns därför ett behov av en enkel och billig sållningsanalys som kan avgöra om det finns läkemedel i provet som kan orsaka felaktiga analysresultat. I vårt laboratorium analyserar vi alltid PK när vi gör trombosutredning för att vi vet att information om behandling med warfarin kan saknas eller vara fel. Den risken tror vi är ännu större för NOAK. För NOAK är lupus antikoagulans ett särskilt stort problem, även dalvärden kan ge falskt felaktigt positiva svar. Ett falskt positivt svar kan leda till att behandlande läkare sätter in lång tids behandling med antikoagulantia helt i onödan.

I litteraturen finns studier av några sållningsanalyser för NOAK. I en metod utnyttjar man de kända effekterna på dRVVT av NOAK och har valt ett kommersiellt reagens som påverkas mycket av NOAK. Med specifika kalibratorer kan metoden också användas för att mäta koncentration av NOAK med "limit of detection" för apixaban 52 µg/L och för rivaroxaban 15 µg/L, "limit of quantification" 176 respektive 51 µg/L¹⁵. En annan metod bygger på mycket kraftig utspädning av tromboplastin kombinerat med blandning med plasma som är bristad på protrombin och faktor X. Korrelationen (r^2) med masspektrometriska metoder var för patientprover mellan 0,77 och 0,91 för de olika NOAK. Koagulationstiderna blir förstås långa, vilket är en praktisk nackdel. Mätområde var inte angivet i artikeln¹⁶. Metoden med sådan bristplasma utvecklades först för att förbättra kontroll av warfarinbehandling genom att ta bort effekterna av faktor VII, den av de K-vitaminberoende faktorerna som har kortast halveringstid. Metoden finns presenterad i Klinisk Biokemi i Norden nummer 2, 2017. I en randomiserad behandlingsstudie minskade risken för trombos¹⁷. En metod jag varit med och utvecklat bygger på att

Analys	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
APTT	↑↑	(↑)	↑	↑
PK-INR (Owrenmetoden)	(↑)	(↑)	↑	↑
Antitrombin (trombinbaserat)	↑	0	0	0
Antitrombin (faktor Xa-baserat)	0	↑	↑	↑
APC-resistenskvot (APTT-baserat reagens)	↑	↑	↑	↑
APC-resistenskvot (ormgift)	↑	(↑)	↑	↑
Protein C (koagulationsmetod)	↑	↑	↑	↑
Protein C (kromogen metod)	0	0	0	0
Protein S (immunokemi)	0	0	0	0
Protein S (koagulationsmetod)	↑	↑	↑	↑
Lupus antikoagulans (dRVVT)	↑↑	↑	↑↑	↑↑

Tabell 1. Effekter av orala antikoagulantia på några koagulationsanalyser

interfererande effekter avtar med ökad spädning av prov. Protrombinkomplexanalysen körs i med det reagens som används normalt för kontroll av warfarinbehandling men i två spädningar, den vanliga 1:21 och dessutom 1:3. Båda spädningsvarianterna kalibreras att visa INR, kvoten mellan metoderna ökar med ökande koncentration av NOAK. Detektionsgräns 20-80 µg/L, högst för apixaban. Metoden fungerade bäst på det patientnära instrumentet Simple Simon™ från Zafena AB, delvis på grund av att effekten av NOAK på koagulationstiden är större vid lägre temperatur och reaktionen i det instrumentet sker vid rumstemperatur ¹⁸.

För kvantitativ analys använder universitetslaboratorierna i Sverige för dabigatran trombintidsbaserade metoder, där en känd mängd trombin blandas med prov och den resterande trombinaktiviteten verkar på ett kromogent substrat, det vanligaste i Sverige är "Hemoclot thrombin inhibitor assay" (Hyphen Bio-Med). För analys av faktor Xa-hämmarna används kromogena faktor Xa baserade metoder. En känd mängd faktor Xa blandas med prov och resterande aktivitet mäts. De sistnämnda är dock inte pålitliga för värden mindre än ca 50 µg/L. Varje NOAK kräver en specifik kalibrator. Priserna är från knappt 300 SEK per test och upptät. Det finns flera färska översiktsartiklar om mätmetoder ^{19,20} Endast masspektrometri kan ge en korrekt bestämning av låga

nivåer. I Sverige är det f.n. enbart klinisk farmakologi i Stockholm som analyserar NOAK med masspektrometri (LC-MS/MS).

Tack och intressekonflikter

Tusen tack till Andreas Hillarp för värdefulla synpunkter på manuset och till Kerstin Gustafsson för hjälp med figurer. Författaren är styrelseledamot i Medirox. Företaget producerar reagens och kontroller för vanliga koagulationsanalyser och utvecklar metoder för sällningsanalys av NOAK.

Referenser

1. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz HJ, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537-541.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.

4. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
6. Sjögren V, Byström B, Renlund H, Svensson PJ, Oldgren J, Norrving B, Själander A. Non-vitamin K oral anticoagulants are non-inferior for stroke prevention but cause fewer major bleedings than well-managed warfarin: A retrospective register study. *PLoS One* 2017;12:e0181000.
7. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-328.
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288-2295.
9. Baglin T. The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013;11 Suppl 1:122-128.
10. Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost* 2011;105:371-378.
11. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost* 2011;9:133-139.
12. Hillarp A, Gustafsson KM, Faxälv L, Strandberg K, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor apixaban on routine coagulation assays and anti-FXa assays. *J Thromb Haemost* 2014;12:1545-1553.
13. Douxfils J, Chatelain B, Chatelain C, Dogne JM, Mullier F. Edoxaban: Impact on routine and specific coagulation assays. A practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2016;115:368-381.
14. Antovic A, Norberg EM, Berndtsson M, Rasmuson A, Malmström RE, Skeppholm M, Antovic J. Effects of direct oral anticoagulants on lupus anticoagulant assays in a real-life setting. *Thromb Haemost* 2017;117:1700-4.
15. Sennesael AL, Exner T, Chatelain B, Lessire S, Larock AS, Vancraeynest C, et al. An optimized dRVVT-based assay to estimate the intensity of anticoagulation in patients treated with direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2017;157:29-37.
16. Letertre LR, Gudmundsdottir BR, Francis CW, Gosselin RC, Skeppholm M, Malmstrom RE, et al. A single test to assay warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, unfractionated heparin, and enoxaparin in plasma. *J Thromb Haemost* 2016;14:1043-1053.
17. Onundarson PT, Francis CW, Indridason OS, Arnar DO, Bjornsson ES, Magnusson MK, et al. Fiix-prothrombin time versus standard prothrombin time for monitoring of warfarin anticoagulation: a single centre, double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2015;2:e231-240.
18. Tomas L. Lindahl, Kerstin Arbring, Maria Wallstedt & Mats Rånby (2017): A novel prothrombin time method to measure all non-vitamin K-dependent oral anticoagulants (NOACs), *Upsala Journal of Medical Sciences*, DOI: 10.1080/03009734.2017.1370040
19. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: a systematic review. *Chest* 2017;151:127-138.
20. Dale BJ, Chan NC, Eikelboom JW. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. *Br J Haematol* 2016;172:315-336.

A photograph of two women walking along the crest of a large sand dune. The woman on the left is wearing a brown top, blue jeans, and a light blue scarf. The woman on the right is wearing a white top, red pants, and a red scarf. They are both smiling and looking towards the right. In the background, the ocean stretches to the horizon under a cloudy sky.

Focus on diagnostics of autoimmune thyroid diseases

Fully automated tests for thyroid autoantibodies EliA™ anti-TSH-R, EliA anti-TPO, and EliA anti-TG

We have extended our EliA thyroid test panel with the release of EliA anti-TSH-R measuring thyroid stimulating hormone receptor (TSH-R) autoantibodies. The combination of all 3 tests provides reliable diagnostic guidance in autoimmune thyroid diseases. The tests can be easily integrated into lab routine as they are performed on the fully automated Phadia™ Laboratory Systems.

Just add EliA anti-TSH-R, EliA anti-TPO and EliA anti-TG and start testing.

Find out more at thermofisher.com/EliA

© 2016 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries. Legal Manufacturer: Phadia AB, Uppsala, Sweden

ThermoFisher
SCIENTIFIC

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

Forskningskultur i Klinisk Biokemi

Jens F. Rehfeld, Jens P. Gøtze, Linda Hilsted

Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, Københavns Universitet, København

jens.f.rehfeld@regionh.dk



*"Creativity in science cannot be organized.
It arises spontaneously from individual talent.
Well-run laboratories can foster it,
but hierarchical organization, bureaucratic rules and
futile paperwork can kill it."*

Max Perutz [1]

Indledning

Klinisk Biokemi er i egen og andres forståelse altid blevet anset som et forskningstungt speciale. Det har flere årsager. Dels har faget umiddelbar adgang til forskningsfaciliteter som analyseudstyr, bioanalytikere og laboratorier; dels har fagets pionerer og professorer været foretagsomme forskere og understreget forskningens centrale rolle i ord og gerning. Men den afgørende begrundelse er den næsten revolutionære udvikling af moderfaget biokemi med hertil hørende molekylær biologi [2]. Den udvikling har åbnet muligheder for hidtil uset nøjagtig molekylær diagnostik til gavn for patienter, sundhedsvæsen og sundhedsøkonomi [3].

Potentialet i udviklingen er imidlertid langt fra udnyttet. Tværtimod synes afstanden mellem den basale biokemis fremskridt og den heraf afledede klinisk biokemiske/diagnostiske implikation øget. Og det har ikke mindsket afstanden, at reagens- og apparaturudvikling i dag mestendels er overtaget af den private diagnostika-industri med heraf følgende lukkethed om produkterne [4] og krav om brug af industriens egne reagenser på analyse-platforme. Der er kort sagt nu og fremover store udfordringer for

forskning og udvikling i Klinisk Biokemi. Og forskningskompetence er en forudsætning for at kunne håndtere udfordringerne.

På de beskrevne præmisser er det nødvendigt, at uddannelse i Klinisk Biokemi for læger og biokemikere ikke kun drejer sig om forskellig ansættelse på forskellige sygehuse i bestemte perioder (for yngre læger fx introduktions- og hoveduddannelse samt sideuddannelse på kliniske afdelinger) og deltagelse i specifikke kurser. Uddannelse i Klinisk Biokemi kræver også tilegnelse af forskningserfaring. Den klinisk biokemiske afdeling på Rigshospitalet i København har søgt at opbygge en forskningskultur, der inddrager yngre læger og biokemikere – og dermed bidrager til forskeruddannelse. Før beskrivelsen heraf, en opsummering af væsentlige træk ved forskning:

Ti grundlæggende træk ved forskning

1. Forskning er videnskabende. Forskning søger at øge vores viden om og erkendelse af verden og livet. Ikke mindst menneskets liv og sygdomme.
2. Forskning består af grundforskning, målforskning og udviklingsarbejde. Grundforskning søger at øge vores viden og erkendelse uanset anvendelse. Grundforskning er altid nyttig, fordi den gør os klogere. Målforskning har altid et konkret formål, og megen biomedicinsk målforskning er rettet mod specifikke sygdommes patogenese, diagnostik og terapi. Udviklingsarbejde er udnyttelse af grundforskningens og målforskningens resultater til praktisk anvendelige produkter (fx analysereagenser og lægemidler) og anden praktisk anvendelse. Industriens og erhvervslivets forskning (R&D) er overvejende udviklingsarbejde.
3. Forskning er en individuel, elitær aktivitet udført af konkrete forskere. Derfor afspejler resultatet af sammenhængende forskning de enkelte forskeres talent og stamina.
4. Forskning er en engagerende livsstil snarere end et arbejde. Forskning er ikke et 8-16 job, men

en måde at leve på, der kan fylde det meste af tilværelsen.

5. Forskerlivet er identitetsskabende. Gennem forskning kan kreativitet og personlighed realiseres. Forskning er desuden international og fører ofte til samarbejde og venskaber verden over.
6. Forskning forudsætter også evne og styrke til at håndtere uundgåelige perioder af modgang med mislykkede forsøg, udeblivende og/eller negative resultater, skuffende samarbejde og afvisning af manuskripter og ansøgninger m.v.
7. Forskere har det som kunstnere. Af begge kræves originalitet, kreativitet, arbejdsomhed og ofte en klar prioritering i forhold til tilværelsens øvrige sider.
8. Forskningsprocessen er i sig selv subjektiv med faldgruber og fejlmuligheder. Men væsentlige opdagelser, der bekræftes, bliver til objektiv viden. Det er forskningens primære belønning.
9. Gode forskere forstår selv at skabe betingelser for deres forskning (stillinger, plads, resurser og relevante samarbejdspartnere) uden at skulle vejledes eller styres.
10. Forskning, ikke mindst biomedicinsk forskning, behøver resurser. Desværre går en stigende del af forskningsresurserne til bureaukrati, rapportering og kontrol (se indledende Perutz-citat [1]).

Forskning på klinisk biokemiske afdelinger

I begyndelsen byggede fagets læger og kemikere ofte selv apparatur (fotometre, kromatografiske søjler mv.) og fremstillede selv reagenser både til den daglige analyseproduktion og til forskning. I dag er IT, apparatur og reagensudviklingen som nævnt næsten helt overtaget af diagnostikaindustrien. Tilbage står den basale og klinisk diagnostiske forskning i biokemi, undertiden med terapeutiske bidrag. I større sammenhæng udføres hovedparten af klinisk biokemisk forskning i dag i offentlige (universiteter og universitetshospitaler) og private institutioner (industrien). Forskning på universitetshospitalernes laboratorieafdelinger er nødvendig – både i sig selv og af hensyn til translation af den basale biokemis og molekylærbiologis fremskridt til diagnostik og terapi. Uden selvstændig forskning på klinisk biokemiske hospitalsafdelinger bliver translationen tung, vanskelig og ofte misforstået [4]. Omvendt er det for fagets akademikere dybt tilfredsstillende at stå med det ene ben i basal biokemi og det andet i konkret

patientdiagnostik. Forskning er med andre ord langt mere end en meriteringsaktivitet i det klinisk biokemiske speciale. Den er nødvendig for at sikre patienter relevant, pålidelig og up-to-date diagnostik. Som læge eller biokemiker bliver det derfor meningsløst at specialisere sig i Klinisk Biokemi uden samtidig at engagere sig i biokemisk forskning og udviklingsarbejde. Mere positivt formuleret bør man i dag som klinisk biokemisk læge eller biokemiker deltage i den forskning, der giver indsigt i kroppens molekylære mekanismer – både i normale og syge celler. Det giver en grundlæggende sygdomsforståelse med mulighed for optimal diagnostik og rationel terapi.

Klinisk Biokemi og forskning i dag

Uddannelseskulturen for læger og biokemikere i Danmark har ændret sig i de seneste årtier [5,6]. Tidligere var det et vilkår, at fastansættelse som fx læge på et sygehus krævede en dokumenteret forskningsindsats. Både på regionale sygehuse og universitetshospitaler var en doktordisputats nødvendig for fastansættelse. Nu er situationen anderledes på grund af lægemangel, faststillingsreform, politiske krav om øget produktivitet med hurtig patientundersøgelse og behandling samt en ændret holdning til arbejde blandt yngre læger og biokemikere. Sidstnævnte indebærer ofte nedprioritering af forskning, så man i dag kan blive overløjet af de fleste specialer uden eller med beskeden forskningserfaring. Det korte af det lange er, at forskning er diffunderet ud af mange kliniske afdelinger og en del tværgående afdelinger. Klinisk Biokemi er et af de få specialer, der stadig har mulighed for at fastholde en kultur med systematisk forskning [7].

Som andre hospitalsafdelinger er klinisk biokemiske afdelinger i de senere årtier også blevet underlagt et betydeligt produktivitetspres. Der skal leveres flere og hurtigere analysesvar for færre penge. Det krav har til en vis grænse kunnet imødekommes med ny analyseteknologi, automatisering, digitalisering og robotter. Mange Klinisk Biokemiske afdelinger har derigennem præsteret betydelige produktivitetstigninger gennem adskillige år. Men sideløbende med produktivitetskravet er forventningerne også blevet skærpet til kvalitetssikring (akkreditering med vedligeholdelse) og til etablering af nye analyser. Imødekommen af forventningerne koster. Hidtil har der imidlertid ikke været mange resurser at hente på sygehusbudgetterne. De nye udviklinger er derfor ofte gennemført med tilskud fra eksterne fondsmidler

og ved at pålægge de akademiske medarbejdere nye opgaver. Presset fra analyseproduktionen er derfor blevet en udfordring for forskningen, som ofte bliver nedprioriteret i travle og belastede perioder med stigende bureaukrati og hierarki [8].

Hvad kan der gøres for at opretholde en systematisk forskning på klinisk biokemiske afdelinger? Det er ikke nok med medforfatterskaber på enkelte publikationer fra kliniske og andre afdelinger som modydelse for analysesvar. Den slags er heller ikke tilstrækkeligt til at rekruttere de læger og biokemikere, der er nødvendige for at bære faget videre [6,9].

Klinisk Biokemisk forskning på universitetshospitaler

Med den blanding af biokemikere og biokemisk engagerede læger, der stadig bemande afdelingerne; med den resurse, bioanalytikere repræsenterer; med de fondsmuligheder, der trods alt findes; samt med de muligheder for samarbejde, som kliniske afdelinger, mange universitetsinstitutter og forskningsengagerede industrier byder på, er det stadigvæk muligt at opretholde en levende forskningskultur på større klinisk biokemiske afdelinger. På Rigshospitalets Klinisk Biokemiske afdeling indebærer forskningskulturen for yngre akademiske medarbejdere følgende:

Målgruppen er interesserede stud.med.er, stud.

scient.er, nybagte biokemikere, læger eller læger med varierende grad af forskningserfaring efter klinisk uddannelse og/eller ophold på andre tværgående afdelinger eller institutter. Hvis de henvender sig med seriøs interesse for Klinisk Biokemi og forskning, søges de sluset ind på afdelingen i 1-års stillinger (skolarstipendium, ph.d.-stipendium eller introduktionsstilling, afhængigt af uddannelsesstrin). De får en vejleder og et projekt, som skal være overskueligt og så vidt muligt gennemførligt på ét år (gælder navnlig studenter). Det år muliggør fra begge sider en vurdering af, om Klinisk Biokemi skal være fremtiden for den pågældende.

For yngre læger efter klinisk basisuddannelse og/eller introduktionsstilling anbefales et sammenhængende 3-års forskningsprojekt som stipendiat eller klinisk assistent. Det giver forskeruddannelse, meritering og erfaring af umiddelbar relevans for kommende kliniske biokemikere. Forskeruddannelsen kan begynde som et ph.d.-studium, hvor en vellykket ph.d.-afhandling senere kan udbygges til en disputats.

Efter introduktions-/stipendietiden begynder hoveduddannelsen i specialet. Afdelingen forventer en vis forskning sideløbende med speciallægeuddannelsen. Omvendt må afdelingen aktivt støtte den yngre læges eller biokemikers forskning med bioanalytikerassistance, driftsmidler og adgang til relevant apparatur. Yin-yang-forholdet mellem forskning og daglige driftsopgaver understøttes af faste projektmøder med diskussion af resultater og problemer. I muligt omfang planlægges yngre lægers og biokemikeres arbejde på en måde, der tillader mindst 25 % af den normerede arbejdstid til forskning. I den sammenhæng forventes et engagement, der kan strække sig udover en 37-timers arbejdsuge. En opmuntrende illustration af interessen har det været, at afdelingen for få år siden blev kåret som den bedste uddannelsesafdeling på Rigshospitalet. De yngre lægers hovedbegrundelse var, at afdelingen gav mulighed for systematisk forskning sideløbende med hoveduddannelsen.

Afdelingen støtter og forventer også en udvikling, hvor 1. reservelæger, afdelingslæger og seniøre biokemikere påtager sig forskningsvejledning for studenter, nye læger og biokemikere på lige fod med professorer, overlæger og ledende biokemikere.

For afdelingens forskningskultur er det også vigtigt, at yngre læger og biokemikere har nem adgang med åbne døre til vejledere og seniøre forskere.

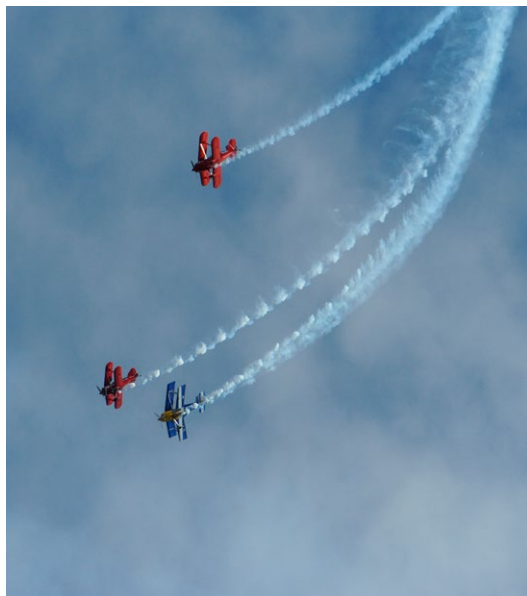


Foto: Henrik Alfthan.



Safely reduce antibiotic exposure

B·R·A·H·M·S Procalcitonin (PCT): An effective tool for antibiotic stewardship



Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S PCT™ supports responsible use of antibiotics to prolong their effectiveness. Randomized clinical trials show proven efficacy of **16% to 74% antibiotic exposure reduction** across various clinical settings.^{1,2}

B·R·A·H·M·S PCT guided antibiotic therapy has the potential to:

- Reduce initial antibiotic prescription rates²
- Shorten antibiotic treatment durations³
- Save overall treatment costs⁴

Find out more at thermoscientific.com/procalcitonin

References: 1. Nobre et al., Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 498-505. 2. Briel et al., Arch Intern Med 2008; 168: 2000-7. 3. de Jong et al., Lancet Infect Dis 2016; 3099: 1-9. 4. Kip et al., J Med Econ 2015; 1-10.

© 2017 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. Thermo Fisher Scientific products are distributed worldwide; not all intended uses and applications mentioned in this printing are registered in every country. This indication for use is not cleared in the USA.

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Ligeledes bør ”hjemmedage” begrænses mest muligt både for yngre og ældre. God forskning har grundlæggende sociale dimensioner og trives bedst ved nært samspil og samvær på afdelingen – også med udenlandske gæsteforskere [10,11].

Konklusion

En forudsætning for attraktiv forskning for yngre læger og biokemikere er, at både de og ledelserne på klinisk biokemiske afdelinger erkender, at *forskning er fagets krumtap*. Den barske sandhed er, at faget og det lægelige speciale dør uden forskning. Klinisk Biokemi risikerer da at blive reduceret til automatiserede analysefabrikker i hospitalskældre eller i isolerede, decentrale fabrikshaller, evt. overvåget af et par teknikere. Det er ikke blot en ond drøm. Hospitalsledelser i Danmark guidet af konsulentfirmaer fremkommer jævnligt med forslag herom. Forslagene er baseret på overfladiske økonomiske rationaler, undertiden garneret med politiske ønsker om privatisering. Men de er blottet for kendskab til faget, endsige til fagets sjæl, forskningen. Flere steder i udlandet er sådanne forslag ikke desto mindre realiseret med forudsigelige negative konsekvenser. Også for patientdiagnostikken.

Det er med andre ord et *paradoks for faget*, at jo større, hurtigere og jo mere kvalitetssikret den daglige automatiserede, robotiserede og digitaliserede rutineanalyseproduktion bliver, desto større er risikoen for nedlæggelse af faget og konvertering til en analysefabrik (vide supra). Det væsentligste argument herimod er fagets forskning. Dvs. at fagets akademikere er engageret i selvstændig og kvalificeret biokemisk forskning af klinisk relevans.

Yngre læger og biokemikere er nødvendige for at sikre fornyelse og fremdrift i forskningen. Desuden er klinisk biokemisk forskning nødvendig for at gennemføre translationen af den basale biokemis fremskridt til bedre diagnostik og undertiden også terapi i sundhedsvæsenet. Klinisk Biokemiske afdelinger må derfor sikre yngre læger og biokemikere betingelser for forskeruddannelse og systematisk forskning – forskudt eller indvævet i den formaliserede specialeuddannelse på en måde, der passer både dem og faget. Omvendt må yngre læger og biokemikere indse, at de skal yde en helhjertet forskningsindsats for at erhverve den fornødne kompetence. De konkrete forhold og indholdet af forskningen vil variere fra afdeling til afdeling. Men det er ikke svært at etablere en stimulerende ramme. Husk Perutz-citatet [1].

Referencer

1. Perutz M. I wish I'd made you angry earlier. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1998.
2. Rehfeld JF, Wang P. Hvorfor biokjemi – og ikke blot kemi. Klinisk Biokemi i Norden 2000;12:18-20.
3. Rehfeld JF. Forskning for sundhed og økonomi. I: Fornemmelse for forskning. Akademisk Forlag (København & Aarhus) 2001; pp. 105-112.
4. Rehfeld JF, Hilsted L, Poitras P, Goetze JP. Pitfalls in diagnostic gastrin measurements. Clin Chem 2012;58:831-836.
5. Rehfeld JF. Skal læger forske? I: Fornemmelse for forskning. Akademisk Forlag (København & Aarhus) 2001; pp. 21-27.
6. Rehfeld JF, Goetze JP. Klinisk Biokemi og forskning. I: Forskning på Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet 1954-2014, med en annoteret bibliografi. Frederiksberg Bogtrykkeri (København) 2014; pp. 15-20.
7. Jørgensen HL, Larsen B, Ingwersen P, Rehfeld JF. Forskningsaktiviteter blandt speciallæger i Klinisk Biokemi versus en sammenlignelig gruppe fra de øvrige lægelige specialer. Ugeskr Læger 2008;170:2798-2802.
8. Bundgaard C, Rehfeld JF, Goetze JP. Forskningsbibliografi 1954-2014. I: Forskning på Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet 1954-2014 med en annoteret bibliografi. Frederiksberg Bogtrykkeri (København) 2014; pp. 25-191.
9. Hagve T-A. Hva er „medisinsk biokjemisk forskning”? Klinisk Biokemi i Norden 2007;19:4-9.
10. Jacobsen B. Hvad er god forskning? Psykologiske og sociologiske perspektiver. Hans Reitzels Forlag (København) 2001; pp. 1-150.
11. Jacobsen B, Madsen MB, Vincent C. Danske Forskningsmiljøer. En undersøgelse af universitetsforskningens aktuelle situation. Hans Reitzels Forlag (København) 2001; pp. 1-160.

Läkemedel som hämmar neprilysin påverkar vilka metoder som vi skall ha på laboratorierna för att mäta angiogena peptider

Anders Larsson, Klinisk Kemi och Farmakologi, Akademiska Sjukhuset Uppsala
anders.larsson@akademiska.se



Under slutet av 2015 registrerades Entresto (Novartis) i Sverige på indikationen behandling av hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion (HFREF; heart failure with reduced ejection fraction). Entresto innehåller kombinationen sakubitril och valsartan vilket ju inte låter

så jätteviktigt ur ett laboratorieperspektiv, men det kan mycket väl påverka vilka analyser som vi kommer att ha på laboratorierna i framtiden.

Cirka 2 procent av befolkningen har hjärtsvikt men sjukdomen drabbar främst äldre och man räknar med att upp till 20 procent av äldre har hjärtsvikt. Trots förbättrad behandling är hjärtsvikt fortfarande förenad med en hög dödlighet (ca 20 procent per år) och det är den vanligaste orsaken till inläggning på sjukhus. Kostnaderna för hjärtsvikt beräknas till ca 108 miljarder dollar per år och kostnaderna för samhället beräknas tredubblas mellan 2010 och 2030. Det innebär att hjärtsvikt är vanligt förekommande hos de patienter som söker sjukvård och sjukdomen kostar stora summor. Det är därför prioriterat med en effektivare behandling av hjärtsvikt. Under de senaste åren har European Society of Cardiology och amerikanska riktlinjer rekommenderat Entresto som behandling av hjärtsvikt med reducerad ejektionsvolym. Denna patientgrupp omfattar ungefär hälften av patienterna med hjärtsvikt. Engelska data från NICE gruppen visar att behandlingen är kostnadseffektiv. Det innebär att vi med största sannolikhet kommer se ett stort antal patienter som kommer att behandlas med Entresto eller liknande preparat. Det nya med Entresto är Sakubitril som är en hämmare av neprilysin.

Vad är då neprilysin? Neprilysin som också benämns neutralt endopeptidas eller enkefalinaser är ett enzym som bryter ned kroppsegna vasoaktiva pep-

tider såsom natriuretiska peptider men även bradykinin och angiotensin II. Sakubitril är en prekursor och snabbt omvandlas till den aktiva komponenten in vivo. Den aktiva komponenten är en neprilysinhämmare. Hämmningen leder till ökade blodnivåer av bland annat ANP, BNP, bradykinin, endotelin 1, substans P, oxytocin, gastrin och angiotensin I och II. Eftersom sakubitril ökar angiotensin II-nivåer innehåller Entresto även en RAS-hämmare (renin-angiotensinsystemet) vilket är orsaken till kombinationsbehandlingen.

Neprilysin har en ficka där BNP klyvs. I samband med detta så roterar peptiden i fickan. Om denna rotation hämmas så bryts inte peptiden ner. Har peptiden långa svansar som sticker ut så kan inte peptiden rotera vilket innebär att även om neprilysin kan klyva BNP så är enzymet sämre på att klyva de större proformerna av BNP (proBNP). Neprilysin klyver inte heller NT-proBNP då klyvningsstället finns i BNP delen av molekylen.

När hjärtats förmak dilateras pga. volymbelastning börjar förmaket att utsöndra proBNP som sedan klyvs i två delar till den biologiskt inaktiva delen N-terminalt proBNP (NT-proBNP) och den aktivt BNP delen. Båda delarna kan användas för diagnostisering och prognostisering av hjärtsvikt. Förhöjt BNP har ett antal positiva effekter på hjärta, kärl och njurar. Detta ligger till grund för PARADIGM-studien [1].

PARADIGM studien visade att behandling med Entresto minskade antalet dödsfall och sjukhusvård på grund av hjärtsvikt. Syftet med Entresto behandlingen är att höja nivåerna av BNP och behandlingen leder till förhöjda nivåer av BNP men sänkta nivåer av NT-proBNP [2].

Ser vi det här ur ett laboratorieperspektiv så innebär det att både BNP och NT-proBNP fungerar för diagnostik av hjärtsvikt då dessa patienter ej står på neprilysin hämmare. Så länge patienten inte behandlas med neprilysin hämmare fungerar BNP och NT-

proBNP precis som tidigare. Problemet uppstår om patienterna behandlas med neprilysin hämmare. När det gäller behandlingsuppföljning av neprilysinhämmandebehandlade patienter så vill behandlande läkare se effekterna av behandlingen och då är NT-proBNP att föredra då NT-proBNP nivåerna sjunker vid en effektiv behandling. BNP blir hos dessa patienter mer en markör av att patienten skött sin behandling (terapi kontroll). Frågan är dock hur stort behovet är av denna typ av terapi kontroll och finns det risker med att man feltolkar ett ökat BNP resultat i akutläget. Man kanske tolkar en försämrad hjärtsvikt som att patienten fått neprilysinhämmande och därigenom felbehandlar patienten?

Så länge som Entresto enbart används av enstaka patienter så är det ett relativt litet problem, men hjärtsvikt är en vanlig sjukdom och den är associerat med hög dödlighet. Det i kombination med de nya Europeiska och Amerikanska riktlinjerna talar enligt min uppfattning starkt för att vi kommer se ett stort antal patienter med neprilysinhämmande inom ett fåtal år. Vi behöver redan i dag planera för detta och fundera igenom våra analys sortiment och information till våra användare. Redan i dag bör vi se över våra hemsidor och informera om effekterna av Entresto på BNP respektive NT-proBNP. Vi kanske även skall

lägga till information om Entresto påverkan på andra peptider som t.ex. gastrin m.fl. Vi behöver också fundera över vilka hjärtsviktsmarkörer som vi skall erbjuda i våra analys sortiment. Jag tror helt klart att vi behöver ha med NT-proBNP i våra rutinsortiment men det är svårare att bedöma behovet av BNP analyser. Hur stort är behovet av terapi monitorering/ riskerna med sådan monitorering? Behövs det i akutsortimentet eller kan det centraliseras till något laboratorium i varje land?

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
2. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015 Jan 6;131(1):54-61.

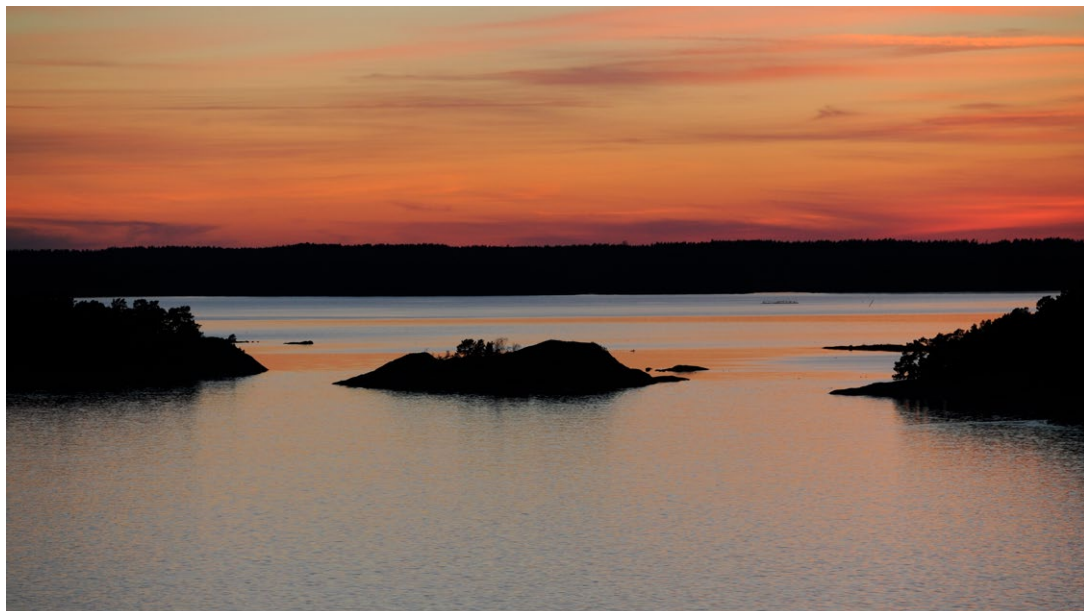
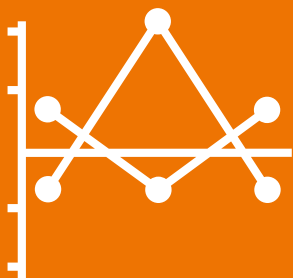


Foto: Henrik Alfthan.

Complete QC solutions for results you can trust



QC Data Management

Smarter, faster and more powerful than ever before, our interlaboratory program delivers unique access to instantly updated peer group statistics, interactive charts and automatic calculation of Measurement Uncertainty & Sigma Scores, reducing time spent troubleshooting and analysing QC data.



Third Party Control

Our extensive portfolio of multi-analyte controls allows for effective consolidation in even the most demanding laboratories, ultimately helping to reduce costs & preparation time. The availability of commutable controls, clinically relevant levels and accurate target values will also help to meet regulatory requirements.



External Quality Assessment

Boasting over 45,000 participants across 32 flexible yet comprehensive programmes, RIQAS is the world's largest EQA scheme. In addition to maximised peer groups you could benefit from comprehensive yet easy to interpret reports, frequent analysis, multi-instrument reports and consolidation.



RANDOX
QUALITY CONTROL

marketing@randox.com
www.randoxqc.com

www.randox.com/complete-qc-solutions

Äntligen finns nu en global samsyn kring färgkoder på vakuumrör!

Ewa Larsson, Biomedicinsk analytiker, Samverkan inom Laboratoriemedicin Uppsala-Örebroregionen

Kerstin Nordlöf, Biomedicinsk analytiker, Laboratoriemedicin Västerbotten

ewa.larsson@regiongavleborg.se



*Ewa Larsson, Samverkan inom Laboratoriemedicin Uppsala-Örebroregionen
Sarah Sim, SIS, Lena Morgan, SIS, Kerstin Nordlöf, Laboratoriemedicin Västerbotten*

I slutet av augusti publiceras den nya utgåvan av ISO 6710:2017, **engångsbehållare för provtagning av venöst blod**. I standarden anges färgkoder på vakuumrör för att kunna identifiera rörens olika innehåll. Färgkodningen i standarden är inte ett krav men anger rekommenderad färgkodning som möjliggör samsyn på internationell nivå. Publiceringen av denna standard och dess europeiska motsvarighet är en framgång för den svenska delegationen från Swedish Standards Institute (SIS) och för patientsäkerheten i hela världen.

ISO 6710 publicerades första gången år 1995. Den första översynen startades år 2000 och målet var att utveckla en uppdaterad utgåva av standarden parallellt i ISO (internationell standard) och CEN (europeisk standard). Emellertid misslyckades den parallella omröstningen 2002 på ISO-nivå. Utvecklingen av standarden fortsatte därför endast på europeisk nivå och ledde slutligen till offentliggörandet av EN 14820:2004. Under utvecklingen av denna standard

kunde man inte nå enighet mellan de europeiska länderna om att inkludera gemensamma färgkoder för identifiering av behållare med olika tillsatser.

EU-kommissionen ansåg avsaknaden av färgkods-specifikationer vara en potentiell säkerhetsrisk och överlämnade 2006 standardiseringsmandat till CEN med begäran om att lösa problemet. Men trots detta uttalade behov var det inte möjligt att finna enighet mellan CENs medlemsländer.

Under 2011–2012 arbetade Ewa Larsson och Kerstin Nordlöf, tillsammans med SIS projektledare, fram en svensk standard för färgkodning av vakuumrör (SS 872805:2012). Baserat på ett svenskt standardiseringsförslag år 2014 togs detta ämne upp igen, vilket slutligen ledde till inledandet av revisionen av ISO 6710:1995. Återigen var målet att EN 14820 skulle revideras till en internationell standard parallellt med dess harmoniserade europeiska version.

Under utvecklingen konstaterades att rekommendationer för lämpliga färgkodsspecifikationer bör inkluderas. Som extra påtryckning låg EFLM's (European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) undersökning om användarnas behov av färgkodstandardisering. Hela 98 % av de 25 länder som besvarade enkäten ansåg det nödvändigt. För att undvika ytterligare tvister beslutades att lägga färgkodning som rekommendation i en informativ bilaga, vilket ger användarna möjligheten till en smidig implementering av färgkodsidentifiering utan att ligga under krav att följa den. Detta möjliggör införandet av en gemensam färgkodning för tillverkare och användare i vården under en utvärderingsfas. Om användningen av färgkodning leder till hög acceptans möjliggör det att vid nästa revision flytta innehållet i den informativa bilagan "Rekommenderade färgkoder för att identifiera tillsatser" till den kravställande delen av standarden.

CEN uppmanar nationellt genomförande på 18 månader från publikationsdatum.

Table F.1 — Recommended colour codes for identifying additives and accessories

Additive/Accessory	Letter code ^c	Recommended primary colour of closure
EDTA ^a dipotassium salt	K2E	Lavender*
tripotassium salt	K3E	Lavender*
Trisodium citrate 9:1 ^b	9NC	Light blue
Trisodium citrate 4:1 ^b	4NC	Black
Fluoride oxalate	FX	Grey
Fluoride EDTA	FE	Grey
Fluoride heparin	FH	Grey
Fluoride, citric acid	FC	Pink
Lithium heparin	LH	Green*
Lithium heparin and gel	LH	Light green
Sodium heparin	NH	Brown*
Citrate phosphate dextrose adenine	CPDA	Yellow
Acid citrate dextrose	ACD	Yellow
Clot activator	CAT	Red*,**
Clot activator with gel	CAT	Dark yellow**
None	Z	White

^a EDTA is the abbreviation for ethylenediaminetetraacetic acid which by established custom is used in preference to the correct systematic name, i.e. (ethylenedinitrilo)tetraacetic acid.

^b Denotes the ratio between the intended volumes of blood and liquid anticoagulant (e.g., 9 volumes of blood to 1 volume of citrate solution).

^c According Clause 11 of this International Standard.

* Dark blue for trace element.

** Orange for thrombin clot activation.

Texten i Table F.1 är hämtad från ISO 6710:2017 Engångsbehållare för provtagning av venöst blod och är återgiven med vederbörligt tillstånd av SIS Förlag AB, www.sis.se, 08-555 523 10". SIS är ägare och upphovrättsman till standarden och säljer den kompletta standarden.



Kongressrapport:

Med cB12 ut ur kobalaminernas svarta hål

Per Simonsson, Siemens Healthcare AB
per.simonsson@siemens-healthineers.com



Under 20 år försökte jag många gånger hjälpa mina kliniska kollegor ut ur det som en allmänläkare mycket träffande benämnde B12-träsket. Jag förstod hans förtvivlan och när jag sedan gav mig i kast med uppgiften att lotsa ut på fritt vatten blev jag benägen att hålla med. Kobalaminer, folater och hela enkolsmetabolismen är inget lätt område. Men jag har aldrig gett upp. Därför var det med stor förväntan som jag begav mig till kobalaminernas huvudstad, Aarhus, för att under ledning av dess drottning Ebba Nexø slutligen se ljuset vid "11th International Conference on Homocysteine & One-Carbon Metabolism". Nu skulle jag slutligen hitta ut ur träsket.

En öppning i sikte

Komplexa problem löses inte med enkla metoder. Så inte heller diagnostiken av kobalaminbrist. Det finns sällan någon *quick fix*, allra minst om man skall in i grundläggande enkolsmetabolism, där ett otal olika faktorer spelar ihop för ett upprätthålla liv eller förorsaka sjukdom. De senaste åren har Aarhusgruppen, under ledning av Sergey Fedosov, försökt lösa problemen kring diagnostik av kobalaminbrist på ett nytt sätt. Grundidén är att kombinera våra markörer för vitaminbrist – totalB12 och holotranskobalamin (HoloTC eller AktivtB12) – med de välkända markörerna för metabol obalans, dvs. metylmalonat (MMA) och homocystein. Genom en algoritm, med logaritering och kvoter, som innehåller två till fyra tillgängliga markörer, kan man få ett tal som summerar vitamintillgången hos patienten. Fedosov förklarar att det handlar om att neutralisera fluktuation och variabilitet. Metodskillnader kan också minimeras

vid uträkningen av det som Fedosov kallar cB12 (1). En av styrkorna med cB12 är dess pedagogiska klarhet, i vart fall för slutanvändaren, den praktiskt verksamme läkaren som har 30 sekunders betänketid om patienten har en brist eller inte. Vid god tillgång på B12 är värdet kring noll, men vid tilltagande brist uppkommer ett negativt värde. I internationella studier har detta nu testats på olika patientmaterial och det verkar fungera. Det finns en korrelation mellan cB12 och olika kliniska parametrar, t ex nervledningshastighet (2).

Sergey Fedosovs beräkningar kan användas på redan existerande resultat, dvs. om man redan sitter med en uppsättning svar från analys av B12, HoloTC, MMA och Homocystein. Eller så kan man använda den för en sekventiell analysstrategi, med reflextester om en inledande B12-analys visar visst värde. Om, till exempel, man får ett resultat i den problematiska gråzonen kan HoloTC utföras. Om ingen klarhet uppnås med denna specifika analys kan provet gå vidare för metylmalonat. För det är just dessa tre parametrar som verkar var mest utslagsgivande: Totalt B12, HoloTC och MMA.

Att få algoritmen automatiskt uträknad och en siffra som kan ge ett behandlingsförslag är en lockande vision. Det skulle allmänläkaren uppskatta! cB12 inger hopp.

Blir det inte dyrt? Aarhusforskarna tror inte det, utifrån hälsoekonomiska analyser. De flesta patienter behöver bara en analys för att placeras i rätt diagnostiskt fack. För de övriga, i gråzonen, kan specifika analys minimera behov av livslång terapi. God diagnostik är konstadseffektiv.

Resultaten är klart lovande och skulle innebära en viss torrläggning av det B12-träsk som våra kliniska vänner tvingas trampa omkring i, med över- och underbehandling som resultat. Här skulle vi kunna göra mer nytta för sjukvården.

Schillingtest är död – leve CobaSorb

För många år sedan användes Schillingtest för att diagnosticera malabsorption av B12, oftast orsakad av brist på intrinsic factor. Produktion av nödvändig reagens till denna belastningstest lades dock ner och ingen ersättare infördes. Ebba Nexø och medarbetare har utvecklat en modernare variant, CobaSorb (3). Man analyseras då HoloTC före och efter två dagars behandling med 3 x 9 µg cyanokobalamin. Det krävs analys av HoloTC, i stället för TotalB12, för att kunna följa ökningen med tillräcklig känslighet. Stiger HoloTC mer än 10 pmol/L och mer än 22 % har patienten inte en malabsorption.

Malabsorption kan ha många andra orsaker än atrofisk gastrit och brist på IF. Ett tilltagande problem är konsekvenserna av fetmakirurgi. I en intressant studie av Linda Kornerup i Aarhus fann hon försämrat kobalaminstatus redan två månader efter gastric bypass. Nivån HoloTC hade då redan börjat sjunka, medan B12 fortfarande var oförändrat. Det tyder på att HoloTC är en mer känslig markör för B12-brist.

Spännande svarta hål

Ebba Nexø presenterade kobalaminernas svarta hål. Och det finns fler än man vågar tänka på. Det svarstaste hålet är haptokorrin, detta transportprotein som verkar vara ett fängelse för B12. Tydligt har det inga livsuppehållande funktioner i sig. Man klarar sig utan det. Det gör flera djurarter, som mus och råtta.

Receptorerna utgör också ett område av svarta hål. Cubamreceptorn tar upp B12/intrinsic factor i tarmen men finns även rikligt i njuren. Brist på Cubam leder till Imerslund-Gräsbecks syndrom, som också i vissa fall ger proteinuri, just pga. receptorförlusten. Det finns sedan ett antal exportproteiner från tarmcellerna, som MRP1. Detta fält verkar utforskat. En rubbning här vore kliniskt viktig.

När väl B12/transkobalaminkomplexet bildats skall det tas upp av olika receptorer i vävnaderna. CD320 verkar vara riktigt förekommande, men har en förbryllande organfördelning. Det uttrycks i många celler, speciellt i purkinjeceller i lillhjärnan. Men varför just här, och inte i levern, där den lyser med



Foto: Henrik Alfthan.

sin frånvaro? Har cerebellum extra stort B12-behov? Och om CD320 inte finns på levercellernas yta, hur tas då B12-komplexet upp i detta viktiga organ? Njuren är också en viktig hub för B12. En stor del av B12 hamnar här, med hjälp av megalinreceptorer, men inte CD320. Säkert finns det oupptäckta upptagsmekanismer.

Uptaget i just levern förbryllar. Enligt läroböckerna är levern det viktigaste lagringsorganet för B12. Så enkelt är det nog inte. Njuren spelar in, och som lagringslokal för vitaminet är levern inte heller optimal. Det är t ex svårt att pressa lagringskapaciteten för B12 i levern i tider av dietärt överflöd. Njurarnas roll misstänks vara större än vad man tidigare trott.

Sally Stabler från USA har skrivit en utmärkt översikt som talar för att kobalaminbrist kan leda till helt olika tillstånd, ett hematologiskt och ett neurologiskt (4). Hon bidrog på konferensen till att identifiera ytterligare svarta hål. Det finns inte bara olika bärarprotein och olika receptorer utan också olika kobalaminer. Vissa är välkända och bidrar till den mix av mer eller mindre aktiva vitaminer som cirkulerar i plasma. Men det rör sig inte längre bara om endogena metaboliter. De kommer också från kosten och, inte minst, från tarmens biokemiska fabrik. En med hög affinitet för receptorer är benzimidazol-kobalamin, som visserligen inte finns i nämnvärda halter i plasma men som återfinns i vävnader. Den kan störa normala B12-relaterade processer.

Som om denna komplexitet inte vore nog visade Eva Greibe, Aarhus, att olika B12-former fördelar sig olika. Mjölakens B12 upptas snabbt i levern medan

vitamintablettens cyanokobalamin förblir i plasma längre tid och omsätts långsammare till aktiv form av B12.

Är för mycket B12 farligt?

Johan Arendt behandlade ett område som i vart fall jag valt att nonchalera: Patienter med höga nivåer B12. En viss del, men långt ifrån hälften, står på supplementering. Resten då, de som konstant har 1000 pmol/L? Enligt läroboken kan det vara tecken på myeloisk malignitet eller leversjukdom. Eftersom antalet B12-analyser mångdubblats rör det sig om många patienter som hamnar i denna grupp. Och om man googlar kan vilken nyfiken patient som helst få fram skrämmande listor med orsaker. Leukemi och cancer är inget som lugnar en orolig patient. Och dagens patienter är fullgooglade.

Är det då farligt att ha högt B12? Skall det leda till fortsatt utredning eller bara ett lugnande besked till patienten att det är bra att ha mycket vitaminer? Ja, cancerrisken är fyrfaldigt ökad, i vart fall under det första året efter upptäckten. Men det är inte ett fynd som i sig skall leda till omfattande utredning. Inte om det inte åtföljs av annat som talar för cancer. Här skulle HoloTC kunna vara av nytta. Högt Total B12 kan ju orsakas av en hög koncentration av den passiva bäraren haptokorrin. I dessa fall är aktivt B12 normalt (KBN nr 4, 2016, 7-13).

Komplexiteten ökar vid graviditet...

För att förhöja graden av komplexitet så blir människor också ibland gravida och om detta är Anne-Lise Bjørke-Monsen mästare (KBN nr 1, 2017, 36-39). B12 nivåerna sjunker under graviditeten, som en följd av ändringar i vätskebalans, GFR och haptokorrin. Intressant nog ser man inte denna sänkning om man i stället gör analys av HoloTC. Sannolikt är därför HoloTC en bättre markör hos gravida och den korrelerar efter förlossningen också bäst till vitamininnehållet i modersmjölken.

Brist på B12 vid graviditet är ett hot. Internationellt är det mycket vanligt med brist hos gravida kvinnor som inte intar animal föda. I Skandinavien är nog problemet mindre. Även vegetarianer har hos oss tillräckliga depåer. B12 kan dock kontrolleras tidigt i graviditet och skall då helst vara över 400 pmol/L för att säkerställa goda depåer inför graviditet och amning.

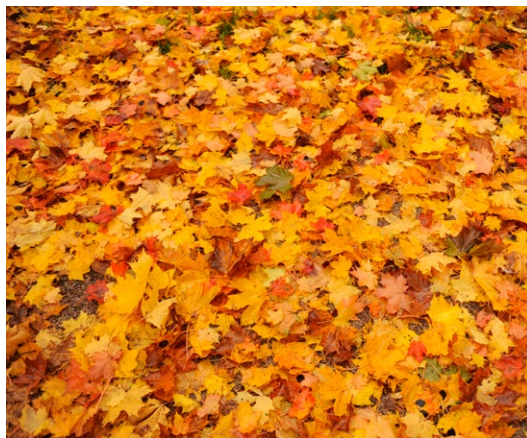


Foto: Henrik Alfthan.

... och amning

Däremot uppkommer det problem vid amning. Ett barn kan lätt få B12-brist om det föds upp exklusivt på modersmjölk i sex månader. Det är just under denna period som neural utveckling är intensiv och risken för skador är som störst. Vid minsta risk skall B12 ges till dessa barn. Effekten kan raskt ses i form av neuromuskulär utveckling.

Att fånga brist hos nyfödda verkar vara problematiskt. Två presentationer berörde just möjligheten av screening. För MMA kan ju analyseras i torkat blod samtidigt med annan nyföddhetsundersökning. Men det är svårt att veta vilka nivåer som är adekvata. MMA är svårtolkat hos spädbarn, som har höga nivåer normalt. Vid misstanke på dålig tillförsel skall i vart fall, kemi eller ej, tillskott ges till barn och mor. Intressant nog visade Michelle Murphy från Spanien att även faderns biokemiska status korrelerar till barnets plasmanivåer, födelsevikt och intellektuella utveckling. Det kan delvis bero på genetiska faktorer, som studeras av Agata Sobczynska-Malefora i London. Det finns nämligen en stark ärftlig determinant bakom de olika markörernas koncentration i plasma, med undantag av MMA.

Hur kan man öka B12?

Går det då att förbättra sitt vitaminförråd? Ja, kosten har betydelse och det faktum att en stor del av världen befolkning är vegetarianer gör att många i Indien och Afrika har kobalaminbrist. Mjölktillskott kan hjälpa, och intressant nog är mejeriföretaget Arla aktivt i forskningen, och sponsor av kongressen. Att bara ta multivitaminer synes vara tämligen verkningslöst för en normal person. Intressant nog ses dock inte så mycket B12-brist som man kunde förvänta hos unga veganer i Europa. Kanske är de trots allt inte så strikta i sin kost, eller så har de kvar i sina depåer från en period när de åt en mer blandad kost. Några år räcker en välfylld depå B12.

Men hjärnan då?

B12-brist kan leda till en hel flora av neuropsykiatriska tillstånd och många prov tas antagligen på den diffusa indikationen "trötthet". Demens är ytterligare en indikation. Men kopplingen mellan B12 och CNS är inte lätt att förstå, och en förvirring på något högre höjd infann sig på tredje dagen av kongressen.

B12 brist leder till metioninbrist, vilket bl. a. hämmar syntes av fosfolipider med 75 %. Effekten syns i

hippocampus. Därtill stimuleras bildning av amyloid och tau. Men hjälper supplementering med B12? Det är tveksamt. Effekten är inte lika klar som vid anemi. Stablers teori om två helt olika sjukdomar låter trolig. Kanske är det en fråga om olika receptorsjukdomar. Knockoutmöss som saknar CD 320 får i alla fall tydliga centralnerösa skador och sämre inlärning och minne. Kanske har vi människor olika uppsättningar receptorer i CNS, som leder till olika effekter av brist på kobalaminer? Det finns god grogrund för alla möjliga hypoteser. Bilden blev helt klart inte tydligare under kongressens gång. . "Something is happening, but you don't know what it is", som Bob Dylan sjunger.

Men jag lämnar Aarhus med tillfredsställt intellekt. Helt ur B12-träsket kommer vi aldrig, men med nya metoder som cB12 och HoloTC har vi i vart fall några lovande nya redskap på vägen ut mot öppet vatten. Men, å andra sidan, vem har sagt att medicinen skall vara enkel. Då hade det ju räckt med en app.

Referenser

1. 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.
2. Brito A, Verdugo R, Hertrampf E, Miller JW, Green R, Fedosov SN, et al. Vitamin B-12 treatment of asymptomatic, deficient, elderly Chileans improves conductivity in myelinated peripheral nerves, but high serum folate impairs vitamin B-12 status response assessed by the combined indicator of vitamin B-12 status. Am J Clin Nutr. 2016;103:250-7.
3. Hvas AM, Morkbak AL, Hardlei TF, Nexø E. The vitamin B12 absorption test, CobaSorb, identifies patients not requiring vitamin B12 injection therapy. Scand J Clin Lab Invest. 2011;71:432-8.
4. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013;368:149-60.
5. Arendt JF, Nexø E. Unexpected high plasma cobalamin : proposal for a diagnostic strategy. Clin Chem Lab Med. 2013;51:489-96.

Vandrande vetenskapsmannen: Kobalaminer på Cockney Pub

Per Simonsson

Siemens Healthcare AB

per.simonsson@siemens-healthineers.com

En kongress kräver eftertanke, en stund i ensamhet med de frågor som rests, de nya insikter som väckts. Är man på kongress om B12 i Aarhus finns det en god lokal att uppsöka. Det gör jag, än en gång, och tar mig via Maren Smeds Gade in på den lilla lokalen, The Cockney Pub. Det är platsen som *Sundhedsstyrelsen* har glömt. Där det går att dricka, röka och äta *flæskesvær* samtidigt, som för att visa att den danska folksjälens är fast förankrad i den orala fasen. Där ölutskänkaren är lika berusad som stamgästerna, traktens offentliga alkoholister, i sällskap med två blonderade skönheter.

Jag stegar rakt fram till den lediga stolen vid bardisken, nickar och hälsar på mina bröder. Vi har säkert mycket att resonera kring. Vi har alla dansat med änglar, slagits med djävlar. När krögaren hör min svenska stämma bryter han stamrepertoaren - Chuck Berry, Creedence, tidig Bowie - och sätter på "Öppna landskap". Det är skönt att känna sig välkommen. Jag beställer en Fur.

Baren har tio olika öl från Fur, alla på kran. Det krävs flera besök för att njuta sig igenom hela sortimentet. Själv har jag på tidigt stadium, sådär halvvägs igen, fastnat för Saison. Det är en fruktig öl, med smaker som infångade från äppelodlingar på Fur, en av öarna i Limfjorden, ett stycke norr om Aarhus. Limfjorden är en dansk fjord och väcker nog löje bland norska patrioter men den skall inte föraktas. Vad som i form av skaldjur odlas i fjordens vatten kräver respekt.

Men nu skall detta inte handla om gastronomi. Nu är vi på Cockney Pub där menyn är begränsad till *flæskesvær*, friterad fläsksvål. Intar man denna läckerhet, tillsammans med en öl från en liten ö, och samtidigt röker dansk tobak, får man snart samtalsvänner i baren. Även om kombinationen skånska och *jysk* inte alltid går ihop så bra och Chuck Berry sjunger "it goes to show you never can tell" på hög volym så förstår vi varandra. Medan jag fyller munnen med danska delikatesser i flytande, fast och

förgasad form lyssnar jag på en historia som jag tror handlar om en svensk kvinna som jag tror gett sig av hem till Göteborg. Man kan lyssna på mycket medan man tystas av *flæskesvær*.

Barflickan har ett leende som skulle kunna erövra världen. Hon ler mot oss gubbar och vi känner alla att ungdomen trots allt nog förstår oss ärrade män.

- Du var här i förrgår, säger hon och ger mig ett gudasänt leende.
- Igår också, men då var inte du här.
- Är du på ferie?
- Nej, jag jobbar. Är på en kongress.
- En kongress, svarar hon imponerat. Om vaddå?
- Om vitaminer. Och Aarhus är världsberömt för vitaminer. Som det finns mycket av i öl.

Hon skrattar men jag blir lite osäker på hur mycket kobalaminer det egentligen finns i öl från Fur. Men det behövs inte så mycket källkritik när Ray Charles sjunger "Georgia" och barflickan ger en habitué en godnattkram innan han rullar ut med sin rollator för den ensamma färden hem.

Aarhus är Nordens äldsta stad, 1200 år gammal, och i år europeisk kulturhuvudstad. Det bryr sig nog inte mina nyvunna vänner om. Inte heller att stadens skyddshelgon är Sankt Clemens. Han led martyrdöd genom att sänkas till havets botten fastbunden vid ett ankare, trons symbol. Hans vapen - ett ankare - pryder väggen mittemot krogen. Det ser jag när jag lämnat barens gemenskap för att i en läderfåtölj reflektera över vetenskapen. Jag tar fram svarta anteckningsboken och läppjar på min Fur. Här i Aarhus, som är världs bäst på vitaminer.

Jag minns dagens samtal med Ebba Nexø.

- Det är många kvinnliga forskare i talarstolen, säger jag. Är B12 ett feministiskt forskningsfält? Där utvecklingen leds av kvinnor?
- Jag tänkte det samma för några år sedan, svarar hon och skrattar.

- Är du skyldig till det?
- Ebba skrattar åter sitt karakteristiska skratt.
- Nej, det är jag inte! Jag är ingen feminist.
- Men som förebild?
- Nej, men när jag började var jag ensam bland män, säger hon allvarligt.

Jag kommer aldrig att kunna argumentera mot Ebba Nexø, och varför skulle hon begränsas till att vara en feministisk förebild? Hon gör sig bättre som en förebild för alla och envar.

Men nu skall jag arbeta, gå igenom mina anteckningar. En vecka avsatt åt kobalaminer och enkols-metabolism är en klinisk kemists våta dröm.

Det är en utmaning. Hur ta sig från dessa underbara cellulära reaktioner, ut till en patient? Och en förvirrad allmänmedicinare? Detta är utmaningen, att sammanföra dessa världar. Att göra kunskapen verkkningsfull, detta som är kärnan i klinisk biokemi.

Här, på Cockney Pub, går Ebba Nexøs och Sally Stablers föreläsningar i repris i mitt minne. Ännu några lager komplexitet har de blottlagt för mig idag. Inte nog med att det finns olika bärarproteiner. Det finns också olika receptorer, med olika lokaliseringar, som kan ha olika funktion och antagligen en ofattbar genetisk polymorfi. Som om det inte räcker så har kobalamin en uppsättning falska vänner. Vissa av dem är välkända analoger, andra är exogena, konkurrenter som lurar i vassen, redo att interferera. Allt detta kan säkert ge upphov till helt olika kliniska bristtillstånd. För jag tror, som Sally Stabler, och med Sankt Clemens trosvisshet, att B12-brist är en palett av olika syndrom.

B12 är kanske en zenbuddhistisk koan, en av de där paradoxala anekdoterna som varje specialitet måste ha för att vässa tanken. Ett filosofiskt dilemma, olösligt, så att vi ännu en gång skall känna oss besegrade av verklighetens komplexitet. Ett dilemma är en fråga som inte har ett svar. Men det kan inte bara likt småstenar tömmas ur flanörens skor. Man måste förhålla sig till ett dilemma, de irriterande gruskornen, de ogripbara molekylernas spel. Att vara proffs är att inte vilja blunda. Man måste finna en approximativ kurs, segla på intuition och död räkning, i alla fall inta en attityd. För enkolsmetabolismen finns där. Den må vara ett dilemma men den är inte en illusion.

Efter en dag med Ebba Nexø och hennes kronprinsessor känns det helt rätt att befinna sig i B12-träsket. Det är väl en manlig högmodssynd att tro att det går att dränera alla träsk. Det är bara sånt som stora män

tror de kan, när de egentligen bara klampar sig allt djupare ner i leran.

B12-träsket kommer vi inte ur. Det skall vi inte. Det skulle vara att tillgripa förenklingar och snabba fix. Det skulle vara att förråda vetenskapen.

Den blonda barflickan - hon med leendet som skulle kunna erövra världen - frågar om jag vill ha en Fur till. Det vill jag gärna. Jag ler när hon serverar mig. Jag tar emot hennes brygd. Sen kommer "Mr Tambourine Man" ur högtalarna och vi behöver inte säga något mer.

Klockan börjar bli sen på Cockney Pub och det är hög tid för den vandrande vetenskapsmannen att få sin vila. För i morgon väntar ännu en lång dag då Ebba Nexø skall föra oss alla ur B12-träsket. Eller inte. Men en klinisk kemist ger aldrig upp. Det är som det står över porten till Cockney Pub "*The future isn't decided until the pub closes*". Och vetenskapen stänger aldrig.



Foto: Per Simonsson.

Til manuskriptforfattere

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

Eksempler

Journal artikkel med inntil syv forfattere:

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

Journal artikkel med mer enn syv forfattere:

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

Abstrakt:

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

Bok kapitler:

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

PhD teser:

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

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

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

Supplement:

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

Internett kilde:

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

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

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i like arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskapelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCIL), 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: Lise Bathum (Kobenhavn), Line Rode (Kobenhavn), Anna Linko-Parvinen (Turku), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ísleifur Ólafsson (Reykjavík), Leifur Franzson (Reykjavík), Helge Rootwelt (Oslo), Per Bjellerup (Västerås), Lars Breimer (Örebro), Lutz Schwettmann (Alesund). **Ordförande:** Yngve Thomas Bliksrud (Oslo).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Ingunn Þorsteinsdóttir · Tryk: Clausen Grafisk

Danmark

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

Norge

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

Island

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

Sverige

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

Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentralsjukhus
HUSLAB
Topeliusgatan 35
FIN-00290 Helsingfors
Telefon: +358 50 4271 457
henrik.alfthan@hus.fi

NFKK

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



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



Discover the value of laboratory automation.

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 Healthineers 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](https://www.siemens.com/automation-leader).

We perform
over 900
workflow
consultations
each year.

SIEMENS
Healthineers