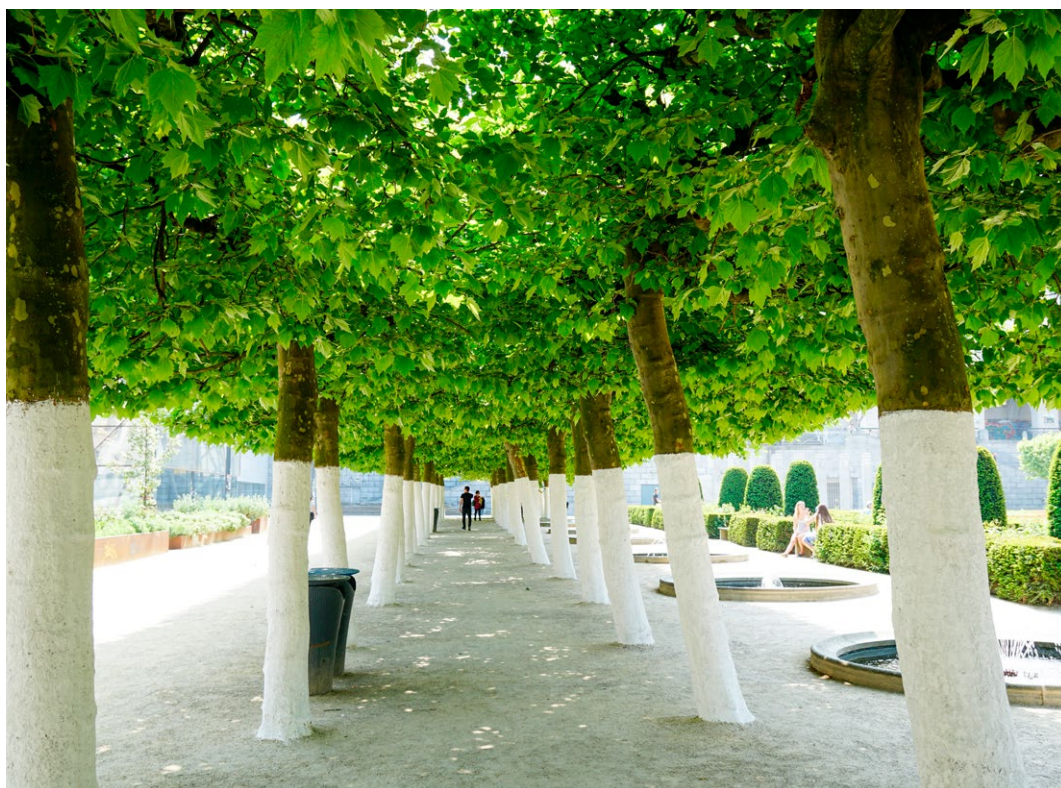


Klinisk Biokemi i Norden



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

Leder. På de nordiska kongresserna	4
<i>Henrik Alfthan</i>	
Ordførerspalten	6
<i>Yngve Thomas Bliksrud</i>	
The 2nd Nordic Course in specialist training 2018 arranged by NFKK	8
<i>Nete Hornung</i>	
Kardiovaskulær endokrinologi i klinisk biokemi.	10
<i>Jens Peter Gøtze</i>	
Utvidgede indikationer for kalprotektin	18
<i>Martti Färkkilä, Henrik Alfthan</i>	
Referensintervall for faeces-calprotectin hos barn, gravida och vuxna	26
<i>Anders Larsson</i>	
Årstidsvariationer for urat har betydelse for monitorering av urat hos patienter med gikt	30
<i>Anders Larsson</i>	
Summary of an evaluation organised by SKUP: Vurdering av blodsukkerapparater beregnet for egenmåling.	34
<i>Grete Monsen</i>	
Fotokonkurranse: Del dine beste bilder fra laboratoriemiljø med leserne i KBN	36
<i>Helle B. Hager</i>	
XXXIst International Symposium on Technological Innovations in Laboratory Hematology	38
<i>Helle B. Hager</i>	
Bäste läsare, finns ni verkligen?	42
<i>Anders Larsson</i>	
Vandrande vetenskapsmannen: Eesti Laboraimeditsiini Ühing	44
<i>Per Simonsson</i>	
Info om NFKK och redaktion.	46

Omslagsbild: Fra parken på le Mont des Arts i Brussel (se artikkel side 38-40). Foto: Helle B. Hager

På de nordiska kongresserna

Henrik Alfthan

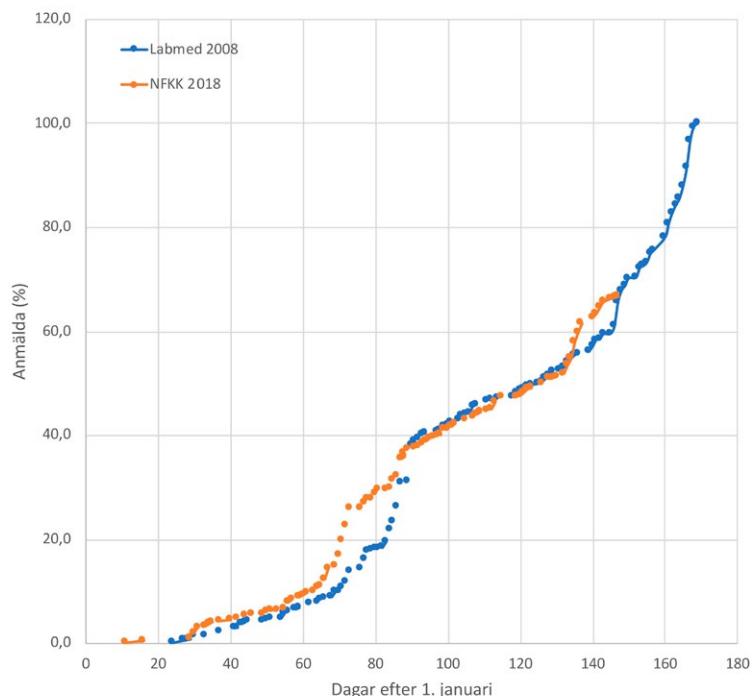


I skrivande stund är det knappa två veckor till den XXXVI Nordiska kongressen i klinisk kemi i Helsingfors. När detta nummer av Klinisk Biokemi i Norden når er läsare är kongressen redan över. År av planering, slit och tandgnissel har nått sin kulmen - vi får väl hoppas att ansvarspersonerna bakom kongressen har ridit ut tillställningen med äran i behåll!

Varje kongress är alltid ett nytt kapitel där omständigheterna inte alltid överensstämmer mellan två på varandra följande kongresser. Många faktorer bidrar till osäkerheten bakom arrangemangen, såsom den allmänna konjunkturen, företagsfusioner m.m. En faktor som dock är ovanligt stabil är hur besökarna anmäler sig till kongressen. På bilden ses de kumulativa saldokurvorna för de finska kongresserna år

2008 i blått och för år 2018 i orange. På abskissan har vi dagarna efter den första januari och på ordinatan den procentuella andelen anmälda i proportion till det slutliga antalet deltagare. För årets kongress är antalet deltagare självfallet en uppskattning och förhoppning, som dock verkar hålla streck. De små "skutten" på kurvorna kan tolkas följande: vid ca 90 dagar (sista mars/första april) förvandlades den billigare anmälningsavgiften till den ordinära och vid ca 150 dagar förbyttes den vidare till den dyra. Därefter reagerade väl de flesta som inte ännu hade anmält sig med "sista stundens panik"!

I de nordiska kongresserna är samvaron med goda vänner, bekanta och kolleger ett inslag få andra liknande evenemang kan erbjuda. Men minst lika viktigt är det att få ta del i både vedertagna och de senaste forskningsrönen inom klinisk kemi. Det gäller lika mycket seniorer som noviser. Tyvärr så faller många



Tabeltekst Anmälningsfrekvens till de två senaste nordiska kongresserna i Helsingfors. Det budgeterade antalet anmälda beskrivs som 100%.



Alinity

THE ALINITY FAMILY IS NOW COMPLETE!

Achieve unprecedented laboratory integration with Alinity – our family of next-generation harmonized systems.



Recognizing the challenges facing healthcare and clinical diagnostics, we at Abbott have been on a journey to deliver solutions that are personalized to your goals. Alinity is Abbott's next-generation holistic family of systems, designed to simplify diagnostics and deliver unprecedented integration across key laboratory disciplines, helping you achieve measurably better healthcare performance.

For more information, please visit Alinity.com, ask your local Abbott Ambassador, or send an email: wired@abbott.com



CHOOSE TRANSFORMATION

ALINITY | Clinical Chemistry | Immunoassay | Hematology | Transfusion | Molecular | Point of Care

saker under årens lopp i glömska utan att ha overførts till den följande generationen laboratoriespecialister så det behövs ständigt både upprepning och påminnelser. Saker som tidigare var självklarheter är inte nödvändigtvis det mera.

Som exempel kan nämnas ett färskt fall, där en fertal kvinna med ett hCG-värde i serum fluktuerande mellan 70-90 IU/L under ett dussin provtagningar under ett halvt års tid. Indikationerna var graviditet eller tumör, men orsaken till detta förhöjda värde förblev oklart tills en äldre kliniker påminde sig om att man kanske borde ifrågasätta analysresultatet. Då det knappt går en vecka utan liknande förfrågningar om utredningar här på laboratoriet så är vi väl utrustade med både kunskap och tekniker för att tackla dylika frågeställningar. Analys av ett prov med den ursprungliga analysatorn (A) gav som sagt ca 80 IU/L men däremot med analysator B <1 IU/L. Eliminering av möjlig interferens förorsakad av heterofila antikroppar (Scantibodies HBT-rör) och därefter analys

med analysator A <1 IU/L. Likaså hCG i urin <1 IU/L. Ett klassiskt fall!

Nyare potentiella problem är interferens av massvist intag av biotin (vackra naglar och skinande hår!) på immunologiska metoder, som baserar sig på streptavidin-biotin-tekniken. Bland andra så har FDA uppmärksammat fenomenet i sitt informationsblad.

Några år sedan beskrevs flera tiotals patientfall, hos vilka förhöjda urinkoncentrationer av fria betakedjor av hCG (hCGbeta) påträffats utan att ha en bakomliggande sjukdom. Personerna ifråga är helt symptomfria och syndromet går under namnet "familial hCG syndrome". Det kännetecknas av att två eller flera individer i samma familj (syskon, barn, föräldrar) uppvisar en liknande förhöjning av hCG-beta. Man kan bara gissa sig till att dessa fall är diagnostiskt utmanande - graviditet, tumör eller doping?

Vi kommer sannolikt att få höra och läsa mera om dessa och mycket annat intressant i Trondheim år 2020!

Ordförandespalt

Yngve Thomas Blikrud

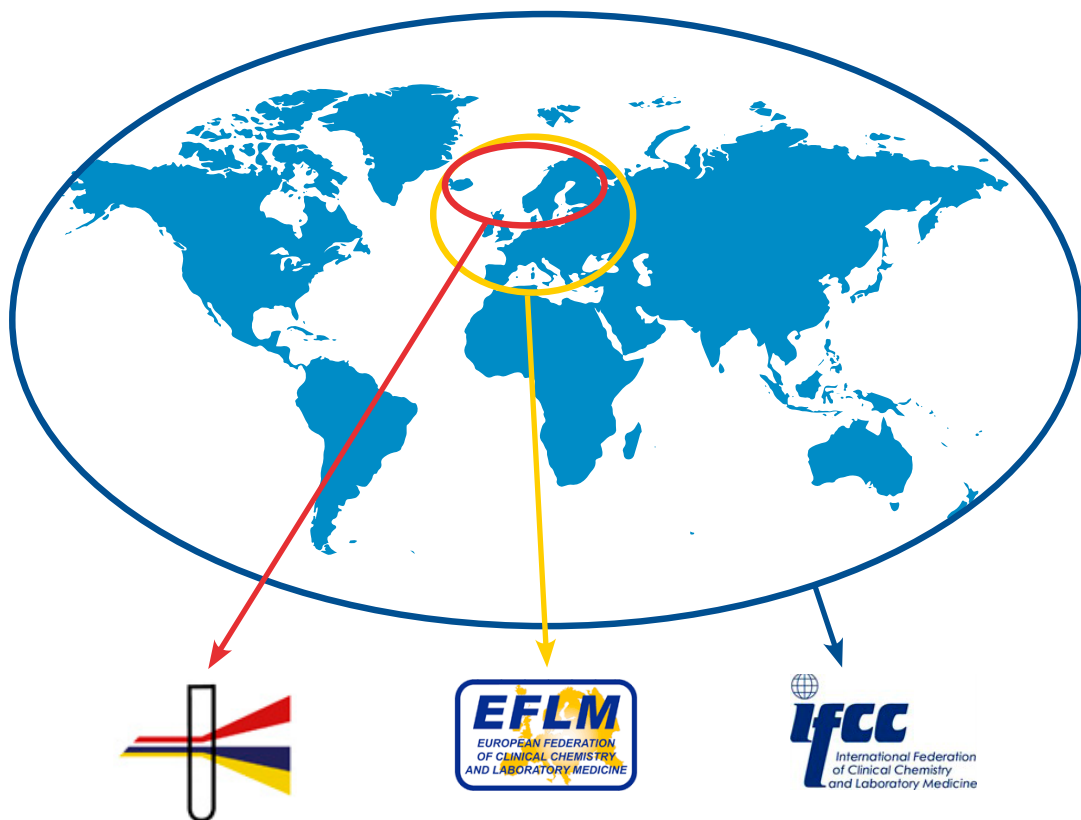
yngve.thomas.blikrud@ous-hf.no



Når dette skrives står nordisk kongress i klinisk kjemi for døren i Helsingfors. Programmet har blitt meget interessant, og kongressens fengende tittel er "Information beyond numbers". Solveig Linko står i spissen for komiteene som er ansvarlige for det hele. Hun og hennes medarbeidere har gjort en glitrende jobb! Programmet er variert og spennende, det inneholder både fremtidsrettede forelesninger med utgangspunkt i ny teknologi som for eksempel MS-MS og bioinformatikk og forelesninger med klassisk, klinisk avgrensning som koagulasjonssystemet og kardiovaskulær sykdom. Alle gleder seg!

Imponerende nyheter blander seg med tematiske gjengangere. Slik har vel de fleste kongresser i klinisk kjemi vært, kun med litt varierende blandingsforhold

mellom nytt og gammelt. Og slik skal det også være. I de senere årene har det nye dominert, og det gjør det så visst også i Helsingfors. Fagmiljøet vårt er ikke bare interessert i de nye teknologiske mulighetene, men hvilken rolle laboratorielegen får som yrkesgruppe når teknologien for alvor tas i bruk. Hva skjer med legerollen for eksempel dersom indikasjonen for undersøkelsen bestemmes av pasienten selv eller kanskje vel så sannsynlig en trendy «app», og tolkningen av alle prøvesvar kan overlates kunstig intelligens? Vår store europeiske søsterorganisasjon (EFLM) arrangerer sin andre strategikonferanse 18.-19. juni 2018 i Mannheim med den dramatiske tittelen: The end of laboratory medicine as we know it? En sesjon under Nordisk kongress i Helsingfors har tittel: «Do we matter? Impact of laboratory medicine» NFKK er også opptatt av dette, og vårt kurs for leger i spesialisering (i regi av Nete Hornung og Linda Hilsted)



23. -25. oktober 2018 i København har tittelen “The Professional Role of a Clinical Biochemist / Laboratory Doctor”.

Legens rolle vil garantert endres som følge av teknologiske nyvinninger og ikke bare på laboratoriet, men generelt. Personlig er jeg imidlertid slett ikke bekymret for yrkesgruppens relevans i laboratoriet selv om teknologien utvikler seg i et svimlende høyt tempo. Utgangspunktet for det hele er jo nemlig ikke teknologien i seg selv, men mennesket/pasienten. Og mennesket som art er jo omtrent det samme år etter år. Teknologien kan være så sterk den vil. Pasienter vil fortsatt være syke, svake og redde og vil trenge andre mennesker til å ta ansvar for dem. Det må utøves skjønn for å stille relevante spørsmål før testing, og noen må ta ordentlig ansvar for å følge opp de avvikene man eventuelt finner, både de betydningsfulle og de ubetydelige. Når mengden biokjemiske data eksploderer på grunn av omics-teknologien, kan derfor behovet for laboratorielegen umulig bli mindre. Tittelen på årets nordiske kongress er meget god. Det finnes jo avgjort store mengder “Information beyond

numbers”, og informasjonen kan finnes på så mange plan. Biokjemiske data har betydning, og kanskje ulik betydning, for den enkelte celle, for et enkelt organ, for en hel menneskelig organisme og for et helt menneskeliv. Og særlig det siste, å kunne gi en pasient gode råd om hvordan man skal forholde seg til alle tallene, avvikene og kunstig intelligente vurderinger «i livet selv» krever et medmenneske, og helst et med dyp kunnskap i både medisin og biokjemi. Jeg tror altså utviklingen vil drive laboratorielegen betydelig nærmere pasienten, og det er ikke det verste som kan skje.

I en tid hvor mye av faget vårt kanskje vil redefineres og endres radikalt er det ekstra viktig med internasjonalt samarbeid. En sesjon under kongressen i Helsingfors vil ha fokus på dette. Kanskje særlig våre yngste kolleger bør finne ut av om internasjonalt arbeid er av interesse for dem. Ikke bare vår nordiske forening for klinisk kjemi (NFKK), men også den europeiske fagorganisasjonen (EFLM) og den verdensomspennende (IFCC) gir muligheter til å engasjere seg. Det anbefales på det varmeste.

Nordic Course for MD's in Specialist Training

“The Professional Role of a Clinical Biochemist/Laboratory Doctor”

October 23rd - 25th 2018 in Copenhagen

Practical information

Dates:

Registration deadline: August 21st 2018

Course dates: October 23rd - 25th, 2018.

Arrival for participants: October 22nd or in the morning October 23rd 2018.

Registration by e-mail:

The course is for MD's in specialist training for clinical biochemistry. Depending on the number of participants there may be openings for PhD students or (bio)chemists.

Send the following information by e-mail to dskbiokemi@gmail.com

- Name:
 - MD: yes/no
 - If not MD, specify:
 - E-Mail address:
 - Position:
 - Department:
 - Hospital:
 - Country:
 - Hotel room - october
 - 22nd – 23rd ○ 23rd – 24th ○ 24th – 25th
- Please note if accommodation is needed all three days*

Or fill in registration form at <http://www.dskb.dk/cms/?cmsid=658&pageid=18752#Nordic>

Location:

Comfort Hotel Vesterbro
Vesterbrogade 23 - 29
DK- 1620 Copenhagen V
www.nordicchoicehotels.com
Tel: +45 3378 8000
groups.vesterbro@choice.dk

Price:

Dkr 6000,- including breakfast, lunch and accommodation

Questions

Please contact course coordinators:

Nete Hornung
Department of Clinical Biochemistry
Randers Regionalhospital
DK-8930 Randers NØ
Denmark
e-mail: netehorn@rm.dk

Linda Hilsted
Department of Clinical Biochemistry
Rigshospitalet
DK-2100 Copenhagen Ø
Denmark

Program

October 23rd, 08.00

Hematology		
2 lectures	Routine hematology instruments The interpretation and usefulness of “flags”	Erik Koldberg Amundsen MD, PhD Dept. of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital, Norway
1 lecture	Laboratory hematology in relationship to clinical hematology The role of the clinical biochemist	Helle Borgstrøm Hager, MD Central Laboratory, Vestfold Hospital, Norway
2 lectures	1. Research parameters in red blood cells and platelets – potential diagnostic usefulness 2. Non vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs); challenges in clinical biochemistry	Anne Mette Hvas, MD, PhD Centre for Haemophilia and Thrombosis, Dept. of Clinical Biochemistry, Aarhus University Hospital, Denmark
1 lecture	The diagnosis of hemoglobinopathies	Tor-Arne Hagve, MD, PhD Akershus University Hospital, Norway

Goldmining in Clinical Biochemistry		
2 lectures	Goldmining the basics: 1. Preanalytical factors 2. Post analytical factors	Mads Nybo, MD, PhD Dept. of Clinical Biochemistry and Pharmacology, Odense University Hospital, Denmark
1 lecture	Goldmining the quality	Gunnar Nordin, MD Equalis, Uppsala University Hospital, Sweden

October 24th, 08.00

Goldmining in Clinical Biochemistry - continued		
1 lecture	Goldmining a new biomarker	Holger Jon Møller, MD, PhD, DMSc Dept. of Clinical Biochemistry, Aarhus Univ. Hospital, Denmark
1 lecture	Goldmining biobanks – regional, national, and international resources	Ruth Frikke-Schmidt, MD, PhD, DMSc Dept. of Clinical Biochemistry Rigshospitalet, Denmark
1 lecture	Goldmining the laboratory informatic systems	Johan Frederik Berg Arendt, MD, PhD Dept. of Clinical Epidemiology, Aarhus Univ. Hospital, Denmark

P4 molecular medicine, genomics / metabolomics approaching the clinical laboratory		
3 lectures	P4 medicine: preventive, predictive, personalized and participatory health care: impact on laboratory medicine 1. Next-gen sequencing: current and future technology trends with impact on diagnostics 2. Molecular diagnostics in cancer 3. Next-gen sequencing for personalized medicine. Is it a laboratory or IT challenge?	Soili Kytölä PhD Laboratory of Genetics, Genome Unit, Helsinki HUSLAB, Finland Arto Orpana, PhD Laboratory of Genetics, Genome Unit, Helsinki HUSLAB, Finland
1 lecture	Working in groups	
2 lectures	Precision Medicine based on genomic insight, examples from cancer, cardiology and endocrinology	Torben Falck Ørntoft, MD, DMSc MOMA - Dept. of Molecular Medicine, Aarhus University Hospital, Denmark

October 25th, 08.00

Communication, dialogue, teaching, leadership		
2 lectures	Communication for Clinical Biochemists	Per Simonsson, MD, PhD Siemens Healthineers, Sweden
2 lectures	Leadership and communication in a dynamic organization	Anna-Marie Münster, MD, PhD Dept. of Clinical Diagnostics, Hospital of SouthWest Denmark
1 lecture	The leadership in a Laboratory Centre	Bettina Lundgren MD, DMSci Center of Diagnostic Investigation, Rigshospitalet, Denmark
1 lecture	Working in groups	Moderators: Linda Hilsted, Nete Hornung
1,5 lectures	Why did I choose clinical Biochemistry and where am I in 5 years?	All participants (2 - 3 minutes each)

Kardiovaskulær endokrinologi i klinisk biokemi

Jens Peter Gøtze

Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet

jpg@dadlnet.dk



Kardiovaskulær endokrinologi i en doseringsæske

Hvis man vil forstå udtrykket kardiovaskulær endokrinologi, kan man med fordel besøge fru Svensson. Det trænger hun nok til alligevel. Fru Svensson bor alene i en treværelses lejlighed; hendes mand døde for 10 år siden. Hun er nu 76 år og havde en mindre blodprop i hjertet for 8 år siden. Det gik over al forventning på hospitalet, men et par år efter den tur begyndte hun at blive virkelig træt. Hendes egen læge konkluderede, at hun havde et slidt hjerte, og hun startede op med en masse medicin. På badeværelset ligger derfor hendes doseringsæske, som hjælper hende med at holde styr på de mange piller. Lad os lige smugkigge lidt i den doseringsæske. Der ligger en stor hvid pille hver morgen; Det er spironolacton, som er en aldosteron antagonist. Desuden får Fru Svensson nogle ovale, hvide piller; det er betablokkere. Og så er der en morgen- og aftenpille, som er lysegul i farven. Det er en ny kombinationspille med henholdsvis nepri-lysindhæmmer og en angiotensin II receptor antagonist. Den sidstnævnte pille er ret ny og kan forlænge livet, som Fru Svenssons læge formulerede det. Så hun tager trofast dem alle. Og holder godt øje med vægten, som lægen har sagt helst ikke skal ændre sig pludseligt.

Den historie er ret hyppig. Alene i Danmark dør 80-100.000 personer med kronisk hjertesvigt, og det tal vil stige. Fordi vi bliver ældre, overlever andre sygdomme, og fordi hjertesvigtsdiagnostik er ved at sænke den diagnostiske barre for, hvornår vi har hjertesvigt. Og som Fru Svenssons doseringsæske tydeligt viser, er behandlingen af det svigtende hjerte helt overvejende af endokrin karakter: Man hæmmer de "onde" hormoner og forsøger af fremme effekten af "de gode". På den måde er hjertesvigt ikke bare en pumpeproblematik: Det er en endokrin koncert for fuld udblæsning i kroppens samlede forsøg på at kompensere for hjertets mangler hvad angår pumpefunktion.

Kardiovaskulær endokrinologi: Hvor kommer udtrykket fra?

Udtrykket kardiovaskulær endokrinologi er endnu ikke veletableret. Flere steder i verden er man dog begyndt på at kombinere de ellers så traditionelle lægelige specialer; ikke mindst fordi sygdom i stigende grad er multiorgan-relateret. Kardiorenal medicin er et mere anvendt udtryk, og på de helt store hospitaler i verden har man længe set koblingen mellem de to: For kronisk hjertesvigt påvirker i den grad nyrefunktionen, og svigtende nyrefunktion er direkte koblet til hjertesygdom. Som klinisk assistent skulle jeg engang indhente dødsårsager på en mindre patientkohorte, som tidligere havde gennemgået koronararterie by-pass kirurgi (CABG). Det overraskede mig, at mange patienter endte i en fase af kronisk dysfunktion som medvirkende årsag til død. Forklaringen var os ikke dengang bekendt, det er den formentlig heller ikke helt endnu. Vi troede dengang på, at det kunne hænge sammen med hjerte-lunge maskinen, hvor patienterne i flere timer havde meget lavt blodtryk; typisk ligger et middelblodtryk (laminært) på 40-60 mm Hg under åben kirurgi, altså reguleret af en hjerte-lunge maskine. Fænomenet er ikke helt afklaret, men vi ved, at middelblodtryk ved den type kirurgi ikke er ens mellem forskellige lande. Et klinisk, randomiseret studie er dog på vej.

Så vidt jeg har kunnet spore udtrykket kardiovaskulær endokrinologi, er det først taget i brug af en New Zealandsk forskergruppe med professor Mark Richards som leder. Han har fortalt mig, at det egentlig bare var en konsekvens af at skulle finde på et navn til gruppen, som endnu ikke var brugt, herunder som site på internettet. Året var 1996. Det kombinerede sjovt nok lige præcis hans egne interesser, hvor forskningen omhandlede biokemi og fysiologi for en række vasoaktive peptider. Udtrykket fik lidt ekstra papir under sig, da der startede et videnskabeligt tidsskrift i 2012 med titlen *Cardiovascular Endocrinology*. Jeg var netop tiltrådt som adjungeret professor i kardio-

vaskulær endokrinologi ved Aarhus Universitet, og jeg skrev da også straks til tidsskriftet (1). Jeg er i dag senior editor på tidsskriftet, men desværre han man valgt at popularisere titlen lidt; nu hedder tidsskriftet *Cardiovascular Endocrinology and Metabolism*. Således er kardiovaskulær endokrinologi i dag en tværfagligdisciplin mellem kardiologi, endokrinologi og laboratoriemedicin, hvor sygdommen hjertesvigt fylder særligt meget.

Kardiovaskulær endokrinologi: En sag for Starling

Det er nærmest umuligt at sige kardiovaskulær endokrinologi uden at nævnte fysiologen Ernest Starling. En legendarisk fysiolog i England, som gav os mange basale opdagelser. Først og fremmest etableringen af "endokrinologi" med opdagelsen af hormonet sekretin fra tyndtarmen. I et klassisk forsøg med injektion af tyndtarmsekstrakter kunne han og hans svoger, William Bayliss, vise, at ekstraktet indeholdt en faktor, der fik sekretet til at løbe fra pankreas = en blodbåren faktor (2). Dermed definerede de sammen den moderne endokrinologi, hvor datidens alt-dominerende teori var fra Pavlov: Hans dogme var,

at organregulering udelukkende er styret via nerver. Starling gik videre med at forstå, hvorledes hjertet kan regulere sin pumpefunktion som funktion af det venøse tilbageløb: Det blev til Starlings hjertelov (3). Desværre oplevede Starling aldrig fundet af hjertet som endokrint organ, hvilket han formentlig ville have fundet dybt meningsfyldt. I en af hans mere prosaiske tekster (han var en formidabel taler og skribent), postulerende han eksistensen af et "sentient heart", hvilket vil sige et hjerte der sanser kredsløbet og andre organer – og prompte kan svare igen på samme. Ordene er fra en forelæsning fra 1923 og havde titlen "the wisdom of the body" (4). Genialt skulle det senere vise sig.

Kardiovaskulær endokrinologi og tidligere hormonbehandling

Hjertesvigt har tidligere været forsøgt behandlet med peptidhormoner. Mange har allerede glemt det, men glukagon var tidligt en yderst lovende terapi-form (5). Faktisk har jeg ikke kunnet finde klare argumenter for, hvorfor man stoppede med det – ud over at andre terapiformer havde meldt sig. Måske er forklaringen den gammelkendte for peptidbaseret



Foto: Henrik Alfthan.

behandling generelt: De gør sig ikke godt som tabletter men kræver hyppig injektion. I samme ånd har også insulin haft en betydelig rolle i behandling af hjertesygdom, mest ved akut myokardieinfarkt (6). Men også denne terapiform tabte til nye modaliteter; indenfor iskæmisk hjertesygdom overtog den invasive kardiologi i kombination med blodfortyndende medicin fuldstændigt.

Hjertehormoner og deres opdagelse

Opdagelsen af hjertehormoner fik sin start med anatomi. Hjerteceller indeholder granula, som ellers kun var kendt fra endokrine celler. Adolfo de Bold, en canadisk forsker (hans bachelorgrad var i klinisk biokemi!), brugte flere år på at opmåle de intracellulære granuladimensioner (7). Tanken om, at granula havde et hormonelt indhold, var hele tiden med i hans tanker, men det var først i 1981, at hans gruppe kunne rapportere om en potent natriuretisk faktor i atrievæv (8). De udførte stort set det samme forsøg som Bayliss og Starling gjorde med vævsekstrakter fra tarmslimhinden, dog udskiftede de ekstrakter fra tarm med væv fra atrier. Og holdt øje med nyrerne i stedet for pankreas. En atrial natriuretisk faktor var fundet, og den blev kort efter identificeret som et mindre peptid. På den måde fik hjertet en ny modalitet hvad angår Starlings hjertelov: Hjertet kan ikke kun øge sint slagvolumen som funktion af venøst tilbageløb, det kan også mindske det volumen, som det skal formidle videre. Og hormonet, i dag blot kaldt for ANP, kunne også forklare den såkaldte Gauer-Henry refleks, som ellers var postuleret at være en nervøs forbindelse mellem hjerne (vasopressin), hjerte (dilatation) og nyrer (diurese) (9). Gauer-Henry refleksen kendes måske bedre som dykkerrefleksen, hvor vandladningstrangen melder sig ved dyk under tryk. Atrierne dilaterer op.

Hjertehormoner og deres biokemi

ANP er ikke alene. En japansk gruppe identificerede et strukturelt lignende peptid i hjernen: 'Brain' natriuretisk peptid, eller BNP (10). Det viste sig dog, at også BNP hovedsagligt er udtrykt i hjerteatrier parallelt med ANP. Dog er BNP genet ikke tændt i raske hjerter, det træder først i karakter ved hjertesygdom og klassificeres ofte som et "secondary response gene". Et tredje natriuretisk peptid, CNP, er også fundet. Men det er ikke et hjertehormon og synes at have en ganske anden fysiologi.

Modningen af natriuretiske peptider var i starten en simpel sag. Et propeptid spaltes og frigiver et hormon (ANP og BNP), mens der også frigives et N-terminalt fragment uden formodet aktivitet. Det kunne alle forstå. Endoproteasen, der kløver proANP og proBNP, er i dag kendt som corin, en serin protease primært udtrykt i hjertet (11). Og det hænger godt sammen; mutationer i corin enzymet medfører mindre modning af natriuretiske peptider med hypertension som resultat (12). Men allerede fra starten passede data ikke helt til den ellers så simple teori. Kromatografisk blev der igen og igen set molekulære former, som ikke eluerede som forventet. Der skulle gå en rum tid, før man endelig fik mere specifik interesse for de "upassende" former. For proBNP's vedkommende blev det vist, at propeptidet er glykosyleret, endda ganske meget, og det kunne forklare en del af de observationer, som sådan set hele tiden havde været der. Glykosyleringen i dag er også kendt som et regulatorisk step, hvor glykosylering nær kløvningssitet forhindrer modning til aktivt hormon. Og ved hjertesygdom er det helt overvejende ikke-kløvet prohormon, der dominerer. Også exoproteolytisk trimning forekommer, det tidligere oprensede BNP₁₋₃₂ findes formentlig slet ikke i cirkulationen (nok mere BNP₃₋₃₂) (13).

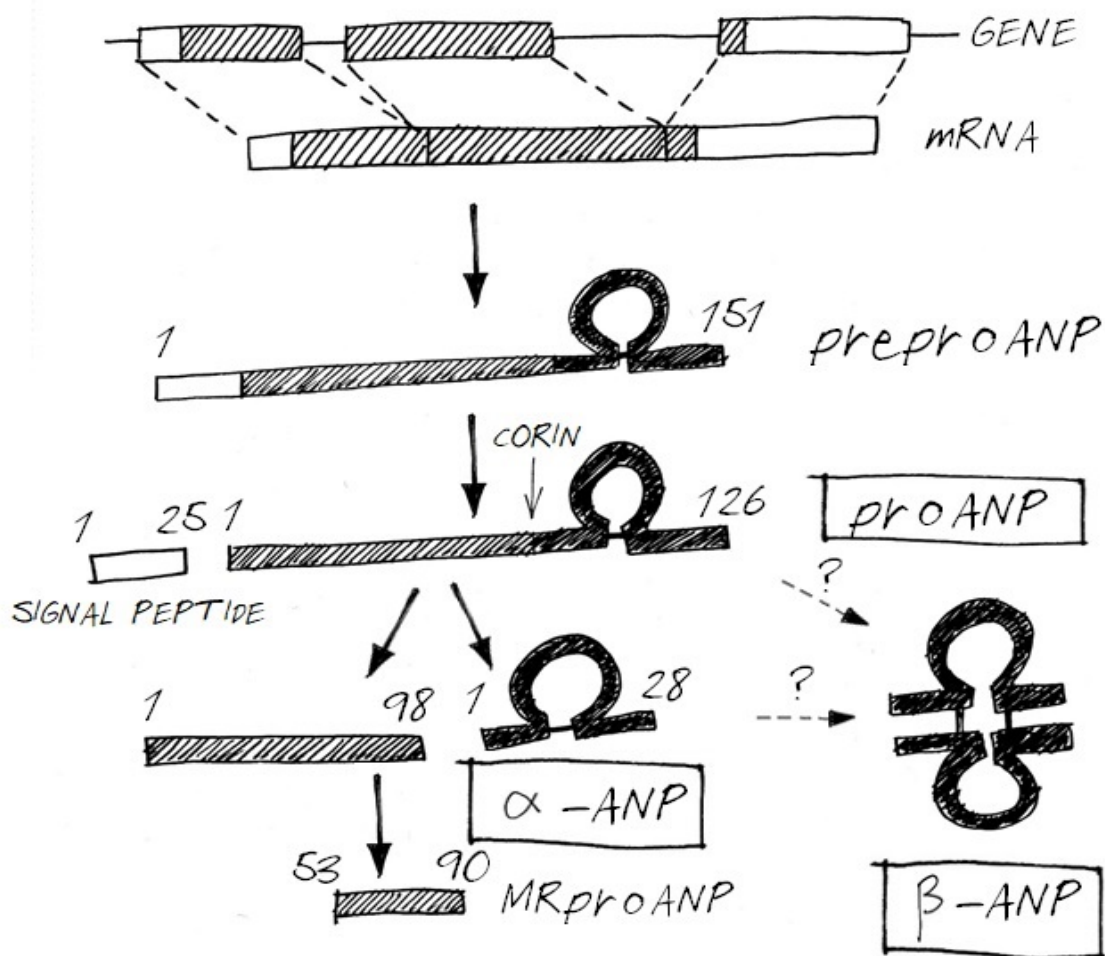
Endelig er peptiderne cykliske omkring en disulfidbro. Men der findes også dimere former, hvor disulfidbindingen ikke er intramolekylær men forbinder to peptider (alfa og betaformer, se figur 1). På den måde blev det endokrine hjerte endokrint fuldt kapabelt med en række træk, som ellers mest var tilskrevet specialiserede endokrine celler. Og ud fra en analytisk vinkel blev målemetoderne således udfordret. Det blev simpelt hen nødvendigt at forstå de enkelte metoder til epitop specificitet bedre, hvor nogle regioner ikke er konstante men ændrer sig som følge af hjertepatologi (14,15).

Hjertehormoner i klinisk biokemi

ANP som analyt i plasma er vanskelig. Et labilt peptid med kort halveringstid. Måske derfor er ANP-analyser aldrig automatiserede, måske er det blot en konsekvens af manglende patentrettighed. Det nærmeste, vi kommer ANP genet, er en automatiseret analyse, midt-regional proANP eller MR-proANP, som kan måles på en Kryptor platform (16,17). MR-proANP er meget stabil, og i klinisk sammenligning med andre natriuretiske (pro)peptider, er metoden "non-inferiør" – dvs. lige så god som for eksempel proBNP

(18). ProBNP, tidligere ofte kaldet NT-proBNP, er den mest anvendte metode i Europa, hvor den nu er sat op på flere af de store maskiner. Det skal i sammenhængen bemærkes, at ideen med at måle proformer i stedet for de bioaktive natriuretiske peptider kom fra en Nordmand, Christian Hall ved Rikshospitalet i Oslo. Men også BNP kan i dag måles med en række kommercielle – og klinisk relevante – metoder. For laboratorierne er der altså flere muligheder med deraf følgende krav til at sikre, at klinikerer forstår, hvilken analyse og dens enheder, der anvendes. Jeg har et utal af gange set forvekslinger mellem metoder og deres cut-off værdier, hvilket må siges at udgøre en fare for forkert klinisk tolkning.

En enkelt laboratoriesag bør nævnes omkring de forskellige automatiserede metoder. De kommer med kalibratorer, som altid er anderledes end det stof, som forekommer i patienter. For den dominerende metode fra Roche er metoden kalibreret med et proBNP₁₋₇₆ fragment. Men det fragment forekommer næppe i patienter, hvor der overvejende findes glykosyleret peptid og ofte som intakt prohormon. For BNP analysen er der tale om BNP₁₋₃₂ som kalibrator, men som nævnt ovenfor er det cirkulerende BNP oftest BNP₃₋₃₂. Og det giver lidt problemer i hverdagen. For mange klinikere ønsker omregningsfaktorer fra enhed til enhed, hvor det amerikanske marked (og deres publicerede studier) primært foretrækker masse



Figur 1. En tegning af proANP – fra translation til hormon. Spørgsmålstegnene indikerer, at vi endnu ikke har mekanistisk forståelse for modningsprocessen for homodimere former. Tegningen er i streg fra kemiker Jakob Albrethsen.

over volumen. I Europa er vi mere tro mod de molære enheder. Men da allerede kalibreringen er skæv, og med de mange forskellige former som funktion af sygdomsgrad, bliver en omregningsfaktor meget skæv. Man kan gå linen ud og sige, at omregning faktisk ikke giver molekylær mening og bør frarådes.

Fremtiden er nu

I dag er måling af natriuretiske peptider en fast del af hjertesvigtsdiagnostik. Det er simpelt hen "the gold standard", og ethvert nyt biomarkør-studie indenfor hjertesvigt bør ikke publiceres uden at have det med. Aktuelle originalarbejder slår løbende fast, at ingen potentiel ny markør når natriuretiske peptider til sokkeholderne (19). Så langt, så godt: Ganske enkelt.

Men fremtiden for natriuretiske peptider ser fortsat interessant ud. Som biomarkør flytter feltet sig til de tidligere stadier af hjertesvigt – og endda til patienter uden hjertesvigt (20). Før var fokus solidt rettet mod

venstre ventrikel systolisk dysfunktion, i dag rettes markøren mere mod normal systolisk funktion og hjertesvigt (HFpEF). Diabetesepidemien gør sig også gældende her, hvor diastolisk dysfunktion er en tidlig manifestation – og forudgår ofte det egentlige pumpevigt. Feltet er endnu i den tidlige fase, herunder ved vi ikke, hvilken type medicin der skal prøves i den forbindelse. Men det er givet, at de næste 10 år vil være rettet mod denne type hjertesygdom og dens diagnose.

Et andet aspekt er behandling rettet mod natriuretiske peptider. Peptiderne selv er faktisk lægemidler, men indtil videre synes de for potente (21). I stedet har man fulgt op på en gammel tanke om hæmning af nedbrydning af natriuretiske peptider, tidligere gik lægemidlet under navnet Omapatrilat. Det var dog med for mange bivirkninger og blev hurtigt trukket tilbage (22). I dag er man lykkedes med at kombinere en såkaldt neprilysinhæmmer med en angiotensin II



Forfatter (til venstre) og professor Mark Richards fra New Zealand: Professor Richards opfandt udtrykket "Cardiovascular Endocrinology" i 1996. Billedet er fra ESC kongres i Wien, maj 2018. Bemærk fotografens skygge; det er nyudnævnt professor i hjertesvigt, Finn Gustafsson. I baggrunden ses Karlskirchen umiddelbart før opførelse af Mozarts requiem.

receptor antagonist, hvilket har forbedret overlevelsen markant hos patienter med kronisk hjertesvigt (23). Og det fejrer nu ind over hjertesvigtssklinikkerne, hvilket også laboratorierne skal være med til. For måske er BNP lige pludselig ikke bare en markør fra hjertet, den er også et behandlingstarget, hvor man ønsker at øge koncentrationen i plasma (som ikke er det samme som sygdomsforværring). Det skal blive meget interessant at se, hvordan det vil komme til at spænde af, og det gælder også for de endogene propeptider. Man kan måske endda forestille sig, at vi må måle BNP som terapimonitorering (den skal stige som tegn på medicinsk effekt) og proBNP (som skal falde som tegn på bedring af hjertesygdommen). Altså en slags kommende ratio? Tanken er mig bekendt ikke tænkt højt før nu.

En hvirken i øret

Min første hjertesvigtspatient kunne have været Fru Svensson. Jeg var turnuslæge på et Københavnsk hospital, hvor en ældre kvinde blev indlagt med svær åndenød og væskephobning. Hun kom med diagnosen kronisk hjertesvigt, og ret hurtigt fik vi styr på, at indlæggelsen skyldtes kardial dekomensation. Efter en nat med intravenøs behandling med diuretika (og antibiotika), gik den gamle overlæge stuegang dagen efter. Vi yngre fulgte trofast efter, for her kunne vi lære om komplicerede årsager til kardial dekomensation og måske endda lege med ultralydsudstyr. Den gamle overlæge så venligt på Fru Svensson, lænede sig hen mod hende og hviskede noget i hendes øre. Hun så tilbage på ham med en slags afklaring, og så nikkede hun blot. Overlægen ordinerede derefter en blodprøve = P-Natrium. Intet andet. Vi yngre tænkte nok, at det var lidt for arrogant; der er jo mange årsager til, at et hjertesvigt kan forværres.

Til middagskonferencen forklarede overlægen roligt, at Fru Svensson var begyndt at gå til bridge, og hendes diuretiske behandling gav hende rigtig mange vandladninger om aftenen, hvorfor hun for en tid var stoppet med at tage de blå, vanddrivende piller. Der var således ikke behov for yderligere klinisk biokemisk eller billeddiagnostisk udredning i den sag. Vi unge gik derfra med skuffelse over, at det åbenbart ikke var mere kompliceret end som så. Men vi lærte noget vigtigt: Det kan betale sig at forstå patienter og interessere sig for deres livssituation. Som ikke kan undersøges gennem blodprøver.

Referencer

1. Gøtze JP. Defining cardiovascular endocrinology. *Cardiovasc Endocrinol* 2012;1:2-3.
2. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902;28:325-353.
3. Patterson SW, Starling EH. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol* 1914;48:357-379.
4. Starling EH. The wisdom of the body. *Br Med J* 1923; 2:685-690.
5. Parmley WW, Glick G, Sonnenblick EH. Cardiovascular effects of glucagon in man. *N Engl J Med* 1968;279:12-17.
6. Hillis LD, Braunwald E. Myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1977;296:1034-1041.
7. de Bold AJ. Morphometric assessment of granulation in rat atrial cardiocytes: effect of age. *J Mol Cell Cardiol* 1978;10:717-24.
8. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
9. Gauer OH, Henry JP. Neurohormonal control of plasma volume. *Int Rev Physiol* 1976;9:145-90.
10. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
11. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a proatrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8525-9.
12. Chan JC, Knudson O, Wu F, Morser J, Dole WP, Wu Q. Hypertension in mice lacking the proatrial natriuretic peptide convertase corin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:785-90.
13. Brandt I, Lambeir AM, Ketelslegers JM, Vanderheyden M, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV converts intact B-type natriuretic peptide into its des-SerPro form. *Clin Chem* 2006;52:82-7.
14. Goetze JP. B-type natriuretic peptide: from posttranslational processing to clinical measurement. *Clin Chem* 2012;58:83-91.
15. Goetze JP, Hansen LH, Terzic D, Zois NE, Albrechtsen J, Timm A, Smith J, Soltysinska E, Lippert SK, Hunter I. Atrial natriuretic peptides in plasma. *Clin Chim Acta* 2015;443:25-8.

16. Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, Bergmann A, Haltmayer M, Mueller T. Midregional pro-A-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart failure in short-of-breath patients: comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP. *Clin Chem* 2006;52:827-31.
17. Hunter I, Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF, Crimmins DL, Goetze JP. N-terminal pro-atrial natriuretic peptide measurement in plasma suggests covalent modification. *Clin Chem* 2011;57:1327-30.
18. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et. al D. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062-76.
19. McKie PM, Burnett JC Jr. NT-proBNP: The Gold Standard Biomarker in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2437-2439.
20. York MK, Gupta DK, Reynolds CF, Farber-Eger E, Wells QS, Bachmann KN, et. al. B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2079-2088.
21. Topol EJ. Nesiritide - not verified. *N Engl J Med* 2005;353:113-6.
22. Nawarskas JJ, Anderson JR. Omapatrilat: a unique new agent for the treatment of cardiovascular disease. *Heart Dis* 2000;2:266-74.
23. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et. al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.

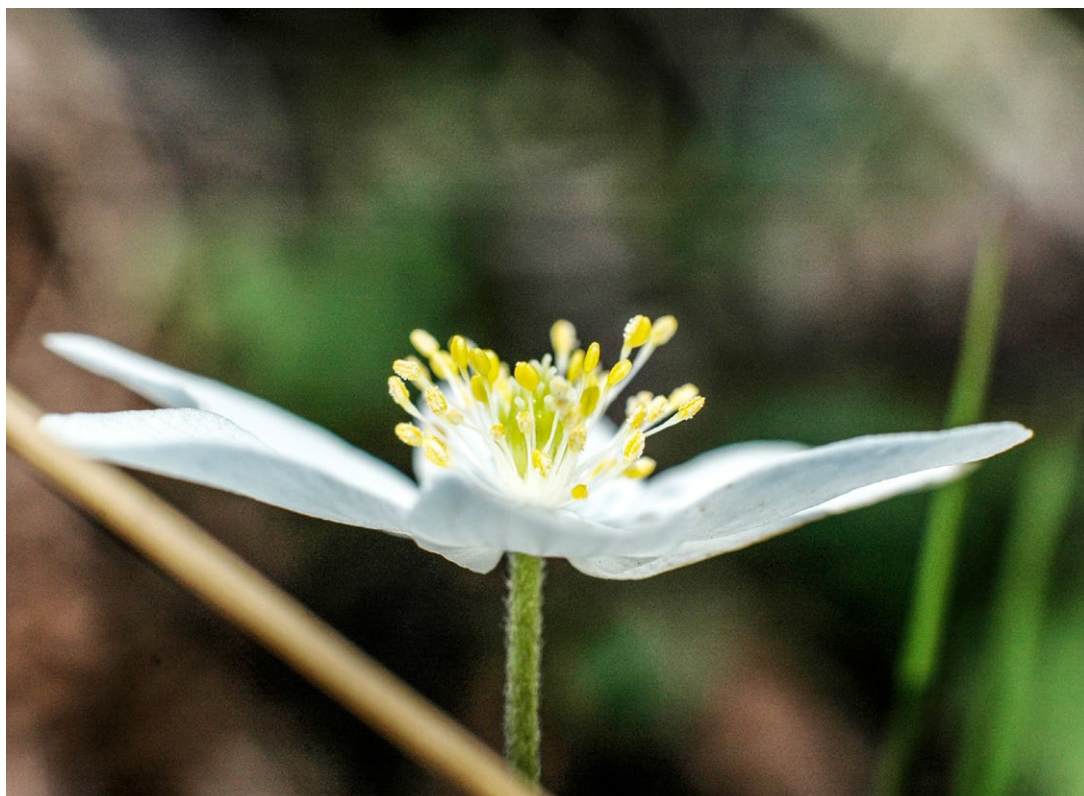


Foto: Henrik Alfthan.

No. 1 CHEMILUMINESCENCE IMMUNOASSAY IN CHINA

127 Countries 8000 Units Globally



FDA
510(k)
Cleared

MAGLUMI™ 2000

- Throughput: Maximum **180** tests/hour
- On board capability: **144** samples
- Reagent position: **15**
- Sample and reagent continuous loading
- Random access or batch mode, STAT
- Refrigerated reagent area

Thyroid	Tumor Markers	Cardiac	TORCH	Infectious Disease	Autoimmune
TSH(3rd Generation) T ₄ T ₃ FT ₄ FT ₃ Tg(Thyroglobulin) TGA(Anti-Tg) TRAb TMA Anti-TPO Rev T ₃ Intact PTH	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 β ₂ -MG HCG/β-HCG Calcitonin Tg(Thyroglobulin) Proinsulin *H.pylori IgA *H.pylori IgM *proGRP *AFP-L3 *HE4 *PIVKA-II *HER-2	CK-MB Troponin I Myoglobin NT-proBNP Aldosterone Angiotensin I Angiotensin II D-Dimer LP-PLA2 hs-cTnI hs-CRP Direct Renin *H-FABP *BNP	Toxo IgG Toxo IgM Rubella IgG Rubella IgM CMV IgG CMV IgM HSV-1/2 IgG HSV-2 IgG HSV-1/2 IgM *HSV-2 IgM *HSV-1 IgG *HSV-1 IgM	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 H.pylori IgG *H.pylori IgA *H.pylori IgM *Anti-HBc IgM	TGA (Anti-Tg) TRAb TMA Anti-TPO ICA IAA (Anti Insulin) GAD 65 Anti-IA2 *Anti-CCP *Anti-dsDNA *ANA *ENA *Anti-Sm *Anti-Ribosomal-P *Anti-Sci-70 *Anti-CENP-B *Anti-Jo-1 *Anti-M2 *Anti-Histone *Anti-RNP *Anti-SSB *Anti-SSA
Fertility	Hepatic Fibrosis	Immunoglobulin	EBV	Prenatal Screening	Others
FSH LH HCG/β-HCG PRL Estradiol free Estriol Progesterone Testosterone free Testosterone DHEA-S 17-OH Progesterone AMH *SHBG *Androstenedione *PLGF *sFLT-1	HA PIIIP N-P C IV Laminin Cholyglycine	IgM IgA IgE IgG	EBV EA IgG EBV EA IgA EBV VCA IgG EBV VCA IgM EBV VCA IgA EBV NA IgG *EBV NA IgA	cAFP free β-HCG PAPP-A HCG/β-HCG free Estriol	GH(hGH) IGF-I Cortisol ACTH *IGFBP-3
Drug Monitoring	Anemia	Inflammation Monitoring	Kidney Function	Glyco Metabolism	
CSA (Cyclosporine A) FK 506 (Tacrolimus) Digoxin	Vitamin B ₁₂ Ferritin Folate (FA)	hs-CRP PCT(Procalcitonin) *IL-6	β ₂ -MG Albumin	C-Peptide Insulin ICA IAA(Anti Insulin) Proinsulin GAD 65 IA-2	
			Bone Metabolism		
			Intact PTH Calcitonin Osteocalcin 25-OH Vitamin D *β-CTX *PINP		

In Blue Special Assay
*Available Soon

22
1995-2017

sales@snibe.com
www.snibe.com

DiaSystem
Clinical Chemistry - our passion

DiaSystem Scandinavia AB
info@diasystem.se
+46 36 126220

Utvidgade indikationer för kalprotektin

Martti Färkkilä¹ och Henrik Alftan²

¹ HUCS Gastrocentrum, Gastroenterologiska kliniken, Helsingfors Universitet

² HUSLAB, Helsingfors Universitets Centralsjukhus

martti.farkkila@hus.fi



Kalprotektin är en heterodimerisk polypeptid som tillhör S100-familjen och som består av de två proteinerna S100A8 och S100A9. Kalprotektin är också känt under namnet *granulin A* och *B* samt *myeloid related protein* (MRP8/14). Det är ett kalcium- och zinkbindande protein som finns i cytosolen hos neutrofila granulocyter och monocyter och som också har antibakteriella och antifungala egenskaper (1,2). Tabell 1 visar de vanligaste metoderna för analys av kalprotektin. Kalprotektinhalten i serum, ledvätska och avföring stiger till följd av inflammation och celldöd, och bestämning av kalprotektin i avföring, serum, led- och askitesvätska samt galla har använts för att mäta inflammation och behandlingsrespons vid olika sjukdomstillstånd.

Inflammatoriska tarmsjukdomar

Sjukdomsaktivitet och uppföljning. Bestämning av kalprotektin i avföring har etablerat sig som metod vid screening av inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD) (3) och vid utvärdering av inflammationsaktivitet (4-6) och läkemedelsrespons (4,7), framför allt då målet med behandlingen förutom symtomfrihet även är att läka slemhinnan. Kalprotektin har visat sig vara en känsligare och noggrannare mätare av inflammation i tarmslemhinnan jämfört med andra indirekta mätare, som S-CRP-, sänka och leukocyt- eller albuminnivåer (8). Kalprotektinhalten i avföringen korrelerar med endoskopiskt konstaterad inflammationsgrad i slemhinnan vid såväl Crohns sjukdom som vid ulcerös kolit, men dess noggrannhet vid påvisande

av inflammation är bättre vid ulcerös kolit än vid Crohns sjukdom (9,10). Vid Crohns sjukdom korrelerar kalprotektinhalten i avföringen väl med sjukdomens endoskopiska aktivitet. Kalprotektinets sensitivitet och specificitet att konstatera endoskopiskt aktiv sjukdom (CDEIS ≥ 3 , *Crohn's Disease Index of Severity*) med hjälp av gränsvärdet 200 $\mu\text{g/g}$ var 70 % resp. 92 % (4). Kalprotektin kombinerat med kliniskt symtomindex (Harvey-Bradshaw Index, HBI: $\text{HBI} + 2 \times \ln[\text{Calprotectin}(\text{mg/kg})]$) ger en exakt bild av aktiviteten av Crohns sjukdom och motsvarar endoskopifyndet bedömt enligt SES-CD-index, $\text{AUC}=0.900$ (11).

Den ökade kalprotektinnivån är inte specifik för IBD, utan andra inflammatoriska tillstånd, som divertikulit, mikroskopisk kolit och obehandlad celiaki samt speciellt användning av antiinflammatoriska läkemedel kan också höja halten i avföringen. Kalprotektin kan dock inte användas för att fastställa tarminflammationens omfattning och den ersätter inte heller uppföljningsskopi på grund av kolondysplasi, även om det är troligt att en låg inflammationsgrad, som kan fastställas med hjälp av kalprotektinhalten, kraftigt kan minska risken för dysplasi (12). Hemmamätning av kalprotektin med snabbtest på avföring möjliggör regelbunden och noggrann uppföljning av IBD. Sådan uppföljning kan bidra till att förutse eventuella sjukdomsskov och minska antalet läkarbesök och behovet av sjukhusvård samt öka patientens möjlighet till egenvård och förbättrad behandlingsrespons (13, 14). Resultaten från hemmamätning av kalprotektin kombinerat med en symtomenkät ger en pålitlig utvärdering av inflammationsgraden (15, 16) som i det närmaste motsvarar endoskopi, och avancerade smarttelefonappar gör det möjligt att skicka resultaten till en IBD-central (15). Inom öppenvården kan kalprotektin användas vid undersökning av tjocktarmsrelaterade magbesvär vid differentialdiagnostik av irriterad tarm mot IBD (17). **Behandlingsrespons.** Sänkt kalprotektinnivå efter

insättning av medicin korrelerar med endoskopiskt uppnådd behandlingsrespons (4,7), och ökad kalprotektinhalt i avföringen förutspår kliniskt recidiv (18) såväl under medicinering som efter operation (19) redan lång tid innan kliniska symtom uppstår. Vid Crohns sjukdom förutspår en ökning på >300 µg/g av kalprotektinhalt i avföringen efter avslutad infliximabbehandling sjukdomsrelaps (20).

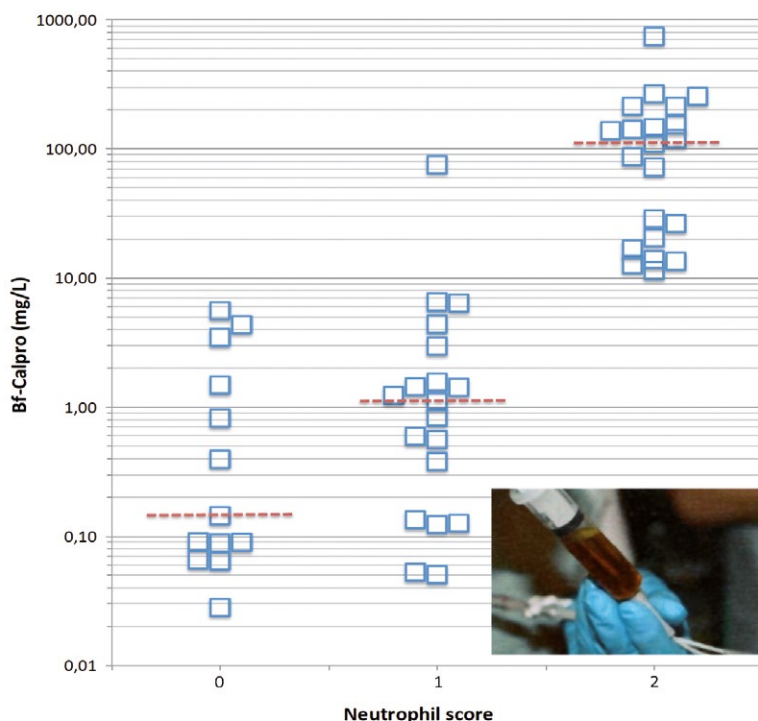
Primär skleroserande kolangit

Primär skleroserande kolangit (PSC) är en etiologiskt okänd, icke varig inflammation där fibros och striktur bildas i gallgångarna (21). I takt med att sjukdomen fortskrider skadas leverns yttre och inre gallgångar, vilket till slut leder till skador på levercellerna och cirrhos. Hos 3–8 % av alla IBD-patienter, speciellt de med ulcerös kolit, kompliceras sjukdomen av PSC, och hos 60–80 % av alla PSC-patienter konstateras en inflammatorisk tarmsjukdom. Bestämning av kalprotektin i gallvätskan hos patienter med PSC har använts för att differentialdiagnostisera sjukdomen från andra gallgångssjukdomar och för att mäta sjukdomsaktiviteten och sjukdomens svårighetsgrad (22–24). Kalprotektinnivån i gallvätskan korrelerar

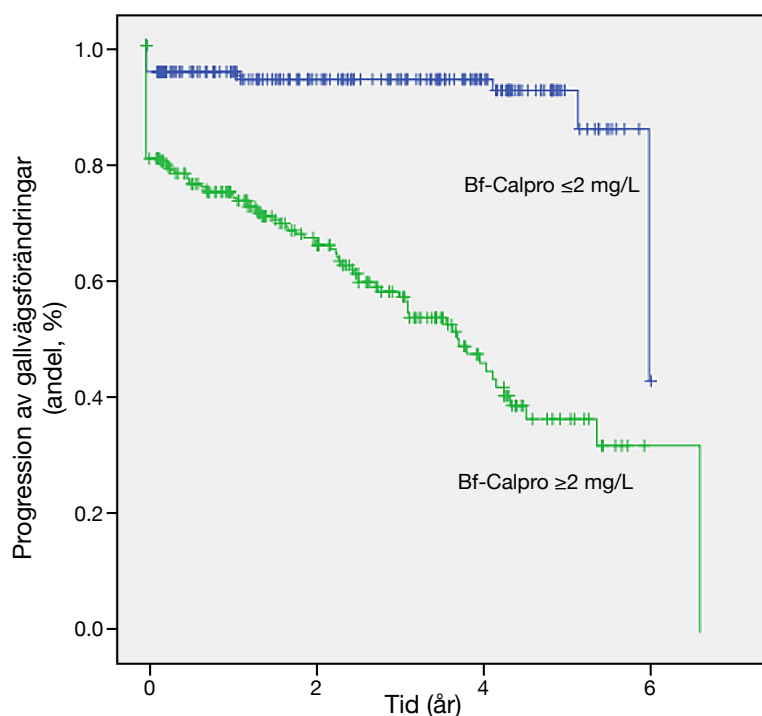
med sjukdomsprogressionen bedömt enligt levertransplantationsbehov (*transplant free survival*). Vid PSC har kalprotektinhalt konstaterats korrelera med inflammationsgraden i gallgångarna bedömt enligt mängden neutrofiler i cellprover tagna med borste (25) och risken för dysplasi i gallgångsepitetet och utveckling av kolangiokarcinom (Figur 1). Förutom sjukdomsaktivitet kan även sekundär bakteriell kolangit höja halten. En kalprotektinhalt på 2 mg/l i gallvätskan urskiljer väl patienter (Figur 2) med risk för sjukdomsprogression jämfört med patienter som inte får ändringar i gallgångarna bedömt med successiva ERCP-undersökningar (endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi) och möjliggör användning av kalprotektin för att mäta behandlingsrespons och uppföljningsbehov (26). Bestämning av kalprotektin i gallvätskan erbjuder sannolikt ett objektiva sätt att även undersöka effekten av nya mediciner vid behandling av PSC som mätare av inflammation i epitetet.

Inflammatoriska ledsjukdomar

Kalprotektinhalt i serum är kraftigt förhöjd vid reumatism. Förutom makrofager och neutrofiler syntetiserar även fibroblaster och kondrocyter i led-



Figur 1. Korrelation av kalprotektin i gallvätskan (Bf-Calpro) med gallvägsinflammation beräknad från arbiträr mängd neutrofila celler i borst- (Neutrophil score) i gallvägarna. De röda streckade linjerna visar mediankoncentrationen.



Figur 2. Progressionskurvor för patienter med primär skleroderande kolangit uppvisande vid presentation en kalprotektinkoncentration i gallvätska < och ≥ 2 mg/L.

Analys	Metod	Extraktionsanordning
CERTEST Calprotectin 50+200	Certest Biotec S.L., Zaragoza, Spanien	SMI Certest
PreventID® CalDetect® 50/200	Immundiagnostik, Bensheim, Tyskland	SMI PreventID
CalproSmart™	Calpro AS, Lysaker, Norge	KIK Calpro EasyExtract™
CalFast	Eurospital Spa, Trieste, Italien	KIK Device CalFast
IBDoc®	Bühlmann Laboratories, Schönenbuch, Schweiz	KIK CALEX® Valve
Quantum Blue® fCAL	Bühlmann Laboratories, Schönenbuch, Schweiz	KIK CALEX® Cap
LIAISON® Calprotectin	DiaSorin Inc, Stillwater, MN, USA	ICMA LIAISON
PhiCal® Calprotectin	Immundiagnostik, Bensheim, Tyskland	ELISA Roche
CALPROLAB™	Calpro AS, Lysaker, Norge	ELISA Calpro EasyExtract™
BÜHLMANN fCAL™	Bühlmann Laboratories, Schönenbuch, Schweiz	ELISA CALEX® Cap
EliA™ Calprotectin	Thermo Fisher Scientific - Phadia, Freiburg, Tyskland	FEIA EliA
BÜHLMANN fCAL® turbo	Bühlmann Laboratories, Schönenbuch, Schweiz	PETIA CALEX® Cap
Calprest	Eurospital Spa, Trieste, Italien	ELISA Device CalFast
QUANTA Lite®	Inova Diagnostics, San Diego, USA	ELISA Inova
RIDASCREEN® Calprotectin	R-Biopharm, Darmstadt, Tyskland	ELISA RIDATUBE®
IDK®	Immundiagnostik, Bensheim, Tyskland	ELISA IDK
Alegria Calprotectin	Orgentec, Mainz, Tyskland	ELISA Orgentec

vätskan kalprotektinet. Kalprotektinmätningar har använts för att fastställa och följa upp aktiviteten av reumatism och utvärdera behandlingsresponsen för biologiska läkemedel (27, 28). Kalprotektinet i serum kan vara en känsligare inflammationsmätare vid reumatism jämfört med de vanligaste mätarna, som S-CRP och sänka, och återspeglar inflammation i ledvätskan bättre (29). Serumets kalprotektinnivåer har visat sig korrelera med sjukdomsaktiviteten (*Disease Activity Score for 28 joints, DAS28*), (29) och även med den radiologiskt uppmätta sjukdomsprogressionen (30). Förhöjt kalprotektin i serum har också visat sig korrelera med förekomst av ultraljudskonstaterade aktiva synoviter (31). Sänkt kalprotektinnivå i serum fungerar som en bra responsmätare för anti-TNF-alfa-mediciner (32). Hos patienter som svarade under behandlingen sjönk kalprotektinet redan på 4 veckor och urskilde patienter som svarade redan i ett tidigt skede från patienter som inte reagerade på behandlingen (33).

Även vid andra inflammatoriska ledsjukdomar och autoimmuna tillstånd har kalprotektin konstaterats vara en känslig indirekt inflammationsmätare, som

vid spondylartrit, psoriasisartrit och Stills sjukdom (27,28,34). Bestämning av kalprotektin i ledvätska har visat sig vara användbart vid misstanke om protesinfektion (35).

Sammanfattning

Indikationerna för kalprotektin utvidgas kontinuerligt från redan etablerade indikationer, som uppföljning av IBD och reumatism samt utvärdering av läkemedelsrespons, till nya områden. Kvantitativa snabbtester möjliggör uppföljning av inflammatoriska tarmsjukdomar i hemmet och självstyrd behandling, vilket förbättrar möjligheterna att behandla växande patientantal. Vid differentialdiagnostik av funktionella tjocktarmsrelaterade magbesvär erbjuder bestämning av kalprotektin ett bra screeningverktyg. En av svårigheterna är dock att se till att patienterna utför avföringstesterna noggrant (36). Kalprotektinhalterna i serum är inte lika känsliga och noggranna som avföringsmätningar för att fastställa aktiviteten av IBD (5). Som objektiv mätare av läkemedelsrespons vid IBD och reumatism bör kalprotektin vara ett av effektmåten vid kliniska undersökningar.

Mätområde mg/kg	Cut-off mg/kg	Gråzon/Moderat mg/kg	Användningsområde
≤50 - ≥200	50	-	POC/Självtest?
≤50 - ≥200	50	-	Självtest
70 - 1500	200	200 - 500	Självtest
30 - 300	100	70 - 100	Självtest
30 - 1000	≈100	≈100 - ?	Självtest
30 - 300	50	50 - 200	POC
5 - 800	50	-	Sjukhus/Labb
50 - 2100	50	-	Sjukhus/Labb
25 - 2500	50	-	Sjukhus/Labb
10 - 600	50	50 - 200	Sjukhus/Labb
15 - 3000	50	-	Sjukhus/Labb
20 - 8000	50	50 - 200	Sjukhus/Labb
15 - 500	100	70 - 100	Sjukhus/Labb
15 - 500	50	50 - 120	Sjukhus/Labb
20 - 800	50	-	Sjukhus/Labb
30 - 2100	50	50 - 200	Sjukhus/Labb
5 - 1000	50	50 - 200	Sjukhus/Labb

Tabell 1. De mest använda analysmetoderna för kalprotektin. Metoderna är uppdelade i tre grupper: semikvantitativa och kvantitativa lateral flow tester samt immunometrisk metoder med eller utan dedikerat mätinstrument.

SMIK	= Semi-kvantitativ immunkromatografi
KIK	= Kvantitativ immunkromatografi, metod-bunden till dedikerad analysator
ICMA	= Immunkemiluminometrisk metod
FEIA	= Fluoroenzymatisk immunmetod
ELISA	= Enzym-länkad immunosorbent metod
PETIA	= Partikelförstärkt turbidimetrisk immunmetod

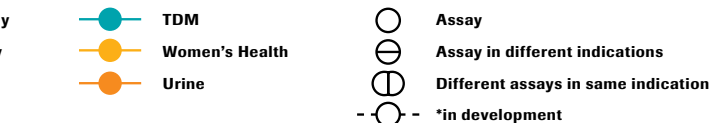
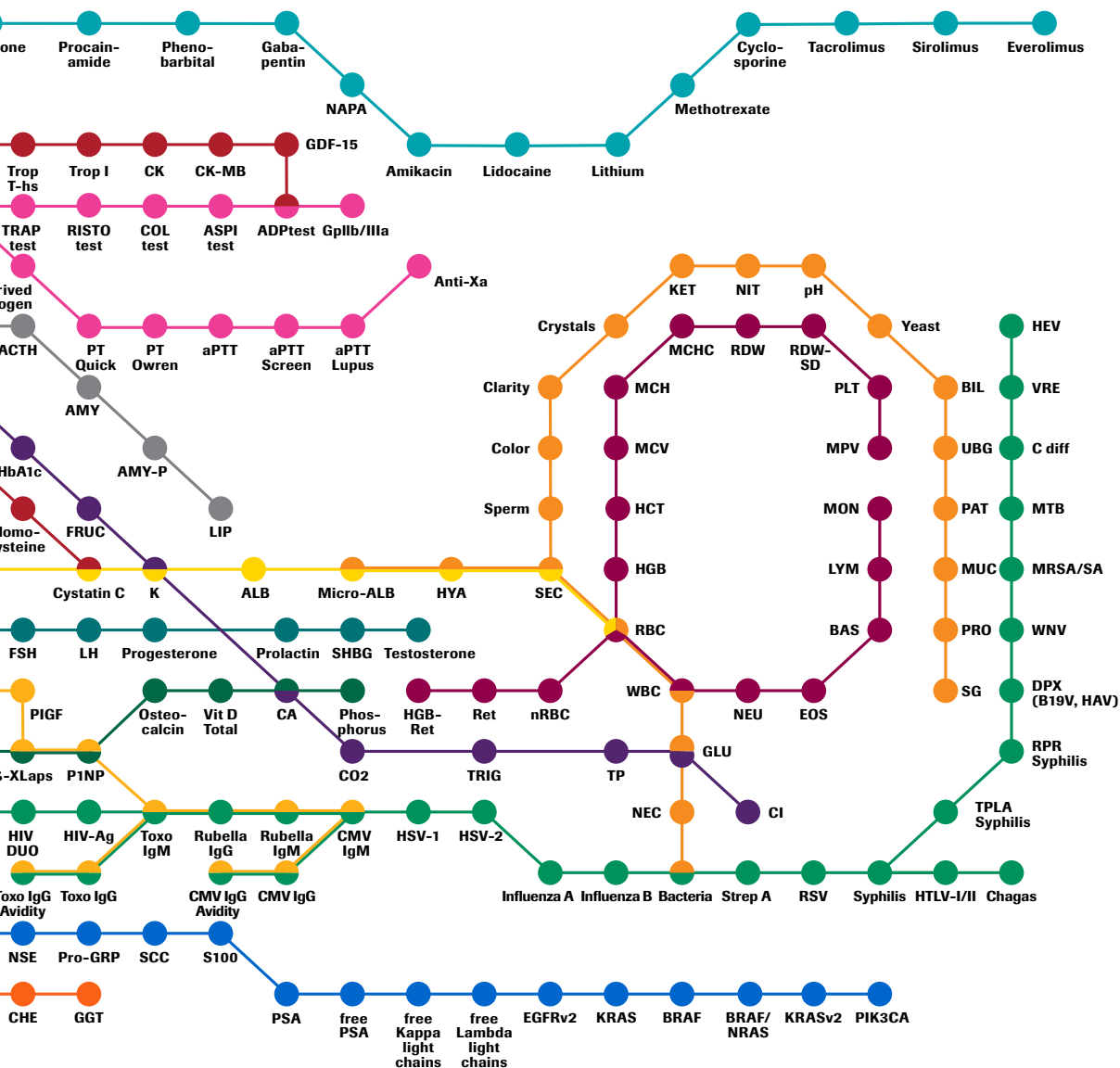
Referenser

1. Fagerhol M, Dale I, Andersson T. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980;16(Suppl):273-82.
2. Steinbakk M, Naess-Andressen C, Lingaas E, Dale I, Brandzaeg P, Fagerhol MK. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet* 1990;336:763-5.
3. Rhee PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:1-11.
4. Sipponen T, Savilahti E, Kärkkäinen P, Kolho KL, Nuutinen T, Turunen U, Färkkilä M. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1392-8.
5. Kalla R, Kennedy NA, Venthani NT, Boyapati RK, Adams AT, Nimmo ER, et al. Serum Calprotectin: A novel diagnostic and prognostic marker in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1796-1805.
6. Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, Lyckander LG, Sponheim J, Holme O, et al. IBSEN II Study Group. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1081-91.
7. Molander P, af Björkesten CG, Mustonen H, Haapamäki J, Vauhkonen M, Kolho KL, et al. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in Inflammatory bowel disease after Induction therapy with TNF α blocking agents. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2011-7.
8. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D, et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 332-341.
9. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:364-8.
10. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18: 2218-2224.
11. af Björkesten CG, Nieminen U, Sipponen T, Turunen U, Arkkila P, Färkkilä M. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(5):528-37.
12. Nieminen U, Jussila A, Nordling S, Mustonen H, Färkkilä MA. Inflammation and disease duration have a cumulative effect on the risk of dysplasia and carcinoma in IBD: a case-control observational study based on registry data. *Int J Cancer.* 2014 Jan 1;134:189-96.
13. Vinding KK, Elsborg H, Thorkilgaard T, Belard E, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Fecal calprotectin measured by patients at home using smartphones—a new clinical tool in monitoring patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:336-44.
14. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, et al. E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided 'Constant-care' approach. *Gut* 2010;59:1652-61.
15. Puolanne AM, Kolho KL, Alftan H, Ristimäki A, Mustonen H, Färkkilä M. Rapid fecal calprotectin test and symptom index in monitoring the disease activity in colonic inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2017;62:3123-30.
16. Heida A, Knol M, Kobold AM, Bootsman J, Dijkstra G, van Rhee PF. Agreement between home-based measurement of stool calprotectin and ELISA results for monitoring inflammatory bowel disease activity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1742-9.
17. D'Angelo F, Felley C, Frossard JL. Calprotectin in Daily Practice: Where Do We Stand in 2017? *Digestion* 2017;95:293-301.
18. Molander P, Färkkilä M, Ristimäki A, Salminen K, Kemppainen H, Blomster T, et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNF α -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? *J Crohns Colitis.* 2015;9(1):33-40.

19. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, et al. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 865–72.
20. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142:63–70
21. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67:1298-1323.
22. Voigtländer T, Wlecke J, Negm A, Lenzen H, Manns M, Lankisch T. Calprotectin in bile: a disease severity marker in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48:866-9.
23. Gauss A, Sauer P, Stiehl A, Rupp C, Krisam J, Leopold Y, et al. Evaluation of biliary calprotectin as a biomarker in primary sclerosing cholangitis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3510.
24. Vesterhus M, Holm A, Hov J, Nygård S, Schrumpf E, Melum E, et al. Novel serum and bile protein markers predict primary sclerosing cholangitis disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2017;66:1214-22.
25. Färkkilä M, Arola J, Jokelainen K, Kolho K-L, Hämäläinen E, Alftan H. Bile duct inflammation assessed by biliary calprotectin and neutrophils correlates with risk of biliary dysplasia and cholangiocancer in PSC. *UEG, 2016 OP 031.*
26. Färkkilä M, Mustonen H, Jokelainen K, Arola J, H. Alftan H. Surrogate markers for disease progression and risk for biliary neoplasia in primary sclerosing cholangitis. *UEG 2017. OP287*
27. Bae SC, Lee YH. Calprotectin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: a meta-analysis. *Postgrad Med.* 2017;129:531-7.
28. Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffener B, Punzi L, Doria A. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med* 2017;242:859–73.
29. Inciarte-Mundo J, Ramirez J, Hernández MV, Ruiz-Esqueda V, Cuervo A, Cabrera-Villalba SR, et al. Calprotectin and TNF trough serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity. *Arthritis Res Ther* 2016;18:160.
30. Nordal HH, Brokstad KA, Solheim M, Halse AK, Kvien TK, Hammer HB. Calprotectin (S100A8/A9) has the strongest association with ultrasound-detected synovitis and predicts response to biologic treatment: results from a longitudinal study of patients with established rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:1-10.
31. Hammer HB1, Ødegård S, Syversen SW, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:150-154.
32. Nordal HH, Brun JG, Hordvik M, Eldsheim M, Jonsson R, Halse AK. Calprotectin (S100A8/A9) and S100A12 are associated with measures of disease activity in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Scand J Rheumatol* 2016;45:274–81.
33. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Foell D, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:499-505.
34. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, De Rycke L, Baeten D. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:413.
35. Wouthuyzen-Bakker M, Ploegmakers JJW, Kampinga GA, Wagenmakers-Huizenga L; Jutte PC, Muller Kobold AC. Synovial calprotectin. *Bone Joint J* 2017;99-B:660–5.
36. Bello C, Roseth A, Guardiola J, Reenaers C, Ruiz-Cerulla A, Van Kemseke C, et al. Usability of a home-based test for the measurement of fecal calprotectin in asymptomatic IBD patients. *Dig Liver Dis* 2017;49: 991–6.

A menu that continues to grow





Referensintervall för faeces-calprotectin hos barn, gravida och vuxna i åldern 50-65 år med reagenser från Bühlmann

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

anders.larsson@akademiska.se



Indikation för och nytta av faeces-calprotectin

Faeces-calprotectin är en analys som under de senaste åren blivit alltmer vanlig. I dag är det en viktig analys för utredning av patienter med tarmbesvär, inte minst i primärvården. Inom primärvården är patienter med funktionell tarmsjukdom (IBS) vanliga och man räknar med att upp mot 20% av patienterna i primärvården har tarmproblem. Prevalensen av IBS i västvärlden beräknas vara 10–20 procent och frekvensen i primärvården bör vara minst lika stor. Det innebär att varje husläkare har 200–300 patienter med IBS. Problemet är sedan att skilja mellan IBS och inflammatorisk tarmsjukdom (*inflammatory bowel disease*, IBD) som skall ha helt olika behandlingar. Vid tarmsjukdom så är inflammationen lokaliserad till tarmslemhinnan och en stor del av inflammationsmarkörerna hamnar i tarmlumen. Det medför att graden av systemisk inflammation blir relativt liten och analyser av inflammationsmarkörer i blodet (tex CRP) får en begränsad specificitet/sensitivitet. Den klassiska "gold standard" metoden för att påvisa IBD är koloskopi. Problemet med koloskopi är att det är en omständigt undersökning som många patienter uppfattar som obehaglig. Även om risken för skador i samband med undersökningen är liten så finns det dock risker med undersökningen. Slutligen har undersökningen ett relativt högt pris. För några år sedan gjorde vi en kostnadsberäkning där vi jämförde priset för koloskopi med priset för att först mäta faeces-calprotectin och sedan enbart göra koloskopi på de patienter som hade förhöjda faeces-calprotectin värden (1). Studien byggde på resultat från 3639 analyser av F-calprotectin. Med en beslutsgräns på 100 µg/g faeces för F-calprotectin så innebar användningen av F-calprotectin som ute-

slutningstest för IBD en kostnadsreduktion på EUR 2.13 miljoner jämfört med att göra koloskopi på alla patienter. I dag analyserar de flesta laboratorier betydligt fler F-calprotectin än 3600 tester per år. Det här är ett tydligt exempel på vilka besparingar rätt använda laboratorieanalyser kan innebära. Om vi spar över 2 milj. EUR på en enda analys, vad är då effekterna på vårt hela analysortiment?

Vi kan alltså konstatera att analys av F-calprotectin är en värdefull analys för sjukvården. Vad är det då vi egentligen mäter? Calprotectin är ett protein tillhörande den så kallade S100-familjen där även tex hjärnskademarkören S100 ingår. Calprotectin är det dominerande proteinet i cytoplasman hos neutrofila granulocyter. Proteinet beskrevs första gången 1980 av Magne Fagerhol i Oslo. Även om analys av calprotectin i plasma borde ha ett stort kliniskt värde så är den i dag helt dominerande användningen för faecesanalyser. Ett normalt F-calprotectin värde används för att utesluta inflammatorisk tarmsjukdom. Ett lätt förhöjt värde kan vara svårvärderat och måste analyseras i förhållande till det kliniska sammanhanget. Kraftigt förhöjt F-calprotectin talar för inflammatorisk tarmsjukdom.

Cut-off, kalibrering och val av referenspopulation

Ofta används 50 eller 100 µg calprotectin/g faeces som gränser för F-calprotectin. Dessa gränser är definierade utifrån relativt begränsade provmaterial. Vad som ytterligare komplicerar det hela är att referensgränserna sattes baserat på helt friska individer medan den kliniska verkligheten är att användningen främst är för att skilja IBD patienter från patienter med IBS. De patienter som man utreder har symptom och det förefaller inte orimligt att även IBS patienter med mycket symptom skulle kunna ha en lågradig

inflammation i tarmen som skulle kunna resultera i något högre nivåer jämfört med helt friska individer. Ett annat problem är att det saknas internationell kalibrator för F-calprotectin vilket innebär att varje tillverkare måste ta fram sin egen kalibrator. Det syns också i externa kvalitetssäkringsutskick att det är skillnader i kalibrering mellan de olika leverantörerna. Med tanke på kalibreringsskillnaderna mellan olika leverantörer bestämde vi oss för några år sedan att vi skulle ta fram referensvärden för olika patientgrupper med Bühlmanns turbidimetriska reagens. Det turbidimetriska reagenset är väl samkalibrerat med Bühlmanns ELISA metod. Jämfört med medelvärde för alla leverantörer så ligger Bühlmanns metoder något högre. I avsaknad av internationell kalibrator kan vi bara konstatera att det finns skillnader mellan tillverkarna, men det går ej säga något om vad som är rätt eller fel. Medan flera andra leverantörer använder sig av en gråzon mellan 50 och 100 µg/g faeces så anger Bühlmann att gråzonen är 50-200 µg/g faeces alltså en något högre gräns. Den något högre gråzonen skulle kunna bero på kalibre-

ringsskillnader, men skulle också kunna bero på hur man selekterat sitt referensmaterial.

För referensintervallsarbetet valde vi att fokusera på tre olika grupper; små barn, gravida och vuxna. Den vuxna gruppen fokuserade på något äldre individer med tanke på att många av patienterna som söker sjukvård är äldre.

F-calprotectin hos barn under två år

I studien av F-calprotectin hos små barn (2) samlade vi faecesprover från friska barn vid 2-4 dagars ålder (n=71), vid 6 mån (n=63), 12 mån (n=54), och 24 mån ålder (n=40). Proverna vägdes och extraherades med Bühlmanns extraktionsbuffert. F-calprotectin analyserades sedan med fCal Turbo PETIA reagens (Bühlmann, Schönenbuch, Schweiz) och en Mindray BS-380 analysator (Mindray Medical International, Shenzhen, Kina). Total CV för metoden var 1.9% vid 248 µg/g och 0.6% vid 1392 µg/g.

Analysresultaten användes för att beräkna referensintervall för respektive åldersgrupp. I nyföddhetsperioden var övre referensintervalls-

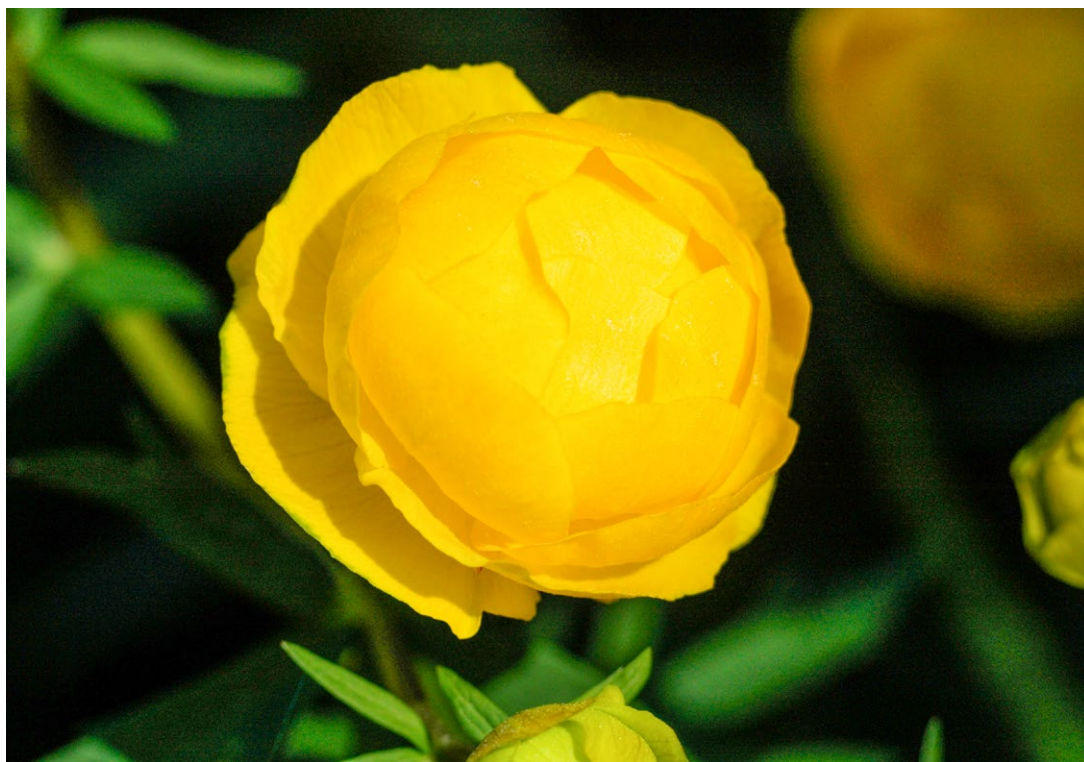


Foto: Henrik Alfthan.

gränsen 324 µg/g faeces (90% konfidensintervall 274–381, medianvärde 67 µg/g). Vid 6 månaders ålder var övre referensintervallsgränsen 615 µg/g faeces (90% konfidensintervall 189–1057, medianvärde 31 µg/g). Vid ett års ålder hade sedan calprotectinnivåerna sjunkit och övre referensintervallsgränsen var 136 µg/g faeces (90% konfidensintervall 119–179, medianvärde 19 µg/g) för att sedan sjunka ytterligare till 24 månaders ålder då övre referensintervallsgränsen var 57 µg/g faeces (90% konfidensintervall 57–64, medianvärde 17 µg/g). Det var alltså en successiv sänkning av medianvärdet för F-calprotectin från nyföddhetsperioden till 2 års åldern. Värdena i nyföddhetsperioden och vid 6 månaders ålder är högre än de referensintervall som används för vuxna. Med tanke på förändringen av medianvärdena förefaller det rimligt att man under 1 års ålder kan ha F-calprotectin värden över 100–200 µg/g faeces utan att ha IBD.

F-calprotectin hos gravida

Vi samlade också in faecesprover från mammorna till dessa barn. Proven togs dels i graviditetsvecka 26–28 och dels 6 månader efter förlossningen. Den övre kalkylerade referensintervallsgränsen under graviditetsvecka 26–28 var <127 µg/g (0,90-konfidensintervall 90–164 µg/g) och motsvarande referensintervall under postpartum perioden var <143 µg/g (60–226 µg/g). Det var ingen signifikant skillnad mellan värdena under graviditeten och under

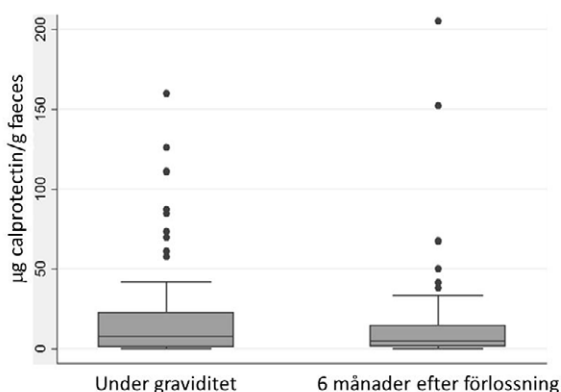


Figure 1. Boxplot visande calprotectinnivåer under graviditet och sex månader efter förlossning.

postpartum perioden. Nivåerna är också inom det gråzonsintervall som Bühlmann anger dvs 50–200 µg/g. Vår bedömning är att resultaten talar för att man kan använda samma referensintervallsgränser för gravida som icke-gravida.

F-calprotectin i åldern 50–65 år

Den tredje delen av referensintervallsarbetet var att undersöka nivåerna hos lite äldre individer (3).

För detta ändamål samlades prover in från 382 friska individer från den Svenska CardioPulmonary bioImage Study (SCAPIS) Uppsala kohort i åldersintervallet 50–65 år. Tvåhundra två prover extraherades med CALEX® Cap rör (Bühlmann, Schönenbuch, Schweiz) och 180 prov extraherades efter vägning av faecesproverna. De extraherade proven analyserades på en Mindray BS-380 med användning av fCal Turbo PETIA-reagenset (Bühlmann). De beräknade referensvärdena med Calex Cap-rören var <199 µg/g för hela kohorten, <184 µg/g för kvinnor och <215 µg/g för män, medan motsvarande värden för vägda prover var <153 µg/g för hela kohorten, <141 µg/g för kvinnor och <215 µg/g för män (tabell 1). Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan calprotectinnivåer hos män och kvinnor.

CALEX Cap rören gav något högre calprotectinvärden jämfört med vägda prover. Eftersom det inte fanns några signifikanta könsskillnader indikerar studien könsoberoende referensintervall på <199 µg/g avföring för CALEX-enheten och <153 µg/g avföring för vägda

CALEX® Cap rör

	Nedre gränsen	Övre gränsen
Alla (n=202)	<10	199 (133–264)
Kvinnor (n=96)	<10	184 (102–265)
Män (n=104)	<10	215 (139–292)

Vägda prover

	Nedre gränsen	Övre gränsen
Alla (n=180)	<10	153 (92–213)
Kvinnor (n=86)		141 (114–168)
Män (n=93)	<10	215 (83–347)

Tabell 1. Övre och nedre referensintervallsgränserna med 90% konfidensintervall för den övre referensintervallsgränsen. Separata beräkningar gjordes för CALEX rören och vägda prover och för män och kvinnor. Nedre detektionsgränsen för calprotectin metoden var <10 µg/g.

prover hos patienter i åldersintervallet 50-65 år. Även dessa resultat är inom den gråzon som Bühlmann anger även om det ligger inom övre delen av intervallet.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis tyder dessa studier på att faeces calprotectin inte påverkas i någon nämnvärd grad av graviditet eller ålder. Undantaget är små barn som har högre nivåer. Dessa värden är baserade på friska individer. Praktiskt används faeces calprotectin främst för att skilja mellan IBD och IBS och man kommer i första hand analysera patienter med kliniska symptom. Det är rimligt att anta att även en IBS patient med uttalade symptom kan ha en lättare grad av inflammation, men betydligt lägre än hos IBD patienterna. Med denna bakgrund förefaller en beslutsgräns på 50 µg/g som låg och det förefaller mer rimligt att använda en beslutsgräns på 100 µg/g eller kanske ytterligare något högre.

Referenser

1. Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. Clin Biochem. 2012;45:552-5.
2. Peura S, Fall T, Almqvist C, Andolf E, Hedman A, Pershagen G, Helmersson-Karlqvist J, Larsson A. Normal values for calprotectin in stool samples of infants from the population-based longitudinal born into life study. Scand J Clin Lab Invest. 2018;78:120-4.
3. Fall T, Mandic-Havelka A, Helmersson-Karlqvist J, Sundstrom J, Larsson A. Reference Intervals for Fecal Calprotectin in Adults Using Two Different Extraction Methods in the Uppsala-SCAPIS Cohort. Clin Lab. 2017 Sep 1;63(9):1493-6.



Foto: Henrik Alfthan.

Årstidsvariationer för urat har betydelse för monitorering av urat hos patienter med gikt

Anders Larsson

Akademiska sjukhuset, Uppsala

anders.larsson@akademiska.se

Ökande incidens av gikt

Gikt är den vanligaste inflammatoriska artrit med kristallbildning. Man räknar med att vi har en incidens av gikt på 1–2 % i Norden, men att incidensen ökar för varje år på grund av livsstilsfaktorer och att medelåldern i befolkningen ökar. Män drabbas betydligt oftare än kvinnor av gikt och förekomsten ökar med stigande ålder. Gikt är vanligt hos äldre, men mycket ovanligt före 30 års ålder och hos barn.

Patogenes

Urat bildas när nukleinsyror bryts ner. Vår förmåga att bryta ner urat är mycket begränsad varför vi är beroende av elimination av urat. Denna sker via njurarna och gastrointestinalkanalen. Stegrade nivåer av urat (hyperurikemi) och gikt kan bero på antingen ökad syntes eller på minskad utsöndring av urat. Nedsatt njurfunktion leder t.ex. till ökade uratnivåer i plasma på grund av den minskade utsöndringen via njurarna.

Man delar in gikt i primär och sekundär gikt. Orsaker till förhöjda uratnivåer vid primär gikt (eller endogen gikt) kan i sällsynta fall bero på genetiska faktorer såsom enzymdefekter och mutationer i generna för transportproteinerna för urat i njurarna, men orsaken är i de flesta fall okänd.

Sekundär gikt är den vanligaste formen och orsakas av livsstilsfaktorer, läkemedelsbehandling eller annan sjukdom. Den sekundära gikten orsakas av faktorer som leder till ökade uratnivåer såsom alkoholintag, men särskilt ölkonsumtion, inklusive lättöl (på grund av puriner i ölet); intag av purinrik föda, cytostatikabehandling (som leder till ökat cellsönderfall) och sjukdomar med ökad cellomsättning som t.ex. tumörer.

Utfällning av uratkristaller i vävnader är ett resultat av övermättade nivåer av urat i kombination med lokala faktorer som påverkar kristallbildningen. En akut giktattack kan i princip drabba alla vävnader

som innehåller synovier, men är vanligare perifert, särskilt i fötterna. Detta tros bero på att uratkristaller lättare faller ut vid lägre temperaturer.

Mättnadspunkten för urat i plasma anses vara ca 68 mg/dL (amerikanska enheter som motsvarar 405 $\mu\text{mol/L}$). Det gör att man vill hålla plasmanivåerna av urat under denna koncentration. Det är dock viktigt att komma ihåg att inte alla med urat över 405 $\mu\text{mol/L}$ drabbas av gikt. Endast cirka 10–20 % av personer med hyperurikemi kommer någon gång att utveckla gikt.

Symptom på gikt

Syftet med giktbehandlingen är att sänka uratnivån under mättnadspunkten för att förhindra symptomen på gikt. I regel har man som målsättning att minska urat till nivåer under 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) för att hindra bildandet av nya uratkristaller. Hos patienter med tofi har man ofta en lägre gräns som ligger på <300 $\mu\text{mol/L}$ (5 mg/dL) (Khanna & Fitzgerald, 2015).

Man brukar dela in gikt i akut och kronisk gikt. Akut gikt kännetecknas av att uratkristaller bildas i vävnaderna. Dessa utfällningar orsakar skovvis inflammation i leder, bursor, senskidor och andra mjukdelar. Det klassiska första giktanfallet är en akut inflammation i stortåns grundled (podager). Smärtan, som debuterar akut och oftast nattetid, kan vara mycket besvärlig (Figur 1). Leden blir röd och varm med svullnad som sprider sig till omgivande vävnader. Ibland kan man också få feber i samband med attackerna. Samtidig inflammation i annan led utesluter inte gikt.

Kronisk gikt är mindre vanligt förekommande men utvecklas efter ett antal år. Medeltiden till utveckling av kronisk gikt är 10 år och underbehandling är den främsta orsaken till att man drabbas av kronisk gikt. Den kroniska gikten karakteriseras av en mer kontinuerlig ledinflammation, bildning av tofi och polyartikulära symptom.



Figur 1. James Gillray's målning "the gout" (gikt).

Laboratoriediagnostik av gikt

Påvisning av uratkristaller i ledvätska är "gold standard" för gikt diagnos och bör göras när diagnosen inte kan grundas på klinisk diagnostik. Uratkristaller identifieras i polarisationsmikroskop som för gikt typiska fagocyterade nålformade kristaller (Figur 2).

Analys av serum/plasma urat ingår också som en viktig del i utredningen av gikt. Problemet är att resultaten av serum/plasma analysen kan vara svårtolkad. Normala uratnivåer i samband med akut skov utesluter inte gikt då uratnivåerna ofta sjunker i samband med det akuta giktanfallet. Fyrtio till 50 % av patienterna har uratvärden inom referensintervallet under pågående giktattack. Det innebär att förhöjda värden inte är lika med gikt och att giktpatienter inte alltid har förhöjda nivåer. Trots detta är plasma urat en viktig del i utredningen av giktpatienten och sedan för uppföljningen av giktbehandlingen. Behandlingen styrs utifrån symptom och uratvärden och har som ett klart mål att sänka uratnivåerna till nivåer < 360 $\mu\text{mol/L}$ respektive <300 $\mu\text{mol/L}$.

Årstidsvariation för urat

Vi har alltså klara behandlingsmål, men samtidigt vet vi att livsstilsfaktorer har betydelse för nivåerna. Livsstilsfaktorer som intag av alkohol/öl och mat uppvisar årstidsvariationer. Typiskt är t.ex. ett högt intag av mat och alkohol under jul och nyårsledigheterna.

Det är rimligt att anta att sådana livsstilsfaktorer kan påverka många av våra vanliga laboratorieanalyser. Vi valde att undersöka årstidsvariationen för urat (Åkerblom et al., 2017).

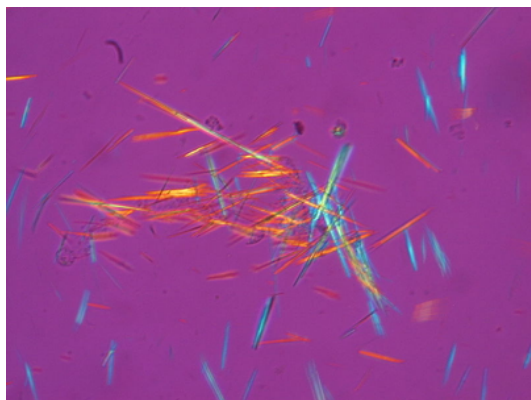
Vi samlade in alla uratresultat som analyserats vid avdelningen för klinisk kemi och farmakologi under perioden maj 2000-december 2015. Totalt ingick 170915 analysresultat i undersökningen. Proverresultaten delades upp per månad och nivåerna för de olika månaderna jämfördes.

Vi fann en högradigt signifikant säsongsvariation för plasma urat (Figur 3). Mediannivåerna för urat i juli var cirka 20 $\mu\text{mol/L}$ högre än uratnivåerna i februari och den övre kvartilen ca 30 $\mu\text{mol/L}$ högre med liknande mönster för båda könen. Enligt vår bedömning bör säsongsvariationen beaktas vid granskning av uratresultat och en lägre behandlingsgräns bör användas i februari jämfört med juli. Om en patient har en uratkoncentration på 350 $\mu\text{mol/L}$ i början av året är det troligt att uratnivåerna kommer överstiga 360 $\mu\text{mol/L}$ under sommarmånaderna.

De ökade nivåerna av urat som ses under sommarmånaderna och den mindre toppen som observerats runt december-januari kan bero på variationer i kosten. Den traditionella jul-nyårsperioden i Sverige är vanligtvis förknippade med ökad konsumtion av fläskkött, alkohol och öl. Studier har visat att jul-nyårsperioden är en kritisk period för viktökning

som en effekt av det ökade matintaget (Andersson & Rössner, 1992). Hög köttkonsumtion och alkohointag, särskilt öl är känt för att vara riskfaktorer för gikt. Det varma vädret under sommarmånaderna är förknippat med ökat intag av sötade drycker. Tidigare studier har visat att fruktosintag från sockersötade drycker orsakar övergående öknings i plasma urat (Carran et al., 2016). Andra kostfaktorer är fisk och skaldjur, kaffe och mjölkproduktion. Även om Sverige i allmänhet har en hög kaffekonsumtion vet vi inte om någon säsongvariation för kaffe som kan relateras till ökade uratnivåer under sommarmånaderna.

Uratvariationen med höga nivåer under sommarmånaderna liknar resultaten från två tidigare studier av giktincidensen från norra halvklotet (Choi et al., 2015, Elliot et al., 2009).

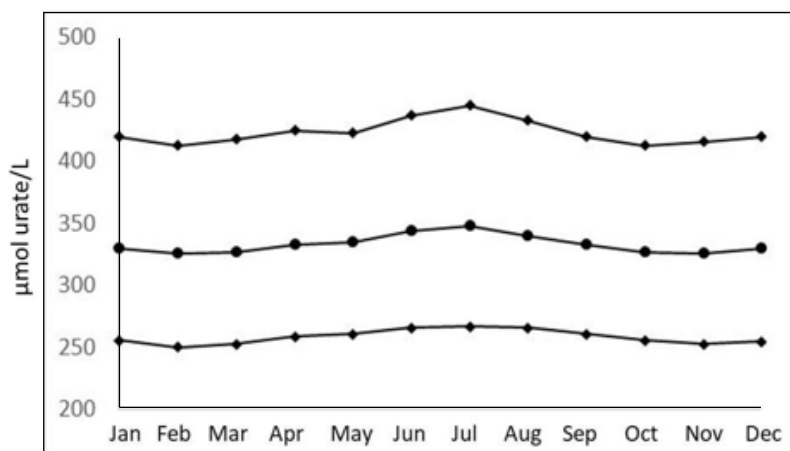


Figur 2. Bild av uratkristaller i polariserat ljus.
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5653456>

Sammanfattningsvis kan vi visa på en klar årstidsvariation för urat. Sannolikt har vi årstidsvariationer för ett stort antal av våra laboratorieanalyser och det borde finnas ett behov av att öka kunskapen kring årstidsvariation för laboratorieanalyser.

Referenser

1. Andersson I, Rössner S. The Christmas factor in obesity therapy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:1013-5.
2. Carran EL, White SJ, Reynolds AN, Haszard JJ, Venn BJ. Acute effect of fructose intake from sugar-sweetened beverages on plasma uric acid: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:1034-8.
3. Choi HJ, Lee CH, Lee JH, Yoon BY, Kim HA, Suh CH, et al. Seasonality of gout in Korea: a multicenter study. *J Korean Med Sci* 2015;30:240-4.
4. Elliot AJ, Cross KW, Fleming DM. Seasonality and trends in the incidence and prevalence of gout in England and Wales 1994-2007. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1728-33.
5. Khanna PP, Fitzgerald J. Evolution of management of gout: a comparison of recent guidelines. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:139-46.
6. Åkerblom A, Helmersson-Karlqvist J, Weitoft T, Larsson A. Seasonal variations of urate in a Swedish adult population. *Clin Rheum* 2017;36:1595-8.



Figur 3. Årstidsvariationen för urat för män och kvinnor (n=170915) under perioden 2000-2015. Resultaten redovisas som median och interkvartilgränser för respektive månad.

sFlt-1
PlGF
PAPP-A

Complete pre-eclampsia portfolio

Reliable first trimester screening and improved diagnosis
and short-term prognosis >20 weeks of gestation



**B·R·A·H·M·S biomarker PAPP-A,
PlGF and sFlt-1**

Outstanding precision and
long-term stability



B·R·A·H·M·S Fast Screen pre I plus

CE marked software for risk
assessments



B·R·A·H·M·S KRYPTOR systems

Fast, precise and easy biomarker
measurements

Your ACCESS to an
interactive e-detail

Get more information on
pre-eclampsia management
throughout pregnancy



prenatal.world-of-
biomarkers.com
Pin code: **ratio01**



Vurdering av nøyaktighet i de 10 seneste SKUP-utprøvingene av blodsukkerapparat beregnet for egenmåling



Grete Monsen og Marianne Risa, på vegne av SKUP

grete.monsen@noklus.no

Skandinavisk utprøving av laboratorieutstyr for primærhelsetjenesten

SKUP organiserer utprøvinger av laboratorieutstyr som brukes pasientnært. SKUP har som mål å forbedre kvaliteten på pasientnær analysering i Skandinavia ved å fremskaffe objektiv og leverandøruavhengig informasjon om analytisk kvalitet og brukervennlighet av laboratorieutstyr.

Gjennom 20 år har SKUP gjennomført 120 utprøvinger av ulike metoder og instrumenter for pasientnær analysering. SKUP har vist at mye av dette utstyret har god analysekvalitet og er enkelt i bruk. Samtidig har 24 utprøvinger av ulike årsaker resultert i at apparatet/metoden ikke ble lansert i det skan-

dinaviske markedet i den versjon som forelå under utprøvingen. SKUP bidrar dermed til at uegnet laboratorieutstyr ikke blir markedsført i Skandinavia. Dette er også en viktig måte å sikre god kvalitet på.

Modell for utprøving av blodsukkerapparat beregnet for egenmåling

De fleste SKUP-utprøvingene gjennomføres både i et sykehuslaboratorium, der utstyret testes av erfarent laboratoriepersonell under optimale forhold, og hos de brukerne laboratorieutstyret er beregnet for. Blodsukkerapparat beregnet for egenmåling blir derfor testet blant personer med diabetes. SKUPs modell for slike utprøvinger er basert på en standard-

Accuracy results from the 10 latest SKUP evaluations of blood glucose systems for self-monitoring of blood glucose (SMBG)



^a Minimum requirement: 95 % of the results must be $\leq \pm 0,83$ mmol/L at glucose concentrations $< 5,55$ mmol/L and $\leq \pm 15$ % at glucose concentrations $\geq 5,55$ mmol/L vs a comparison method

^b Minimum requirement: 95 % of the results must be $\leq \pm 0,42$ mmol/L at glucose concentrations $< 4,2$ mmol/L and $\leq \pm 10$ % at glucose concentrations $\geq 4,2$ mmol/L vs a comparison method

¹ Number of results included in the assessment of accuracy

* The evaluation was performed only under optimal conditions

Assessment of accuracy for SMBG systems according to laboratory scientists (BLS) and people with diabetes.

SMBG system	Manufacturer
Accu-Chek Guide	Roche Diagnostics
Accu-Chek Aviva	Roche Diagnostics
mylife Unio	Bionime Corporation
Accu-Chek Mobile	Roche Diagnostics
Mendor Discreet	Mendor Oy
Contour XT	Bayer Healthcare
Accu-Chek Performa	Roche Diagnostics
OneTouch Verio	LifeScan, Johnson & Johnson
FreeStyle Lite	Abbott Diabetes Care
mylife Pura	Bionime Corporation

protokoll fra HELFO (tidligere Helseøkonomiforvaltningen), en etat under Helsedirektoratet i Norge. For å få refusjon for teststimler til egenmåling av blodsukker i det norske markedet, krever HELFO dokumentasjon på analysekvalitet og brukervennlighet fra en nøytral instans, og personer med diabetes skal delta i utprøvingene. Kvalitetsmålet for nøyaktighet ifølge HELFOs modell, og i SKUPs utprøvinger, samsvarer med kvalitetsmålet gitt i ISO 15197:2013 (requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus), som sier at *“at least 95 % of the individual glucose results shall be within $\pm 0,83$ mmol/L of the average measured values of the reference measurement procedure at glucose concentration $< 5,55$ mmol/L or ± 15 % at glucose concentration $\geq 5,55$ mmol/L”*.

SKUPs utprøvinger av blodsukkerapparat beregnet for egenmåling

Det deltar ca. 90 personer med diabetes i hver utprøving av blodsukkerapparat beregnet for egenmåling. Deltakerne bruker apparatet hjemme i ca. to uker, før de møter til prøvetaking og for å besvare spørresk-

jema om brukervennlighet. Kapillære fullblodsprøver fra hver deltaker analyseres på utprøvingsapparatet. Målingene utføres både av erfarent laboratoriepersonale og av deltakerne selv. Tre lot av teststimler blir benyttet. Kapillærprøver fra alle deltakerne analyseres også på en sammenligningsmetode (en glukose-hexokinasemetode for måling av glukose i plasma). Sammenligningsmetodens riktighet dokumenteres ved hjelp av standard referansemateriale (SRM 965b) fra National Institute of Standards & Technology (NIST). Utprøvingene er utført etter samme grunnmodell, men modellen har vært revurdert underveis, slik at en direkte sammenligning av de eldste og nyeste rapportene kan være vanskelig.

Glukose nøyaktighet, resultat fra de 10 seneste SKUP-utprøvingene

I tabellen gis en oversikt over nøyaktighetsresultat fra de ti seneste glukose brukerutprøvingene. I tillegg til en vurdering i forhold til kvalitetskravet gitt i ISO 15197:2013, gis en vurdering mot et strengere 10 % krav. Detaljert beskrivelse av hver enkelt utprøving finnes i SKUP-rapportene på www.skup.org.

the quality goal in ISO 15197:2013^a and a stricter quality goal^b, as performed by biomedical

Year/SKUP evaluation no.	Measurements performed by	n ¹	Results within ISO 15197:2013 limits (%)	Results within stricter quality limits (%)
2017/112	BLS	89	Yes (100)	Yes (96)
	People with diabetes	88	Yes (100)	No (85)
2014/105	BLS	88	Yes (99)	No (78)
	People with diabetes	88	Yes (95)	No (81)
2013/100	BLS	81	Yes (100)	Yes (96)
	People with diabetes	81	Yes (99)	No (93)
2013/99*	BLS	90	Yes (96)	No (78)
2012/95	BLS	79	Yes (100)	No (94)
	People with diabetes	80	Yes (96)	No (88)
2012/94	BLS	81	Yes (100)	Yes (96)
	People with diabetes	82	Yes (100)	No (91)
2011/93*	BLS	89	Yes (99)	No (88)
2011/86	BLS	87	Yes (99)	No (86)
	People with diabetes	87	No (91)	No (78)
2010/89*	BLS	90	Yes (100)	No (90)
2010/81*	BLS	87	No (84)	No (39)

Fotokonkurranse:

Del dine beste bilder fra laboratoriemiljø med leserne i KBN

Vi ønsker at KBN skal ha flere fotografier fra laboratoriemiljø som illustrasjoner til artiklene i tidsskriftet. Hvordan skal vi få til det? Du kan hjelpe til ved å sende med et fotografi fra ditt laboratorium som kan passe til teksten neste gang du sender inn en artikkel til oss. Men vi ønsker å gjøre noe mer.

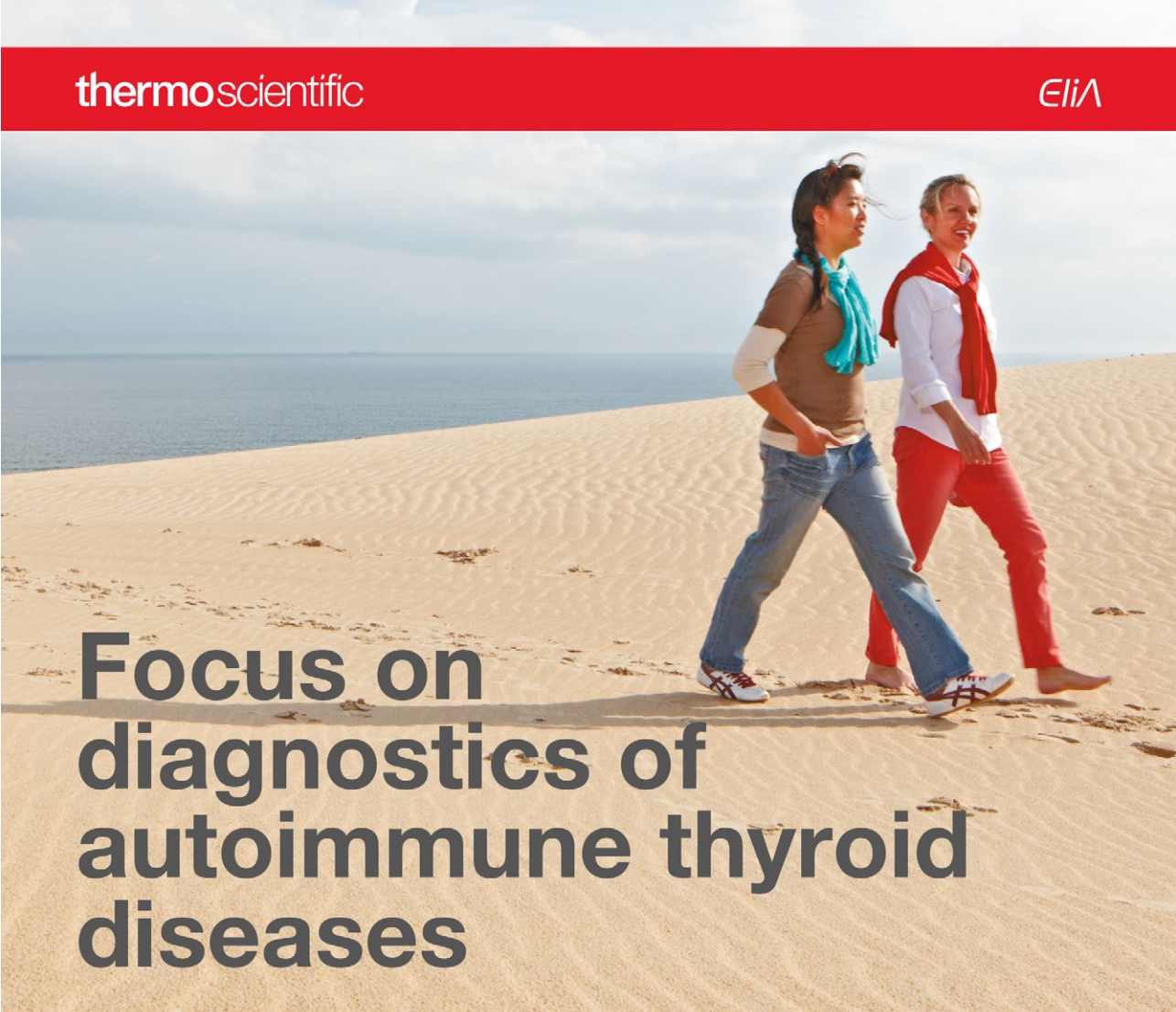
Vi lanserte i KBN nr. 1 2018 en fotokonkurranse for å finne blinkskuddene fra laboratoriene. Den

opprinnelige fristen for innsending av bidrag var satt til 1. mai 2018, men utvides nå til høsten på grunn av manglende respons. Send inn dine beste bilder fra laboratoriemiljø til redaksjonen i KBN. De tre beste bildene får fine premier og vil bli presentert i KBN. KBN forbeholder seg retten til å bruke alle innsendte bidrag som illustrasjoner i tidsskriftet. Juryen vil bestå av alle redaktørene og formannen i NFKK.



Regler

- Motivet/motivene velger du selv, men bilde(ne) må kunne assosieres med laboratoriet.
- Angi navn på fotograf og gjerne en liten billedtekst/tittel.
- Det er innsenders ansvar å sørge for tillatelse til publisering i Klinisk Biokemi i Norden av eventuelle personer på bildene.
- Bildene må være i JPG- eller TIFF-format i god oppløsning (minimum 1 MB).
- Send ditt fotografi/fotografier til helle.hager@siv.no og merk mailen «fotokonkurranse»
- Frist for innsending: 1. oktober 2018.



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



Le Mont des Arts by night. Foto: Helle B. Hager.

ISLH-kongress i Brussel - og om mitt møte med Barbara Bain

Helle Borgstrøm Hager

Sentrallaboratoriet, Sykehuset i Vestfold

helle.hager@siv.no



Allerede på flyplassen ble vi ønsket velkommen til XXXIst International Symposium on Technological Innovations in Laboratory Hematology eller ISLH-kongressen på en reklameplakat. Dette lovet godt for fortsettelsen. Arrangørene var International Society of Labora-

tory Hematology, ISLH, og the Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis. ISLH ble dannet i 1992. I tillegg til å arrangere årlige kongresser (annethvert år i USA/Europa), gir de ut et eget tidsskift, the International Journal of Laboratory Hematology, arrangerer webinarer og e-learning kurs og de har vært pådrivere for å utvikle standarder og guidelines for ulike aspekter ved laboratoriehematologi. Et eksempel er publikasjonen i 2005 i regi av The International Consensus Group for Hematology Review: Suggested Criteria for Action Following Automated CBC and WBC Differential Analysis, se http://www.islh.org/web/consensus_rules.php.

Kongresslokalet, The Square, lå ved siden av en vakker park på en liten høyde, Le Mont des Arts på fransk og Kunstberg på nederlandsk, som betyr Kunsthøyden eller Kunstfjellet. Herfra er det flott utsikt over det historiske Brussel. Opprinnelig lå middelalderpalasset til hertugene av Brabant her. Palais des Congrès ble ombygget i 1958 og senere modernisert og ombygget på nytt. I dag er moderne

arkitektur elegant kombinert med de ærverdige gamle bygningene. Inngangen til kongresslokalene går gjennom en 16-meter høy kubisk glassbygning.

Workshop med to nordiske foredragsholdere

Selve kongressen ble avholdt 10.-12. mai, med en pre-meeting educational workshop 9. mai. Jeg ville ha med meg det hele og deltok også på workshopen. Innholdet var som for resten av kongressen en blanding av hematologi og koagulasjon, og spente fra titler som «Refresher in blood cell morphology» til «How should we diagnose DIC and other consumptive coagulopathies» og «Important issues in providing quality service in hematology labs». Hele to av av syv forelesere var fra Norden, Anna Porwit fra Sverige, som foreleste om benmargsundersøkelser, og Pall Onundarson fra Island, som snakket om DIC. Sistnevnte foredragsholder fortalte blant annet at tid er avgjørende ved diagnostisering og behandling av DIC og ved hans sykehus fikk de svar på DIC-panelet allerede etter 15 minutter! Nordiske deltakere på kongressen var imidlertid svært få. Blant posterne fant jeg kun fire fra Norden, to norske og to svenske. Det er synd at det ikke var flere deltakere fra Norden, fordi dette er en bra kongress for dem som er interessert i hematologi og/eller koagulasjon.

Workshopens andre foredrag hadde tittelen «Laboratory investigation of anemias», men inneholdt noe litt annet enn jeg forventet ut fra tittelen. Maria Sali-

nas, avdelingssjef og professor ved San Juan universitetssykehus i Alicante i Spania snakket om hvordan vi på laboratoriet kan forbedre bestilling av laboratorieprøver ved utredning av anemi fra allmennpraksis, slik at vi reduserer unødvendige laboratorieprøver og dessuten etterbestiller laboratorieprøver som burde vært bestilt, såkalt refleksiv testing. På den måten kan vi på laboratoriet påvirke beslutningsprosesser. Ved hennes laboratorium har de innført flere automatiske algoritmer i laboratoriedatasystemet. Analyser som nylig er utført, utføres ikke, men isteden får rekvisitene vite hva laboratorieanalysen var sist den ble bestilt. Hun ga et eksempel: Ferritin var i følge Salinas en av de 10 dyreste laboratorieanalyser i Spania. Hvis ferritin ble bestilt og det var mindre enn tre måneder siden sist den ble utført, ville bestillingen annulleres og resultatet fra siste undersøkelse ville bli rapportert (1). De hadde også innført automatisk tilleggsbestilling av noen analyser. Et eksempel på sistnevnte var at vitamin B₁₂ ville bli tilleggsbestilt hvis MCV var større enn 100 fL og vitamin B₁₂ ikke hadde blitt bestilt siste 12 måneder (2).

Inntrykk fra kongressens første dag

Første vanlige kongressdag åpnet med et foredrag om DIC. Deretter fulgte et foredrag om hvordan siste års utvikling og forskning nå muliggjør diagnose og klassifisering av tilstander innen hematologi ikke bare basert på fenotype, men også basert på cytogenetikk, FISH, immunhistologi, immunfenotyping og molekylære undersøkelser. Personalisert eller presisjonsmedisin har blitt en trend og pasientene får en mer skreddersydd oppfølging med hensyn til diagnostikk og behandling.

Litt senere på dagen foreleste Barbara Bain om «Relevance of hematomorphology in the era of advanced cellular analysis». Barbara Bain er hematolog med spesiell interesse for laboratoriemedisin og vurdering av blodutstryk og professor ved the Imperial College Faculty of Medicine og overlege ved St. Marys Hospital i London. Hun har gitt ut mange lærebøker og publisert tallrike vitenskapelige artikler. Hennes lærebok «Blood cells. A practical guide» er etter min mening enn meget god bok. Der står svaret på det meste man måtte lure på ved vurdering av blodutstryk på laboratoriet. De siste 10-årene har det skjedd en enorm utvikling når det gjelder immunfenotyping og molekylærdiagnostikk som har økt vår kunnskap om hematologiske sykdommer. Gjennom sin pre-

sentasjon viste hun oss eksempler på at vurdering av morfologi fortsatt er avgjørende ved en rekke tilstander. Eksempler hun ga var blant annet tre velkjente tilstander som krever rask behandling for å unngå død, som akutt promyelocytiske leukemi, Burkitts lymfom og trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP). Men hun ga også – for meg – en rekke mer ukjente og til dels utrolige eksempler på tilstander man kan diagnostisere ut fra funn i blodutstryk, som f.eks. borreliose og kokainforgiftning (3). Sidemannen min lot seg provosere litt av enkelte av hennes spesielle eksempler (trolig vil vi få lese mer om dette i neste utgave av KBN) – men jeg må innrømme at jeg koste meg. Kanskje er det fordi jeg jobber på et laboratorium der vi ikke gjør verken flowcytometriske eller molekylærgenetiske undersøkelser, og det faktum at jeg har sett gjentatte ganger at årvåkenhet og kunnskap om morfologi hos oss som jobber på laboratoriet, har medvirket til raskere diagnose og behandling for pasientene.

En matematiker fra Catalonia etterfulgte Bain. Han skulle forklare teknologien bak hvordan «image processing and machine learning can be useful for the morphological characterization and automatic recognition of cell images from peripheral blood smears». Det meste gikk imidlertid over hodet på meg, og jeg gikk ikke klokere ut derfra. På kongressens siste



Tre norske kongressdeltakere utenfor kongressbygningen, Kristin Lilleholt, Tor-Arne Hagve og Heidi Eilertsen.

Foto: Helle B. Hager

dag holdt Anna Merino fra Barcelona i Spania en presentasjon om et liknende tema og på en litt mer forståelig måte. Et problem med vanlig mikroskopisk undersøkelse av blodutstryk er at den er subjektiv og svært avhengig av den enkeltes kompetanse. Digital mikroskopi bruker tre hovedprinsipper for klassifisering av cellene: Geometri, farge og tekstur. Geometriske parametre er blant annet kjerne/cytoplasma ratio, celleareal, kjerne-perimeter, cytoplasmaprofil og nærhet til erythrocytter. Digital mikroskopi er til stor hjelp ved preklassifisering av cellene, men trenger fortsatt optimalisering.

Kongressmiddagen og om mitt møte med Barbara Bain

Alle ISLH kongresser har visstnok kongressmiddagen i et museum. Jeg hadde bare vært på én ISLH kongress tidligere, i Nice i 2012. Den gang ble kongressmiddagen avholdt i det flotte Chagallmuseet. Denne gangen var det bankettmiddag på Royal Museums of Fine Arts. Runde bord stod vakkert dekket opp i midten av museet. Blant gjestene var Barbara Bain og hennes mann. Jeg hadde veldig lyst til å hilse på og ta et bilde av Bain ettersom hun har lært meg så mye gjennom sin lærebok og sine artikler, men var ikke sikker på om jeg våget å spørre. Da jeg så en av kongressdeltakerne ta en selfie med henne, tok jeg mot til meg. Jeg gikk bort til henne, presenterte meg og sa at hun var et forbilde for meg og at hennes lærebok «Blood Cells» var som en slags bibel for meg. - Det hender jeg slår opp i den selv, svarte hun uten å overdrive. -Kunne jeg få ta et bilde av henne? Hun smilte og spurte om jeg ikke heller ville at noen andre skulle ta et bilde av oss to sammen? Jeg overlot fotoapparatet til en annen nordmann og vi ble forevige mens vi småpratet om hennes to tidligere besøk til Norge.

Turist i Brussel

Når det faglige er over, har Brussel mye annet å by på. Byen blir av mange regnet som Europas hovedstad, og noen av de viktigste beslutninger som omhandler Europa og EU blir vedtatt nettopp her, innenfor EU parlamentets vegger. Men Brussel er ikke bare kjent på grunn av sin politiske betydning. Byen er også kjent for god mat og god øl, eksklusive sjokoladebutikker, vafler i alle varianter, den vakre og imponerende Grand Place med en fantastisk stemning døgnet rundt – og mye mer. Neste år skal kongressen være i Canada, i Vancouver. Jeg håper vi sees der.

Referanser

1. Salinas M, Lopez-Garrigos M, Flores E, Leiva-Salinas C, Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests working g. Primary care requests for anaemia chemistry tests in Spain: potential iron, transferrin and folate over-requesting. J Clin Pathol 2017;70:760-5.
2. Salinas M, Flores E, Lopez-Garrigos M, Leiva-Salinas M, Asencio A, Lugo J, et al. Computer-assisted interventions in the clinical laboratory process improve the diagnosis and treatment of severe vitamin B12 deficiency. Clin Chem Lab med 2018.
3. Fumi M, Pancione Y, Sale S, Rocco V, Bain BJ. Botryoid nuclei resulting from cocaine abuse. Am J Hematol 2017;92:1260-1.



Mitt møte med Barbara Bain. Foto: Tor-Arne Hagve.



Cost
Savings



Low Sample
Volume



Extensive Dedicated
Test Menu



Minimal
Downtime



Intuitive
Software



Robust
Hardware



Excellence In Clinical Chemistry Testing

To find out more about our versatile range of clinical chemistry analysers, contact us today

theRXseries@randox.com

RANDOX



+44 (0) 28 9442 2413 • randox.com/rxseries

Product availability may vary from country to country. Please contact your local Randox representative for information.
Products may be for Research Use Only and not for use in diagnostic procedures in the USA.

Bäste läsare, finns ni verkligen?

Anders Larsson

anders.larsson@akademiska.se

Ibland får vi på laboratorierna en del mer eller mindre konstiga frågor. För ett antal år sedan fick jag en något annorlunda fråga: Finns ni?

För några år sedan hade vi skickat in en EU-ansökan om forskningsmedel med en norsk huvudman och vi deltog som sjukhuslaboratoriet. Alla papper var ifyllda och det blev väl åtminstone 100 sidor med ansökningstext. Någon dag efter att alla papper var inskickade och vi pustade ut kom det en begäran från EU att Akademiska Sjukhuset/Landstinget skulle styrka att vi fanns. Detta skulle vara inskickat inom 48 timmar så det var bråttom.

Hur bevisar man att sjukhuset finns för en granskare i Bryssel? Att hänvisa till René Descartes filosofiska sats "cogito, ergo sum" (jag tänker, alltså finns jag) kändes inte som något vinnande koncept så jag avstod från att pröva det alternativet. Det första alternativet var istället att hänvisa till sjukhusets hemsida "<http://www.akademiska.se/>" men det möttes med kalla handen och vi fick svaret att en hemsida är inte ett bevis på att ni finns.

Jag kan inte förneka att det finns en viss logik i denna kommentar med tanke på alla konstiga mail som dyker upp i mailboxen. Jag kontaktade sedan sjukhusledningen och landstingsledningen och frågade om de hade någon dokumentation som bevisade att vi fanns, men de var helt oförstående till frågan. Alltså inget napp där. Timmarna gick och förslag om att skicka en räkning med indrivningskrav till EU mötte kalla handen från EU. Att säga att sjukhuset ägdes av svenska staten och den svenska flaggan fanns med i EU väckte inte heller någon positiv respons. I det läget börjar man känna sig mer och mer desperat. Ett av de mer desperata initiativen byggde på att EU gärna ville ha underskrift av företagets grundare på ett dokument som bevis på att vi fanns. Eftersom Akademiska Sjukhuset grundades 1709 så innebär det att det var Karl XII som skulle skriva under detta dokument. Här fanns ju möjligheten att skylla på Norge för hade inte någon norrman skjutit Karl XII i Fredrikshald i Norge så hade vi "säkert" kunnat ordna underskriften. Som

ni hör så var jag ganska desperat vid det tillfället, dessutom förnekade våra norska huvudsökande allt ansvar i frågan från Norsk sida och förklarade att det var en svensk som sköt kungen, dvs vi fick tillbaka problemet.

Vid det laget hade jag kastat iväg ytterligare förfrågningar till bolagsverket, skattemyndigheten och socialdepartementet för att höra om någon av dessa myndigheter kunde intyga att sjukhuset eller landstinget fanns. Bolagsverket var snabba att förklara att de ansvarade för registrering av alla bolag utom just landstingets bolag som inte ingick i deras uppgifter. Som tur var kom skattemyndigheten tillbaka med en F-skattesedel som visade att landstinget skulle betala skatt, dvs vi fanns. Det godtog EU. Det är nog den gång som jag mest uppskattat skattemyndigheten och att de håller en god ordning på oss! Efter det glömde jag bort frågan eftersom jag ansåg den löst. Jag blev därför mycket förvånad när jag ca ett halvt år senare fick ett brev från regeringskansliet. Min förfrågan till socialdepartementet hade vandrat upp till regeringskansliet och hamnat på chefsjuristens bord. Denna hade gett sig i kast med problemet med en juridisk precision. Först hade man definierat vad som kunde anses underlag för att en organisation fanns och man hade definierat att om man omnämndes i en svensk lagtext så fanns man. Det verkar vara en tolkning av en person med juridisk bakgrund, men jag tycker att det ändå finns en logik i det även om jag personligen nog hade tänkt mig någon annan definition. Med denna utgångspunkt så hade man sedan gått igenom alla lagtester och kommit fram till att Uppsala läns landsting var omnämnt i en (1) lagtext om skatteväxling mellan landsting och kommun. Landstinget fanns alltså med minsta möjliga marginal. Sedan hade man fortsatt med Akademiska sjukhuset och där hade man hittat sjukhuset omnämnt i en lagtext om inrättande av Nationellt centrum för kvinnofrid (<http://www.nck.uu.se/>). Detta centrum är alltså det enda beviset som fanns för att Akademiska Sjukhuset existerade. Brevet från regeringskansliet hade ett stort "sigill" i

guld och såg mycket imponerande ut så jag lämnade upp det till sjukhusets registrator så att vi kunde arkivera denna dokumentation att vi fanns.

Vi har nu alltså dokumentation på att vi finns. Tyvärr har vi ännu inte fått frågan om vi finns vid de återkommande ackrediteringsbesöken så vi har inte kunna använda det fina intyget som vi nu har i vår ägo. Även om vi inte behövt använda dokumentet så känns det ändå tryggt att veta att vi finns om vi skulle bli osäkra vad gäller vår existens!

Bästa läsare, finns ni också? Kan ni styrka det?

PS Descartes kom till Stockholm 1649 på inbjuden av drottning Kristina. Han var verksam som Kristinas lärare och rådgivare. Descartes upplevde tiden i Stockholm som påfrestande. Slottet var kallt och dragigt och klimatet kallt. Efter några månader i Stockholm dog Descartes av lunginflammation, trots/tack vare behandling med åderlätning av den holländske doktor Wullens. Det är inte lätt att bo här uppe i Norden trots att man vet att man finns! Det visar också att man bör försöka minimera blodmängderna vid provtagning/tappning!

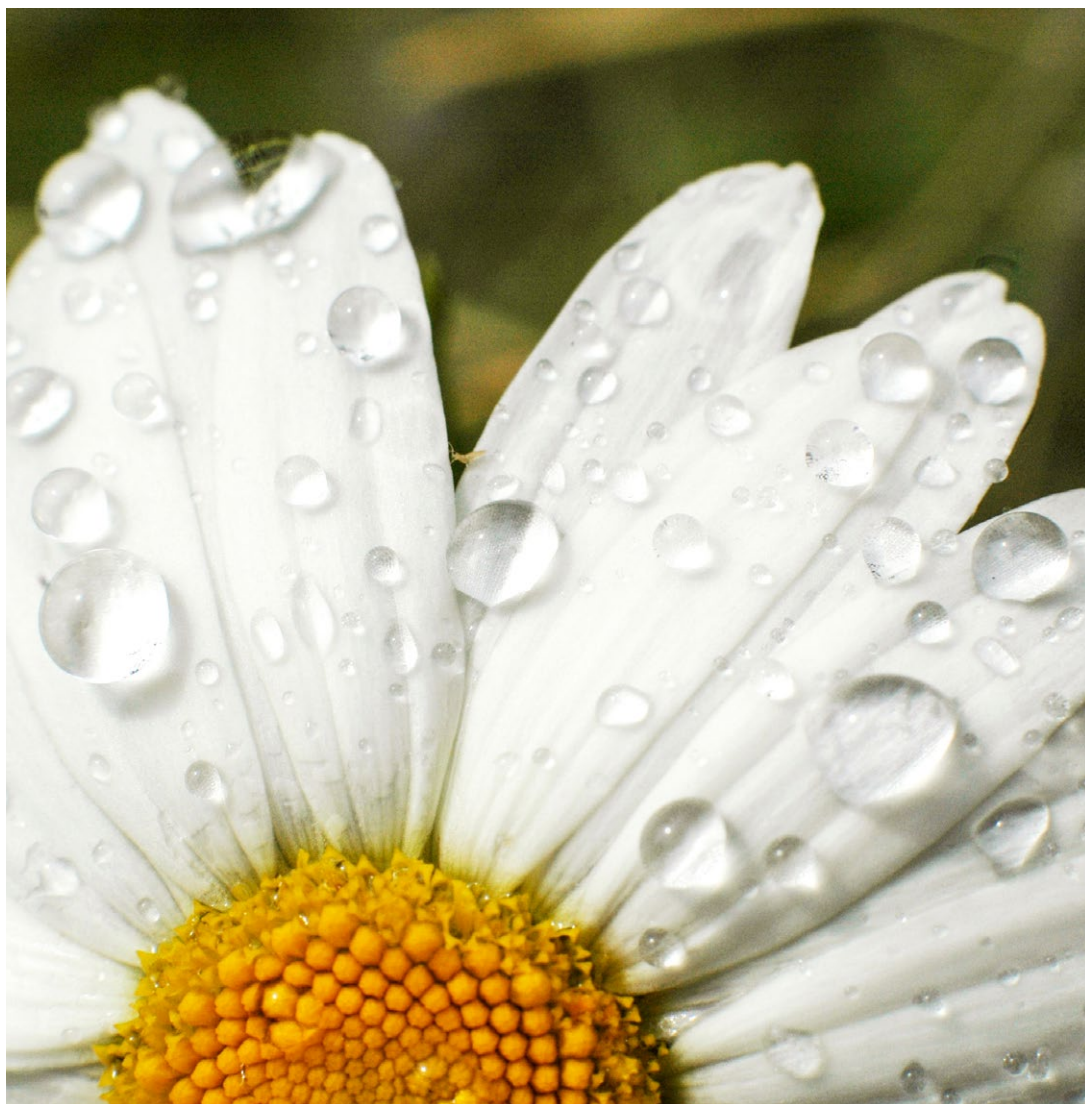


Foto: Henrik Alfthan.

Vandrande vetenskapsmannen: Eesti LaborimeditSiini Ühing

Per Simonsson

Siemens Healthineers

per.simonsson@siemens-healthineers.com



Estlands storkar räds inga höjder. På en telefonstolpe vid vägen mellan Tallinn och Tartu bygger en stork sitt bo. Det är högt upp, på en liten yta, men hon nyttjar sin instinkt till att bygga. Kvist på kvist, pinne på pinne, ett tätt nätverk som håller mot den hårda vårvindens tryck. Utsikten kommer i vart fall bli bedårande.

Estland är ett litet land, stort som en skandinavisk sjukvårdsregion, men det är vasst och kämpar som man gör när man haft ryggen mot väggen alltför länge. Estland har också en pigg förening för labmedicin, *Eesti LaborimeditSiini Ühing*. Med en befolkning på dryga miljonen medborgare är det starkt att EMÜ har 220 medlemmar. Och än starkare att hälften av dem sluter upp på medlemsmötena.

Som nu, här i Tartu, en kall aprildag. Tartu skall annars ses en försommardag, när floden flyter stilla med sitt vatten från de ryska gränstrakterna och tur-båten för festklädda människor i ångbåtsfart under broarna. Då de hängande pilgrenarna med en tjeckovs långsamhet släpar sina blad i vattnet.

Men nu är det råkall april och färden dit, från Tallinn, erbjuder några timmars betraktande av åkrar och skogar som precis blivit av med sitt snötäcke. Snön har legat tung och länge. Markerna är stinna av smältvatten, dikena fyllda till brädden. Storkarna som häckar på telefonstolparna kommer att få fina jaktmarker åt sin avkomma. För storkarna i Estland överlever, mer än man kan utlova de skånska som lider svältdöden på utdikade arealer.

Det är en pigg och ung församling som sammanstrålar. Kvinnlig, men som ofta är brukligt, ledd av en man, Karel Tomberg. Och de är frågvisa och diskussionsglada. Det märker jag efter min föreläsning.

Ordförande redogör för verksamheten under det

gångna året. Aktiviteten är hög, med flera årliga hel-dagsseminarier. De första estniska glosorna inlärs: *Tulu ja Kulu*, kostnad och intäkt, en vacker samling mjuka ord, som inte låter så redovisingsstorra. Största kostnaden är för *Suvekool* – Sommarskolan, förstår jag, det kan man ju nästa höra att det betyder – som hålls några dagar årligen.

Det estniska språket omfamnar mig mjukt under en dags föreläsningar. Jag följer melodin och sen de milda stavelserna, som förevisas med hjälp av Power Point. Det är ett okänt språk där vokaler tycks utplacerade med en nyckfull generositet. Gärna dubbelvokaler, ii, för att inte tala om dubbelt tyskt ü. Det är kanske en hyllning till de *Bürgermeister* som reste kyrkorna och handelshusen i Tallinns gamla stad. Det måste var ett unikt drag för detta lilla språk som överlevt, som frodas, efter att ha förstummats av de framstormande vikingarnas bärsärkavrål, de seglande hansaiternas plattyska, de svenska härarnas kommandorop och de ryska ockupanters ordergivning. Estniskan var länge ett enbart talat språk, för livegna bönder, långt från de fina salongerna i Tallinn, eller Reval, som tyskarna kallade den stad de byggt. Det gjorde de väl, byggde. De är värda ett üü.

Culture eats strategy for breakfast. Och språk är kultur. Kulturen höll hoppet levande under ockupationen. Estland firar 100 år, hälften under sovjets styre. Ockupationen krossade inte språket. När esterna inte kunde säga och skriva vad de ville så sjöng de. De sjöng och sjöng på sitt mjuka språk. 1988 samlades 300 000 körmedlemmar utanför Tallinn för att stämma upp tillsammans. Det blev den sjungande revolutionen. Batonger krossar inte körsång.

Diagnostik av autoimmuna sjukdomar kan man aldrig få nog av, oavsett språk. Och att översikten sker på estniska gör inte ämnet så mycket svårare. Förkortningar är universella – en blandning av versaler, gemener och siffror – och nivån hög. Vaskulit är en diagnostisk nöt, också på estniska. Förkortningarna

står som spön i backen, ANCA, pANCA cANCA, plus ett halvdussin nya jag aldrig hört talat om. Jag förstår att det är väldigt svårt med autoimmunitet, och att specificitet och sensitivitet lämnar lite att önska. Det är bra, då har labmedicin ett existensberättigande. De är uppfinningsrika, de där immunologerna!

Jag för stilla anteckningar, mer lingvistiska än medicinska noteringar. Jag för ner intressanta ord, vissa översatta av den hjälpsamme IT-experten vid min sida.

- *Tulu ja Kulu* – Intäkt och utgift
- *Suvekool* – Sommarskola
- *Kohtomiseni* – Välkommen
- *Töörühmad* – Arbetsgrupp (de som samarbetar med IFCC och EC4)
- *Tänän* – Tack
- *Tsiitocroom B* – en personig favorit.

Men vad betyder *uriingud*? Jag griper efter min iPhone, öppnar Google Translate. Inget napp. URIIN betyder urin, det är enkelt. Men suffixet *gud*? Är detta en variant av de skällsord som katolska latinos älskar att haspa ur sig i besvärliga trafiksituationer, när de parar ihop något fult med Herren, Påven, eller än värre Jungfru Maria? Jag byter målspråk från svenska till portugisiska och finner verbet *urinar*. Således bör *gud* vara ett suffix som visar på handling, som förvandlar ett statiskt substantiv till ett aktivt verb, som att urinera. Det är en intressant teologisk reflektion som får mig att helt lämna vaskuliternas diagnostik,

Jag rycker upp mig och får en uppdatering om *clostridium difficile*, den lömska bakterien. Det finns tydligen både toxinanalyser och antigen tester. Givetvis stämmer de inte alltid. Då får man ta till DNA. Det låter klokt. Jag nickar instämmande. Man är aldrig för gammal för att lära nytt.

Det blir paus och till kaffet serveras bulle. Jag fruktar att den skall vara fylld med en söt vaniljmassa men skiner upp när jag biter i dess saftiga kärna, fylld med stekt fläsk och lök. Jag tar två. Vi

är inte de enda som minglar med kaffekoppar i den nybyggda lokalen. Det hålls ett parallellseminarium arrangerat av estniska sekreterarföreningen. Där gör Lancôme reklam för parfym. Det är ju också en form av användbar kemi. Precis som den kliniska.

Jag ser ut genom fönstret. En husfasad är dekorerad med en väggmålning av en ängel med svarta vingar, välsignande gest, en illusionslös min, trotsig. Det är inte långt till ryska gränsen.

Men Estlands storkar räds inga höjder.



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

Supplement:

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

Internett kilde:

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

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

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i like arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskapelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (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: Helle Borgstrøm Hager · 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 Tønsberg
Telefon: +47 33 34 30 53
helle.hager@siv.no

Island

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

Sverige

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

Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentralsjukhus
HUSLAB
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.



**Atellica
Solution now
available!**

Experience the power of the Atellica Solution

Flexible, scalable, automation-ready immunoassay and chemistry analyzers engineered to deliver control and simplicity so you can drive better outcomes.

Product availability will vary by country.
Atellica is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
© Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 2017

[siemens.com/atellica](https://www.siemens.com/atellica)

SIEMENS
Healthineers