

# Klinisk Biokemi i Norden



# > DxH900

## EARLY SEPSIS INDICATOR

A seamless partnership  
to act early on sepsis.



We're more than a supplier – we partner with labs around the globe to deliver innovative, reliable and efficient diagnostic processes and technology.

Every year 30 million people are affected by sepsis and it's the 3rd leading cause of death – but together we can make a difference. Our Early Sepsis Indicator, working seamlessly within your workflow, offers an even earlier alert to the risk of developing sepsis.

Know sooner, act fast. Let's improve patient care together.

**Elevate your performance. Advance patient care.**  
Find out more: [e.beckmancoulter.com/UnitedIn-Sepsis](http://e.beckmancoulter.com/UnitedIn-Sepsis)  
#UnitedinProgress

## INDHOLD

Leder: En arbetsvecka i mitt liv.....	4
<i>Henrik Alftan</i>	
Formandens spalte .....	6
<i>Henrik L. Jørgensen</i>	
The 37th Nordic Congress in Medical Biochemistry .....	8
<i>Gunhild Garmo Hov, Gustav Mikkelsen</i>	
Logbook from a sail in Öresund.....	12
<i>Joel Svensson, Gergely Talaber, Sara Linder Ekö</i>	
Disputats: Maternal thyroid disease in pregnancy.....	16
<i>Stine Linding Andersen</i>	
Hepcidin som biomarkør for jernrelatert sykdom?.....	20
<i>Tor-Arne Hagve</i>	
Kreatinin har sjunkit till mer sanna värden och samstämmigheten mellan laboratorierna har ökat ....	28
<i>Johanna Helmersson-Karlqvist, Peter Ridefelt, Elisabet Eriksson Boija, Anna Norling, Gunnar Nordin</i>	
Miljøgifter, biologiske effekter og sykdomsutvikling i mennesker .....	33
<i>Jan Brox, Maria Averina</i>	
Diagnostiske mål og døgnrytmer .....	36
<i>Henriette P. Sennels, Henrik L. Jørgensen, Jan Fahrenkrug</i>	

*Omslagsbild: The sailing ship T/S Helene in the harbor of Køge (see article page 12).  
Photo: Vicky Wetterstrand*

# Leder: En arbetsvecka i mitt liv

Henrik Alftman

## Måndag

Urtidig väckning. Beckmörkt. Tjugofyra kilometer cykeltur i +2°C från stugan till jobbet betyder definitivt att hösten är på intågande! Dags att flytta in till stan. Med en stor och het mugg nybryggt kaffe mellan händerna känns morgonen på jobbet en aning varmare och definitivt mera tilltalande.

Proteinelektroforesen för analys av oligoklonala IgG-band i spinalvätska ligger och väntar på tolkning. Sedan några månader bakåt har färgen på elektroforesen varit så blek att avläsningen varit utmanande. Har månne kollegerna som kör med samma reagens och samma tillverkningsserie i de andra laboratorierna upplevt liknande problem?

Två av tre DELFIA Xpress-analysatorer har under veckoslutet tappat förmågan att vara i kontakt med LIS. Laserläsaren avläser streckkoden på både provkällen och själva provröret men kan inte tolka informationen och följaktligen visar inte upp någon som helst information på PC'ns skärm. Vid genomgång av inställningarna ser allt ut att vara som det bör på analysatorn. Är månne uppdateringen av laboratoriesystemet senaste natt boven i dramat?

På månadsmötet för sakkunniga inom immunkemi är man ense om att det är behövligt att lägga till en fotnot om att intag av stora mängder av biotin kan förorsaka felaktiga provsvar i laboratorieanalyser som grundar sig på biotin-streptavidin-tekniken.

## Tisdag

Både laboratoriets ADB-avdelning och representanterna för LIS bedyrar att allt är i sin ordning och att uppdateringen av laboratoriesystemet inte är delaktig i problemet med Xpressarnas LIS-förbindelse. Nästa steg blir väl då att tillkalla service från PerkinElmer.

Våra gamla trotjänare, immunanalysatorerna Auto-DLFIA från år 1994, har kommit upp till pensionsåldern. Således är vi inför validering av en ersättande metod för bestämning av prolaktin och makroprolaktin. Själva prolaktinbestämningen torde vara lätt att ersätta, men för makroprolaktinutredningen kan de polyetylenglykolprecipiterade proverna potentiellt vålla problem. Finns det fingervisningar i litteraturen?

Ingen på de några ställen i övriga Finland som bestämmer oligoklonala immunglobuliner i spinal-

vätska har haft problem med färgningen av elektroforeserna. Felsökningen går nu ut på att byta ut en reagens åt taget.

## Onsdag

Markku från PerkinElmer anlände och började reda ut problemet med streckkoderna på Xpressarna.

Om några veckor skall en bioanalytikerstudierande börja på sitt avhandlingsarbete på labbet. Hon skall studera hur man kunde eliminera problemet med störande mängder biotin i patientprov. För experimenten skall vi beställa streptavidinytbelagda paramagnetiska partiklar, biotin, bestämningsmetod för biotin, streptavidinbelagda mikrotiterplattor samt bovin albumin. Nu gäller det att planera protokollet i detalj.

## Torsdag

Dagen börjar med en skriftlig ursäkt till alla inbländade i streckkodshärvan! Den oväntade orsaken är utredd. Senaste vecka omplacerades analysatorerna och samtidigt placerades två bordslampor bredvid dem. Det visade sig att då ljuset från LED-lamporna belyste avläsaren på analysatorn så förblindades den. När lamporna släcktes var allt frid och fröjd. Det samma kan hända med direkt solljus.

Brandalarm! Pennan faller från handen och vi två evakueringsansvariga ser till att ingen stannar inne och att hela våningens personal samlas ute på gatan. Mycket snart tjuter sirenerna och vi omringas av ett halvt dussin brandbilar. Till all lycka var alarmerat falskt, förorsakat av ovarsam hantering av en tryckluftsborr i källaren.

## Fredag

Åtta gallvätskeprover väntar på att få bli analyserade för kalprotektin. För hand. Gärna skulle man se att den analysen är automatiserad, men på grund av själva gallvätskans varierande konsistens med vävnadsklumpar och hög viskositet har detta varit omöjligt. Måste studera om precipitation eller ultracentrifugering av provet kunde råda bot på problemet.

Äntligen fungerar PubMed igen! Med en handfull artiklar under armen bär vägen hemåt. Under veckoslutet borde sedan föredraget för laboratoriemedicinkongressen i Helsingfors bli färdigt!



sFlt-1  
PIGF  
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, PIGF 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



# *Formandens spalte:* Tages der for mange blodprøver?

*Henrik L. Jørgensen*

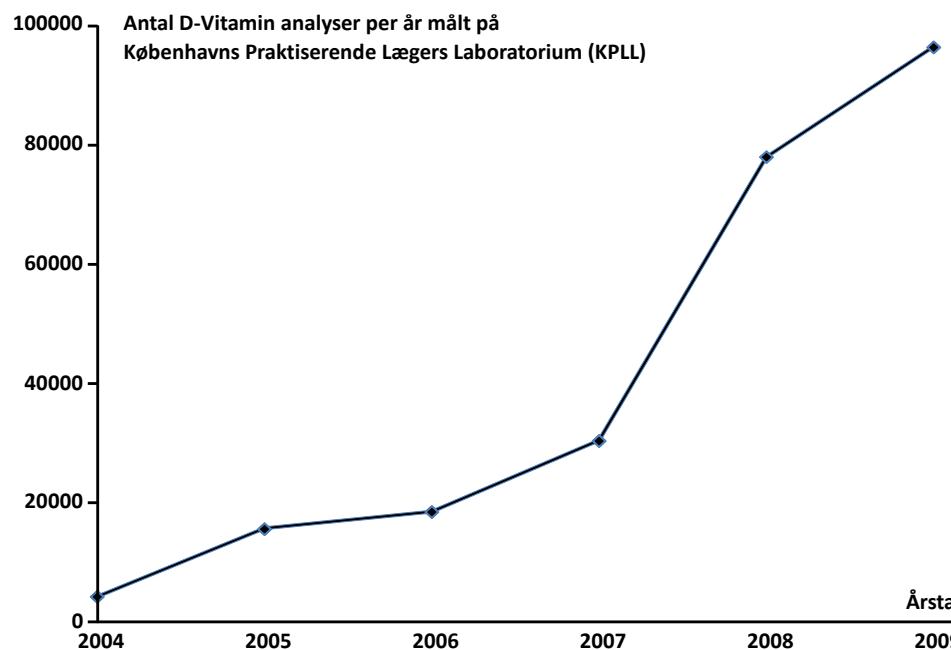
*Formand i NFKK*



Omkostningerne til sundhed har været støt stigende i mange år. Ifølge en analyse fra Danmarks statistik er de offentlige sundhedsudgifter i Danmark steget med 46 % i faste priser fra 2000 til 2017. Det er markant mere end de samlede offentlige udgifter, som i samme periode kun steg med 15 % (1). I USA bruges helt op mod 18 % af bruttonationalproduktet på udgifter til sundhed, hvilket er mere end det dobbelte af andre sammenlignelige lande (2). Det er der naturligvis mange forskellige årsager til: Der bliver flere ældre, som lever længere; der er stigende udgifter til administration, til nye behandlingsformer og til ny, dyr medicin osv.

Selvom de direkte udgifter til blodprøvetagning og analyse kun udgør 3-5 % af de samlede sundhedsudgifter, bliver denne procentsats meget større, hvis man medregner afgiften afsvarene på blodprøver medfører i form af yderligere undersøgelser, forlængelse af indlæggelser, udskrivning af medicin mm. (3-4). En del af disse afgifter vil være udløst af tilfældigt unormale blodprøvesvar og dermed i mange tilfælde være overflødige (3).

Som oftest er vores normalområder bestemt af, hvor 95 % af raske individer i befolkningen befinner sig. Dermed er der 5 % sandsynlighed for, at en enkelt parameter analyseret på en tilfældig, rask person vil ligge udenfor normalområdet. Undersøger man flere parametre samtidig på en tilfældig person og antager, at svarene er uafhængige af hinanden, vil risikoen



for mindst ét unormalt svar være  $1-0,95^N$ , hvor N er antallet af svar. Ved 13 svar, er denne risiko næsten 50 %. I praksis vil svarene ikke være uafhængige, og N skal derfor være lidt højere, for at risikoen for mindst ét unormalt svar når op på 50 %. På mange laboratorier bliver de fleste blodprøver rekvisiteret via "analysepakker", hvor man ved nogle få klik i rekvisitionssystemet kan bestille for eksempel en standardiseret indlæggelsespakke, som kan indeholde 20, 30, 40 parametre eller flere. Her stiger risikoen for falsk positive signaler til langt over 50 % og dermed formentlig også risikoen for en betragtelig stigning i antallet af overflødige undersøgelser eller behandlinger. Når patienten er indlagt, bliver der endvidere i mange tilfælde taget daglige blodprøver, hvor mindre ændringer i prøvesvarene indenfor den kombinerede biologiske og analytiske variation også kan føre til overflødige, afledte tiltag.

I Danmark har de fleste laboratorier i mange år haft en årlig stigning i antallet af analysesvar på 6-9 % svarende til en fordobling i løbet af 8-12 år. I 2016 blev der anslået afgivet 150.000.000 blodprøvesvar i Danmark (5). Med et befolkningstal på 5,7 millioner samme år, blev det til 26 svar på hver eneste indbygger, ung som gammel. Ser man på produktionen af enkelte analyser, kan jeg fx nævne P-ALAT. I Region Hovedstaden, hvor jeg arbejder, fik 632.359 unikke personer svar på denne analyse i 2018. Regionen har 1,82 millioner indbyggere, hvilket svarer til, at en tredjedel af alle regionens indbyggere, igen ung som gammel, fik analyseret P-ALAT mindst én gang. I alt blev der produceret 1,5 millioner svar på denne analyse, så mange borgere har fået målt den flere gange. Personligt føler jeg mig ikke overbevist om, at størstedelen af disse mange resultater er indgået i relevante sundhedsfaglige overvejelser for den enkelte borger.

Et eksempel på en analyse, hvor stigningstakten i antallet er langt større end den gennemsnitlige stigningstakt er P-25OH-Vitamin D. Som det ses i figur 1, der viser antal rekvisitioner fra almen praktiserende læger i København i årene 2004 til 2009, er der her tale om en nærmest eksponentiel stigning.

I et ældre studie fra et engelsk hospital (1984) blev 555 akutte indlæggelse gennemgået med henblik på værdien af test i den akutte situation. Ud af 2372 test var 17 % unormale, og mindre end en tredjedel af disse unormale svar bidrog til at stille patients diagnose (6). I dag bliver der taget langt flere test per

patient, hvorfor andelen af svar, der bidrager til den diagnostiske proces formentlig er væsentligt lavere.

Endelig skal det nævnes, at gentagne blodprøvetagninger under indlæggelse kan føre til anæmi (7), hvilket i særdeleshed kan være problematisk hos børn (8).

Som svar på spørgsmålet i overskriften til denne leder er det min klare overbevisning, at ja – der bliver taget alt for mange blodprøver, hvilket både er dyrt for samfundet og potentelt skadeligt for patienterne.

## Referencer

1. De offentlige sundhedsudgifter er steget markant mere end de øvrige offentlige udgifter siden 2000. DST Analyse 18. januar 2019. <https://www.dst.dk/da/Statistik/Analyser/visanalyse?cid=31651>.
2. Papanicolas I, Woskie LR, Jha AK. Health care spending in the United States and other high-income countries. *JAMA* 2018;319:1024-39.
3. Krasowski MD, Chudzik D, Dolezal A, Steussy B, Gailey MP, Koch B, Kilborn SB, Darbro BW, Rysgaard CD, Klesney-Tait JA. Promoting improved utilization of laboratory testing through changes in an electronic medical record: experience at an academic medical center. *BMC Med Inform Decis Mak* 2015;15:11.
4. Zhi M1, Ding EL, Theisen-Toupal J, Whelan J, Arnaout R. The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e78962.
5. Henrik S. Thomsen. Diagnostiske fag. Munksgaard. 19. maj 2016. ISBN: 9788762814615
6. Sandler G. Do emergency tests help in the management of acute medical admissions? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 289: 973-7.
7. Thavendiranathan P, Bagai A, Ebidia A, Detsky AS, Choudhry NK. Do blood tests cause anemia in hospitalized patients? The effect of diagnostic phlebotomy on hemoglobin and hematocrit levels. *J Gen Intern Med* 2005;20:520-4.
8. Howie SR. Blood sample volumes in child health research: review of safe limits. *Bull World Health Organ* 2011;89:46-5.



# The 37<sup>th</sup> Nordic Congress in Medical Biochemistry

## 9-12 June 2020 in Trondheim, Norway

*Gunhild Garmo Hov and Gustav Mikkelsen*  
*gunhild.garmo.hov@stolav.no*



We are really looking forward to seeing you all in Trondheim in June. The next Nordic Congress in Medical Biochemistry is taking shape and a request

for nice weather has been filed with proper authorities.

Registration for the congress will open **November 8<sup>th</sup> 2019**. If you register early, you will get a low rate and the chance to stay at the exclusive congress hotel by the waterfront.

As part of the congress, there will be a poster exhibition and a competition for the best poster. Authors of some of the best abstracts will be invited to present their results in separate sessions. The deadline for abstract submissions will be **February 15<sup>th</sup> 2020**.



*The congress hotel is located by the waterfront. Bring a swim suit... Photo: Gustav Mikkelsen.*

The congress aims to present updated knowledge and state of the art on a variety of topics. The motto of the congress is "Bridging science and clinical care", and it reflects the ambition to focus on scientific achievements and innovations in laboratory medicine with an impact on patient care. In addition, it is inspired by all the bridges crossing the river running through the city.

The scientific program is about to be completed. We are planning 14 different scientific sessions, with topics relevant for laboratory professionals, medical researchers and health care personnel with an interest in laboratory medicine. Many prominent speakers will contribute with lectures on state of the art and on leading-edge science in a number of exciting areas. We are particularly proud that world-leading experts will give keynote speeches on central topics, such as cardiac troponins (Fred Apple, USA), evaluation of diagnostic tests (Patrick Bossuyt, The Netherlands), fetal cell-free DNA (Dennis Lo, Hong Kong), proteomics (Matthias Mann, Germany) and brain research (Menno P. Witter, Norway).

The scientific sessions will be about a variety of topics. Some lectures will be overviews of state of the art in laboratory medicine; others may be in depth presentations of recent scientific achievements. In addition to the article by Jan Brox and Maria Averina in this number of KBN, some background for a few of the sessions is presented below.

## Ethics in the Laboratory

*By Gunhild Garmo Hov, Department of Clinical Chemistry, St. Olavs hospital, Trondheim University Hospital, Trondheim*

Frequently, laboratory professionals reveal unexpected, incidental findings that the clinician did not order. An example is the finding of a possible hemoglobin-variant when we measure HbA1c with a chromatographic method. Should we report this to the clinician or not? We know that laboratories choose different approaches and solutions to such issues. As laboratory professionals, we also choose different approaches to more technical issues such as method comparisons. However, in such cases, we have a toolbox to use and some guidelines to follow. We can, for example, look at the Bland-Altman plot or the Passing-Bablok regression etc. Do we have such a toolbox for the ethical challenges in the laboratory?



*You can kill your thirst on a floating bar. Bring a life jacket...*  
Photo: Gustav Mikkelsen.

In a session about ethics in the laboratory, we will present a - for some - very familiar practical case with incidental laboratory findings, where the right way to handle the results does not seem obvious. We will use interactive polls to exchange opinions with the audience and use this as a base for hopefully fruitful presentations and discussions of more general ethical challenges associated with laboratory testing. Professor in medical ethics Berge Solberg will describe relevant ethical issues in laboratory medicine. Andras Pahle, a general practitioner will illuminate patients' and the clinicians' perspectives. Jón Jóhannes Jónsson will present the laboratory doctor's perspective and perhaps give us a toolbox for solving ethical problems in the laboratory. Jon Magnussen, professor in health economics, will deal with health economic perspectives related to screening and testing. And you - the audience - will be given the chance to reflect and express your opinions on this.

## Inborn errors of metabolism

By Yngve Thomas Blidsrud, Oslo University Hospital, Oslo

Inborn errors of metabolism are a large and heterogeneous group of diseases, individually rare, but collectively numerous. The symptoms range from very mild to lethal; they may origin from any organs and can appear at any age. The diagnostics include extensive use of both biochemical and genetic analyses and may represent a serious and interesting challenge for the laboratory and maybe especially for the laboratory doctor.

In the session, Dr. Risto Lapatto from Helsinki will give a general overview over the field of inborn errors of metabolism, Dr. Leifur Franzson from Reykjavik will talk about the disease group in the small population of Island with focus on newborn screening. Dr. Anna Wedell and Dr. Yngve Thomas Blidsrud will speak about the relationship, sometimes difficult, between clinical, biochemical and genetic information. They will elucidate the extensive cooperation in this field between the laboratory doctor and the clinicians: "What do these increased levels of metabolites mean for my patient?", and between the laboratory doctor and the medical geneticist: "What are the biochemical and clinical consequences of these mutations?".

## The Quality of POCT

By Sverre Sandberg, The Norwegian Organisation for Quality Improvement of Primary Care Laboratories (NOKLUS), University of Bergen, Bergen

Point of care (POC) instruments are increasingly used throughout the community and is the fastest-growing part of the IVD industry. Instruments are used at GPs offices, pharmacies, nursing homes, clinical departments in the hospitals and in the hands of patients. How can the quality of these instruments be ensured? It is the challenge of laboratory medicine to ensure that these instruments are used in the right clinical pathways and that they have good enough quality. There are relatively more errors of POC instruments in the analytical phase compared to central laboratory instruments. But, of course, errors in the pre-analytical and post-analytical phase are also frequent. First of all, politically it has to be decided that the quality of POC instruments is the responsibility of the laboratory profession. It should be a goal for laboratory medicine to ensure the quality

of POC instruments wherever they are situated. Most clinicians and patients do not know that POC results can be misleading and prone to errors. Therefore, an important aspect will be the education of the users of the instruments, both in pre-analytical errors, in how to choose the right instrument for their use and how to run it and of course the post-analytical aspects e.g. how to report the results. We have to set sensible performance specifications for the POC instruments, and they can be different from the performance specifications used in the central hospital. As a laboratory profession, we have to critically judge whether - and how to - use traditional internal quality control schemes. External quality control for POC instruments has to be improved and it must be ensured that we can get information on both participant performance as well as method performance. To be able to do this, improved quality control material has to be used and/or methods to improve the "commutability of the EQA schemes" have to be developed.

*We wish you all a nice winter!*

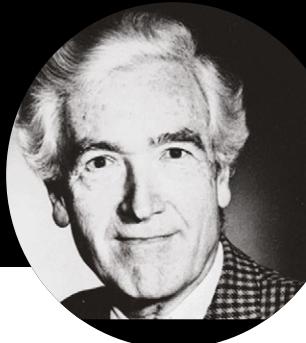
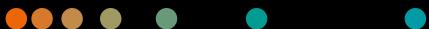
[www.nfk2020.no/](http://www.nfk2020.no/)



Photo: Gunhild Garmo Hov.

# The Astrup Prize 2020

## Call for abstracts



The Nordic Society for Clinical Chemistry rewards contemporary Nordic research work related to the field of clinical chemistry. The award presentation takes place every second year in connection with the Nordic Congress in Clinical Chemistry. The Astrup Prize is an educational grant which is awarded by the Astrup Foundation and has been donated by Siemens Healthineers. Scientists (below the age of 40 years), who have not previously received the Astrup 1st Prize and who are working in one of the Nordic countries, are invited to submit an abstract of a recent scientific work with a maximum length of 1,000 words (incl. references) and not more than two illustrations. The work must be either unpublished or recently published (defined as published on Pub Med after May 2019).

Abstracts, stating name and affiliation of the author(s), should be e-mailed to Lars Melholt Rasmussen, Chairman of the prize committee; E-mail: [lars.melholt.rasmussen@rsyd.dk](mailto:lars.melholt.rasmussen@rsyd.dk)  
All abstracts must include the applicant's C.V. also stating date of birth.

**Deadline for receipt of abstracts is Monday the 2nd March 2020.**

In March 2020 a Nordic prize committee will select up to three of the submitted contributions to be presented by the authors at 37th Nordic Congress in Clinical Chemistry, Trondheim, Norway, June 9 – 12, 2020. The individual presentation should not exceed 20 minutes and will be followed by a free discussion.

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

The three nominated scientists are invited to publish their presentation, either as a Regular paper or as part of a Review in The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. The manuscript must be submitted before the 1st October, 2020.

Based on the scientific value of the paper, and the quality of the oral presentation, the prize committee will award 3 educational grants awarded by the Astrup Foundation and donated by Siemens Healthineers at a value of respectively DKK 60,000, DKK 30,000 and DKK 10,000 for 1st, 2nd and 3rd prize.

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

# Logbook from a sail in Öresund

Joel Svensson<sup>1</sup>, Gergely Talaber<sup>2</sup>, Sara Linder Ekö<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Chemistry and Pharmacology, Region Skåne

<sup>2</sup>Unilabs AB, Department of Clinical Chemistry, Skaraborgs Hospital, Skövde

<sup>3</sup>Department of Clinical Chemistry and Pharmacology, Uppsala University Hospital

gergely.talaber@unilabs.com



At the end of August, a group of clinical biochemists boarded the sailing ship T/S Helene in the port of Malmö. There were eleven participants and five course leaders from most of the Nordic countries and Hungary, with the common aim of developing within practical communication and leadership in laboratory medicine. The course was organized by Per Simonsson and endorsed by the NFKK, and as earlier courses on board Helene had received many positive ratings, our expectations were high. The destinations were different ports on the other side of Öresund, in turn Dragør, Køge, and finally the pier outside Skuespilhuset in central Copenhagen. The more than 100 year old vessel was formerly used as a cargo and training ship, and now served as both accommodation, auditorium and dining facility during our three days on the water. It was operated by Captain Gunnar Carlberg together with his very experienced and skilled Scanian crew, who readily shared their seaman's stories with us. In this unconventional course environment, we participated in various workshops, role-plays and lectures concerning communication and marketing, complemented by more informal discussions and meetings. As a break, we occasionally had to assist with the commanding of the ship, hoisting the heavy booms and sails and steering. An additional factor that made the voyage even more pleasant was the late summer weather, which offered swimming opportunities during the disembarkations and warm evenings with food, music and good company in the open air.

## Day 1: The Walrus

Before heading on board, we were given some homework. In addition to immersing ourselves in literature on the subject, we were asked to prepare business cards and a case description exemplifying a communication between ourselves and clinical colleagues, either effective or unsuccessful. We were also given some keywords to reflect upon, which later showed up on our badges during the introductory session. Per Simonsson (Sweden) led this session, in which the participants introduced themselves and then had to discuss the keyword noted on their badge, in relation to the communication and marketing process. After discussing some more obvious key elements of communication, for instance that you as a clinical biochemist should know your market and that you should pick the relevant person on the clinical side to talk to each time, we came to the keyword "walrus" (referring to an individual with a walrus like beard, the American professional golf player Craig Stadler). Importantly, every "walrus" has a strong influence within a particular group, and if you cannot convince the "walrus" then you are not going to be able to make any change, because he or she is often the unofficial leader and the first hurdle to overcome (for more details we recommend reading Per Simonsson's *The Cellavision story*). Therefore, it is important to first identify and take care of the "walrus", otherwise you end up nowhere.

After an excellent dinner prepared by the ship's own cook Birte, business cards were exchanged and it was time to present case descriptions. Changing method or platform is apparently a process in which communication between clinicians and the lab often fail, as several course participants mentioned this as poor examples. It is especially problematic when values are no longer comparable, as often seen when changing immunochemical methods. On the other hand, an example of efficient communication was



Course participants and instructors on board T/S Helene. Photo courtesy: Per Simonsson.

identifying more lab results with analytical interference by successively building up a cooperation network between endocrinologists and the lab, avoiding extra and unnecessary samplings and the risk of misinterpretation.

### Day 2: Effective ways of communication

The next day we formed small groups and were given some interesting and challenging cases from Eva Ajzner (Hungary). They illustrated specific clinical scenarios with complicated lab results, where focus was finding effective ways to communicate with the clinician. During the discussion of the cases and the solutions, the most common discussion point was how each case would actually be discovered in the lab and get into the lab physician's hand. Importantly, labs nowadays receive less information about clinical history, thus it has become more difficult to make a meaningful interpretation of the results. In addition, not every single detail can be covered during the interpretation and direct contact with the clinicians could be necessary.

During another session, the current and emerging role of the clinical biochemist was discussed. Up until now, we have established our internal rules, accred-

ited our labs and strived towards better quality, but we often experience that we are not visible enough. To improve in this aspect, we have to take on new roles, be more extrovert and more often reach out a helping hand to the clinicians. By being more supportive and making new connections with clinical colleagues, we can hopefully gain a more obvious role in the health-care system, for example by actively participating in establishing guidelines and recommendations.

In the evening, we also had the opportunity to test our singing skills up on deck, with songs in various Nordic languages from the Biochemists' song book. This session was led and music was provided by Yngve Thomas Bliksrud (Norway).

### Day 3: Simulation day

On the following day we tried ourselves as actors, as we got tasks where we had to play different roles in the "clinician-laboratory medicine" communication game. There were a lot of funny moments in recognizing the typical laboratory physician "But *in vitro* hemolysis results in falsely elevated potassium which we cannot release"- attitude, as well as the typical ER-doctor with the "We need that potassium value and we need it now, it is your job to fix it"- attitude.

Another group was assigned a similar situation but in the primary health care center with general practitioners and nurses, which could require a different type of communication tools from the lab side. This role-play was led by Sverre Sandberg (Norway), who was also responsible for another session, in which we discussed how our labs can think more outside the box and make our internal lab rules more flexible, for example when we deal with the rejection of “old” samples. Essentially, working on being less “square headed” and rather be more pragmatic and helpful to the clinicians is to the patients’ benefit in many situations.

Last, but not least, we had another workshop led by Anna Linko-Parvinen (Finland). It covered various questions from everyday clinical situations, this time focusing on guiding the physicians regarding test ordering. Various topics were covered in this session, including marketing a new test to the clinicians. We also discussed the ways in which the lab now has the technical solutions to assist with test ordering, for example by making a test unavailable if new evidence

shows that it adds no value in the diagnostic process or by making tests only available as packages. We can also restrict requisition of a test within a certain period of time, and prevent genetic tests from being ordered more than once. All in all, the day covered many important aspects of the interaction between lab physicians and our clinical colleagues.

### **Summary**

Besides the more formal sessions when we were working in groups on various challenging tasks and listening to our very experienced and wise instructors, there were many other opportunities to network and deepen connections with colleagues from other countries. Leading fruitful discussions, socializing and living together for three days, all the participants were trained in improving their communication skills, in an environment where many of us had to get out of our comfort zone. The course definitely exceeded our expectations, and we would like to thank the organizers, the course leaders and NFKK for making this extraordinary experience possible!



*Sverre Sandberg inspiring colleagues to think outside the box. Photo: Maria Farm.*

# 25-Hydroxy Vitamin D testing

## The accuracy of LC-MS/MS technology with the convenience of automation



Introducing the IVD/CE-marked Cascadion™ SM 25-Hydroxy Vitamin D Assay for use on the Cascadion SM Clinical Analyzer

- Accurately quantitate Total 25-Hydroxy Vitamin D as the sum of 25-Hydroxy Vitamin D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> using LC-MS/MS technology without interference by C3 epimers
- Random-access analyzer usable by all qualified laboratory personnel increases productivity while reducing costs
- Satisfy certification requirements with NIST-traceable calibrators and controls



Thermo Scientific™ Cascadion™ SM 25-Hydroxy Vitamin D Assay

Find out more at [thermofisher.com/cascadion](http://thermofisher.com/cascadion)

**Thermo Fisher**  
SCIENTIFIC

\*Products are IVD/CE marked but not 510(k)-cleared and not yet available for sale in the U.S. Availability of products in each country depends on local regulatory marketing authorization status.

# Disputats

## Maternal thyroid disease in pregnancy. Nationwide investigations on the occurrence and outcomes

Læge, ph.d. Stine Linding Andersen

Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

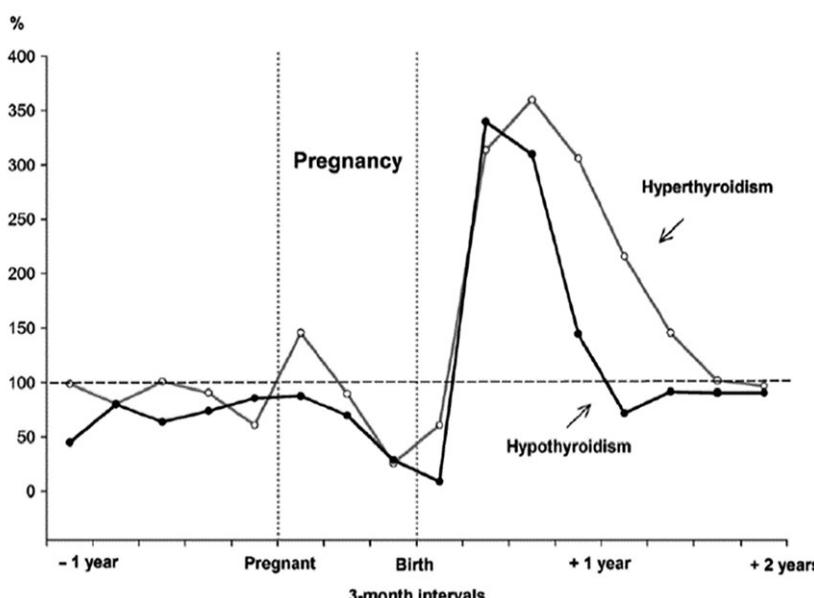
stine.a@rn.dk



Thyroidea sygdomme er hyppigt forekommende og udgør en væsentlig andel af den kroniske sygdomsbyrde hos gravide. Der er særlig opmærksomhed på diagnostik og behandling af thyroidea sygdomme hos gravide grundet hensynet til fosteret og bekymringen omkring den tidlige hjerneudvikling. Derudover vanskeliggøres diagnostikken af de fysiologiske ændringer under graviditet, som påvirker immunsystemet og skjoldbruskkirtlens funktion. Det blev allerede for 20 års siden foreslået, at man rutinemæssigt skulle undersøge thyroidea funktionen hos gravide, men debatten vedvarer i dag. Betydningen af mindre forstyrrelser i thyroidea funktionen hos

gravide er omdiskuteret, og fordelene ved tidlig diagnostik skal opvejes mod de potentielle risici ved behandlingen. Rækken af studier, som indgår i disputatens, bidrager med ny viden til debatten omkring diagnostik og behandling af thyroidea sygdomme hos gravide. Studerne tager sit udgangspunkt i de nationale sundhedsregister, som er tilgængelige for forskning i de nordiske lande, og derudover er der anvendt blodprøver fra gravide, som deltog i den danske nationale fødselskohorte, Bedre Sundhed i Generationer (BSIG), der blev etableret i Danmark i årene 1997-2003.

Thyroidea sygdom hos kvinder i fertil alder er langt overvejende autoimmunt betinget. Autoimmun hyperthyroidisme, også kaldet Graves' sygdom, er associeret med forekomsten af TSH-receptor stimule-



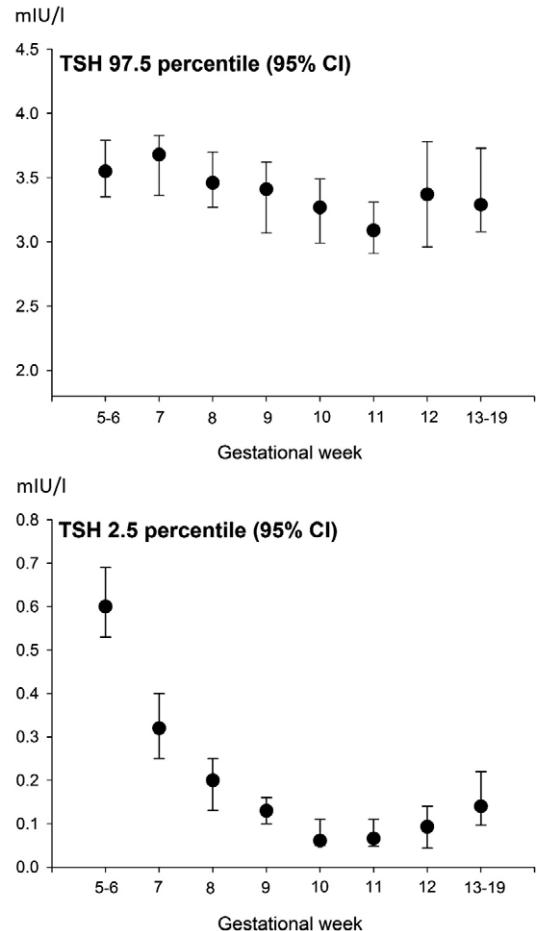
Figur 1

Relativ incidens af hyperthyroidisme og hypothyroidisme før, under og efter graviditet. Referencen (sat til 100%) er den samlede forekomst af hhv. hyperthyroidisme og hypothyroidisme i hos kvinder i alderen 15-45 år i perioden fra 1997-2010 i Danmark.

rende antistoffer, mens autoimmun hypothyroidisme, også kaldet Hashimotos thyroiditis, er associeret med forekomsten af thyroidea peroxidase og thyroglobulin antistoffer. Der sker ændringer i immunsystemet hos gravide med en typisk immunsuppression under graviditeten efterfulgt af immun-rebound efter fødslen. Disse ændringer kan påvirke forekomsten af autoimmune sygdomme. En styrke ved anvendelse af nationale sundhedsregister er den store, nationale studiepopulation, som tillader undersøgelse af sygdomsincidens i korte tidsintervaller. Således beskrev vi ved hjælp af danske nationale registre, hvordan forekomsten af hyper- og hypothyroidisme varierer væsentlig under og efter en graviditet (Figur 1).

Thyroidea funktionen påvirkes af fysiologiske ændringer under graviditet, og graviditetsspecifikke reference intervaller bør anvendes. Megen fokus har været på trimester-specifikke reference intervaller, men vi fastlagde ugespecifikke reference intervaller for TSH og frit T4 og fandt, at reference intervallet for TSH er dynamisk i løbet af første trimester (Figur 2). Anvendelse af en uniform grænse for TSH i første trimester er således muligvis for simpelt. Vi anvendte de graviditetsuge-specifikke reference intervaller til at klassificere thyroidea funktionen hos gravide i den nationale fødselskohorte BSIG, som havde fået taget en blodprøve i tidlig graviditet, der var opbevaret i den Danske Nationale Biobank. Overraskende fandt vi, at 12,5% af danske gravide, havde forstyrrelser i thyroidea funktionen i tidlig graviditet, hvilket ofte var uerkendt. I blandt de kvinder, som første gang blev diagnosticeret med thyroidea sygdom i årene efter graviditeten, havde en tredjedel allerede forstyrrelser i thyroidea funktionen under graviditeten.

Så forstyrrelser i thyroidea funktionen hos danske gravide var hyppige, men havde forskellig sværhedsgrad, og spørgsmålet var dernæst, om disse forstyrrelser havde betydning for barnets udvikling. Thyroidea hormoner er essentielle udviklingsfaktorer, særligt hvad angår hjernens udvikling. Fosteret er først i stand til at producere thyroidea hormoner i anden halvdel af graviditeten, hvilket understreger betydningen af moderens thyroidea funktion i den tidlige graviditet. Vi undersøgte bl.a. sammenhængen mellem moderens thyroidea funktion i tidlig graviditet og en række hjernerelaterede sygdomme hos barnet (autisme, ADHD og krampelidelser) samt neuropsykologiske testresultater (intelligent, adfærd og opmærksomhed). Vi fandt, at markante

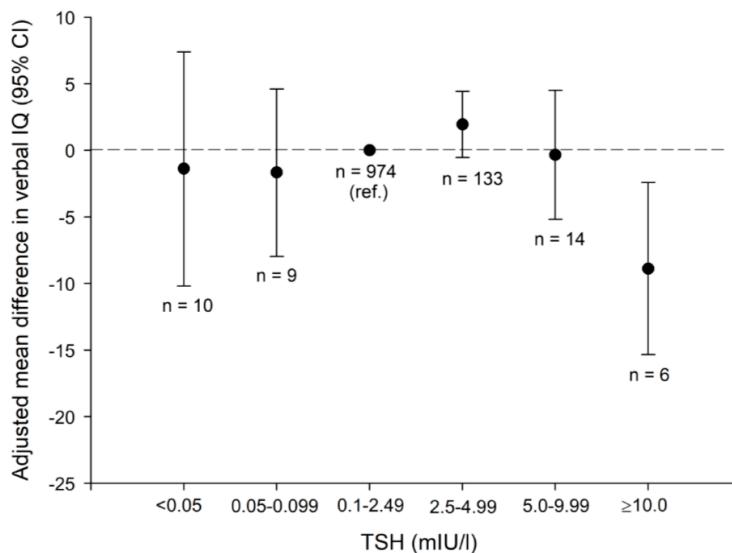


**Figur 2**

Øvre og nedre reference grænse med 95% konfidensinterval for moderens TSH i tidlig graviditet stratificeret på graviditetsuge for blodprøvetagning.



Foto: Henrik Alfthan.



**Figur 3**

Justeret middel forskel i barnets veriale IQ med 95% konfidensinterval i forhold til moderens TSH i tidlig graviditet, hvor reference gruppen (ref.) er børn født af mødre med TSH fra 0,1-2,49 mIU/l. Den justerede model inkluderede moderens IQ og prægravid BMI, barnets alder ved testning og den testende psykolog.

og ubehandlede forstyrrelser i thyroidea funktionen hos gravide var associeret med en øget risiko for de mest alvorlige hjernerelaterede sygdomme hos barnet såsom epilepsi og autisme, samt at børn født af mødre med ubehandlet TSH over 10 mIU/l (markant for lavt stofskifte), havde lavere IQ i 5-års alderen (Figur 3). Derimod var der ikke nogen forskel i barnets IQ ved mindre forstyrrelser i moderens thyroidea funktion, og associationerne med denne eksponering var mindre specifikke. Resultaterne understøtter et klinisk fokus på overt thyroidea sygdom hos gravide, og stiller spørgsmålstege ved den underliggende årsagssammenhæng mellem mindre forstyrrelser i thyroidea funktionen hos gravide og barnets udvikling. Det skal i den sammenhæng nævnes, at nylige randomiserede, kontrollerede forsøg ikke har vist nogen effekt af behandling af mindre forstyrrelser i thyroidea funktionen hos gravide på barnets neurokognitive udvikling.

Mens betydningen af mindre og subkliniske forstyrrelser i thyroidea funktionen hos gravide fortsat er omdiskuteret, står det klart, at overt thyroidea sygdom hos gravide skal behandles for at forebygge komplikationer hos den gravide og hos fosteret. Hypothyroidisme behandles med Levothyroxin, som er en substitutionsbehandling, og det vigtigste i den sammenhæng er opmærksomheden på tidlig dosisøgning ved graviditet. Hyperthyroidisme behandles med antithyroid medicin, som blokerer syntesen af thyroidea hormoner og potentelt er forbundet med

bivirkninger. De mest alvorlige bivirkninger ved brug af antithyroid medicin hos ikke-gravide er agranulocytose og leversvigt, og hos gravide er der ydermere risikoen for medfødte misdannelser. Vi undersøgte risikoen for medfødte misdannelser ved brug af antithyroid medicin i tidlig graviditet i den danske og den svenske befolkning ud fra nationale registre. I lighed med tidligere studier fandt vi, at Thiamazol og dets prodrug Carbimazol var forbundet med en øget risiko for alvorlige medfødte misdannelser i mange organsystemer. Derudover fandt vi, at Propylthiouracil (PTU) var forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser i hoved og hals regionen samt i urinvejene. Dette var ikke tidligere beskrevet og fundet udfordrede kliniske retningslinjer for behandling af hyperthyroidisme i tidlig graviditet, hvor man hidtil havde anbefalet PTU. Gennemgang af eksponerede cases viste dog, at misdannelser efter brug af PTU var mindre alvorlige, og anbefalingen er fortsat at anvende PTU i første trimester, men understreger også vigtigheden af, at kvinderne detekterer graviditet hurtigt eller om muligt planlægger det.

De nationale sundhedsregistre i de nordiske lande gav unikke muligheder for at koble registerdata med måling af thyroidea funktionen i blodprøver fra gravide for på den måde at undersøge diagnostikken, forekomsten og betydningen af uerkendt thyroidea sygdom hos gravide. De nationale studiepopulationer gav qua deres størrelse mulighed for stratificerede og detaljerede analyser, og fokus for fremtidige studier

vil være forståelsen af de underliggende mekanismer bag mindre forstyrrelser i thyroidea funktionen hos gravide samt betydningen af thyroidea autoimmunitet *per se*.

*Disputatsen er baseret på* følgende artikler:

**Paper I:** Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1164–71.

**Paper II:** Hypothyroidism incidence in and around pregnancy: a Danish nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2016;175:387–93.

**Paper III:** Maternal thyroid disease in the Danish National Birth Cohort: prevalence and risk factors. *Eur J Endocrinol* 2016;174:203–12.

**Paper IV:** Dynamics and predictors of serum TSH and fT4 reference limits in early pregnancy: a study within the Danish National Birth Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2484–92.

**Paper V:** Early pregnancy thyroid function test abnormalities in biobank sera from women clinically diagnosed with thyroid dysfunction before or after pregnancy. *Thyroid* 2017;27:451–59.

**Paper VI:** Smoking reduces the risk of hypothy-

roidism and increases the risk of hyperthyroidism: evidence from 450,842 mothers giving birth in Denmark. *Clin Endocrinol* 2014;80:307–14.

**Paper VII:** Maternal thyroid function in early pregnancy and child neurodevelopmental disorders: a Danish nationwide case-cohort study. *Thyroid* 2018;28:537–46.

**Paper VIII:** Maternal thyroid function in early pregnancy and neuropsychological performance of the child at 5 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:660–70.

**Paper IX:** Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4373–81.

**Paper X:** Severity of birth defects after Propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid* 2014;24:1533–40.

**Paper XI:** Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1606–14.

**Paper XII:** Birth defects after use of antithyroid drugs in early pregnancy: a Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2017;177:369–78.

Disputatsen kan rekvireres ved henvendelse til forfatteren. Forsvaret fandt sted den 21. juni 2019.



Foto: Henrik Alfthan.

# Hepcidin som biomarkør for jernrelatert sykdom?

Tor-Arne Hagve

Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Campus Ahus, Universitetet i Oslo.

Tverrfaglig laboratoriemedisin og medisinsk biokjemi, Akershus Universitetssykehus, Oslo.

tor.arne.hagve@ahus.no



## Hepcidin for Dummies

### The missing link

Det har i mange tiår vært akseptert at regulering av jernstoffsiftet i all hovedsak er basert på regulering av cellulært opptak av jern, og på kroppens totale jerninnhold. Den enkleste forståelsen av dette er at ved jernmangel økes opptaket av jern i tarmen, og ved jernoverskudd reduseres opptaket. Det var imidlertid lenge ukjent hvordan signalveiene fungerte mellom «kroppens jerninnhold» og «opptaksmekanismer». I 2001 kom de første rapportene som indikerte at peptidet hepcidin er en viktig brikke i det kompliserte puslespillet som beskriver reguleringen av jernstoffsiftet. Som det fremgår av Figur 1 har det i de påfølgende år vært en påtagelig økning i forskningsaktivitet knyttet til hepcidin, og forståelsen av de molekylære mekanismene som kontrollerer jernhomeostasen har blitt betydelig endret med hepcidin som den sentrale regulator. Målet med

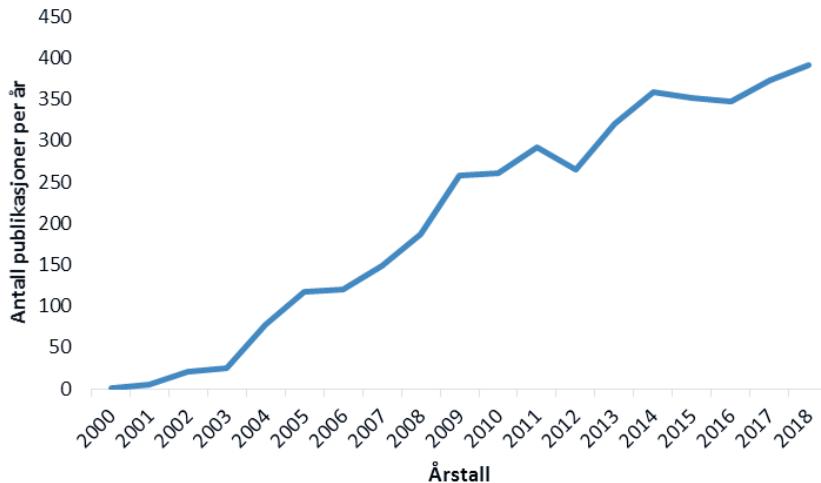
denne artikkelen er å fokusere på ulike potensialer hepcidin har som diagnostisk biomarkør og å beskrive status for den kliniske bruken av hepcidin i dag, snart 20 år etter at peptidets egenskaper først ble kjent. For mer detaljert informasjon om det som følger henvises til referansene (1-3).

### Hva er hepcidin?

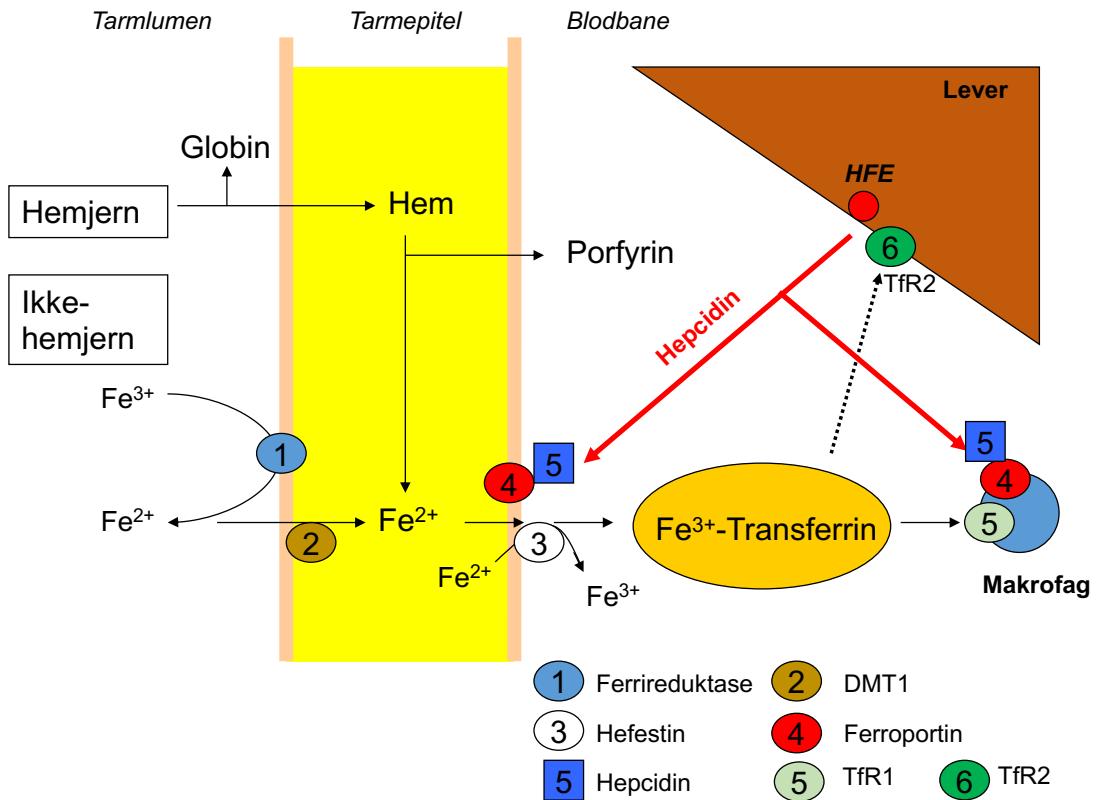
Hepcidin er et peptid med antimikrobielle egenskaper og som produseres hovedsakelig i lever. Den bioaktive sirkulerende formen har 25 aminosyrer (Hep-25), men det er også påvist små mengder kortere og inaktive hepcidin isotypen med henholdsvis 23, 22 og 20 aminosyrer. Syntesen av hepcidin stimuleres av jernoverskudd og betennelsesprosesser, og hemmes av jernmangel og hypoksi (via erytropoietin).

### Hepcidin og ferroportin – de viktige proteinene i regulering av jernstoffsiftet

Opptak av jern i tarmcellene skjer ved hjelp av to membranproteiner, DMT1 (divalent metal transporter 1) og ferroportin (Figur 2). Etter at jernet er



**Figur 1**  
Antall artikler med hepcidin som stikkord publisert i tidsrommet 2000 - 2018



**Figur 2**

Forenklet illustrasjon av regulering av jernstoffsksiftet med fokus på hepcidin (for mer komplett fremstilling se ref. 1-3).

transportert inn i enterocyten av DMT-1 på luminal side binder ferroportin intracellulært 3-verdig jern, transporterer dette gjennom cellemembranen på kapillær side hvor jernet så bindes til transferrin og transporteres i blodet til brukercellen der jernet taes opp via transferrinreseptør 1 (TfR1). Transferrinbundet jern taes også opp i hepatocytter via transferrinreseptør 2 (TfR2). Metningsgraden av transferritinet registreres av transferrinreceptorene i lever som mål på jerntilgjengelighet og fører via komplekse signalveier til regulering av blant annet HFE genet og ekspresjonen av hepcidin. Hepcidin hemmer ferroportin ved binding, internalisering og degradering i tarmcellene. Ved jernmangel nedreguleres hepcidinnivået med økt jernopptak som resultat. Ved jernoverskudd oppreguleres hepcidinsyntesen og frigjøring av jern fra tarmcellen hemmes.

### Ikke bare i tarm

Hepcidin påvirker også frigjøring av jern fra det mononukleære fagocyttsystemet (makrofager) og fra jernlagrene i lever. Disse cellene transporterer jern ut av cellen via ferroportin. Samlet sett fører jernmangel til lavt hepcidinnivå, hvilket øker frigjøring av jern fra enterocyetter (fra jern i kosten), makrofager (fra nedbrytning av hemoglobin) og hepatocytter (fra jernlagre).

### Inflammasjon er en utfordring

Det er nå vel dokumentert at hepcidin øker ved inflamasjon og kan klassifiseres som et akuttfasprotein på linje med ferritin og transferrin. Tolkningen av hepcidin i en klinisk sammenheng vil selvsagt påvirkes og kompliseres av dette, også på linje med de etablerte biomarkører for kartlegging av jernstoffsksiftet, ferritin og transferrin. ➤



# Meningsfuld innovation giver livsvigtige svar

**78.000.000**

årlige diagnostiske tests  
foretaget på udstyr fra  
Roche i Danmark<sup>1)</sup>

**# 1**

indenfor globale investeringer  
i forskning og udvikling<sup>2)</sup>

1) Kilde: Roche Diagnostics

2) Kilde: The 2017 Global Innovation 1000 study



Hver dag træffes der afgørende beslutninger på baggrund af diagnostik. Om hvordan patienter bedst bliver behandlet, og hvordan de får det mest effektive behandelingsforløb. Hos Roche Diagnostics har vi i mere end 120 år arbejdet for at rykke grænserne for diagnostikkens potentiale. Vores forskning, nysgerrighed og evne til at tænke nyt gør os i stand til at sikre, at det danske sundhedsvæsen har adgang til de mest innovative diagnostiske løsninger. Så alle kan få et hurtigt og korrekt svar, når der er brug for det.

**Svar der gør en forskel**

Følg os på:



#svardergørenforskelse

## Hepcidin som biomarkør

Som det fremgår av Tabell 1 påvirkes nivået av hepcidin i blod av en rekke faktorer og lidelser. Det betyr ikke nødvendigvis at kvantitering av hepcidin er nyttig eller har en plass i diagnose eller oppfølging av sykdom. Et viktig spørsmål i forbindelse med vurdering av en ny biomarkør er om den gir informasjon i tillegg til de markørene som allerede er tilgjengelige. Når det gjelder hepcidin er det i så måte naturlig å fokusere på de klassiske jernparametene; P-jern, P-transferrin, P-ferritin, P-transferrinreceptor, samt en rekke hematologiske parametere.

P-hepcidin har sannsynligvis ingen plass i den primære utredning av klassisk jernmangel. Det finnes imidlertid jermangelvarianter der hepcidin kan være nyttig; Anemi ved Kronisk Sykdom (AKS) og Iron Resistant Iron Deficient Anemia (IRIDA). Det samme gjelder arvelig hemokromatose der gentest i de aller fleste tilfeller bekrefter diagnosen, mens P-hepcidin kan være nyttig for å påvise sjeldne varianter.

### Samtidig AKS og klassisk jernmangel

AKS er den nest hyppigste anemiform etter jernmangelanemi og ses ved kroniske betennelsestilstander, langvarige infeksjoner, malignitet osv. Som eksempel kan nevnes at ca. 60% av pasienter med reumatoid artritt har samtidig AKS. Patogenesen ved AKS baserer seg i store trekk på at aktivering av immunsystemet forårsaket av at grunnsykdommen fører til karakteristiske endringer i jernstoffskiftet. I diagnostisk sammenheng vil AKS skille seg fra klassisk anemi som følgende:

AKS har som oftest et normocytært blodbilde, ferritin er normal evt. høy, løselig transferrinreceptor (sTfR) er innen referanseområdet og hepcidin i blod er høy. Erfaringsvis kan diagnosen være vanskelig

når pasienten har både AKS og klassisk jernmangel. (for eksempel blødning fra tarm hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom, IBD). Det er vist i flere studier at kombinert AKS og klassisk jernmangel har påviselig lavere P-hepcidin enn ren AKS. En forutsetning er da at metoden er standardisert og kvalitetssikret.

### IRIDA vs klassisk jernmangel

IRIDA skyldes en mutasjon i et hepcidinhemmende gen og resulterer i jernmangel som ikke lar seg behandle med oralt jerntilskudd. Pasienten har da jernmangelanemi med klassisk klinisk bilde uten påviselig årsak. P-hepcidin vil være høy i motsetning til den klassiske jernmangel der hepcidin er lav, ofte under deteksjonsgrensen. Dette er en sjeldent tilstand der analyse av hepcidin kan gi en diagnosen som så kan bekreftes av gentest.

### Ulike former for jernoverskudd

I Nord Europa er den aller hyppigste årsak til jernoverskudd arvelig hemokromatose (HFE/HH-mutasjon). Diagnose er som oftest ukomplisert basert på klassiske jernparametere og mutasjonsanalyser. Det er imidlertid flere ulike mutasjoner (juvenile, TFR2-, ferroportin-hemokromatose) og det er foreslått at P-hepcidin kan fungere som en screeninganalyse for evt. videre utredning med mutasjonsanalyser.

### Hva så?

Det er altså tre kliniske problemstillinger der analyse av P-hepcidin kan være nyttig. Spørsmålet er om dette i dag er nok til å etablere analyse av hepcidin i blod som en rutineparameter i et laboratorium for medisinsk biokjemi?

**Tabell 1.**

Faktorer som påvirker nivået av hepcidin.

Faktorer som øker hepcidin	Faktorer som reduserer hepcidin
Nyresykdom	Ineffektiv erytropoiese
Fulle jernlagre	Anemi
Betennelse	Erytropoietin
Transfusjoner	Nedsatt leverfunksjon
Jerntilførsel intravenøst	alkoholmisbruk

## Analyse av hepcidin i Norden

For å få en oversikt over bruken av P-hepcidin i Norden ble det i februar 2017 på Discussionsforum etter-spurt laboratorier med etablert metode for analysen, enten brukt i rutinesammenheng eller i forbindelse med forskningsprosjekter. Personlig kontaktnett ble også brukt for å spore opp aktuelle laboratorier. Til sammen ble det registrert fem laboratorier som da hadde metode for kvantitering av hepcidin; to i Sverige (Region Skåne, Karolinska), to i Norge (Stavanger universitetssykehus, Akershus universitetssykehus) samt ett i Finland (HUCS). På fire laboratorier var metoden basert på LC-MS/MS teknikk og et laboratorium hadde en immunkjemisk metode. Registreringen ble gjentatt for 2018 med data fra de samme fem laboratorier. Det er meg ikke kjent at andre laboratorier hadde etablert metode for kvantitering av hepcidin i tidsrommet 2016-18. Registreringen viste at det i 2016 ble utført totalt 4290 hepcidinanalyser på de fem laboratoriene til sammen. I 2018 ble det utført 1860 analyser. Andelen forskningsprøver var 30% og 35% i henholdsvis 2016 og 2018.

Antall hepcidinanalyser ble altså mer enn halvert fra 2016 til 2018 og reduksjonen omfatter både rutine-

prøver (rekviret fra klinikken) og forskingsprøver. To laboratorier utførte hovedsakelig forskningsprøver. Følgende problemstillinger ble angitt som bakgrunn for rekvirering av hepcidin: hemokromatose, talassemi, IRIDA, klassisk jermangel vs AKS, anemi med ukjent årsak. Disse resultatene viser at det utføres svært få hepcidinanalyser i de nordiske land, bare 2-4000 i en populasjon på ca. 27 mill. Den mest nærliggende konklusjonen er at det er liten interesse for hepcidin som biomarkør og at interessen har avtatt de siste to år. Følgende faktorer kan være medvirkende til den lave interessen:

Det er ikke godt nok dokumentert at analyse av hepcidin tilfører nyttig diagnostisk informasjon ved utredning av sykdommer relatert til jernstoffskeiftet. Det er selvsagt ikke åpenbart hva som ligger i begrepet «godt nok» men det er påtagelig at i en stor andel artikler som fokuserer på hepcidin som biomarkør avsluttes artikkelen med at det (fortsatt) er behov for mer forskning, ikke minst i store populasjoner over lengre tid.

Klinikere har ikke blitt godt nok orientert om hepcidin som evt. nyttig biomarkør. I følge Medline (juni 2019) er det i tidsrommet 2000-2018 aldri publi-



Foto: Henrik Alfthan.

sert en artikkel i JAMA eller i BMJ hvor hepcidin er brukt som stikkord eller finnes i tittel eller i Abstract. I samme søk var det 19 treff for Clinical Chemistry og fem for SJCLI av totalt 4150 artikler med hepcidin som stikkord. Det er sannsynlig at den store andelen av disse publikasjonene fokuserer på reguleringmekanismer og ikke kliniske problemstillinger og publiseres i smale laboratorietidsskrifter eller basalfagstidsskrifter. Det er lite som publiseres i kliniske journaler og følgelig er hepcidin ikke særlig kjent i det kliniske miljøet. Som kuriositet kan nevnes at det i årenes løp er publisert ni artikler i Tidsskrift for den norske legeforening med hepcidin som stikkord, dog ingen med klinisk vinkling.

### Tekniske og praktiske utfordring

Hepcidin i blod kvantiteres ved bruk av to hovedmetoder; LC-MS/MS og immunologiske metoder (ELISA). I førstnevnte gruppe finnes det en rekke forskjellige protokoller som er så ulike at det gir seg utslag i at nivået på målt hepcidin varierer. Dette skyldes i hovedsak at de tekniske forhold varier. Det finnes ikke godkjente rekommendasjoner for oppsett av metode. Det har vært immunologiske metoder på markedet i mange år, men det er først de siste 3-4 år



Foto: Henrik Alfthan.

at den analytiske kvalitet har blitt akseptabel. Det er nå flere ulike immunologiske metoder på markedet. Et problem med begge hovedgrupper er at noen metoder måler bare hoved-isoformen Hep-25, mens andre metoder samtidig måler de andre kjente isoformene (Hep-20, Hep-22, Hep-23).

Med slike utfordringer er det åpenbart at det er vanskelig å enes om et felles referanseområde og ikke minst cut-off verdier ved ulike tilstander. Bortsett fra i de miljøene som er involvert i forskning innen jernfeltet er det mitt bestemte inntrykk at kompetansenvårt angående hepcidin er lavt, både innen klinikk og laboratoriemedisin.

### Oppsummering

Det foregår en betydelig forskningsaktivitet innen regulering av jernstoffskiftet. Hepcidin har en viktig rolle i denne reguleringen og det er nærmest forventet at måling av hepcidin i blod kan bli en nyttig parameter ved utredning av sykdommer relatert til jernstoffskiftet, særlig anemi. Analyse av hepcidin utføres i ubetydelig grad i de nordiske land i dag. Årsaken kan være at nytteverdien ikke er godt nok dokumentert. Det er også en del utfordringer knyttet til praktiske forhold som kostbart utstyr, komplisert metode, mangel på harmonisering, etablering av felles referanseområde og cut-off verdier.

Det er lite sannsynlig at hepcidin blir en screeningsanalyse ved utredning av anemi, men hepcidin kan ha en verdi ved utvidet utredning av mer spesielle anemiformer som ACD og IRIDA. Hvor lenge må vi i så fall vente på at hepcidin blir en rutineanalyse? Hva med 20 år?

Takk til spesialbibliotekar Åse Marit Hammersbøen (Medisinsk bibliotek, Ahus) for god hjelp til litteratursøk.

### Referanser

1. Itkonen O. Hepcidinets rolle i dagens anemiatredning. Klinisk biokemi i Norden 2018;2:12-16.
2. Girelli D, Nemeth E; Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. Blood 2016;127:2809-13.
3. Kroot JJC, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Hepcidin in human disorders: diagnostic implications. Clinical Chemistry 2011;57:1650-69.



# 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](http://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](http://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

# Kreatinin har sjunkit till mer sanna värden och samstämmigheten mellan laboratorierna har ökat enligt resultat från Equalis 1996-2019

Johanna Helmersson-Karlqvist<sup>1</sup>, Peter Ridefelt<sup>1</sup>, Elisabet Eriksson Boija<sup>2</sup>, Anna Norling<sup>2</sup>, Gunnar Nordin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Akademiska laboratoriet/Klinisk kemi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

<sup>2</sup> Equalis, Uppsala

johanna.helmersson.karlqvist@akademiska.se



## Sammanfattning:

Kreatininmätning för bestämning av glomerulär filtrationshastighet (GFR) är en av de mest använda laboratorieanalyserna i svensk hälso- och sjukvård. Fram till 90-talet fanns stora skillnader i uppmätt kreatinin mellan laboratorier. Efter 2003 gjordes nationella och internationella insatser med syfte att standardisera kreatininmetoderna. Denna sammanställning av kreatinindata från Equalis kvalitetssäkringsprogram för allmän klinisk kemi från 1996 till 2019 illustrerar utfallet av dessa insatser.

Sammanfattningsvis har den breda introduktionen av enzymatiska och IDMS-spårbara metoder på svenska laboratorier starkt bidragit till att genomsnittskreatinin sjunkit till mer sanna värden samt att samstämmigheten mellan laboratorierna ökat.

## Introduktion

Kreatinin analyseras i genomsnitt 0,6 gånger per person och år i Sverige och är därmed en av de mest använda laboratorieanalyserna i svensk hälso- och sjukvård (1). Analysmetoderna är huvudsakligen enzymatiska eller bygger på Jaffes reaktion. Metoder baserade på Jaffes reaktion är generellt känsliga för interferenser och medbestämmer glykerade proteiner vilket kan leda till både falskt höga kreatininvärden och sämre precision på resultaten. Enzymatiska metoder har visat bättre samstämmighet med referensmetoden isotope dilution mass spectrometry (IDMS). Under 90-talet använde 90 % av Sveriges sjukhuslaboratorier icke-kompenserade Jaffe-metoder och mellanlaboratorievariationen var mellan 7 och 10 CV% (bild 1). Kreatinin och estimerad njurfunktion kunde således variera enbart beroende på vilket laboratorium provet blivit analyserat. För att minska metodskillnaderna mellan laboratorier inleddes därför olika försök till kreatininstandardisering. Equalis tillverkade 2003 ett kreatininfrött serum i syfte att kompensera svenska laboratoriers Jaffe-metoder för interfererande substanser (2). Dessutom gjordes internationella satsningar. 2006 rekommenderade National Kidney Disease Education Program (NKDEP) alla tillverkare att IDMS-kalibrera sina kreatininreagens (3), för att följa det europeiska IVD-direktivet att mätresultat ska vara spårbart till en högre metrologisk standard (4), samt konstaterade att ett referensmaterial för kreatinin borde utvecklas (3,5).

Vi har tidigare visat resultaten av dessa harmoniseringsförsök genom att sammanställa Equalis kvalitetssäkringsomgångar för kreatinin mellan 1996 och 2016 (6). Data är nu uppdaterade fram till första halvåret 2019.

## Material and metoder

Poolat serum (som förmodas vara kommutabelt) från bloddonatorer från blodcentralen på Akademiska sjukhuset i Uppsala skickades ut till ca 110 sjukhuslaboratorier 4-5 gånger årligen under 1996-2019 för kreatininbestämning. Kreatininkoncentrationerna varierade mellan 58-159 µmol/L.

Dessutom skickades två särskilda serum ut där kreatininvärdet åsatts med referensmetod. Det ena var ett poolat serum från DEKS (Danish Institute for External Quality Assurance for Laboratories in Health Care), Herlev, Danmark (7) med åsatt kreatininvärdet på 70,7 µmol/L som skickades ut 2003-2012. Det andra var ett poolat serum från blodgivare vid Akademiska sjukhuset, Uppsala med åsatt kreatininvärdet på 75,0 µmol/L som skickades ut 2011-2019.

Mellanlaboratorievariationen i CV% per kalenderår räknades som robust standarddeviation (8) dividerat med medelvärdet för varje omgång i Excel 2010.

## Resultat och diskussion

Bild 1 visar fördelningen av Sveriges kreatininmetoder under åren 1996-2019 i %. Före 2001 använde 90 % av laboratorierna icke-kompenserade Jaffe-metoder. Därefter byttes dessa metoder gradvis ut mot kompen-

serade Jaffe-metoder och enzymatiska metoder. 2016 hade majoriteten (ca 85 %) av svenska sjukhuslaboratorier gått över till enzymatiska metoder och ingen medverkande i Equalis kvalitetssäkringsprogram hade längre Jaffe-metod.

Bild 2 visar en sammanställning av laboratoriernas rapporterade kreatininvärdet för 13 omgångar med åsatt värde på 70,7 µmol/L respektive 6 omgångar med åsatt värde på 75,0 µmol/L. Sveriges laboratorier mätte i medeltal runt 10 µmol/L högre än åsatt värde 2003. Från och med 2009 fram till nuvarande år visade laboratorierna god samstämmighet med åsatt värde.

Det finns flera bidragande orsaker till att kreatininvärdena sjunkit mot mer sanna värden under åren 2003-2009. För det första gavs laboratorierna 2003 möjlighet att genom Equalis kreatininfria serum kompensera sina Jaffe-metoder för interferenserna som orsakar falskt för höga kreatininvärdarna (2). De icke-kompenserade Jaffe-metoderna visade en positiv bias på i medeltal 14 µmol/L jämfört med referenslaboratoriet fram till 2005. Liknande skillnader mellan Jaffe-metoder och enzymatiska metoder har visats även av andra (9). En överskattnings av kreatinin med 14 µmol/L motsvarar en underskattnings av estimerat GFR med ungefär 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> och för vissa patientgrupper kan det ha inneburit onödig

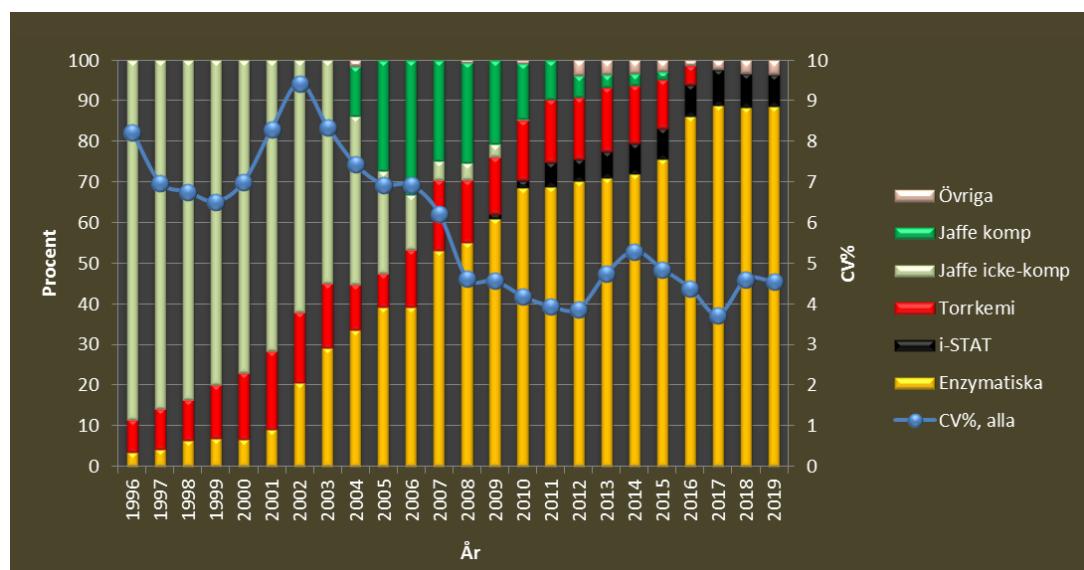
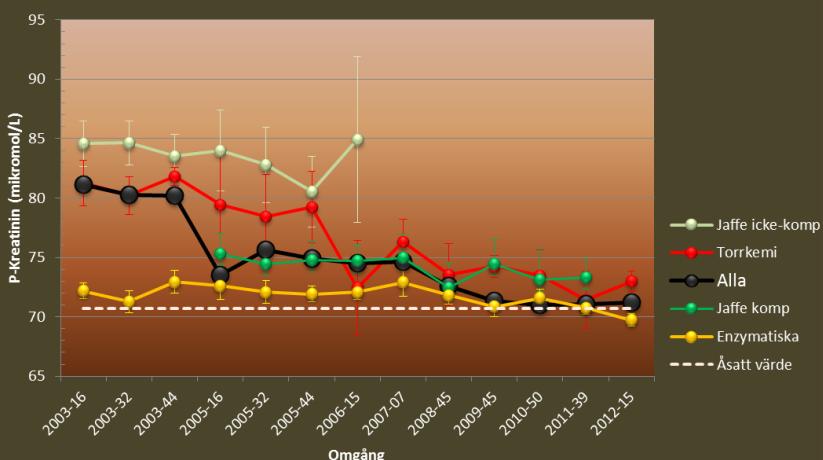
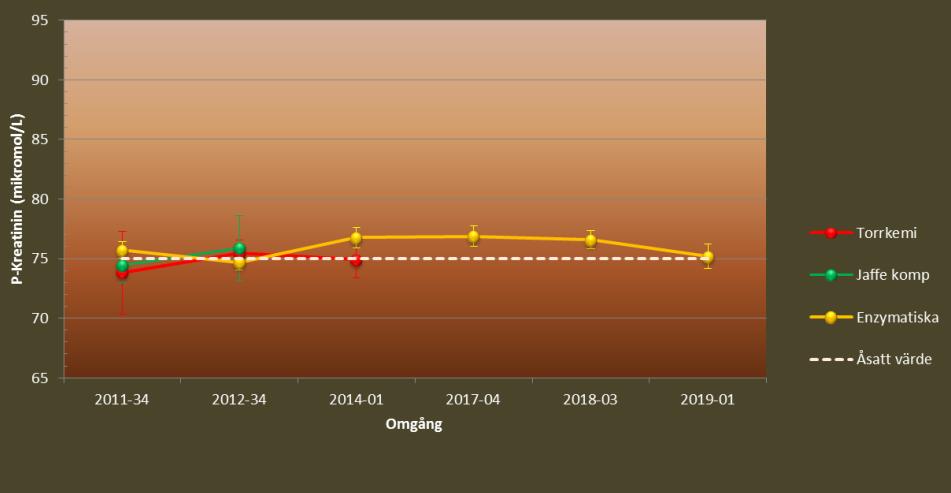


Bild 1. Fördelningen av metodprinciper som används av Sveriges laboratoriér i procent på primäraxel samt mellanlaboratorie CV% för kreatinin per kalenderår på sekundär axel under åren 1996-2019.

**Bild 2A****Bild 2A och 2B.**

Medelvärde för kreatinin för alla laboratorier (svarta prickar) samt medelvärde och 95 % konfidensintervall för laboratorier stratifierade för metodprincip för 13 omgångar under 2003-2012 och 6 omgångar under 2011-2019. Y-axeln är skuren vid 65  $\mu\text{mol}/\text{L}$ .

**Bild 2B**

monitorering eller felaktiga dosjusteringar av läkemedel. För det andra började firmorna vid ungefär samma tidpunkt att omkalibrera sina Jaffe-metoder mot IDMS. På bild 1 ses 2004 en tydlig introduktion av kompenserade Jaffe-metoder i Sverige samt i bild 2A en tydlig skillnad i kreatininvärden mellan icke-kompenserade och kompenserade Jaffe-metoder. För det tredje, och sannolikt mest betydelsefullt, bytte allt fler laboratorier från Jaffe till enzymatisk metod under åren 2003 till 2009 vilket kan ses i bild 1. Enzymatiska metoder anses ha högre precision och

större specificitet för kreatinin än Jaffe-metoder (9,10) vilket bekräftas av att enzymatiska metoder visade god samstämmighet med åsatt värde vid samtliga omgångar, se bild 2A och 2B.

Den totala spridningen i uppmätt kreatininkoncentration mellan Sveriges laboratorier var så hög som 7–9 CV% på 90-talet fram till 2007 (bild 1, sekundär axel). Likartade skillnader i kreatinininnivåer laboratorier emellan sågs även i externa kvalitetssäkringsprogram i Belgien, Finland, Frankrike, Tyskland, Italien och Holland vid samma tidpunkt (11). Skillnaderna

förförklades framförallt med att de olika metoderna var bristfälligt samkalibrerade. Därför gjordes globala försök att harmonisera kreatininmetoderna på marknaden genom utveckling av referensmaterial och genom att uppmana leverantörerna att använda referensmetoden IDMS vid kalibreringsförfarandet. Baserat på den intra- och interindividuella biologiska variation hos kreatinin satte NKDEP ett önskvärt kvalitetsmål på totalt analytiskt fel 7,6 CV% respektive optimalt kvalitetsmål på 3,8 CV% (3). Efter 2007 kan mycket riktigt en gradvis minskning av spridningen mellan laboratorier ses, i vår studie ner till 4–5 CV% år 2014 (bild 1). Samma trend har även rapporterats från Nordamerika (12) och andra europeiska länder (13). Minskningen i CV% mellan laboratorier i Sverige sammanfaller med den successiva ökningen

av andelen laboratorier som använder enzymatiska metoder, som har högre precision än Jaffe-metoder.

Att laboratoriernas uppmätta kreatininvärde sjönk under åren 2003–2009 är viktig information för epidemiologiska forskare som analyserar upprepade kreatininresultat som samlats i historiska databaser och kvalitetsregister. Longitudinella trender i kreatininresultat kan mycket väl vara påverkat av laboratoriets metodbyte eller metodens omkalibreringar.

Sammanfattningsvis, det omfattande införandet av enzymatiska kreatininmetoder på svenska laboratorier har bidragit till att nå kvalitetsmålet för god samstämmighet mellan laboratorier. Svenska laboratorier rapporterar mer än 10 µmol/L lägre, men mer sanna, kreatininkoncentrationer idag jämfört med före 2003.



Foto: Henrik Alfthan.

## Litteraturlista

1. Vilhelmsdotter Allander S, Marke LA, Wihlen B, Svensson M, Elinder CG, Larsson A. Regional variation in use of exogenous and endogenous glomerular filtration rate (GFR) markers in Sweden. *Ups J Med Sci* 2012;117:273-8.
2. Mårtensson A, Rustad P, Lund H, Ossowicki H. Creatininium reference intervals for corrected methods. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:439-41.
3. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18.
4. Dati F. The new European directive on in vitro diagnostics. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1289-98.
5. Dodder NG, Tai SS, Sniegoski LT, Zhang NF, Welch MJ. Certification of creatinine in a human serum reference material by GC-MS and LC-MS. *Clin Chem* 2007;53:1694-9.
6. Helmersson-Karlqvist J, Ridefelt P, Eriksson Boija E, Nordin G. Lower creatinine concentration values and lower inter-laboratory variation among Swedish hospital laboratories in 2014 compared to 1996: results from the Equalis external quality assessment program. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:838-844.
7. Henriksen GM, Pedersen MM, Norgaard I, Blom M, Blou L, Blaabjerg O, et al. Minimally processed fresh frozen human reference sera: preparation, testing, and application to international external quality assurance. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:293-308.
8. ISO 13528:2015 Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison. Second edition.
9. Drion I, Cobbaert C, Groenier KH, Weykamp C, Bilo HJ, Wetzel JF, et al. Clinical evaluation of analytical variations in serum creatinine measurements: why laboratories should abandon Jaffe techniques. *BMC Nephrol* 2012;13:133.
10. Panteghini M. Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008;241:84-8.
11. Delanghe JR, Cobbaert C, Galteau MM, Harmaoinen A, Jansen R, Kruse R, et al. Trueness verification of actual creatinine assays in the European market demonstrates a disappointing variability that needs substantial improvement. An international study in the framework of the EC4 creatinine standardization working group. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1319-25.
12. Killeen AA, Ashwood ER, Ventura CB, Styer P. Recent trends in performance and current state of creatinine assays. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:496-502.
13. Pieroni L, Delanaye P, Boutten A, Bargnoux AS, Rozet E, Delatour V, et al. A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. *Clin Chim Acta* 2011;412:2070-5.



Foto: Henrik Alftan.

# Miljøgifter, biologiske effekter og sykdomsutvikling i mennesker Kan miljøgifter true oss som art?

Jan Brox og Maria Averina

Laboratoriemedisin, Universitetssykehuset i Tromsø og Nord Norge.

[maria.averina@unn.no](mailto:maria.averina@unn.no)



I den senere tid har vi blitt mer og mer oppmerksomme på at vi mennesker påvirker og kan skade naturen, og at dette kan "slå tilbake" og føre til effekter som er skadelige for oss selv. To eksempler er menneskeskapte klimaeffekter og plast og mikroplast i våre hav. Vi er kanskje ikke like oppmerksomme på mengden av miljøgifter som finnes både i vårt økosystem og i egen organisme, og hva dette kan føre til.

## Hva er miljøgifter?

I denne sammenheng er miljøgifter en samlebetegnelse på mange ulike stoffer som finnes i miljøet, hoper seg opp der pga. lang nedbrytingstid (halveringstid), finnes i dyr og mennesker og har eller kan ha sykdomsfremkallende effekt. Vi kan videre dele disse inn i:

"Gamle", og i dag forbudte, organiske miljøgifter som pesticider (insektdrepende midler som DDT, etc.), polyklorerte bifenyler (PCB; finnes i maling, fugestoffer, hydrauliske oljer etc.), *polysykliske aromatiske hydrokarboner* (PAH; dannes ved forbrenning)

"Nye" organiske miljøgifter som ftalater (plastmykgjørere), bromerte flammehemmere (tekstiler, isolasjonsmidler, møbler etc.), *perfluorerte alkylstoffer* (PFAS; overflatestoffer i regntøy, bakepapir, teflonbelegg, "pustende" vanntette materialer, tekstilimpregnering, "superglatt" skismurning etc.), parabener (parfyme og kroppspleieprodukter), bisfenoler (i plast og hermetikkbokser eks.).

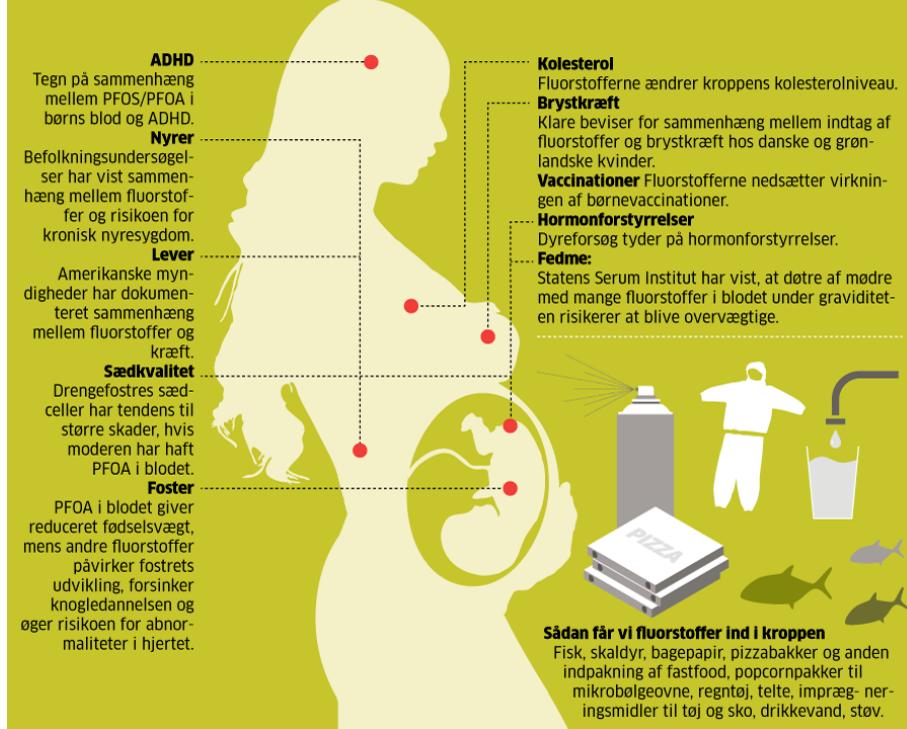
Disse miljøgiftene finnes i vårt hverdagsmiljø, og de finnes også i den føde vi inntar, i varierende mengde, og eksponering for disse er en helserisiko (1). Vi finner fortsatt betydelig koncentrasjoner av både PCB (forbudt i 1980) og DDT (forbudt i 1970) i dagens mennesker. I tillegg kommer tungmetaller som bly, kadmium og kvikksølv og som kan skade utviklingen av sentralnervesystemet i fosterlivet, så vel som føre til skade på benmarg, reproduksjonsorganer og nyrer. De organiske miljøgifter kan med en samlebetegnelse kalles "hormonhermtere" idet de blant annet har østrogenlignede effekter, men de kan også interferere med tyroksinvirkningen i fosterlivet. Nordisk Ministerråd har fått utarbeidet en rapport om miljøgifter i mennesker, "The cost of inaction. A socioeconomic analysis of environmental and health impacts linked to exposure to PFAS". Den ble publisert i 2019 (2).

Rapporten fastslår at human eksponering for PFAS stoffene er ansvarlig for tap av 750-1250 menneskeliv årlig i Norden og at i hvert fall 130 nordiske babyer



Figur 1 Rapport utarbeidet av Nordisk Ministerråd i 2019.

## RISICI VED FLUORSTOFFER



**Figur 2**  
Illustrasjon av  
Lasse Gorm  
Jensen fra det  
danske tidsskriftet Ingenioren  
25. mars 2019.  
Gjengitt med  
tillatelse fra tids-  
skriften.

fødes undervektige. Rapporten sier også at de nordiske land bruker 21-35 milliarder danske kroner pr år for å motvirke helseproblemene og overdøde-ligheten som PFAS stoffene skaper. Det er verd å merke seg at PFAS bare er én gruppe miljøgifter, som i et biologisk perspektiv virker sammen med de øvrige miljøgiftene (hormonhermerne) vi har i vår organisme, og som til sammen skaper en såkalt "cocktail-effekt". Vi kjänner ikke den samlede effekt av miljøgiftene.

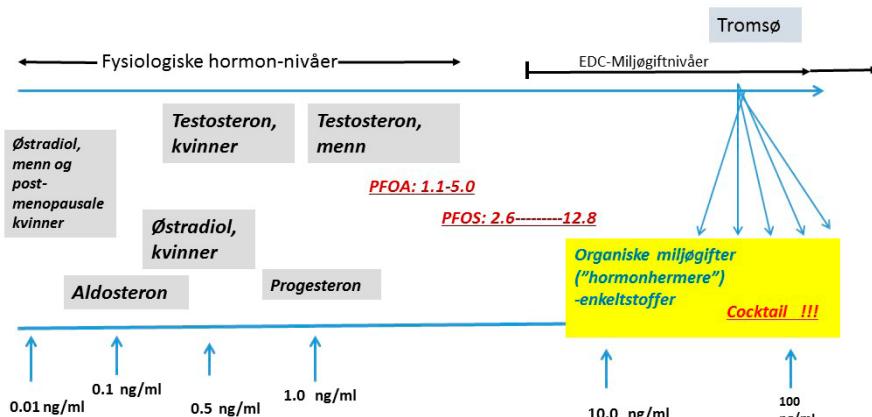
Vår nabobefolking til Norden, den arktiske urbefolking, er spesielt eksponert for miljøgifter både gjennom geografisk lokalisering og kosthold. Gynekolog og forsker, professor Jon Øyvind Odland, har i en årekke studert miljøgiftenes påvirkninger på mor og barn, både i arktiske land og andre deler av verden. Han er også leder for AMAPs (the Arctic Monitoring and Assessment Programme) helseprogram, en av Arktisk Råds arbeidsgrupper, og er spesielt bekymret for miljøgiftenes skadelige virkninger på fostrets hjerne. AMAP kommer i nær framtid med en rapport som tar for seg dette, i tillegg til flere tidligere rapporter om miljøgifter i den arktiske befolkning.

## Hvilke biologisk effekter ser man?

Det er først og fremst i fosterlivet at miljøgiftene kan være skadelig. I den første utviklingsfasen er fostret helt avhengig av morens tyroksin for en vellykket organutvikling, og sentralnervesystemet er spesielt utsatt. Miljøgifter kan interferere med tyroksinvirkningen. Man har funnet redusert motorisk utvikling hos spedbarn hvor mødrene har høyt nivå av organiske miljøgifter i svangerskapet (3). Man har også satt redusert IQ hos barn, over tid, i sammenheng med at disse har blitt eksponert for miljøgifter i fosterlivet (4). Der er også observert en dramatisk reduksjon av spermiefunksjon hos unge menn, som relateres til eksponering for organiske miljøgifter i fosterlivet (5).

I Tromsø har vi sett at ungdommer med høye blodnivåer av PFAS har høyere blodtrykk, høyere blodkolesterol og har større risiko for fedmeutvikling og astma, sammenlignet med ungdommer med lavere PFAS nivåer (6). I rapporten fra Nordisk Ministerråd påpekes det at eksponering for PFAS kan føre til redusert immunrespons, målt i forbindelse med vaksinasjoner, øket risiko for brystkreftutvikling, kronisk nyresydom, fedmeutvikling og ADHD hos barn.

## Miljøgiftnivået i blod hos "moderne" mennesker i vår region (inkl. Tromsø).



Figur 3 Fysiologiske hormonnivåer og nivåer av miljøgifter ("homonhermere") målt blant annet i mennesker i Tromsø.

Virkningsprinsippet for miljøgifter kan delvis minne om det syntetiske østrogen dietylstilbostrol som ble brukt for å motvirke tidlig abort i tidsperioden 1940-1970. Man oppdaget etterhvert at pikebarn av mødre som hadde brukt dietylstilbostrol i svangerskapet, hadde betydelig økt risiko for utvikling av vaginalt adenocarcinom. Denne skadelige effekten ble fastslått gjennom solid epidemiologisk forskning (7,8).

Ved Miljøgiftlaboratoriet, Universitetssykehuset i Tromsø, har vi gjennom flere år analysert ulike organiske miljøgifter i humane prøver og har funnet betydelig høyere nivåer av "homonhermere" enn ordinære kjønnshormoner (steroider) i blodet hos klinisk friske mennesker (figur 3).

Verdiene av PFOA og PFOS på figur 3 er fra skoleungdommer i Tromsø (6). Det er derfor viktig at det gjøres mer og kvalitetsmessig god forskning både når det gjelder virkningsmekanismene for miljøgiftenes, og hva dette fører til i befolkningen. Denne kunnskapen er helt nødvendig for å kunne få til endringer i den industrielle produksjon av organiske miljøgifter, som kanskje kan ha potensielle til å true oss som art.

### Referanser

- Knutson HK, Alexander J, Barregard L, Bignami M, Bruschweiler B, Ceccatelli S, et al. Risk of human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic and perfluorooctanoic acid in food. EFSA J 2019;16:5194-478.
- The cost of inaction. A socioeconomic analysis of environmental and health impacts linked to
- exposure to PFAS. Nordic Council of Ministers. TemaNord, ISSN 0908-6692; 2019:516.
- Bjerregaard-Olesen, Bach CC, Long M, Wielsøe M, Bech BH, Henriksen TB, et. al. Associations of fetal growth outcomes with measures of the combined Xenoestrogenic activity of maternal serum perfluorinated alkyl acids in danish pregnant women. Environ Health Perspect 2019;127.
- Stewart PW, Lonky E, Reihman J, Pagano J, Gump BB, Darvill T. The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year-old children. Environm Health Perspect 2008;116:1416-22.
- Di Nisio A, Sabovic I, Valente U, Tescari S, Rocca MS, Guidolin D, et al. Endocrine disruption of androgenic activity by perfluoroalkyl substances: clinical and experimental evidence. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:1259-71.
- Averina M, Brox J, Huber S, Furberg AS. Perfluoralkyl substances in adolescents in northern Norway: Lifestyle and dietary predictors. The Tromsø study, Fit Futures 1. Environ Int 2018;114:123-30.
- Herbst AL, Aulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med 1971;284:878-81.
- Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. N Engl J Medb 2011;365:1304-14.

# Diagnostiske mål og døgnrytmmer

Henriette P. Sennels<sup>1</sup>, Henrik L. Jørgensen<sup>2</sup> og Jan Fahrenkrug<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinisk Biokemisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

<sup>2</sup>Klinisk Biokemisk Afdeling, Hvidovre Hospital

hsennels@dadlnet.dk



Denne artikel blev første gang bragt i *Ugeskrift for Læger*® 2018 Sep 3;180: 1572-1575.

## Hovedbudskaber

- Koncentrationen af kliniske biokemiske parametre kan ændres gennem døgnet på grund af døgnrytmesvingninger
- Ved gentagne blodprøvetagninger gennem et døgn kan døgnsvingninger af nogle kliniske biokemiske parametre medføre, at analysesvar kan ændres fra normal til forhøjet eller for lavt i forhold til parameterens referenceinterval
- Kendskab til døgnrytmesvingninger af kliniske biokemiske parametre er vigtig ved vurdering af analysesvar for at minimere unødvendig blodprøvetagning og udredning

Døgnets vekslen mellem dag og nat er fundamentet for, at livet leves rytmisk svarende til skiftet mellem aktive og passive perioder gennem døgnet. Det er vist, at biologiske og adfærdsmæssige processer hos alle organismer, som f.eks. planter, insekter, fisk og patte-dyr, oscillerer gennem døgnet [1]. Endogene ændringer i en biologisk variabel er en biologisk rytme, som f.eks. ændringer af kropstemperaturen eller koncentrationen af en klinisk biokemisk parameter [1].

I denne statusartikel vil hovedfokus være en beskrivelse af døgnrytmmer samt betydningen af kliniske biokemiske parametres døgnrytmmer på diagnostikken.

## Døgnrytmmer

Tidsafhængige ændringer i biologiske variable gentages med regelmæssige intervaller, og repræsenterer rytmer, der til en vis grad er forudsigelige gennem en defineret periode f.eks. døgnet [2]. Biologiske rytmer kan være af et døgns længde (circadian rytme) eller af kortere varighed (ultradian rytme) som vejrtræningen eller længere varighed (infradian rytme) som kvinders menstruationscyklus [1]. Døgnrytmmer er karakteriseret ved at være endogent genereret, at blive gentaget med ca. 24 timers mellemrum, at være til stede under konstante forhold og at være tilpasset lokale forhold [3]. Døgnrytmmer genereres og styres af et indre døgnrytmegenererende system, hvis vigtigste komponent er hjernes biologiske ur i hypothalamus [1, 2].

Kroppens daglige rytmer, der er opstået som tilpassning til døgnets vekslen mellem dag og nat, regulerer de normale kropsfunktioner. Den enkelte biologiske rytme er karakteriseret ved at oscillere med faste tidspunkter for højeste og laveste udsving i løbet af rytmens periode [1, 2]. Døgnrytmmer er de bedst undersøgte humane rytmer og er typisk karakteriseret for raske personer. Undersøgelse af biologiske fænomener (rytmers) tidsmæssige karakteristika og mekanismer – kronobiologi [2], blev introduceret som begreb i slutningen af 60’erne af Franz Halberg [4] og antallet af videnskabelige studier har siden været stigende [1].

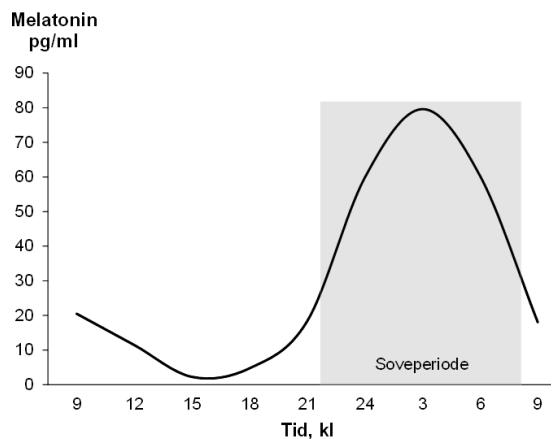
## Beskrivelse af døgnrytmmer

Data til beskrivelse af biologiske rytmers ændringer gennem døgnet opsamles som tidsserier af observationer målt på forskellige tidspunkter gennem døgnet og karakteriseres traditionelt ved brug af Cosinor rytmometrisk statistik for grupper [5]. Under forudsætning af 24 timers periodicitet fittes data til en kombineret cosinus- og sinusfunktion, og døgnrytmen præsenteres grafisk som den bedste fittede

cosinorkurve [5]. Ud fra den fittede døgnrytmekurve beskrives døgnrytmen i forhold til de afledte parametre: *Perioden* eller længden af rytmen, *amplitude* af rytmen beregnet som halvdelen af forskellen mellem højeste og laveste punkt på den fittede kurve, *mesor* parameterens rytme tilpasset mean samt tidspunkter for henholdsvis *peak* og *nadir* svarende til tidspunkterne for maksimum og minimum værdi i løbet af døgnet, der altid vil være med 12 timers mellemrum (Figur 1) [5]. Yderligere vurderes det, om døgnrytmen er signifikant på et 5 % signifikansniveau [5]. Idet cosinor statistik kun evaluerer det overordnede døgnrytmemønster og ikke vurderer afvigelser fra dette, suppleres cosinor analysen ofte med vurderinger af de individuelle tidsserier.

Dataseriens sammenhæng med den circadiane rytme kan vurderes ved brug af en markør med etableret karakteristiske svingninger gennem døgnet som f.eks. kortisol eller melatonin. Melatonin, det naturlige nathormon, som produceres i corpus pineale er reguleret af lyset, idet lys hæmmer og mørke fremmer produktionen. Melatonin koncentrationen er således lav gennem dagen, stigende sen aften og i løbet af natten med peak midt om natten [1] (Figur 2). Kortisol koncentrationen øges i løbet af natten med maksimum koncentration om morgenens [1].

Hvorvidt en signifikant døgnrytme vil medføre at et givet blodprøveresultat vil ændre sig markant som følge af døgsningningen, vil afhænge af parameterens døgnrytmearamplitude og i mindre grad af parameterens referenceinterval. Kun for nogle parameter



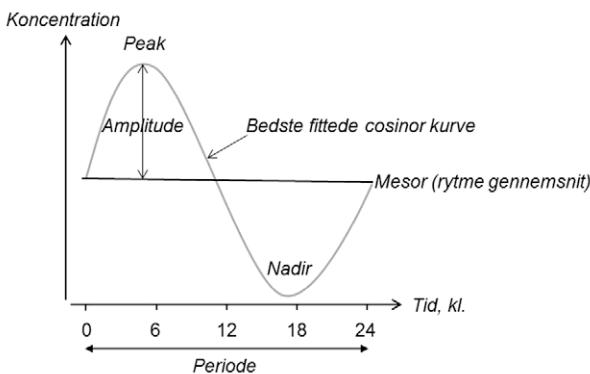
Figur 2

Døgnrytmen af melatonin i plasma. Mean værdier bestemt hos 24 raske yngre mænd [14].

vil amplituden være så stor, at der skal tages højde for dette ved den kliniske vurdering af en patient. Specielt for parametre med store amplituder og små referenceintervaller vil gentagne blodprøvetagninger gennem døgnet eller prøvetagning aften/nat hos patienter med resultater tæt på referenceintervallets grænser medføre, at en given parameter vil falde udenfor referenceintervallet på grund af døgsningninger og ikke som følge af en reel klinisk ændring i patientens tilstand.

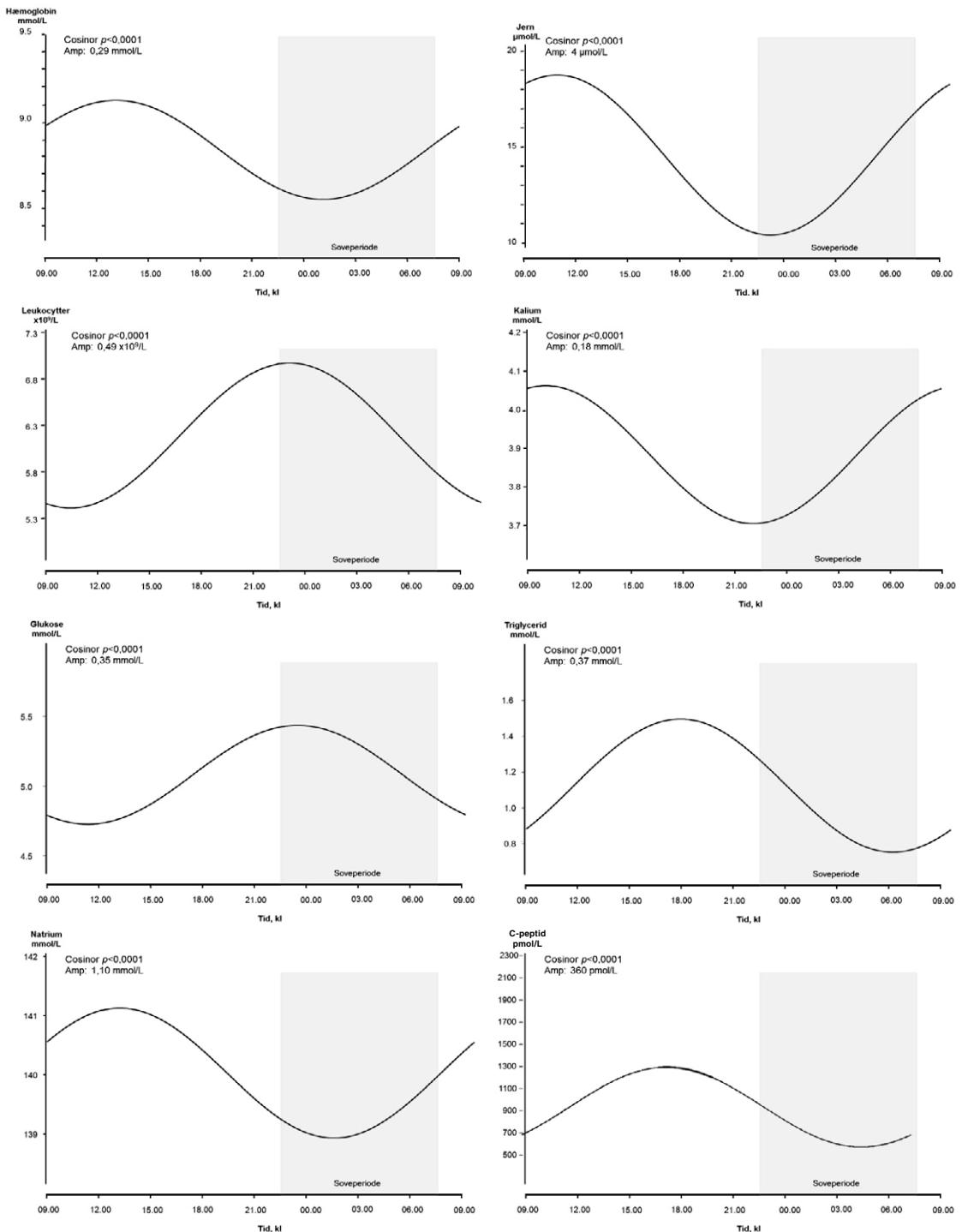
### Døgnrytmers indflydelse på diagnostik

Koncentrationen af kliniske biokemiske parametre bestemt i en kropsvæske som f.eks. blod, urin eller målte værdier af fysiologiske parametre, som f.eks. blodtryk eller kropstemperatur, bliver benyttet til at bedømme, om en person er rask eller syg, ved at vurdere resultatet i forhold til et referenceinterval eller en beslutningsgrænse. Et resultat udenfor referenceintervallet eller over/under beslutningsgrænsen (unormalt resultat) vil indikere, at personen er syg og foranledige yderligere blodprøvetagning, udredning og/eller behandling. Imidlertid kan det unormale resultat også skyldes en normal fysiologisk tidsafhængig ændring i en biologisk rytme som følge af f.eks. en markant døgnrytmesvingning af parameteren. Det unormale resultat vil dermed ikke være udtryk for en reel ændring i patientens helbredstilstandtilstand, som kræver opfølgning, men en ændring der skyldes parameterens døgnrytme [1]. Resultaterne



Figur 1

Evaluering af døgnrytmer ved brug af Cosinor rytmometrisk statistik for grupper [5]



**Figur 3** Døgnrytmerne af koncentrationerne i plasma af hæmoglobin, jern, leukocytter, kalium, glukose, triglycerid, natrium og C-peptid. Bedste fittede cosinor kurver er vist og amplituder (beregnet som halvdelen af højeste og laveste koncentration gennem døgnet) er anført. Døgnrytmerne er bestemt for 24 raske yngre mænd [14, 15, 18].

af kliniske biokemiske analyser vurderes i forhold til referenceintervaller eller beslutningsgrænser, der typisk er etableret på raske kvinder, mænd, gravide eller børn i dagtiden [6]. For de fleste kliniske biokemiske parametre benyttes de samme referenceintervaller/beslutningsgrænser gennem hele døgnet, og tidspunktet for prøvetagningen bør derfor indgå i de diagnostiske overvejelser. Kun for få parametre som f.eks. kortisol er der etableret tidsspecifikke referenceintervaller [6], der tager højde for døgnsvingninger.

### Kliniske biokemiske parametres døgnsvingninger

Kliniske biokemiske parametres døgnsvingninger er blevet undersøgt i en lang række kliniske studier siden begyndelsen af 1950'erne. Studierne har vist, at mange kliniske biokemiske parametre hos mennesket svinger gennem døgnet, og at amplitude, peak og nadir dermed kan forudsiges i løbet af døgnet [1, 2]. Til trods for publikationerne om døgnrytmmer i den videnskabelige litteratur samt et øget antal blodprøvetagninger sen eftermiddag og aften på grund af udvidede ambulante åbningstider og et ønske om hurtigere diagnostisk afklaring af patienterne, er der et begrænset antal anbefalinger angående prøvetagningstidspunkt eller tidsspecifikke referenceintervaller for kliniske biokemiske parametre med klinisk betydende døgnrytmesvingninger. Dette skyldes formentlig, at flere af de kliniske studier har forskellige konklusioner angående amplitude og tidspunkter for peak og nadir. Årsagerne til de divergerende konklusioner er antageligvis, at studierne, for en dels vedkommende, ikke har været helt sammenlignelige som følge af forskellige studiedesigns, studiepopulationer og benyttede analytiske metoder. Yderligere er der publiceret relativt få studier, der har undersøgt, hvorvidt døgnrytmændringerne hos raske personer kan appliceres på syge personer og om døgnrytmene er anderledes hos f.eks.: personer med andre kronotyper som udtalte A- og B-mennesker og personer med påvirket døgnrytmmer på grund af f.eks. skifteholdsarbejde eller jetlag. Det er heller ikke fuldt afklaret om etnicitet, alder og graviditet har betydning, samt om årstid, alkohol, medicin og tobak kan påvirke døgnrytmene [1].

Selvom konklusionerne i den videnskabelige litteratur divergerer, og de kliniske studier generelt er udført på raske personer, kan det konkluderes, at der er en del parametre, hvor døgnrytmesving-

ningerne har en størrelsesorden, så der er en risiko for fejtolknninger, der har klinisk betydning. Ved vurdering af resultater fra prøver udtaget på andre tidspunkter gennem døgnet end dagtiden eller ved gentagne blodprøvetagninger i løbet af et døgn er der derved risiko for unødig sygeliggørelse og udredning af patienterne.

Hormoner secerneres pulsativt, men mange hormoner udviser endvidere også markante døgnsvingninger hos dagsaktive personer som TSH (thyrotropin) [7-9], væksthormon [8], melatonin [8] og prolaktin [10] med peaks i løbet af natten ligesom kortisol [7, 8, 11], testosteron [11, 12], progesteron [7] og ACTH (adenokortikotrop homon) [13] peaker om morgenen [1]. Flere af hormonerne oscillerer ligeledes med rytmer af en måneds varighed specielt hos kvinder i den reproduktive alder samt udviser årstidsrytmer [2].

Koagulationsparametre oscillerer med peak værdier i forudsigelig rækkefølge gennem døgnet med forbigående hyperkoagulabilitet tidligt om morgenens grundet trombocyt aggregation, et fald i fibrinolytisk aktivitet og trombin dannelse. Dette medfører øget viskositet, hvilket formentlig sammen med et højt blodtryk om morgenens er en medvirkende årsag til øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet om morgenens [1, 2].

I "The Bispebjerg Study of Diurnal Variations" [14-19] har vi undersøgt døgnvariationen af en lang række kliniske biokemiske parameter under standardiserede forhold gennem et døgn hos yngre raske mænd. I studiet har en stor del af de undersøgte parametre signifikante døgnrytmmer, dog vil få af disse koncentrationsændringer gennem døgnet have klinisk betydning, da parametrenes døgnrytmearmplituder er lave. Fundene er sammenlignelige med flere andre videnskabelige publikationer, og baseret på studierne bør man være opmærksom på, at koncentrationerne af specielt jern, hæmoglobin, leukocyetter, natrium, kalium, C-peptid, triglycerid og glukose ændres markant gennem døgnet. Jern og kalium med peak i løbet af formiddagen, hæmoglobin og natrium med peak over middag, C-peptid og triglycerid med peak sidst på eftermiddagen samt glukose og leukocyetter med peak sidst på aftenen [1, 2, 14, 15, 18] (Figur 3). I den videnskabelige litteratur findes der oversigter over døgnrytmmer i relation til mange andre variable [1, 2].

## Konklusion

Kendskab til kliniske biokemiske parametres døgnrytmer i den kliniske hverdag bidrager med en mere præcis fortolkning af kliniske biokemiske analyse-svar. Behovet for kendskab til døgnrytmesvingninger er blevet aktualiseret af 24/7 samfundet med længere ambulante åbningstider og et ønske om hurtigere diagnostisk afklaring af patienterne på alle tider af døgnet.

Dertil er der et behov for yderligere forskning på området med henblik på at etablere individuelle døgnprofiler og tidsspecifikke referenceintervaller. Derudover kan det overvejes at give anbefalinger om optimale prøvetagningstidspunkter for en række parametre.

## Referencer

1. Koukkari WL, Sothern RB. Introducing Biological Rhythms: Springer Netherlands; 2006.
2. Touitou Y, Haus E. Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory medicine: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1992.
3. Skene DJ, Arendt J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. *Ann Clin Biochem* 2006;43:344-53.
4. Halberg F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol* 1969;31:675-725.
5. Nelson W, Tong YL, Lee JK et al. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia* 1979;6:305-23.
6. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics (Fourth edition). Elsevier Saunders; 2006.
7. Van Kerkhof LW, Van Dycke KC, Jansen EH et al. Diurnal Variation of Hormonal and Lipid Biomarkers in a Molecular Epidemiology-Like Setting. *PLoS One* 2015;10:e0135652.
8. Gamble KL, Berry R, Frank SJ et al. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:466-75.
9. Russell W, Harrison RF, Smith N et al. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2300-6.
10. Veldhuis JD, Johnson ML. Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:116-23.
11. Faiman C, Winter JS. Diurnal cycles in plasma FSH, testosterone and cortisol in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33:186-92.
12. Brambilla DJ, Matsumoto AM, Araujo AB et al. The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:907-13.
13. Haus E. Chronobiology in the endocrine system. *Adv.Drug.Rev.* 2007;59:985-1014.
14. Sennels HP, Jorgensen HL, Hansen AL et al. Diurnal variation of hematology parameters in healthy young males: the Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:532-41.
15. Sennels HP, Jorgensen HL, Goetze JP et al. Rhythmic 24-hour variations of frequently used clinical biochemical parameters in healthy young males - the Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand. J. Clin. Lab Invest* 2012;72:287-95.
16. Goetze JP, Jorgensen HL, Sennels HP et al. Diurnal plasma concentrations of natriuretic propeptides in healthy young males. *Clin Chem* 2012;58:789-92.
17. Timm A, Fahrenkrug J, Jorgensen HL et al. Diurnal variation of von Willebrand factor in plasma: the Bispebjerg study of diurnal variations. *Eur J Haematol* 2014;93:48-53.
18. Sennels HP, Jorgensen HL, Fahrenkrug J. Diurnal changes of biochemical metabolic markers in healthy young males - the Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand J Clin Lab Invest* 2015;75:686-92.
19. Heegaard NH, Carlsen AL, Lilje B et al. Diurnal Variations of Human Circulating Cell-Free Micro-RNA. *PLoS One* 2016;11:e0160577.

## Integration at its best

Automated glycohaemoglobin analyser  
HLC-723 G11 – HbA<sub>1c</sub> testing is now part of  
your Sysmex routine workflow



TOSOH HLC723 G11 Analyser is manufactured by Tosoh Corporation (Japan) - www.tosoh.com

For further information please visit:

[www.sysmex.dk/tosoh](http://www.sysmex.dk/tosoh) | [www.sysmex.no/tosoh](http://www.sysmex.no/tosoh) | [www.sysmex.se/tosoh](http://www.sysmex.se/tosoh)

## Til manuskriptfattere

Litteraturhenvisninger (maksimalt 15 - med mindre annet er avtalt spesielt) 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". Forfatternes etternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skiller ved komma og punktum settes etter siste forfatters initialer evt. etter "et al". Punktum brukes også etter tittel på artikkelen. Journalforsiden forkortes som angitt i Pubmed, liste over forkortelser finnes i LinkOut Journals. Etter journalforsiden følger et mellomrom, års-tall for publikasjonen, et semikolon, volum nummer, et kolon og sidetall. Overflødige sidetall fjernes, som vist i eksempelet 1989;49:483-8. Personlige meddelelser (inkludert fullt navn og årstall) og produkt informasjon skal ikke stå i referanselisten men refereres i manuskriptteksten.

### Eksempler

#### *Journal artikkel med inntil syv forfattere:*

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

#### *Journal artikkel med mer enn syv forfattere:*

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

#### *Abstrakt:*

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

#### *Bok kapitler:*

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

#### *PhD teser:*

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

#### *On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:*

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

#### *Supplement:*

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

#### *Internett kilde:*

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

**Se også NFKK's og KBN's hjemmeside: [www.nfkk.org](http://www.nfkk.org)**

## Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

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

**Det nåværende styre består av:** Lise Bathum (København), Line Rode (København), Anna Linko-Parvinen (Turku), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ólöf Sigurdardottir (Akureyri), Leifur Franzson (Reykjavík), Yngve Thomas Bliksrud (Oslo), Per Bjellerup (Västerås), Ivar Tjernberg (Kalmar), Maria Averina (Tromsø). **Formann i NFKK:** Henrik L. Jørgensen (København).

## Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Helle Borgstrøm Hager · Tryk: Clausen Grafisk



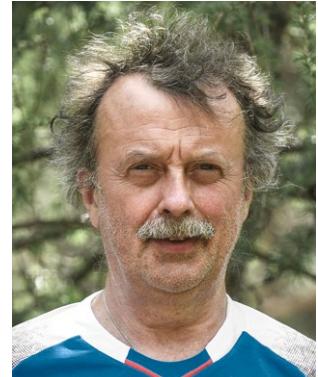
### Danmark

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



### Island

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



### Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan  
Helsingfors Universitetscentralsjukhus  
HUSLAB  
Topeliusgatan 32  
FIN-00290 Helsingfors  
Telefon: +358 50 4271 457  
henrik.alfthan@hus.fi



### Norge

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



### Sverige

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



### NFKK

Professor Henrik L. Jørgensen  
Klinisk Biokemisk Afdeling  
Hvidovre Hospital/Københavns  
Universitet  
hlj@dadlnet.dk

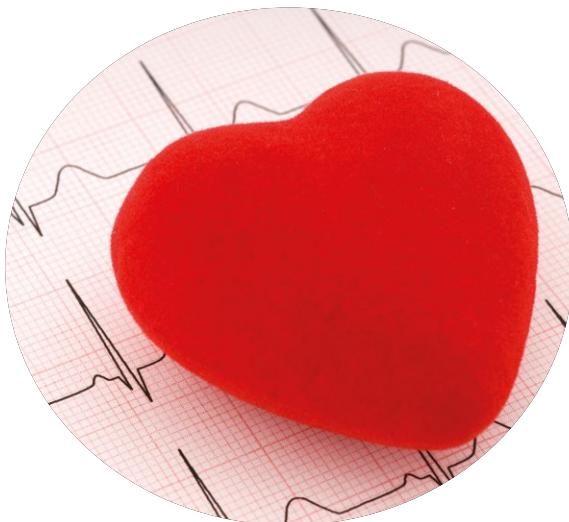


## Siemens High Sensitive Troponin I Meeting Universal Guidelines

Offer improved cardiac patient care with a true high-sensitivity troponin I assay that meets the current guideline recommendations <sup>(1, 2, 3)</sup>.

Have confidence in patient results at the low end of the assay range with precision that provides the ability to measure slight, yet critical, changes between serial troponin I value. The assay can be used with 1-, 2- and 3-hour algorithm.

[siemens-healthineers.com](http://siemens-healthineers.com)



\*1 Roffi M, et al./Task Force. Eur Heart J. 2015 ;37:267-315.

\*2 Amsterdam EA, et al. Circulation. 2014 ;130 :e344-426.

\*3 Apple FS, et al. Clin Biochem. 2015 ;48 :201-3.