

DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Nr. 4 December 2006

Indhold:

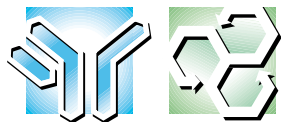
- » DSKB informerer
- » Glimt fra jubilæumsmødet
- » Klinisk-kemisk hverdag
- » Når enden bliver som begyndelsen
- » Rationel brug af laboratorieundersøgelser
- » Klinisk biokemi og DSKB efter 50 år
- » Struktur og rekruttering
- » Træk af udviklingen i kvalitetssikring
- » Syre-base-forskning
- » Kalender
- » Kort Nyt



50 år

1956 - 2006

DSKB



ARCHITECT®

Flexible solutions for Your Evolving Laboratory

Ægte integration

ARCHITECT *c8000*, *i2000*_{SR} og *ci8200*



 **ABBOTT**
DIAGNOSTICS

K O L O F O N

DSKB-Nyt nr. 4/2006

Udgiver:
Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Ansvarlig redaktør:
Nete Hornung

Redaktion og tilrettelæggelse:
Tuen-media A/S

Layout:
Tuen-media A/S

Ekstra eksemplarer
Kan rekvireres v/Tuen-media A/S,
Tlf.: 86213000, eller på mail:
info@tuen.dk

Næste udgave
Udkommer ultimo februar 2007
Bladet udgives 4 gange årligt

Indlæg til DSKB-Nyt
Se bagerst i bladet

Denne og tidligere udgaver kan
downloades fra
www.dskb.dk

DSKB Bestyrelse

Lise Bathum,
e-mail: LisBat@vestamt.dk

Ulrik Gerdes,
e-mail: uge@psykiatri.aaa.dk

Linda Hilsted (formand),
e-mail: linda.hilsted@rh.hosp.dk

Nete Hornung (sekretær),
e-mail: neh@rc.aaa.dk

Henrik L. Jørgensen (kasserer),
e-mail: hj@dadlnet.dk

Birgitte Reinholdt,
e-mail: birrei@fks.vejleamt.dk

Anne Schmedes,
e-mail: asch@vs.vejleamt.dk

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi blev 50 år den 27. oktober



Linda Hilsted,
Klinisk
Biokemisk
Afdeling, H:S
Rigshospitalet

På initiativ af Poul Astrup, Per Lous og Anders Tybjerg Hansen blev Dansk Selskab for Klinisk Kemi stiftet for 50 år ved et møde på Rigshospitalet, lørdag den 27. oktober 1956. Selskabets navn var oprindeligt Dansk Selskab for Klinisk Kemi og Klinisk Fysiologi DSKKKF – også kaldet 'kul-og-koks-selskabet'. Klinisk fysiologi blev udskilt som selvstændigt speciale i 1970, og selskabets navn blev senere ændret til Dansk Selskab for Klinisk Biokemi. Fra starten var selskabets formål 'at befordre teoretiske og praktiske fremskridt inden for den kliniske kemi, herunder at afholde videnskabelige møder, og at planlægge specialuddannelse i klinisk kemi.'

I tilrettelæggelsen af det videnskabelige program for 50-års jubilæumsmødet, d. 27. oktober 2006, valgte bestyrelsen at fokusere især på nutid og fremtid. Formiddagssessionen omhandlede betydningen af forskningen i specialet, samt uddannelse og rekruttering af læger og kemikere. Til eftermiddagssessionerne var professorerne i – og tilknyttet – specialet inviteret til at holde indlæg inden for deres ekspertområder. Vi er et forskningstungt speciale – og det afspejler sig bl.a. i, at der er mange professorer, så bestyrelsen måtte lave en lille adgangsbeholdning for professorer for at kunne få plads i programmet: Krav til medlemskab af DSKB og erhvervsaktivitet i jubilæumsåret!

Dagen blev meget vellykket. Indlæggene var personlige og fremragende, og det var glædeligt, at så mange (over 140) medlemmer deltog, heriblandt mange unge.

Ved den efterfølgende middag var højdepunk-

terne især fødselsdagsgaven til selskabet og en tilstedeværende fødselar (se billederne andetsteds i bladet) samt den til lejligheden digtede 'hvervesang' til rekruttering af klinisk biokemikere.

I fejringen af jubilæet indgik også, at dette DSKB-Nyt skulle være et jubilæumsskrift. Nærværende nummer indeholder således korte resumer af jubilæumsdagens indlæg, og vi har desuden inviteret specialets professores emeriti, de tidligere bestyrelsesformænd og æresmedlemmerne til at skrive om en række historiske og aktuelle aspekter. Bestyrelsen og redaktionsgruppen vil hermed gerne rette en meget stor tak til bidragsyderne, ikke mindst til Erik Magid, der påtog sig rollen som koordinator. Også stor tak til alle foredragsholdere og deltagere, der bidrog til at gøre jubilæumsdagen indholdsrig og festlig. Det er glædeligt, at den identitetskrisen, specialet befandt sig i for nogle år siden, er overstået, og at vi er i teten inden for så mange forsknings- og udviklingsområder.



jubilæumsmøde

Et bibliometrisk studie af forskningsaktiviteten blandt speciallæger i klinisk biokemi versus en sammenlignelig kontrolgruppe fra de øvrige lægelige specialer

Henrik L. Jørgensen, Klinisk Biokemisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital,
og Birger Larsen, Institut for Informationsstudier, Danmarks Biblioteksskole



Baggrund

Kvantitative undersøgelser af forskningsproduktion, bibliometri, bliver i tiltagende omfang benyttet i en række forskellige sam-

menhænge som f.eks. vurdering af ansøgere til stillinger med forskningsindhold, vurdering af afdelinger/institutter mhp. tildeling af midler, rating af tidsskrifter m.m. Formålet med den aktuelle undersøgelse er at efterprøve det ofte fremsatte udsagn om, at klinisk biokemi er et forskningstungt speciale, ved at sammenligne antal personer med akademiske grader, antal artikler per person og antal citationer per person for klinisk biokemi med en matchet kontrolgruppe fra de øvrige lægelige specialer.

Metode

Fra "Laeger.dk" er der foretaget et udtræk af alle læger registreret her bestående af fulde navn, evt. speciale og evt. videnskabelig grad, i alt 23127 personer (per 31/7). Heraf var 5202 speciallæger i almen medicin (ikke medtaget i den aktuelle undersøgelse), og 11691 var fra de øvrige lægelige specialer. Inklusionskriterier i studiet: Entydig kobling mellem navn og videnskabelig produktion og dimittendår >=1960. Ud af i alt 126 fra specialerne klinisk kemi og klinisk biokemi

(herefter under et klinisk biokemi) opfyldte 57 inklusionskriterierne. Disse 57 blev matchet på lægelig titel med to tilfældigt udvalgte blandt de øvrige specialers læger, således at det endelige materiale bestod af:

Professorer 8 (16), overlæger 36 (72), afdelingslæger 6 (12) og reservelæger 7 (14), i alt 57 (114) [klinisk biokemi (kontroller)]. Ved hjælp af Medline og Web of Science er publikationsantal og citationsantal undersøgt. H-indices blev beregnet som beskrevet af J.E. Hirsch (arXiv:physics/0508025 v5 29 Sep 2005).

Resultater

Der var ingen signifikant forskel i kandidat-alder mellem klinisk biokemi og kontrollerne: 27 (10) versus 25 (7), middelværdi (SD). I gennemsnit havde 32% af de 11691 speciallæger en akademisk grad. For klinisk biokemi er tallet 61% svarende til en 4. plads efter hepatologi (71%), endokrinologi (67%) og klinisk farmakologi (62%).

De i alt 171 personer i undersøgelsen havde 9823 artikler i medline og 10140 artikler i Web of Science (fællesmængde mellem de to baser = 7622 artikler).

Antal medlineartikler per person var 71 for klinisk biokemi mod 51 for kontrollerne. Den største forskel var mellem professorerne, hvor tallene var 223 per person mod 138 per person.

I 1980 publicerede speciallæger i klinisk biokemi i gennemsnit 1 artikel mere per person om året end kontrollerne. Dette tal er faldet til en halv artikel mere per person om året i 2005.

Antal citationer per person var 1844 for klinisk biokemi mod 816 for kontrolgruppen. Den største forskel var igen for professorerne, hvor tallene var 5617 per person mod 2213 per person.

De 10 højeste H-indices i undersøgelsen gik fra 30 til 69. Klinisk biokemi besatte 8 af disse 10 pladser, herunder de to øverste. Dette uden korrektion for, at klinisk biokemi antalsmæssigt kun udgjorde 1/3 af det samlede materiale.

Konklusion

Både mht. antal artikler og antal citationer ligger klinisk biokemi højere end kontrolgruppen indenfor alle fire kategorier – professorer, overlæger, afdelingslæger og reservelæger – og kan således med rette kaldes et forskningstungt speciale. Effekten er dog mest markant for professorerne. Sammenholdt med indsnævringen fra 1 til ½ medline-artikel i den årlige merproduktion per person for klinisk biokemi betyder dette, at de yngre læger i specialtet fremover skal øge deres produktion af videnskabelige artikler, hvis forspringet skal fastholdes.



Rekruttering og uddannelse af speciallæger

Lars Ødum, Klinisk Biokemisk Afdeling, Roskilde Amtssygehus. Formand for Uddannelsesudvalg I

UUI har gennemført en spørgeskemaundersøgelse med 10 læger i hoveduddannelsesforløb og 3 introduktionslæger. "Kontrolgruppen" bestod af 10 nyuddannede speciallæger. På spørgsmålet om, hvorfor man har valgt specialet, svarede alle, at mulighed for forskning og fordybelse i specialet var vigtig. Andre – knapt så tungt vejende – årsager var, at specialet er vagtfrit, at man kendte en klinisk biokemiker, som talte pænt om specialet, at man syntes, at biokemi var spændende på studiet, eller at der ikke er patientkontakt i dagligdagen!! Sidstnævnte var dog et fåtal. At forskning vejer tungt i

valget af klinisk biokemi, afspejles også i tabellen med opgørelse over, hvor stor en del af dagen de adspurgte brugte til forskning. At de fleste så alligevel havde den opfattelse, at der ikke var tid nok til forskning i hverdagen, er jo tankevækkende! Med hensyn til den nye målbeskrivelse var holdningen generelt positiv, men det kunne være vanskeligt at nå at opfylde alle punkterne beskrevet i målbeskrivelsen. Så i tråd med det foregående bibliometriske indlæg er konklusionen, at der skal sættes på forskning som kerneområde i rekrutteringssammenhæng, at den nye målbeskrivelse fungerer

overvejende tilfredsstillende, men at antallet af punkter i målbeskrivelsen måske skal reduceres.

Og til slut: Der skal gives tid til forskning i dagligdagen!

% af dagen til forskning	Speciallæge	Under uddannelse
0-19 %	1	1
20-39 %	3	4
> 40 %	5	6



Kemikernes videreuddannelse

Erik Lund, Klinisk Biokemisk Afdeling, Vejle og Give Sygehuse. Formand for Uddannelsesudvalg II

Erik D. Lund fortalte først kort om Uddannelsesudvalg II's (UUII) historie, der startede i 1972 hvor det første udvalg blev etableret med Ole Espersen som formand. I 1974 kom UUII med en Betænkning om kemikernes videreuddannelse, og denne betænkning er siden revideret i 1991, hvor den udkom som "det gule hæfte". Betænkningen er pt. igen under revision.

UUII har 1. nov. 2006 fået ny formand, idet Anders Johnsen, der er ledende biokemiker på Klinisk Biokemisk afd. på Rigshospitalet har afløst Erik D. Lund, som har været formand gennem de sidste 9 år.

UUII's visioner er at højne niveauet af patientbehandling og forskning samt at sikre en effektiv ressourceudnyttelse. Disse visioner søges opnået ved at udbrede kendskabet til videreuddannelsen, afholde kurser (3 hvert år) og deltage i arbejdet i EC4 registerkommissionen.

Adgangskravet til videreuddannelsen er ansættelse på en Klinisk Biokemisk afd. med mindst én speciallæge i klinisk biokemi samt en længerevarende akademisk grunduddannelse på master-niveau hvori biokemi, analytisk kemi og fysiologi indgår. I uddannelsesforløbet er der krav om mindst 5 års oplæring på en klinisk biokemisk afd., deltagelse i mindst 10 kurser, der er nærmere specificeret, aktiv deltagelse i en kongres samt mindst een videnskabelig publikation, som afslutning på et projektforsøg. Der er ikke noget krav om at kemikere på klinisk biokemiske afdelinger skal have gennemført uddannelsen, og uddannelsen er desværre endnu ikke godkendt af Sundhedsstyrelsen.

Der er dog en række argumenter for at gennemføre videreuddannelsen. Man opnår en mere specifik kompetence inden for klinisk biokemi og kan dermed leve op til de krav, der stilles til en hospitalskemiker. Det

er desuden nødvendigt for på kvalificeret vis at kunne kommunikere inden for hospitalsverdenen. Herudover er der selvfølgelig muligheden for at opnå et videreuddannelsesstillæg samt at kunne kalde sig "European Specialist in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine" forkortet EurClinChem. Indtil videre er der desværre kun 4 danske hospitalskemikere, der har gennemført videreuddannelsen, men der er flere på vej.

Erik D. Lund afsluttede sit indlæg med lidt provokerende at spørge: Er kemikeren stadig nødvendig? Han svarede selv på spørgsmålet: Hvis man ønsker et laboratorium med faglig udvikling, dynamik og effektive løsninger må man have en velkvalificeret kemiker. Dette opnås ved at opslå faste stillinger (ikke vikariater), gå efter de høje kvalifikationer, sørge for videreuddannelsen, sørge for udfordringer og ansvar og – også sørge for en ordentlig løn.





Hvad fejler patienten?

Ebba Nexø, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Sygehus

Der var engang ... en patient med symptomer på B12-mangel, men masser af B12 i blodet. Som i et eventyr lod Ebba eksemplet være omdrejningspunktet for den store fortælling om B12-analysernes historiske udvikling. De første B12-analyser var ikke for gode, men det blev de, da specifikke bindingsproteiner kom i spil. Endnu bedre blev det – troede vi – med Methylmalonat, der ophobes ved B12-mangel. En biokemisk elegant markør, men ikke så klinisk korreleret, som man skulle tro. Først med HoloTC har vi måske den optimale metode til vurdering af

B12-mangel. Undervejs førte Ebba os på pædagogisk vis på små udflugter til oprensning af bindingsproteiner på varme søjler, til et smugkig på den promiskuøse cubilin-receptor og til økologisk proteindyrkning med efterfølgende struktur-aflarung af de B12-bindende proteiner. Fortællingen startede og sluttede med den syge patient, som havde B12-mangel og en levertumor, der producerede det vitamin B12-bindende protein haptocorrin. Men hvad haptocorrin laver, det fik vi ikke at vide, for *det* er en helt anden historie.



Jernbalance og inflammation

Søren K. Moestrup, Institut for Medicinsk Biokemi, Århus Universitet

Klinisk biokemis jernmand åbnede jerndøren med en artikel i Ugeskriftet i år 2000 om zebra fisk. Studier af anæmiske fisk viste vejen til en detaljeret forståelse for de molekulære mekanismer, der styrer jernstofsiftet: DMT1 optager jern i tarmen. Ferroportin slipper det ud i blodet og hepcidin lukker døren, når det bliver for meget. CD163 er hæmoglobin-receptor og CD91 hæm-receptor på makrofager, og de fyrer sammen op under hæm oxygenasen, der omsætter hæm. Der er en nøje sammenhæng mellem inflammation og jernstofsiftet, og vi kan nu se, at hepcidin

er midtbanespilleren i det komplicerede netværk. Vi må nu til at måle hepcidin i blodet og give en hepcidin-pille ved hæmokromatose og en anti-hepcidin-pille ved "anæmi ved kronisk sygdom". Vi holdt os lysvågne under foredraget, og det er måske, fordi "haptoglobin-relateret-protein", der er med til at beskytte mod sovesyge, også binder hæmoglobin, men det er en anden historie. Hvad bliver jernmandens næste protein?

"Fisk i Faget" – Ernæringsforskning med Dansk Proveniens

Jørn Dyerberg, Forskningsinstitut for Human Ernæring, den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole



Hvis der havde været en pris-konkurrence, var den gået til Jørn Dyerberg, som holdt – synes jeg – dagens mest sprudlende, farverige og lærerige indlæg. Tilbage i 1969 blev det i ugeskriftet beskrevet, at

incidensen af hjertesygdom var væsentligt lavere på Grønland end i Danmark. Det fik Dyerberg og H.O. Bang til at pakke kufferten og rejse op og se, hvad det var, der foregik på indlandsisen. Eskimoernes

blødningstid var signifikant forlænget (målt *ad modum utraditionalis*), og de spiste en masse spæk. Måske var eskimoerne beskyttet mod hjertesygdom på grund af ændringer i blodets lipider? Heldigvis havde H.O. Bang fået en gas-chromatograf, og med den lykkedes det at påvise en kraftig forhøjelse i eskimoernes plasma af især eicosapentensyre. Siden er betydningen af Omega-3 fedtsyrer og fiskeolie blevet etableret internationalt og indgår i kostråd fra f.eks. Hjertereforeningen og FDA. En flot rejse!



Ikke alt fedt er lige fedt: TRANS-formation of the diet, the Danish way

Steen Stender, Klinisk Biokemisk Afdeling, KAS Gentofte

Et højt indtag af industrielt fremstillet transfedt (IFT) er associeret med øget risiko for hjertekarsygdom, og dagligt indtag – så lavt som muligt – minimerer denne helbredsrisiko.

For at opnå det i Danmark blev der fra 2004 indført en lovgivning, der ikke tillod mere end 2% IFT i fødevarers fedt. Vi har efterfølgende undersøgt indholdet af IFT i en række populære fødevarer indkøbt i Danmark såvel som i 25 andre lande. Vi har købt 79 portioner French fries og kyllingestykker, 104 pakker mikroovns popcorn og 475 pakker med biskuits/kager/vafler, på hvis indpakning det var nævnt, at varen indeholdt "partielt hydrogenet fedt". Varerne blev indkøbt mellem november 2004 og august 2006. Indholdet af transfedtsyre er blevet analyseret med standardmetode. Vi har defineret en høj-transfedt-menu bestående af French fries og kyllingestykker, 100 gram mikroovns popcorn og 100 gram biskuits/kager/vafler. Mængden af IFT i en høj-transfedt-menu var ca. 30 gram i Danmark i 2001, men blev reduceret til mindre end 1 gram i 2005. I modsætning dertil indeholdt en høj-transfedt-menu mere end 20 gram i 17 ud af 18 lande med Ungarn,

Tjekkiet, Bulgarien og USA i toppen med henholdsvis 42, 38, 37 og 36 gram.

Lovgivningen i Danmark har således på det nærmeste elimineret IFT fra danskernes kost, uden at der har været en mærkbar effekt for borgerne – hverken på udbuddet af varer, på prisen eller på kvaliteten af de fødevarer, der tidligere indeholdt store mængder IFT. Vores fund af høje koncentrationer af IFT i populære fødevarer uden for Danmark betyder, at millioner af mennesker både inden for og uden for EU har et indtag af IFT, der øger deres risiko for CHD. Den danske erfaring viser, at denne risiko kan elimineres. Offentlige sundhedsorganisationer i USA og Canada, hvor begge lande allerede har tvungne mærkningsordninger for fødevarers indhold af transfedt, anbefaler at minimere indtaget af IFT "in the danish way", dvs. ved et forbud. Foranlediget af 2 fødevareproducenter i Europa har EU-Kommissionen for nylig bedt Danmark om at fjerne transfedtsyreloven, idet den betragtes som en teknisk handelshindring. Den danske regering agter at lade sagen afprøve i EF-retten.



Nothing Beats This Pair



Make a perfect match for advanced capabilities and productivity

Together, the new ADVIA Centaur® XP and ADVIA® 1800 systems are the smart combination for winning productivity in immunodiagnosics and chemistry testing. With high-scoring throughput and comprehensive menus, these fast, flexible analyzers represent the highest standard of testing for your lab. Intuitive controls and user-friendly designs pair with ultimate compatibility and greater connectivity for reliable efficiency, today and tomorrow - now that's a winning strategy.

Bayer HealthCare Diagnostics. Focusing on your world.

NEW

Solutions for
Immunoassay and
Chemistry Systems

www.labnews.com

©2006 Bayer HealthCare LLC. All rights reserved.
Bayer, the Bayer Cross, ADVIA and ADVIA Centaur are trademarks of Bayer.



Bayer HealthCare
Diagnostics Division

Lipoproteiner – Good guys and bad guys



Lars Bo Nielsen,
Klinisk Biokemisk
Afdeling,
Rigshospitalet

Dyslipoproteinæmi er en risikofaktor for udvikling af aterosklerose og hjertekarsygdomme. Højt LDL og lavt HDL øger risikoen, hvorfor LDL har været benævnt det Lede og HDL det Herlige kolesterol. Det har imidlertid vist sig, at dannelse af de apolipoprotein B-holdige LDL også kan have gavnlige effekter. Apolipoprotein B-holdige lipoproteiner secernerer ikke blot fra tarm og lever (som bibringer langt den overvejende del af LDL i plasma), men også fra hjertet. Øget sekretion af apoB-holdigt LDL fra hjertet er i transgene musestudier vist at kunne beskytte mod den fedtphobning og udvikling af hjertedysfunktion, som kan ses ved type I diabetes. HDL er en heterogen population af lipoproteinpartikler med varierende lipid- og proteinindhold. Apolipoprotein M er et nyopdaget protein i HDL. Studier af apoM-holdige HDL-partikler isoleret fra human plasma har vist, at apoM er en markør for en HDL-subpopulation, der beskytter LDL mod oxidering og fjerner kolesterol fra skumceller bedre end HDL uden apoM. Studier af mus med modificeret apoM gen-ekspression støtter, at dette nye HDL-apolipoprotein har antiaterogene egenskaber.

Kardiovaskulær sygdom ved diabetes



Lars Melholt Rasmussen, Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetshospital

Mekanismerne bag den hyppige forekomst af kardiovaskulær sygdom ved diabetes er ukendte, og der findes ikke anvendelige klinisk-biokemiske markører, som angiver risiko for hjertesygdom hos sukkersygepatienter. Diabetespatienter udvikler ofte diffuse forandringer i arterievæggen, som muligvis accelererer atherogenesen og derfor kan være med til at forklare den øgede tilbøjelighed til hjertesygdom. Mediaforkalkninger er et eksempel på diffuse arterieforandringer. Både dyreeksperimentielle og humane undersøgelser tyder på, at forkalkningerne kan være led i en osteo- chondrogen transformation af karceller ved diabetes, eksempelvis akkumulerer knogleprotein osteoprotegerin (OPG) og det brusk-relaterede molekyle hyaluronsyre i aorta fra sukkersygepatienter. Både hyaluronsyre og OPG produceres af vaskulære glatte muskelceller, og deres syntese reguleres af insulin og proinflammatoriske peptider. Betydningen af diffuse ændringer i arteriernes tunica media er ukendt, men menes at kunne fremme atherogenesen, idet transgen induceret akkumulation af hyaluronsyre i media kan accelerere udvikling af åreforkalkning.

Kendskab til karforandringerne har været med til at pege på potentielle markører for arteriesygdom ved diabetes. OPG er eksempelvis fundet i højere koncentration i plasma fra diabetespatienter, specielt hos de individer, som har tegn på hjerte-karsygdomme. Fokus på mekanismerne bag diffuse præ-atherosclerotiske arterieforandringer ved diabetes kan vise sig at pege på nye targets for behandling og klinisk anvendelige markørmolekyler til brug ved kardiovaskulær sygdom hos diabetespatienter.





Antikoagulans-behandling – fra laboratorium til klinisk praksis

Jørgen Jespersen, Klinik for Biokemi og Immunologi, Sydvestjysk Sygehus

Jørgen Jespersen indledte foredraget med en ironisk diskussion af, hvem der egentlig vandt slaget ved Waterloo? Det ledte frem til en gennemgang af begreberne systematisk fejrlafvigelse, bias samt stokastisk variation og præcision. Disse begreber har sammen med en klar klinisk vinkel i klinisk biokemi haft afgørende betydning for det, Jørgen Jespersen kalder "the silent revolution" indenfor den antikoagulerende klinik.

Anvendelsen af perorale antikoagulantia – vitamin K-antagonister – har siden begyndelsen af 1990'erne antaget en eksponentiel stigning fra en prævalens på under 0,2% eller under 10.000 patienter til i dag omkring 90.000 patienter i behandling og en prævalens på mere end 1,3%. Denne markante stigning skyldes etablering af kvalitetssikringsprogrammer, sikring af sporbarhed, transferabilitet og harmonisering samt, ikke mindst, et tæt samarbejde mellem de laboratoriemedicinske læger og andre kliniske specialer.

Men vejen har været lang. I 1980'erne konkluderede en artikel i Ugeskrift for Læger, at kontrollen af blodfortyndingsbehandling

var behæftet med væsentlige fejl og for stor variation. Det iværksatte et større arbejde med udarbejdelse af en vejledning samt rekommandation vedrørende standardisering og brug af "protrombinbestemmelsen", altså måling af faktor II, VII og X. Efterfølgende blev INR indført – dog langsomt – i alle laboratorier i Danmark.

I begyndelsen af 1990'erne blev gennemført en medicinsk teknologivurdering i nordisk regi af peroral antikoagulansbehandling ved nordiske hospitaler og i almen praksis. Resultatet var skræmmende, både laboratoriemæssigt og klinisk. Det førte til en række rekommandationer og anbefalinger på regionalt, nationalt og internationalt niveau med henblik på at forbedre kvaliteten.

DSKB tog i 1992 sammen med Dansk Kardiologisk Selskab initiativ til udarbejdelse af guidelines indenfor antikoagulationsbehandling ved kardiiovaskulære sygdomme – senere benævnt "trombokardiologi". Der er siden udarbejdet 3 guidelines, og den fjerde er i høringsfase for nuværende.

Til trods for guidelines og indførelse af INR var der stadig højere blødningsfrekvens i

den daglige klinik, typisk 5-fold eller mere, sammenlignet med kontrollerede klinisk undersøgelser. En lang række laboratorie- og kliniske studier er blevet gennemført indenfor EU's rammeprogrammer over de sidste 15 år med det formål at forbedre laboratorie- samt klinisk kontrol. Det har bl.a. medført modeller for, hvordan man kan fastlægge det enkelte laboratoriums ISI-værdi ved brug af frysetørrede plasma-pools samt udvikling af programmer til computerstøttet dosering af AK-behandling. Et attraktivt fremtidsscenario er en kombination af nærpatientudstyr til måling og computerdosering til selvmonitorering af AK-behandling. Dog er der for nuværende problemer med patientnært udstyr – flere har en kritisk stor og klinisk relevant variation fra apparatur til apparatur samt batch til batch-variation. Jørgen Jespersens afsluttende bemærkning var, at for en god ordens skyld kan viden om AK-behandling ikke overdoseres.



Fra klinisk biokemi til retskemi

Kristian Linnet, Retskemisk Institut, Københavns Universitet

Retskemi kan ses som en kombination af analyse af lægemidler/rusmidler/giftstoffer i retslig sammenhæng, en farmakologisk/toksikologisk fortolkning samt monitoring/epidemiologisk vurdering af misbrug og intoksikationer i samfundet. I retskemi måles ofte aktivt stof i fuldblod og/eller væv med en specifik teknik såsom massespektrometri. Der gives en individuel toksikologisk vurdering, og prøvetallet er begrænset. Dette er i modsætning til medikament-

analyser anvendt i klinisk biokemi, som er karakteriseret ved, at lægemidlerne måles i serum eller som metabolitter i urin. Her anvendes ofte immunkemi med begrænset specificitet og automatisk svarafgivelse med terapeutisk interval på et stort prøvetal. Retskemi arbejder med en betragtelig præanalytisk variation, da prøvematerialet ofte består af fuldblod eller væv udtaget post mortem. Det kan resultere i en ustabilitet af stoffer (f.eks. kokain), artefaktdannelse

(alkohol), redistribution og diffusion samt site-site variation.

En toksikologisk vurdering i retskemi er vanskelig, da der forekommer en stor inter-individuel variation i følsomhed med overlap mellem ikke-toksisk, toksisk og letale niveauer, der ofte er dårligt karakteriserede. Der forekommer toleransudvikling (især opioider) og ofte ses kombinationsforgiftninger. Et eksempel er alkoholforgiftning, hvor der er rapporteret overlevelse ved



promiller op til 15, men hvor letale niveauer oftest ligger langt lavere. Misbrugsmønstre monitoreres i samarbejde med politi og Sundhedsstyrelse og er europæisk koordineret.

Forskningsmæssigt beskæftiger man sig på Retskemisk Afdeling i København med accidentiel forgiftning i relation til variation i lægemiddelomsætning samt fordeling over blod-hjernebarrieren i relation til aktiv transport.

Cytokrom P450 enzymsystemet er relateret til fase 1-omdannelse af lægemidler, og flere af P450 enzymerne udtrykker genetisk variation. Et eksempel er CYP2D6, hvor 7 % af den danske befolkning ikke har aktivt

enzym. For perfenazin medfører det, at steady-state-koncentrationen er gennemsnitligt dobbelt så høj hos "langsomme omdannere" sammenlignet med "hurtige omdannere", dog med store overlap. Men systematiske retskemiske studier viser ingen overhyppighed af CYP2D6 langsomme omdannere i fatale intoksikationstilfælde f.eks. med oxycodon og extasy. Dette kunne skyldes, at der er andre metaboliseringsveje, samt at metabolitter modificerer billedet. Mere betydningsfulde er interaktioner, der kan ses som menneskeskabte katastrofer. Et lægemiddel kan inhibere et enzym og hæmme nedbrydningen af andre lægemidler. Alvorlige interaktioner med dødsfald

har været og er overvejende relateret til blokering af CYP3A4 (mibefradil m.fl.). I de senere år er der kommet fokus på betydning af membran-bundne lægemiddeldeltransportører som f.eks. P-glycoprotein, som påvirker fordeling af psykofarmaka over blod-hjernebarrieren. En del af fremtidens retskemiske forskningsprojekter i København vil beskæftige sig med betydning af farmakogenetisk variation og interaktioner i relation til P-glycoprotein for koncentrationen af methadon i hjernen samt fordeling over blod-hjernebarrieren af morfin og visse psykofarmaka i relation til P-glycoprotein.



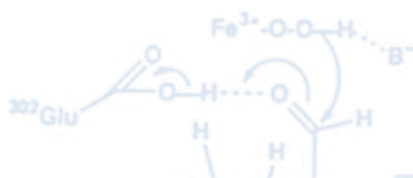
Prænatal screening for medfødte misdannelser og kromosomsygdomme i perioden 1980 til 2006

Bent Nørgaard-Pedersen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Statens Serum Institut

Den første prænatale diagnose af Downs syndrom blev stillet i 1970 og af rygmarvsbrok i 1973. Der blev indført screening for Downs syndrom for gravide over 35 år i 1977 (alderskriteriet). Siden er udviklingen gået stærkt og med brug af flere og flere biokemiske markører. Bent Nørgaard-Pedersen gennemgik udviklingen delt op i fire perioder. Undervejs understregede han betydningen af mentorer, Ole Siggaard-Andersen og Agnethe Møller Sørensen blev her nævnt specifikt, andre interesser ud over de faglige samt et godt og velfungerende laboratorium. Periode 1 (1980-1990) bestod af screening for "åbne misdannelser" ved hjælp af Alfa Fetoprotein (AFP) og ultralyd. Gravide fra Hvidovre hospital, Kolding sygehus, Rigshospitalet og Sønderjyllands Amt under 35 år fik tilbudt screeningen. Omkring 80.000 gravide deltog, og der blev fundet ca. 2 alvorlige misdannelser pr. 1.000 graviditeter. Periode 2 (1991-1995) bestod af en screening for Downs syndrom i Sønderjylland ved hjælp af Doubletest (AFP og HCG) i andet trimester. Denne screening havde stor politisk bevågenhed og blev støttet af daværende amtsborgmester Kresten Philipsen.

Periode 3 (1996-1999) bestod af en Tripletest (AFP, HCG og uE3) for "åbne misdannelser" og Downs syndrom – igen kun i Sønderjyllands Amt (6874 kvinder under 35 år). Den diagnostiske sensitivitet og specificitet stiger over perioderne grundet fortsat videreudvikling af de biokemiske markører. Der kom ny risikoalgoritme og nye medianer for AFP og HCG, uE3 blev inkluderet (Tripletest), mere automatiserede assays for AFP/HCG/uE3 (Autodelphia), bedre kvalitetssikring og monitorering samt ultralydsbestemt gestationsalder tidligt i svangerskabet. I periode 4 (1997-2001) begynder nakkefoldsundersøgelser at blive taget i brug, i starten isoleret men senere i kombination med Doubletest (frit β -HCG og PAPP-A) i første trimester dels i H:S-projektet og dels i Skejby-projektet. Sundhedsstyrelsen kom i 2004 med nye retningslinier for fosterdiagnostik og risikovurdering. Disse består af en risikovurdering baseret på biokemi og/eller ultralyd + alder til erstatning af alderskriteriet (≥ 35 år), forebyggelses-paradigmet erstattes af autonomi-baseret paradigme, dvs. informeret valg, den gravide skal have den primære

information af praktiserende læger og/eller jordemødre, øget fokus på kvalitetssikring, akkreditering, certificering samt detaljeret opfølgning og monitorering, samt at alle CVS- eller fostervandsprøver skal analyseres med PCR og dyrkning. Screeningen med Doubletest og nakkefold har på landsplan haft en markant effekt. I 2005 er påvist 132 prænatale med Downs syndrom og kun født 29, hvilket er en halvering i forhold til tidligere år. Samtidig er antallet af fostervandsprøver/moderkageprøver faldet fra 12.2 % i år 2000 til 5.4% i 2005. Men udviklingen standser ikke her. Der påvises konstant nye biokemiske markører, som vil kunne forbedre risikovurderingen yderligere, og et bud på fremtidens screening er mere biokemi og mindre ultralyd. Nye markører som ADAM12, ProMBP og SP1 vil forbedre screeningen med en detektionsrate på >90 % for en lav falsk positiv rate, dvs. <1 % invasive undersøgelser. Samtidig med at analyserne kan gennemføres tidligere i graviditeten (uge 8) end nakkefoldsundersøgelser.







Gener, livsstil og folkesygdomme: Genetisk epidemiologi

Børge Nordestgaard, Klinisk Biokemisk Afdeling, KAS Herlev

Professor Børge Nordestgaard fortalte om genetisk epidemiologi med vægt på feltets værktøjer, potentiale og muligheder. Med den overståede kortlægning af 3.2 gigabaser i det humane genom er det nu muligt at studere betydningen af ændringer i de kodende sekvenser, herunder enkelt nukleotid polymorfier (SNP'er, hvor der kendes $> 10^6$). Klassisk epidemiologi har identificeret livsstilsrelaterede risikofaktorer, og genetisk epidemiologi kan bidrage med en ny række risikoparametre. Udgangspunktet for studierne er baseret på den kendte Østerbroundersøgelse (9300 deltagere), hvor alle

personerne er fulgt i 25 år. Herudover etableres aktuelt et endnu større materiale (Herlev/Østerbroundersøgelsen med 100.000 deltagere) samt afgrænsede patientmaterialer for specifikke sygdomme (iskæmisk hjertesygdom, stroke, hypertension, brystkræft, prostatakræft, osv.). Der blev givet flere eksempler på nyidentificerede genetiske risikomarkører, herunder for kræft, livslængde og hjertekarsygdom. Professor Nordestgaard sluttede af med at beskrive genetisk epidemiologi som et gigantisk puslespil med 3.2×10^9 plus alle SNP's og mutationer som brikker.

Molekylær klassifikation af kræftpatienter

Torben Ørntoft, Klinisk Biokemisk Afdeling, Skejby Sygehus



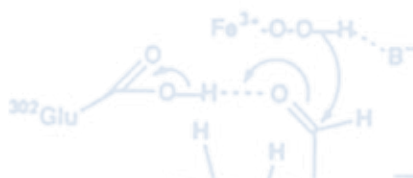
Professor Torben Ørntoft gennemgik nye teknologiske muligheder med DNA mikro- og spotted array platforme. Der blev lagt vægt på nye klassifikationsmuligheder indenfor kræftsygdomme eksemplificeret med blærekræft. Teknikken tillader desuden flere klinisk relevante muligheder med tilpasning af terapi efter patienten (hvem skal have hvad), samt prognostiske muligheder for bedre opdeling af ellers ens patienter (syg, sygere, sygest). Professor Ørntoft resumerede herefter resultater fra blærekræft, hvor der før metastasering nu kan identificeres et transkriptionelt mønster associeret til senere metastasering (genetisk imprinting). Teknikken gør det muligt at studere "megagener"; som repræsenterer store grupper enkeltgener (clusteranalyse). Nødvendigheden af bioinformatik blev understreget til håndtering af de store mængder data. Endelig blev sammenhængen mellem biobanker, discovery, bioinformatik og validering til prospektive, kontrollerede kliniske forsøg fremhævet. Ved flere sygdomme er man nået til den kliniske fase med prospektive studier baseret på den nye klassifikation.



Molekylær medicin

Niels Gregersen, Molekylær Medicinsk Forskningsenhed, Skejby Sygehus

Professor Niels Gregersen tog os med på molekylær-medicinsk rejse på et tæppe af såkaldt MCAD (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase) enzymdefekt. Sygdommen er formentlig den hyppigste "inborn error of fatty acid metabolism" og medfører blandt andet svær hypoglykæmi – tydeligt visualiseret med en dreng fotograferet til 'Ude og Hjemme', der 'behandles' med syltetøjsmadder. Rejsen tog os fra 1976 med fund af unormale metabolitter i blod og urin til 1982 med påvisning af nedsat enzymaktivitet. Herfra videre til 1990 med identifikation af den sygdomsfremkaldende mutation i MCAD-genet og 1991 med bestemmelse af sygdomsgefrekvensen i befolkningen til år 2003, hvor screening for MCAD påbegyndtes i Danmark. Der blev vist eksempler på flere teknikker, herunder genotypering ved sekvensering og undersøgelse af PKU-kort med tandem massespektrometri. Herefter diskuterede professor Gregersen bredt "the cyclis of molecular medicine" med vægt på de molekylære patogene effekter af genvariation. Til sidst blev nye forskningsmuligheder kort nævnt, herunder proteomiske analyser af cellstress forårsaget af indre stressorer i forbindelse med genetiske sygdomme samt ydre stressorer som psykologisk stress.



Proteomics



Anders H. Johnsen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet

Mens genomet er (forholdsvist) statisk, så er proteomet – en celled eller et vævs samlede mængde af proteiner på et givet tidspunkt – langt mere dynamisk. Proteomics er et af tidens buzzwords, men er ikke et entydigt defineret forskningsområde. Ordet kan bl.a. dække over (1) studier med identifikation af de enkelte komponenter i en mindre mængde isolerede proteiner, (2) studier af proteiner med bestemte posttranslationelle modifikationer, eller (3) studier med karakterisering af proteinmønstre i plasmaprøver (eller andre materialer), herunder studier med det konkrete kliniske formål at finde proteiner (eller mønstre af proteiner), der kan anvendes diagnostisk eller prognostisk. Massespektrometri (i stadig mere avancerede varianter) spiller en helt fremtrædende rolle indenfor proteomics, og Anders Johnsen viste eksempler fra de forskellige ovennævnte typer af studier. Der er bl.a. iværksat et studium, som skal afklare anvendeligheden i forbindelse med testis-cancer.

Hjernens ur



Jan Fahrenkrug, Klinisk Biokemisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Fahrenkrug holdt et meget spændende foredrag om en biologisk funktion, hvis praktiske betydning alle småbørnsforældre oplevede ved overgangen fra sommertid til vintertid søndag morgen nogle dage senere. I modsætning til vækkeuret så er de små poder nemlig ikke styret af et fælleseuropæisk radiosignal fra Frankfurt, men af aktiviteten i "hjernens ur" – en lille kerne af nerveceller bag pandebenet (den suprachiasmatiske nucleus), hvis synkroniserede aktiviteter ikke sådan springer en time over. De intra- og intercellulære molekyllære mekanismer i hjernens ur er komplekse og involverer bl.a. en række specielle neuropeptider. Den suprachiasmatiske nucleus styrer (og interagerer med) en række sekundære ure andre steder i hjernen og kroppen og styrer dermed de normale døgnvariationer i en lang række biologiske funktioner. Hjernens ur har ikke en periodelængde på 24 timer og skal justeres dagligt for at bevare en døgnrytme. Den vigtigste regulator er lys, som genererer impulser i et dybtliggende lag nerveceller i øjets nethinde. Cellerne har nogle særegne lysfølsomme receptorer (melanopsin) og sender impulserne videre til uret via den såkaldte retinohypothalamiske bane. Det er belastende, hvis hjernens ur kommer ud af fase med det astronomiske døgn, som det f.eks. ses ved jetlag og skifteholdsarbejde. Det er også sandsynligt, at årstidsafhængige depressioner er knyttet til dets funktion.

Hvorledes spiller klinisk biokemi bedst ind i fremtidens sundhedsvæsen?



Mogens Hørdér, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet

Mogens Hørdér indlæg havde flere budskaber, heriblandt at specialet burde gå efter at plukke de rigtige æbler. I diagnostikken starter en afgørende proces i relation til patientens objektive og subjektive forløb og til sundhedsvæsenets brug af resurser, og Mogens Hørdér opfordrede specialet til at styrke den evidensbaserede brug af laboratoriefund. Vi kan sikre, at det metode-mæssige grundlag, den biologiske kvalitet og den klinisk epidemiologiske basis er tilfredsstillende. Udover disse lavthængende frugter bør specialet også række op efter de lidt højerehængende æbler: Vi råder over systematiske databanker, der tillader forløbsstudier og velfunderede prædiktive udsagn. Også biobankerne vil give os adgang til biologisk information, således at vi forskningsmæssigt kan "rette hovedfokus mod en systemopfattelse af de biokemiske reaktioner i tilslutning til sygdom og som grundlag for forståelse af det raske menneskes funktioner". En nødvendig forudsætning for at kunne udfylde disse opgaver fremover er, at vi fortsat kan rekruttere personale. Dette gøres bedst ved at kombinere klinisk og forskningsmæssig uddannelse og ved at være opmærksom på vores funktion som rollemodeller: En klinisk biokemiker er en central figur i den kliniske funktion i tæt samarbejde med en række andre specialer – og arbejder på et synligt akademisk grundlag. Mogens Hørdér sluttede med at ønske specialet en god høst fremover.

Less Maintenance, Calibration and QC More Quality Patient Results



simple

In today's environment, healthcare economics often force a compromise between efficiency and quality. Now, thanks to the VITROS 5,1 FS Chemistry System, you can have both. With proprietary Intellicheck® Technology with SMART Metering™, you can be sure you'll get the right results the first time-and get them fast. Want to know more? **Simple.** Visit www.orthoclinical.com today.





Klinisk biokemi i det 21. århundrede: systembiologi, molekylær medicin og individuel behandling

Steen Gammeltoft, Klinisk Biokemisk Afdeling, KAS Glostrup

Paradigmeskiftet i medicin er et skift fra nutidens reaktive handlingsmåde – behandling af sygdom – til kommende ”predictive, preventive, personalized and participatory (P4) mode” til opretholdelse af sundhed. De fire P’er stammer fra Leroy Hood, leder af Institute of Systems Biology, Seattle: *Predictive: Probabilistic health history-DNA sequence and Biannual multi-parameter blood protein measurements. Preventive: Design of therapeutic and preventive drugs. Personalized: Unique individual human genetic variation mandates individual treatment. Participator: Patient understands and participates in medical choices.* To grundpiller

indgår: I *System biologi* (DNA → RNA → Protein → Networks), hvor organ/celle opfattes som ét system, hvori søges beskrevet alt, der foregår. Som konsekvens heraf opfattes sygdom som forstyrrelser i samspillet i netværket. II *Bioinformatik og medicin.* Systembiologi og ’P4’- handlingsmåde kræver håndtering af så store datamængder i sygdomsforebyggelse og diagnostik, at bioinformatik har en fremtrædende rolle. I *predictive medicine* vil det blive muligt at sekventere individets genom og undersøge >1000 plasmaproteiner hurtigt/billigt og dermed kunne forudsige individets helbredsmæssige forløb. I *preventive medicine* vil systembiologi anvendes til at udvikle nye farmaka mhp. at

forebygge sygdom. I *personalized medicine* vil der være behov for individuel terapi, da genetisk variation, miljømæssig eksposition og følsomhed for bl.a. farmaka kræver dette. I *participatory medicine* understreges behovet for, at det enkelte individ selv tager ansvar for sin sundhed – uddannelse hertil er påkrævet! Systembiologi vil dominere det 21. århundredes biologiske forskning, medicin vil bevæge sig fra reaktiv adfærd til de 4 P’er, bioinformatik vil revolutionere forskningen, og adkomst til ’P4’-medicin vil blive globalt tilgængelig.



En klinisk biokemisk odysseé. Fra Sukkertoppen til Lumskebugten

Jens F. Rehfeld, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet

Rehfeld var blevet bedt om at give et muntert indlæg inden aftenens festivitas begyndte – og det blev muntert! Vi blev taget med på en personlig rejse fra starten på ’pedtid-æraen’ på Sukkertoppen, Bispebjerg Hospital for ca. 40 år siden. Her samledes reservelæger fra klinisk kemisk afdeling, kliniske assistenter og stipendiater (ud over foredragsholderen blandt andre Jens Juul Holst, Jan Fahrenkrug, Ove Schaffalitzky de Muckadell og Thue Schwartz) i et meget frugtbart samarbejde – inspireret og støttet af klinisk kemisk afdelings daværende chef, Per Lous. Udover at vise et righoldigt billedmateriale, der dokumenterede mange faglige og knap-så-

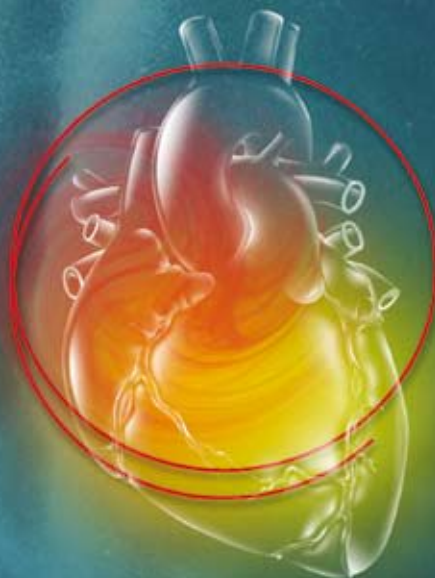
faglige (f.eks. i forbindelse med de berømte julefrokoster på KKA, BBH) aktiviteter, gennemgik Rehfeld, hvad de 40 års odysseé har bidraget med af ny viden: Immunisering af mere end 1500 kaniner og marsvin mhp. udvikling af sekvensspecifikke antisera, udvikling af processerings-uafhængige assays, kloning og sekventering af gastrin- og CCK-gener i talrige species, identifikation af de involverede processeringsenzymmer og tilsvarende ’nye’ processeringsprodukter, påvisning af ekstra-intestinal ekspression i CNS, pankreas, testes m.v. – samt i en række udbredte cancerformer, identifikation af neuroendokrine tumortyper og udvikling af assays til diagnostik af disse. En opgørelse på over 40

doktordisputater udsprunget fra ’miljøet’ på Sukkertoppen viser, hvilken kolossal betydning dette forskningsområde har haft. Vi sluttede – ikke på Ithaka – men på Lumskebugten, hvor de tidligere så langhårede og øldrikkende unge mænd i trompetbukser var forevigt til deres årlige professorsammenkomst indtagende mere elegante drikkevarer, iført væsentlig mindre hårpragt samt kjole og hvidt.

Tak for en festlig afslutning på en formidabel dag!



CK-MB
Troponin-I
Myoglobin
Homocysteine
hsCRP
D-dimer *
NT-proBNP



** under development*

IMMULITE[®]
2500



**Diagnosis
Productivity
Cost Efficiency**



A company on the move

Klinisk-kemisk hverdag

i knap 50 år i fugleperspektiv



Af Ove Lauritsen,
pens. ledende
overlæge, dr.med.

”Farfar, tror du på aberne?”, spurgte mit barnebarn forleden. Et uskyldigt og dybsindigt spørgsmål, på kanten af barnetroen. En hyggelig, skøn- og skån-som snak fulgte. Små ord om store ting. At tro og viden er forskellige. Om evolution som videnskab i modsætning til skabelsesmyter (som der er mange af). I mit mere eller mindre stille sind har jeg ofte undret mig over, at videnskaben mistænkeliggøres i vide kredse med grobund for fænomener, som jeg engang troede fortidige: magi, astrologi, horoskoper, irisdiagnostik etc. Også vores kælebarn, kemien, har haft op- og nedture.

Da Dansk Selskab for Klinisk Kemi og Klinisk Fysiologi kom til verden for 50 år siden, var naturvidenskab, herunder kemi og biologi, i centrum for ungdommens interesse. Efter et par årtier svingede pendulet over i retning af mere bløde fag. Måske er det i de senere år på vej tilbage.

Selvom kemi og biologi har gjort enorme fremskridt, er det nok kun en lille flig af det skjulende dække, der er løftet. For 50 år siden var det proteinerne, der formerede sig i vores bevidsthed og i vores analyse-repertoire. Senere stod de lidt i skyggen af nucleinsyrerne; gid man kunne kortlægge det menneskelige genom. Det kunne man så – og så kom endnu flere spørgsmål til. Noget om regulering (del og helhed!) og tilbage til proteinerne, som jo er dem, der er genernes arbejdsmark. Det er måske ikke sært, at det er så svært. Livet brugte måske (det er naturligvis hyllet i tåge) de første to milliarder år til at lære den basale biokemi, måske til start som en par- og kædedans mellem aminosyrer og RNA. Først da var banen klar til cellekerner, og efter endnu en milliard år til flercellede organismer: dyr, planter og svampe.

Livet er kort, men kunsten (biokemien!) er lang. Blot 50 års biokemi dækker næsten et voksenliv. Hvad mon en pensioneret laboratorielæge som jeg kan huske fra sit professionelle liv, som dækker de fleste (ikke de første og ikke de sidste) år af vort selskabs foreløbige historie? Huske – ikke af biokemien som sådan, men af dagligdagen.

Det hele begyndte vel dengang, min medicinske kandidatstilling udløb, og jeg spurgte ”min” professor til råds. Der var netop blevet en stilling ledig på centrallaboratoriet: ”3 måneder på laboratoriet vil være udmærket for Dem – allerhøjest 6 måneder”. Det blev til 38 år. Stetoskop og reflekshammer blev skiftet ud med skruetrækker, pincet og egen mundsugeslange. Det laboratoriearbejde, som under de foregående 3-4 års hospitalsarbejde med cirka 3-skiftet vagt – og et spædbarn – havde optaget min fritid, viste sig at være ret forskelligt fra det, der foregik på centrallaboratoriet. Kaniner, rotter, filtrerpapir og fuld pipetter var ikke lige sagen. Om introduktion, endsige kurser, var der naturligvis ikke tale. Men jeg fik da afluret, hvordan man bruger en Carlsbergpipette, og hvordan man skruer bundpladen af et lille fotometer (mest behageligt, hvis man først slukker for strømmen). Man husker vel bedst sine succeshistorier: En aften ringede laboranterne, at syre/base-apparatet var i stykker. Desværre kendte jeg meget lidt til apparatet, men det var heldigvis ret åbent på bagsiden. Et stykke sejl garn snærede om en eller anden slange, som det var ved at kvæle. Jeg besluttede, at det skulle det nok ikke, og et hurtigt klip kurerede apparatet; jeg blev meget glad for mig selv, måske lidt ufortjent. En af de største dyder for en laborant var, hurtigt og sikkert at kunne afpipettere f.eks. 10 eller 25 µl. Men



mekaniseringen var allerede i gang, med minussider og (mest) plussider. En Autoanalyser stod og ”lavede creatininer” – desværre så langsomt (jeg husker ikke, om det var 40 eller 60 i timen), at man måtte stryge dobbeltbestemmelserne. Men i stedet kom naturligvis andre former for statistisk kvalitetskontrol. Plasma-glucose blev afpipetteret med en 10 µl Carlsbergpipette med dobbeltbestemmelser og med kontrolprøver i starten af serien. En dag ringede nogle afdelinger og undrede sig over de høje glucoseresultater. Det viste sig, at pipetten var knækket lige efter kontrolprøverne, og ved en fejl havde laboranten taget en nærliggende 15 µl pipette (de ser ret ens ud) fra urinstofanalysen. Det førte til, at der fremover også var kontrolprøver efter patientprøverne.

Apropos mekanisering og automatisering: model efter model af analysemaskiner var, langt frem i årtierne, mærkeligt primitive, set med nutidens øjne. Ved morgens ”opstart” måtte laboranten kontrollere utallige ting, f.eks. vandbadstemperatur, fotometer-spænding, opsuigningshastighed. Det burde apparatet vel selv gøre. Apparaterne blev efterhånden bedre til at give alarm, hvis noget var galt; men knap så gode til at fortælle, hvad der var galt – endsige til selv at korrigere fejlen. De er efterhånden blevet mere automatiske. For resten: Hvorfor skulle analysemaskiner altid larme og varme? For 50 år siden kunne man komme ud for håndgreb, som i dag forekommer sære. Kloroform afpipetteret ved mundsug på stangpipetter. Pipetterensning i kromsvovlsyre – og så vand, sprit og æter. Blodrester blev udtømt i vasken, så glassene kunne vaskes og genbruges. Brugte venekanyler blev rensset, slebet hvis de var sløve, pakket i små glas med prop af vandskyende vat og derefter steriliseret; alligevel kunne det ske, at spidsen var skæmmet af modhager, så før

man stak kanylen ind i armen på patienten, måtte man inspicere den grundigt, måske tillige stryge den over sin egen hånd for at sikre sig, at den var i orden.

At ”tidsånden” ændrer sig en hel del på 50 år, bliver tydeligt, når man bladrer lidt i et gammelt undervisningshæfte for laborantelever. Under Hospitalsetikette anføres at ... ”der skal disciplin til, for at arbejdet kan glide let og givne ordrer udføres uden diskussion. Der kræves ikke slavisk underdanighed, men en glad og villig indordnen sig under forholdene. Man viser respekt og høflighed ved altid at rejse sig op og stående modtage sine overordnede ordrer, hvis man ikke er beskæftiget med analysearbejde. En laborant må bevæge sig og arbejde hurtigt, hun må være i besiddelse af en naturlig høflighed og venlighed, der gør det let for hende at omgås mange forskellige mennesker.”

I afsnittet Hygiejne lærer man at ... ”Selvom en ung kvinde er fuldstændig stærk og sund, når hun begynder sin laborantuddannelse, må hun være klar over, at hun, for at bevare sundheden, må rette sig efter hygiejnens love, idet hun til stadighed er udsat for smitte, hvor hun færdes, så hendes forpligtelser overfor sig selv er større end mange andre menneskers. Hun må sørge for en gennemført personlig renlighed, sørge for motion i frisk luft, tilstrækkelig hvile og søvn ... Et dagligt bad er det ideelle, ikke alene fordi det renser, men også fordi det stimulerer og forfrisker. Hvis det er umuligt for en laborant at få dette, gør hun klogt i at tage en kraftig afvaskning hver morgen og så nøjes med et varmt bad eller et varmt styrtebad et par gange om ugen. Håret må vaskes hyppigt – i hvert fald hver tredje uge og holdes i orden. Tænderne må holdes i god stand og børstes morgen og aften ... Laboranten må sørge for ikke at gå med løse cigaretter i kittellommen og ikke

ryge umiddelbart før hun går i afdelingen ... Farvede og lakerede negle hører ikke til på en sygestue eller en laboratorieafdeling. Laboranten må bruge sprit, talcum etc., hvis hun lider af transpiration og ikke bruge nogen form for parfume etc., der kan virke ubehageligt på patienterne. Bruger hun make-up, må denne være diskret ... holde sin kittel ren og hel, sørge for at alle knapper er knappede, oprullede ærmer er ikke tilladt i afdelingen.”

Op gennem 1960'erne blev det klart, at tidsforbruget til produktion af analysesvar ændrede karakter: en større og større brøkdel af den samlede tid blev brugt til kontormæssigt arbejde (etiketskrivning, registrering, svarudskrift etc.). Enkelte laboratorier skabte pionersystemer for edb, undertiden med årelang planlægnings- og programmeringsfase. Når et system endelig gik i luften, hændte det, at det måtte lukkes ned for en tid pga. uforudsete mangler, eller måske helt skrotes. Men efterhånden som 70'erne skred frem kunne man opleve, at selv brugerne kom til at holde af systemet. I starten kunne det, når systemet strejkede, lyde: hurra, vi kan komme tidligt hjem i dag – vi skal skrive på gamle sedler... Efter nogle år var stemningen vendt: åh nej, er systemet nede ...? Klinisk kemis edb-historie ligner vist andre branchers og institutioners, med begejstring, skuffelser, overskridelse af tid og budget, med kaos i noget, der før var simpelt, men også med håndtering af en arbejdsmængde, der ellers ville være ubærlig, og med realisering af opgaver, man før kun kunne drømme om. Jeg erindrer tydeligt fødslen af det seneste edb-system, som jeg var med til at indføre. Det var den 1. maj 1998, forudgået af en ventetid med bekymrede forældre, der mærkede den lille ny foretagelse uventede spark og vendinger, og så: lever



den endnu eller er den død, nej, nu sparkede den igen. Endelig befandt den sig i gennemskæringen, ingen vej tilbage. Med et primalskrig kom den til verden. Navlesnoren til det gamle system måtte straks kappes. Babyen var ikke særlig køn, men skreg godt igennem og udviklede sig efterhånden til et smukt barn.

Set i bakspejlet (men måske også kun der?) kan 60'erne næsten forekomme paradisiske. Hospitalernes budgetter var realistiske – og blev vist nok holdt. Ordet djøf'icering var ikke opfundet. Der var let og hurtig gang gennem bureaukratiet – undertiden var det nok med en mundtlig forklaring eller nogle få linier på et stykke papir. Senere kom sparerunder, rapporter, projekter, spørgeskemaer, udvalgs- og mødeinflation. Sundhedsvæsenet fandt på nye ord for gamle ting: Evidens, cost/benefit, kvalitetsudvikling, patienten i centrum (er et centrum egentlig ikke et punkt, uden udstrækning?), det hele menneske. Retter vi for en stund blikket ud over Danmarks grænser, er det mit indtryk, at vi kan være ret godt tilfredse med den danske (eller skandinaviske) model. Mellem de to store, akademisk uddannede grupper, lægerne og kemikerne, er der godt nok tidvis udkæmpet nogle revirkampe, men de hører til i småtingsafdelingen sammenlignet med situationen i visse andre europæiske lande. I Holland f.eks. blev det lægelige laboratoriespeciale for en tid nedlagt. Her i landet har vi fået solide uddannelsesforløb for begge grupper. Deres forskelligartede baggrund har, efter mine erfaringer, virket positivt og inspirerende. Mht. specialets indhold og afgrænsning har jeg, ved møder med mine europæiske laboratorielæge-kolleger, glædet mig over, at vores speciale tilhører den nordisk/angelsaksiske model med "monospecialer", til forskel fra den sydeuropæiske "polyvalente" tradition.

Vores indre, europæiske forskelle og interessekonflikter blegner, når man bevæger sig ud i den store verden. Kurser i kvalitetskontrol og laboratorieteknik i Afrika og Asien for WHO har lært mig at være indstillet på at starte ved "square one" og så blot håbe på, at enkelte af deltagerne kan bruge lidt af det, vi andre gennem mange års europæisk/amerikansk

tradition tager for givet. Mange af kursusedtagerne var både dygtige og entusiastiske, men måtte i deres hjem-laboratorier kæmpe med udpinte budgetter, lav status, forældet udstyr eller moderne, doneret udstyr, som hurtigt gik i stå (hvis det da overhovedet blev pakket ud af emballagen), og kæmpe med den frustrerede og frustrerende østlige attitude, at de, der foretager sig noget, kan komme til at gøre fejl, hvorimod de, der lader stå til, ingen fejl begår. Hvis man prøver at reparere et apparat, og det så alligevel ikke kommer i orden, så kan man let få skylden for, at det er i stykker.

Vores fag befinder sig i flere spændingsfelter: klinik kontra kemi. Videnskab kontra bureaukrati. Faglighed kontra administration og budgetter. Altid trøste, stundom helbrede, altid spare. Jeg har et par gange fremført en fiks ide, jeg har, men den er kun blevet betragtet som en vittighed, og den er også nok for simpel til, at den kan gennemføres: Tænk, hvis man indførte et moratorium for rapporter, projekter, spørgerunder, omstruktureringer, og man i stedet fik lov at passe sit arbejde. Jeg tror, der ville blive frigivet ressourcer på sygehusene svarende til 5-10 % af arbejdsstyrken, blandt andet pga. frustrationsmindskning og arbejdsglædeforøgelse. Og det er vel for vildt at fantasere om de spildte ressourcer i samfundet som helhed; i amter (undskyld regioner), kommuner, forvaltninger, børnehaver, skoler, ældrepleje. Nå, det var igen et sidespring, måske som et udslag af alderens arrogance. Hellere vil jeg glæde mig over, at vores fag, og dermed vores selskab, stadig er ungt og spændende. Fremtiden hører – ligesom fortiden – biokemien til. Hospitalernes biokemi vil stedse være et patientnært bindeled mellem naturvidenskab og klinik. For patienter og personale er det jo vigtigt, at kemien passer.



Job · Job · Job · Job · Job · Job · Job · Job

ILSO Internationale Laboratoriemedicinske og Standardiserende Organisationer

- Du deltager i arbejdsgruppe, komité, division eller højere organer i et internationalt legeme.
- Du udfører hjemmearbejde og deltager i møder rundt om i verden.
- Din opgave kan være at strukturere, udføre, eller overvåge f.eks. forskning, udvikling, undervisning, standardisering, kvalitetssikring, kongres- og mødeaktivitet.

Uddannelse

Du er klinisk biokemiker – læge, biokemiker, farmaceut, kemiker eller lignende – med nogen erfaring fra laboratoriemedicinske afdelinger.

Profil

- Du ønsker udfordringer, oplevelser, at udvikle din viden og erfaring, og at præge dit fag i samarbejde med internationale kolleger.
- Du besidder blandt andet udadvendthed, engagement, arbejdsomhed, samarbejdsevne, forhandlingsevne, formidlingsevne, visioner, fairness og humor.
- Du er god til mundtlig og skriftlig engelsk.

Organisationerne

De internationale legemer omfatter fra titusindvis til millioner af passive og nogle hundrede til tusinde aktive medlemmer i f.eks. IFCC, IUPAC, FESCC, ISO og CEN.

Løn og ansættelsesvilkår

Arbejdet er gratis og derfor skattefrit; der er vanligvis ingen rejseudgifter.

Ansøgningsfrist

Når som helst.

Yderligere oplysninger

Aktiviteter ansueliggøres nøjere på de respektive hjemmesider; DSKB.

René Dybkær
pens. overlæge, dr. med.



Når enden bliver som begyndelsen

Af Jørgen Lyngbye, professor emeritus, dr.med.



Det begyndte med biokemi. Og det endte med biokemi. Og fysiologi.

Som elev i Ordrup Gymnasium havde jeg to brændende interesser – biologi og historie. Dem har jeg stadig. I skoletiden lå biologibøgerne under min seng, og de blev hevet frem, hver gang der var den mindste ledige stund. Også når jeg spiste. En gang lagde jeg i distraktion et stykke leverpostejmad ind som bogmærke. Min mor frabad sig da capo.

På Københavns Universitet pressede min familie mig til at begynde på jurastudiet. Men efter at have læst "Borgerlig Ret" i et halvt år sprang jeg fra. Havde det så endda været retsmedicin.

I min studentertid i 1950'erne var der mangel på unge læger, så det var nemt at få lærerige vikariater på hospitaler og sygehuse. Jeg var i perioden 1953-55 vikar på tre af Rigshospitalets afdelinger. Professor Erik Warburg (1892-1969) på medicinsk afdeling B var elskelig, charmerende og totalt usnobbet.

Warburg gik daglig stuegang med mig ad de lange gange helt op til den sidste pavillon, hvor tuberkulosepatienterne slikkede solskin på terrassen efter Finsens metode. På vejen sluttede vi sammen som to jævnaldrende kammerater. Hos professor Knud Brøchner-Mortensen (1906-93) på afdeling A var tonen en anden. Man blev tildelt en 16-sengs stue. Når professoren kom, skulle man gøre rede for hver patient og kunne alle laboratorieresultater udenad,

mens han kontrollerede svarene i journalen.

Efter lægestudiet og turnus (hvor jeg trak det næstlaveste nummer!) gik turen i 1957 til Biokemisk Institut ved universitetet i Århus. Instituttets leder, professor Fritz Schønheyder (1905-79), var en sammentat personlighed. Han kunne være venlig og indladende, men andre dage tavs og utilnærmelig. På de dårlige dage kom han om morgenen gående let ludende med et sammenbidt udtryk og en cerutstump i mundvigen. Hvis man nærmede sig hans kontor på de dage, risikerede man at blive kaldt ind til "skideballe", der godt kunne vare over en time. Alle vidste, hvad der foregik, da hans kraftige stemme bag den lukkede dør kunne høres helt ud på gangen. Han bestemte, at jeg skulle arbejde som hans assistent på et projekt om aminosyrestofskiftet ved scorbut. Forskning i aminosyrer og proteiner havde på den tid taget et opsving i kølvandet på den berømte opdagelse af DNA's double helix-struktur i 1953. Apparaturet bestod af en næsten to meter høj kromatografisøjle omgivet af en stor, cirkulær fraktionssamler. Jeg måtte af og til om natten op på stigen for at fylde buffer på søjlen og skifte glas i samleren! I 1960 flyttede jeg til medicinsk afdeling på Århus Kommunehospital under professor Cai Holten (1894-1977). Holten var en tætbygget, korpulent mand, lidt selvhøjtidelig og "professoral", men i øvrigt venlig og imødekommende. Jeg skulle daglig følge



ham på stuegang, hvor min vigtigste opgave var at holde håndklædet, når han efter hver "stue" vaskede hænder. En vagtsom sygeplejerske sørgede for, at jeg ikke svigtede denne vigtige pligt. Under min ansættelse hos Holten kunne jeg i 1962 påvise, at den (mente man) "specifikke" bestemmelse af fraktionerede 17-ketosteroider gav for høje resultater under behandling med spironolacton, der kunne påvises i spektret for steroiderne. Denne påvisning vakte en del interesse, da det på den tid ikke var særlig kendt, at lægemidler kunne påvirke laboratorieresultater. I samme periode arbejdede jeg på et disputatsprojekt om steroidmetabolismen hos gravide på Fødselsanstalten i Århus.

Efter uddannelse på andre medicinske og klinisk-kemiske afdelinger kom jeg i 1968 til Rigshospitalet hos professor Poul Astrup (1915-2000). Kort efter min ansættelse blev jeg tildelt opgaven at undersøge visse aspekter ang. bilirubinmetabolismen. Jeg arbejdede dag og nat med opgaven og blev noget chokeret, da Astrup tre uger senere kom og spurgte, om jeg var færdig med undersøgelsen, som jeg havde planlagt til mindst et årstid. En af min bedste oplevelser på afdelingen var overlæge Kjeld Jørgensen (f. 1925). Han var en dyb tænker, når han sad med hånden på panden og forklarede, hvordan problemerne forholdt sig modsat af, hvad man selv i sin naivitet havde forestillet sig.

I 1969 fremsatte jeg et koncept om to- og flerdimensionale "normal-områder", og i 1970'erne fortsatte arbejdet med referenceintervaller og matematiske modeller i nært samarbejde med bl.a. Per Winkel. I årene fra 1975 påbegyndtes sammen med Jan Holm og Steen I. Hansen et spændende projekt om folatbindende proteiner i et frugtbart samarbejde med Ib Svendsen fra Carlsberg Forskningscenter. Vi isolerede folatbindere i mælk, serum, leukocyter og

cerebrospinalvæske og kunne påvise, at hæmoglobin ikke kun er en transportør af oxygen, men også af folat. I samarbejdet med Ib Svendsen lykkedes det for første gang at opklare binderproteinets primærstruktur (aminosyresekvens). Vi påviste, at en cofaktor er nødvendig for bindingen. Methotrexat ændrede bindingens karakter. Tillige undersøgtes forholdene ved forskellige patologiske tilstande. Binderproteinerne har en molekylmasse på ~ 30 kD. Projektet med folatbindere fortsatte efter 1985, hvor jeg havde forladt Danmark. En oversigt over del af vore resultater blev publiceret i *Methods in enzymology* (Academic Press, 1980).

I årene 1983-2001 arbejdede jeg med biokemi og fysiologi ved universiteter og sygehuse i udlandet (USA, Asien og Norge). Jeg var fødselshjælper for projekter og flere ph.d.-afhandlinger, men afslog konsekvent at være medforfatter på videnskabelige publikationer, da de yngre forskere dermed fortjent fremstod som de centrale bidragydere.

Min sidste ansættelse på det norske sygehus i Haugeund (1999-2001) var en meget positiv periode, hvor jeg mødte engagerede bioingeniører, der tillige gav mig nogle fine menneskelige oplevelser.

I de seneste år har den gamle interesse for historie manifesteret sig i videnskabshistoriske projekter om indtil videre Nobelpristageren Niels Finsen og astronomen Ole Rømer.



cobas

Life needs answers



cobas 6000

Vidste du at ...

cobas® 6000 er **næste generation** af modulære systemer?

cobas® 6000 har **automatisk reagenshåndtering**?

cobas® 6000 **konsoliderer** klinisk kemi og immunologi **efter behov**?

cobas® 6000 kan **ombygges eller udbygges** på laboratoriet?

cobas® 6000 har **unik e-service**?

cobas® 6000 kan gøre meget nyt for jeres laboratorium, ring på 36 39 99 52



Diagnostics

cobas

Life needs answers

Hvordan bruges laboratorieundersøgelser rationelt?



Af Erik Magid, pens.
ledende overlæge,
dr.med.

Når den i USA kendte stand-up komiker Jackie Mason stiller de store spørgsmål: "Hvad er der galt med Verden af i dag?", "Hvad er årsagerne?", "Hvad kan vi gøre ved det?" – efterfulgt af et frimodigt: "Answers anybody?", er publikum kortvarigt bomstille. Man fornemmer den enkelte tilhørers lettelse – man skal da heldigvis ikke svare nu – og så kommer latteren.

Nok er spørgsmålet om, hvordan laboratorieundersøgelser udføres, så de er til mest mulig gavn for patient og samfund, af mindre rækkevidde, men at der i visse situationer røres ved noget alment og væsentligt, viser et citat fra en nyligt ført debat i dagbladet "Politiken" om prænatal screening: "Vi tror, vi kan gøre os usårlige. Vi tror, vi kan udsætte døden. Men vi mangler at tænke over, hvad medicinsk teknologi genererer af viden, og om vi er i stand til at håndtere denne viden". Det retoriske "vi" i citatet omfatter – heldigvis – ikke alle. Der er tænkt og skrevet meget værdifuldt om det svært afgrænselige emne; men spørgsmålets betydning vokser med diagnostiske undersøgelser udbredelse og stigende indflydelse på menneskers liv – der er nok at tage fat på.

Indenfor de sidste 20-30 år har der været flere bevægelser i sundhedsvæsenet mod forbedret udnyttelse af ny viden og teknologi, som har relevans for laboratoriediagnostik.

Tidligt i perioden introduceredes "Medicinsk Teknologi Vurdering", MTV, som et tanke- og regelsæt, der skal sikre, at anskaffelser og nye tiltag gennemgår en systematisk og alsidig vurdering, omfattende faglig substans, organisation, økonomi og patienthensyn. Det er typisk en topstyret tilgang, som promoveres af centrale myndigheder. Noget lignende gælder den senere tilkomne udbredelse af kvalitetsstyring gennem fastlæggelse af standarder for stort set alle elementer i en virksomhed og en efterfølgende akkreditering af institutioner, som vil følge standarderne. Der er også "græsrodsbevægelser", opstået omkring fremtrædende enkeltpersoner i fagligt stærke miljøer. Blandt de mest indflydelsesrige er "The Cochrane Collaboration", et netværk af institutioner og fagfolk,

som indsamler og spreder viden om virkninger af sundhedsvæsenets interventioner, hovedsageligt gennem systematiske reviews af foreliggende dokumentation. Dermed støttes en anden bevægelse, "Evidence-based Medicine", (EBM), som vil sikre, at den enkelte kliniker udnytter viden om de dokumenterede bedste, relevante interventioner i en helheds-vurdering, til drøftelse med og gerne gavn for den enkelte patient.

Det følgende handler om principper for vurdering og tolkning af laboratiemedicinske undersøgelser. Emnet har haft min interesse siden midten af 70'erne. Jeg vil bruge den givne anledning til at fortælle om nogle af mine egne forsøg på at sætte mig ind i området og fremme dets udvikling, forsøg, som har været udført i samarbejde med mange flere kolleger end dem, jeg nævner.

En tidlig erfaring om betydningen for patientbehandlingen (nu ofte kaldet outcome) af klinisk-biokemiske undersøgelser fik jeg sammen med *Ebba Nexø* på Bispebjerg Hospital. Vi fandt ud af, at en hæmatologisk screening for jernmangel iværksat af laboratoriet på alle nyindlagte patienter med lav hæmoglobin kun førte til klinisk intervention i 16 % af de påviste tilfælde. Når derimod klinikerne selv iværksatte undersøgelsen, fik 63 % af mangeltilfældene ordineret jerntilskud. Laboratoriets screening blev standset, og analysetallet faldt til det meget lavere niveau, som man kendte før screening blev indført. Jeg husker også et andet eksempel på sammenhænge mellem praksis i laboratorium og klinik: analysen for Chlorid-ion i serum blev fjernet fra den fortrykte rekvisitionsseddel, hvorefter analysetallet blev decimeret. I 1976 skrev vi i Ugeskrift for Læger: "Under de fremherskende økonomiske vinde bruger det offentlige voksende beløb på at analysere de omkostninger, som er knyttet til laboratoriedrift. Måtte midler og metoder til vurdering af laboratoriearbejdets betydning for patientbehandlingen blive forbedret i samme takt!" Et fromt men endnu næppe indfriet ønske.

I løbet af 80'erne og 90'erne tog jeg initiativ til forskellige projekter med forbindelse til rationel brug af laboratorieundersøgelser. Det var muligt for mig som



medlem af NORDKEM's bestyrelse og som formand, først for IFCC's Scientific Division og senere for Education and Management Division.

NORDKEM, Nordisk samprojekt for klinisk kemi, blev initieret af Nordisk Forening for Klinisk Kemi i 1972 gennem et forslag til Nordisk Ministerråd. Rådet anbefalede og finansierede projektet fra dets start i 1977. Fra dansk side kom væsentlige bidrag til projektets fødsel og virke fra Rud Keiding og Mogens Hørder. NORDKEM gav et økonomisk og organisatorisk grundlag for det nordiske samarbejde om kvalitetsudvikling af klinisk biokemi frem til ophøret i 1994, hvor den svenske stat standsede sin bevilling til projektet.

Tre NORDKEM delprojekter, som er relevante for mit emne, skal nævnes her. "Changes in test menus 1986-88" fokuserede på en vigtig opgave for det kliniske laboratoriums ledelse, nemlig vedligeholdelse og forbedring af laboratoriets undersøgelsesprogram. En spørgeskemaundersøgelse omfattende 133 nordiske klinisk-biokemiske laboratorier viste bl.a., at der i det enkelte laboratorium typisk blev indført 2-3 nye undersøgelser pr. år og nedlagt 1 "gammel" undersøgelse. En gruppe, der arbejdede med "Annual Reports", anbefalede laboratorieledelelserne at klarlægge omfanget af og beslutningsgrundlaget for til- og fravalg af undersøgelser i virksomhedsberetningerne. Væsentligt i den sammenhæng er det at kunne skelne mellem gode og mindre egnede undersøgelser – og hvordan gør man så det? Det spørgsmål blev undersøgt og diskuteret i en NORDKEM publikation fra 1992: "*Some Concepts and Principles of Clinical Test Evaluation. Classification, Analytical Performance, Monitoring and Clinical Interpretation*", med bidrag fra atten sagkyndige kolleger fra Norden og den øvrige verden. Formålet var at styrke kendskabet blandt klinisk biokemikere og andre diagnostisk interesserede til epidemiologiske og biostatistiske metoder, som kan bruges til valg og tolkning af laboratorieundersøgelser. Indenfor International Federation of Clinical Chemistry, IFCC (som senere har fået forlænget navnet: and Laboratory Medicine), var det ikke så nemt som i Norden at finde interesserede, der

var parate til at beskæftige sig med emnet rationel laboratoriebrug. Heldigvis påtog nogle særdeles kompetente kolleger, *Peter Pannall, William Marshall og Antonin Jabor* sig at udarbejde "*A Strategy to Promote the Rational Use of Laboratory Tests*", som udkom i forskellige tidsskrifter i 1995. Her fremhævedes betydningen af lokalt samarbejde mellem laboratorium og klinik om tilrettelæggelse af undersøgelsesprogrammer, som bedst imødekommer aktuelle hensyn til behov og ressourcer. Omtrent på dette tidspunkt påbegyndte en anden gruppe under ledelse af *Sverre Sandberg* at bearbejde emnet *Systematic Reviewing in Laboratory Medicine*; denne komité eksisterer fortsat, nu med *Andrea Rita Horvath* som leder, under navnet *Evidence-based Laboratory Medicine*.

Rodgers & Levins store arbejde fra 1990: "*A critical reappraisal of the bleeding time*", blev en vigtig inspirationskilde for mig. Ikke fordi måling af kapillær blødningstid havde min specielle interesse, men på grund af arbejdets principielle betydning. Jeg tror, det er det første eksempel på et *systematic review* af en diagnostisk undersøgelse. Forfatterens ærinde var at præsentere "a useful paradigm for workers wishing to critically examine the utility of clinical diagnostic and prognostic procedures, as well as a cautionary tale about the danger of uncritically taking a test from the realm of pathophysiological study to the realm of patient care." Kort fortalt viste deres literaturgennemgang en ringe kvalitet af de videnskabelige publikationer og en mangel på evidens for, at den meget anvendte undersøgelse gav pålidelige oplysninger. Hvad kan der så gøres for at sikre, at forslag til nye diagnostiske undersøgelser undergår en kritisk vurdering, før de indføres bredt til rutinebrug? Velmente forslag om at bruge samme trinvis bedømmelsesproces som ved farmaka til terapeutisk brug synes at være urealistiske. Det forekom mig mere fremkommeligt til en begyndelse at opnå enighed om et sæt "*Minimal requirements for test evaluation*", et forslag jeg stillede ved en Bergmeyer-konference i 1996. Det viste sig, at *David Bruns*, chefredaktør for *Clinical Chemistry*, gjorde sig lignende overvejelser. Et samarbejde førte til pub-

likation i 2000 af en foreløbig checkliste til brug ved rapportering af studier over laboratorieundersøgelers træfsikkerhed. Checklisten blev inkorporeret i tidsskriftets forfatterinstruks i 2001. Formålet var at øge rapporternes kvalitet og gøre dem mere anvendelige for systematiske reviews. Dette arbejde kom til at indgå i *STARD-initiativet* ledet af *Patrick Bossuyt*, repræsentant for en stærk, epidemiologisk forskergruppe med interesse for diagnostisk metodologi. STARD-gruppens arbejde har ført til at p.t. mere end 50 videnskabelige tidsskrifter, anført af *Clinical Chemistry*, *The Lancet*, *BMJ* og *JAMA*, nu i deres instrukser henviser forfattere til at følge STARD anbefalingerne. Med tiden skulle det gerne føre til målelige forbedringer af kvaliteten af publikationer om diagnostiske undersøgelser. Det ressourcestærke Cochrane Collaboration har for nyligt efter mange års overvejelser nedsat en gruppe: *Procedures for Diagnostic Test Reviews*. Målet er at bringe det indtil videre forsømte diagnostiske område ind i en fælles ramme med terapiområdet. DSKB har som bekendt en aktiv arbejdsgruppe til fremme af evidensbaseret anvendelse af klinisk biokemi. Initiativet blev taget af gruppens første leder, *Per E. Jørgensen*, som nu er efterfulgt som leder af *Jonna Skov Madsen*. Blandt medlemmerne er *Jørgen Hilden*, der gennem sit lange virke som biostatistiker har styrket mange projekter indenfor det diagnostiske område. Det føles trygt at kunne notere, at yngre medlemmer fra denne gruppe og andre klinisk-biokemiske kolleger med indsigt i emneområdet står parate til at tage udfordringen op, når arbejdet med Den Danske Kvalitetsmodel i de kommende år tematiserer "*Klinisk anvendelse af diagnostiske test, diagnostiske procedurer og diagnostiske resultater*". Answers anybody? – kom bare an.



Klinisk biokemi og DSKB efter 50 år

Et centralt speciale i sundhedsvæsenet

Af Jørgen Hjelm Poulsen, ledende overlæge, dr.med.



Næsten enhver borger bliver på et tidspunkt i livet betjent af en klinisk-biokemisk afdeling. Ingen behandling startes og gennemføres uden brug af klinisk-biokemiske undersøgelser. Molekylærbiologiens indtog styrker klinisk biokemis betydning yderligere. Dispositioner for sygdom, valg af medicinsk behandling og forventningerne til forløbet er blot nogle af de kliniske spørgsmål, som nu og i endnu højere grad i fremtiden bliver besvaret ved hjælp af klinisk-biokemiske undersøgelser.

Fremtidens klinisk-biokemiske undersøgelser bliver ikke kun udført på perifert blod og urin. Ved hjælp af nanoteknologi bliver det muligt at foretage analyse in situ og på prøvematerialer udtaget fra organer og deres venøse afløb – måske endog på celleniveau. Ligesom de traditionelle analyser skal de fremtidige klinisk-biokemiske undersøgelser også forstås, udføres, kvalitetssikres, fortolkes og formidles af professionelt uddannet personale. Klinisk biokemi er garant for den fagre nye verden qua fagets styrker indenfor forskning, udvikling, teknologioverførsel, rationel laboratoriedrift, uddannelse og undervisning.

De første 50 år

Specialets udvikling

DSKB har i løbet af de 50 år, det har eksisteret, haft stor indflydelse på klinisk biokemi i Danmark og sikret specialet sammenhængskraft. Som videnskabeligt selskab for et ungt speciale har DSKB været med til at legitimere centraliseringen af hospitalernes laboratorieaktiviteter. Med DSKB i ryggen var det muligt for de første heltidsspecialister i faget at overtage de selvstændige smålaboratorier under diverse specialer, samle dem over kælderniveau på central-laboratorier, udvide og udvikle analyserepertoiret, automatisere analysearbejdet og indføre edb og kvalitetsstyring årtier forud for det øvrige sygehusvæsen. Det gjorde det muligt at klare en voldsom efterspørgsel på analyser, først på sygehusene, men senere også i primærsektoren. Stigningen har været så stor, at man har talt om overforbrug af analyser, men ingen har i virkeligheden belæg for en sådan

påstand; i hvert fald ikke hvis endpoint for vurderingen er patientsikkerhed, hurtige patientforløb og uddannelse af de klinisk arbejdende læger.

Forskning og uddannelse

Samlingen af laboratoriediagnostikken har gjort det muligt at opbygge en stor tværfaglig ekspertise i faget med specialisering og udveksling af viden og erfaring de klinisk-biokemiske afdelinger imellem. Ved DSKB's medvirken og bevågenhed er denne ekspertise blevet udmøntet i formaliserede uddannelser af bioanalytikere, kemikere og læger. Samme koncentreret af laboratorieekspertise og professionalisme har gjort klinisk biokemi til et forsknings-tungt speciale, der har produceret viden og indsigt, som har placeret Danmark på verdenskortet. DSKB's lange række af faglige møder, selskabets medvirken til afholdelse af nordiske kongresser i NFKK regi og senest etableringen af de nationale kongresser i klinisk biokemi har været med til at støtte op om udviklingen og formidlingen af ny viden. De senere år har specialiseringen i forskellige forskningsområder ganske vist være så stor, at det har været svært for DSKB, på selskabets videnskabelige møder, at rumme det hele og sikre dybden på alle områder. Som indenfor alle fag har smalle kongresser og symposier derfor overtaget rollen som forskernes primære mødeforum. Det ændrer dog ikke ved, at DSKB fortsat skal være med til at sikre forskningen i klinisk biokemi, så vi kan forblive et speciale, der, med afsæt i udforskningen af de biokemiske processer, formidler viden fra celleniveau til klinisk anvendelse.

Internationalt engagement

DSKB's internationale impact har også været betydelig, ikke mindst ved DSKB's virke i IFCC, som kun har lidt flere år på bagen end DSKB, og i NFKK, FESCC, IUPAC, NCCLS, EC4, UEMS etc. Dette arbejde har været med til at sikre en international harmonisering på det helt praktiske plan. Som eksempler kan nævnes standardiseringen af nomenklatur

og analyseudførelse, der er blandt forudsætningerne for meningsfuld kommunikation indenfor landets grænser og over landegrænser. Dansk sans for systematik og organisering, som er en efterspurgt vare i den øvrige verden, har givet været med til at sikre Danmark international indflydelse på det laboratoriemedicinske område, både hos fagfæller, men også i diagnostikaindustrien.

DSKB og fremtiden

Formålet opfyldt, men hvad med fremtiden?

På baggrund af klinisk biokemis succes i sundhedsvæsenet må man sige, at DSKB har opfyldt sit erklærede formål:

at befordre teoretiske og praktiske fremskridt inden for den kliniske biokemi, herunder at afholde videnskabelige møder og at planlægge specialuddannelser i klinisk biokemi

at repræsentere klinisk biokemi over for det danske sundhedsvæsen samt over for tilsvarende udenlandske selskaber.

Udfordringen

At klinisk-biokemiske undersøgelser vil få stadig større indflydelse på diagnostik og patientforløb er der ingen tvivl om. Der er næppe heller tvivl om, at fremtiden vil byde på øgede logistiske og samarbejds-mæssige udfordringer, fordi prøvematerialer vil blive udtaget og resultater fortolket i et langt mere komplekst samspil med andre diagnostiske og kliniske specialer, end vi kender det i dag. Det er en udfordring, som DSKB og de klinisk-biokemiske afdelinger må tage op, hvis ikke de nye muligheder skal føre til spredning af ekspertiser og ansvar, til stor skade for sundhedsvæsenets effektivitet og kvalitet.

Rekruttering, uddannelse og synlighed

DSKB skal naturligvis fortsat planlægge speciallægeuddannelsen, men der forestår en vanskelig opgave med at være med til at tiltrække yngre læger til faget i en skarp konkurrence med de øvrige specialer. Rekrutteringen skal sikre fremtidige speciallæger, som,

med baggrund i en god forståelse for klinikernes behov, kan videreudvikle faget, samarbejde tværfagligt og etablere en rationel laboratoriefunktion, der understøtter det gode patientforløb. Målgruppen for rekrutteringen skal være yngre læger og medicinstuderende, som interesserer sig for biologisk forskning, laboratorieteknologi, informationsteknologi, fortolkning af analyseresultater og organisering. Går vi efter de samme læger, der søger ind i de egentlige medicinske specialer ud fra ønsket om intensiv patientkontakt, kommer vi til kort og risikerer frafald senere i karrieren.

Udviklingen vil stille endnu større krav til tværfaglige kompetencer indenfor klinisk biokemi. Stigende mangel på bioanalytikere vil påvirke specialet negativt. Selvom manglen allerede er stor i visse egne af landet, er det påfaldende, at den ikke har ført til den store dialog mellem uddannelses- og ansættelsesstederne. I stedet finder de klinisk-biokemiske afdelinger alternative løsninger på bioanalytikermanglen, hvoraf nogle måske vil vise sig at være kortsigtede. Endnu er der ikke rekrutteringsproblemer til biokemikerstillingerne, men det kan komme. I en rivende teknologisk udvikling, hvor tværfaglighed er nødvendig, er det vigtigt, at klinisk biokemi kan tiltrække kvalificerede ansøgere til biokemikerstillingerne. Som fagligt selskab for specialets ikke-lægelige akademikere har DSKB et særligt ansvar for at være med til at sikre disse medarbejdere mulighed for videreuddannelse, specialisering, forskning og karriereforløb.

De enkelte uddannelsesregioner og klinisk-biokemiske afdelinger har selvfølgelig et ansvar for rekrutteringen. Men DSKB kan ved profilering af faget med klare mål og strategier for fagets udvikling understøtte rekrutteringen. Man kunne overveje, om der i regi af DSKB skulle være et permanent organ, som kører egentlige rekrutteringskampagner – og måske ikke kun rettet mod læger. Samme organ kunne også varetage PR-opgaver rettet imod medier og politikere med henblik på at fortælle, hvad der foregår i faget. Klinisk biokemi er et fag, der arbejder



i baggrunden, og som i mange tilfælde kun forbindes med blodprøvetagning uden viden om, hvad der sker med blodprøverne. Hvor mange har ikke stødt på udtrykket "at der laves blodprøver" – selv i officielle skrivelser.

Befordring af teoretiske og praktiske fremskridt

DSKB vil fortsat skulle befordre teoretiske og praktiske fremskridt inden for den kliniske biokemi ved formidling af ny viden, etablering af samarbejder, udarbejdelse af nationale vejledninger, og deltagelse i internationalt arbejde omkring standardisering, indførelse af nye procedurer etc.

Selskabets nye mødeform med heldagsmøder et par gange om året, i stedet for mange små eftermiddagsmøder, har været en stor succes og er et godt supplement til de nationale og nordiske kongresser i klinisk biokemi. De nye heldagsmøder rammer plet med et formidlende indhold, som ikke konkurrerer med de snævre forskningskongresser og symposier, der har overtaget rollen som diskussionsforum inden for de individuelle forskningsområder.

Professionaliseringen af DSKB's nyhedsblad (DSKB-Nyt) og hjemmeside er med til at sikre selskabets position og fagets sammenhængskraft. Det har dannet grundlag for den meget positive udvikling, hvor DSKB-Nyt har fået et mere spændende indhold. Selskabet skal fortsat være på forkant med den informationsteknologiske udvikling og gribe de nye chancer, der måtte byde sig på dette område, for at udbrede kendskabet til faget og fastholde dets nuværende position til gavn for sundhedsvæsenet.

En af DSKB's store udfordringer i fremtiden bliver at positionere faget i nuværende og kommende "kvalitetsmodeller" inden for sundhedsvæsenet. DSKB skal være med til at sikre et fornuftigt og ensartet niveau af kvalitetsstyring inden for klinisk biokemi. Det sker blandt andet ved, at selskabet løbende er i dialog med nationale og internationale akkrediteringsorganer og lignende institutioner. Selskabet skal stille krav til disse institutioner – krav som sikrer, at bundlinje-resultatet giver mest mulig kvalitet på patientniveau for de ressourcer, der er til rådighed. Som for enhver anden virksomhed skal der sikres midler til forskning og udvikling. Det nytter ikke noget at have et videnskabeligt stagnerende speciale, der kun kan prale af, at dets ydelser er akkrediterede. Det er DSKB's opgave at udstille klinisk biokemi som det, det er og skal være: et forskningstungt speciale, der udvikler og implementerer ny biologisk erken-

delse i praktisk diagnostik og sygdomsforståelse.

Rådgivning og internationalt samarbejde

De nye regioner bliver en udfordring for DSKB. De sundhedsfaglige råd, som etableres i regionerne, vil hver især repræsentere en betydelig del af klinisk biokemi i Danmark. Det samme gælder for de øvrige specialer. Det bliver interessant at se, om Sundhedsstyrelsen vil søge rådgivning hos regionernes sundhedsfaglige råd på bekostning af de nationale videnskabelige selskabers indflydelse. Stærke regioner kunne føre til divergerende udviklinger af klinisk biokemi i landsdelene. Allerede i dag er der forskelle i landsdelene imellem. Nogle er fornuftigt begrundet, medens andre kan være svære at forklare. DSKB, som en af garantterne for en faglig forsvarlig og homogen udvikling af klinisk biokemi i Danmark, bliver derfor ikke mindre betydningsfuld i fremtiden.

DSKB's medlemskaber af internationale laboratoriemedicinske sammenslutninger, som f.eks. IFCC og NFKK, giver DSKB en indbygget styrke og relevans som rådgiver for sundhedsvæsenet, landets klinisk-biokemiske afdelinger og de faglige råd i de nye regioner. Deltagelse i disse internationale sammenslutninger er samtidig den eneste mulighed for, at et lille land som Danmark kan påvirke de globale firmaer, der leverer analyseinstrumenter, reagenser, kvalitetsstyringsprodukter og laboratorieinformationssystemer. Den standardisering og harmonisering inden for laboratorieområdet, som er grundlaget for rationel faglig og videnskabelig kommunikation på tværs af landegrænser, er i høj grad resultatet af dansk arbejde i de internationale organisationer. Den er selvfølgelig også resultatet af en vågen og lydhør industri, som vi slet ikke kan undvære. Industriens input til klinisk biokemi har været uvurderlig for udviklingen, og DSKB vil fortsat have en vigtig rolle som formidler af det gode samarbejde mellem industrien og klinisk biokemi.

Slutkommentar

Som tidligere formand for DSKB har jeg fået det privilegium at kunne skrive om specialets betydning og DSKB's udfordringer i fremtiden uden at være tynget af det ansvar, det er at få DSKB's daglige butik til at køre. Jeg vil slutte af med at ønske DSKB tillykke med de 50 år og takke den siddende bestyrelse for de nye initiativer, der tyder godt for selskabets fremtid.



Struktur og rekruttering

Af Steen Sørensen, overlæge, dr.med.

Indledning

Da jeg tiltrådte som formand i 1997, havde der i et stykke tid fremstået 2 markante problemer, som i de næste 4 år skulle komme til at fylde ret så meget i mit arbejde for selskabet, og som fortsat er meget aktuelle. Det drejede sig om (a) sygehusvæsenets og dermed specialets struktur, øget behov for specialisering, etablering af ekspertfunktioner og dermed flere akademiske kræfter på nok færre klinisk-biokemiske afdelinger, og (b) rekruttering af unge læger til specialet. Det første er måske på vej til at blive løst ved dannelsen af de nye regioner, det andet langt fra, snarere tværtimod.

Nedenfor har jeg samlet nogle af konklusionerne fra de betænkninger og rapporter, som fremkom i løbet af min formandsperiode, og som bestyrelsen direkte eller indirekte havde mulighed for at øve indflydelse på. De danner grundlag for strukturændringerne i de nye regioner og den nye speciallægeuddannelse. Endelig vil jeg give nogle ideer til, hvordan vi kan øge rekrutteringen til specialet.

Bestyrelsen tog i 1996 initiativ til en to-dages struktur- og rekrutteringskonference i slutningen af januar 1997 på Hotel Kolindfjord. På baggrund af indlæggene blev der nedsat en skrivegruppe, og ved ihærdigt arbejde af især medlemmer fra 2 af selskabets bestyrelser lykkedes det at udarbejde et policy-dokument for Klinisk Biokemi, som siden hen skulle vise sig at blive et vigtigt dokument i forbindelse med udarbejdelse af nogle af de nedenfor nævnte betænkninger og rapporter.

Jeg mener også, policy-dokumentet har reduceret usikkerheden og dæmpet diskussionerne om specialets identitet og kurs, som i en årrække forinden havde præget selskabet. Nu er tvivlen erstattet af en overbevisning om, at kursen er sat. Samtidigt med konferencen i januar 1997 udkom Sygehuskommissionens betænkning "Udfordringer i sygehusvæsenet", som anbefalede, at Sundhedsstyrelsen iværksatte et udredningsarbejde mhp. (1) at tilvejebringe rekommandationer vedr. det nødvendige patientunderlag for en kvalitetsmæssigt forsvarlig varetagelse af udvalgte undersøgelses- og behandlingsopgaver, (2) at overveje, om en mere hensigtsmæssig arbejdsdeling kunne opnås ved at se på tværs af de eksisterende amtsgrænser, (3) at etablere sundhedsfaglige råd for specialeblokke på tværs af sygehusene og evt. på tværs af amtsgrænserne, som får til opgave at fremlægge anbefalinger vedr. den økonomisk og sundhedsfagligt bedste opgaveløsning på konkrete behandlingsområder, herunder særligt forslag til arbejdsdelingen mellem de enkelte sygehus-enheder, samt (4) at overveje nøje, hvorledes et antal af de små sygehuse kunne indpasses i den fremtidige sygehusstruktur.

Kvalitet og struktur i sygehusvæsenet

Sundhedsstyrelsen nedsatte derfor i maj 1997, i samarbejde med Dansk Medicinsk Selskab, en arbejdsgruppe, som skulle udarbejde det bedst mulige faglige grundlag, herunder det nødvendige patientgrundlag, for at opretholde god professionel

standard i patientbehandling og lægelig uddannelse, som under hensyntagen til de eksisterende rammer kunne anvendes i sygehus-planlægningen. Der blev nedsat tre koordinationsudvalg, ét for de kirurgiske specialer, ét for de medicinske specialer og ét for de tværgående specialer. Til det sidste udvalg udarbejdede bestyrelsen to bidrag angående klinisk biokemi; ét, som beskrev specialet, udviklingstendenser, samarbejdsrelationer, samt indikatorer for god og dårlig kvalitet, og ét, som beskrev de "kvantitative aspekter af specialets virksomhed" i den funktionsbærende enhed på basisniveau og ved højt specialiseret niveau (lands- og landsdelsfunktioner). Alt dette arbejde mandede ud i et debatoplæg og en rapport. Debatoplægget "Kvalitet i sygehusvæsenet. Befolkningsunderlagets betydning for kvalitet i patientbehandling, uddannelse og forskning" (udgivet af Sundhedsstyrelsen i marts 1998) lagde op til stillingtagen til følgende forhold: (1) det nødvendige befolkningsunderlag til sikring af basis og højt specialiseret niveau, (2) ændring i opgavefordeling mellem det højt specialiserede niveau og basisniveau, (3) ændring af sundhedsvæsenets funktionelle opdeling, og (4) overvejelser om, hvorvidt den nuværende specialestruktur stadigvæk er hensigtsmæssig i et sygehusvæsen med øget funktionel samordning. Rapporten "Lægefaglig basis for sygehusvæsenets struktur. Kvalitet, organisation, uddannelse og forskning i den funktionsbærende enhed" (udgivet af Dansk Medicinsk Selskab i 1998) foreslog bl.a. den funktionsbærende enhed intro-



duceret som den grundlæggende, fagligt organisatoriske model, som kan varetage hovedparten af et grundspeciales opgaver, samt nedsættelse af en ny speciallægekommission for at styrke videreuddannelsen til speciallæge. Rapporten indeholder også anbefalinger for de tværgående specialer: (1) den lægelige specialestruktur inden for tværgående diagnostiske specialer bør revurderes, men der synes ikke at være faldende kvalitet i den lægelige uddannelse, og bioanalytiker-uddannelsen er under udbygning, (2) den organisatoriske struktur bør vurderes, bl.a. fordi flere af de tværgående diagnostiske specialer har rekrutteringsvanskeligheder, og der skal afprøves forskellige modeller til tværamtsligt samarbejde, (3) en analyse af udviklingstendenser og opretning af et betydeligt apparaturefterslæb bør gennemføres, (4) den funktionsbærende enhed vil kunne styrke samarbejdet internt og eksternt og højne kvaliteten af undersøgelser, samt (5) de tværgående specialers indpasning i sygehusvæsenet med hensyn til placering og dimensionering afhænger af de betjente kliniske specialer og bør analyseres tilbundsgående. Derved var der lagt op til, at de tværgående specialer ville blive kikket efter i sømmene, hvilket også kom til at holde stik (se nedenfor).

Den nye speciallægeuddannelse

Sygehuskommissionen gjorde i betænkningen fra 1997 opmærksom på problemerne i den lægelige videreuddannelse, hvor uddannelsessøgende lægers tilstedeværelse var på et niveau, som rejste tvivl om en kvalitetsmæssigt forsvarlig uddannelse. Samtidig kunne igangværende og kommende strukturændringer i sygehusvæsenet forudsætte en ændring i det eksisterende system af grund- og grenspecialer, og der kunne være behov for en mere fleksibel tilpasning af specialestrukturen og uddannelsesniveaet. Dette medførte, at sundhedsministeren i juli måned 1998 nedsatte Speciallægekommissionen, hvori DSKB var repræsenteret ved Dansk Medicinsk Selskabs (DMS) formand, Jørn Nerup, som havde et "rygdækningsudvalg" bestående af repræsentanter for de kliniske grundspecialer, herunder DSKB. Der blev nedsat flere arbejdsgrupper under kommissionen, bl.a. én

om "Den fremtidige speciallægeuddannelse i de tværgående specialer", som Mogens Hørdér var formand for, og som jeg deltog i som repræsentant for DSKB. Speciallægekommissionens betænkning "Fremtidens speciallæge" kom i maj 2000. Den fandt ikke belæg for at ændre specialestrukturen i de tværgående specialer, herunder klinisk biokemi, idet disse, ud fra en patientorienteret betragtning, adskiller sig ved de opgaver, de varetager, og de kliniske specialer, de arbejder sammen med. Der fandtes ikke noget sammenfald i spektret af kliniske problemstillinger og samarbejdsmonstret med de kliniske specialer. Specialerne har forskellige kliniske relationer, med forskellig størrelse, omfang og specificitet af det lægevidenskabelige område. Uddannelsen bør derfor også være forskellig fra speciale til speciale. Specialestrukturen for laboratoriespecialerne forblev uændret og er dermed også sammenlignelig med de fleste andre europæiske lande.

Speciallægekommissionen anbefalede, at speciallægeuddannelsen skulle opbygges af en egentlig formaliseret uddannelse. Videreuddannelsen efter turnusuddannelsens afslutning skulle bestå af en introduktions- og en hoveduddannelse. Der skulle være obligatoriske elementer så som den speciale-specifikke kliniske og teoretiske uddannelse samt uddannelse inden for områderne forskningstræning, pædagogik, ledelse, administration og samarbejde, som vi kender det i dag. Kommissionen anbefalede, at hoveduddannelsen blev opbygget som et kontinuert uddannelsesforløb af 48 måneders varighed, som i videst mulig omfang henlagdes til og forankredes ved en stamafdeling/enhed. Vi ønskede og argumenterede længe for et hoveduddannelsesforløb på 60 måneder, men det lykkedes ikke. Den samlede uddannelseslængde inkl. introduktionsstillingen måtte ikke overskride 60 måneder, bortset fra intern medicin og kirurgi.

Den individuelle profilering skal påbegyndes ved videreuddannelsens start og fortsætte med stigende tyngde gennem hoveduddannelsen. Efter speciallægeuddannelsens afslutning vil kompetence-udviklingen være præget af en tiltagende personlig profilering såvel inden for det valgte speciale som inden for



et eller flere fagområder, herunder også inden for områder som forskning, ledelse, administration, undervisning og kommunikation. Den individuelle kompetenceudvikling vil ofte være inspireret af de videnskabelige selskabers aktiviteter inden for det pågældende fagområde, ligesom den vil være påvirket af sundhedsvæsenets efterspørgsel efter lægelige ydelser og af den enkelte læges interesser. Kompetence-udviklingen og efteruddannelsen forudsættes således at være livslang og vare til den erhvervsaktive karrieres afslutning. Betegnelsen fagområde ønskes anvendt om eksisterende og evt. kommende subspecialer, interesseområder og ekspertområder, men fagområder godkendes og autoriseres ikke af de centrale sundhedsmyndigheder.

Målbeskrivelser

Kommissionen anbefalede, at der inden for alle specialer udarbejdedes konkrete og operationelle målbeskrivelser omfattende en beskrivelse af de mål og de kompetencer, der skulle indgå som bestanddele af målene, samt en anvisning af metoder til læring og evaluering af alle de kompetencer, der skulle erhverves i løbet af uddannelsen. For hvert speciale skulle der udarbejdes en samlet målbeskrivelse for uddannelsen, som skulle godkendes af de centrale sundhedsmyndigheder. I september 2000 nedsatte UUI en arbejdsgruppe med Axel Brock som formand under betegnelsen ”DSKB’s arbejdsgruppe til implementering af speciallægekommisionens anbefalinger vedrørende den lægelige speciallægeuddannelse” med henblik på at udarbejde ny målbeskrivelse for speciallægeuddannelsen i klinisk biokemi. Dette arbejde deltog jeg i. Vi mødtes mange gange i Odense (Sundhedsstyrelsen betalte rejseudgifterne). Både Sundhedsstyrelsen og vi stod noget usikkert over for rækkefølgen og opbygningen af de enkelte afsnit, men efter en lang og besværlig proces med mange omskrivninger (vi kom op på version 8) blev den endelig godkendt i Sundhedsstyrelsen i efteråret 2003. Målbeskrivelsen skulle udgøre en fælles standard for uddannelsen inden for de enkelte specialer og dermed medvirke til at sikre, at der ikke opstår kvalitative forskelle på speciallægeuddannelsen.

Uddannelsesprogrammer

Målbeskrivelserne skulle udmøntes i uddannelsesprogrammer, der beskriver de midler, den enkelte afdeling/kliniske enhed agter at anvende for at nå de i målbeskrivelsen opstillede mål. Kommissionen anbefalede, at uddannelsesprogrammerne indeholder en beskrivelse af såvel de specialespecifikke som de generelle kompetencer, den uddannelsessøgende skal opnå i løbet af uddannelsen, og derudover omfatter en beskrivelse af de læreprocesser, som skal tages i brug for at opnå disse kompetencer. De forskellige elementer i uddannelsen (kliniske, teoretiske og færdighedsudviklende elementer) integreres og skal fremgå af uddannelsesprogrammerne, som udarbejdes af afdelingerne, der har hoveduddannelsesforløbene, i samarbejde med Uddannelsesrådet i Klinisk Biokemi og godkendes i de regionale råds sekretariater. Der etableres obligatoriske tværfaglige kurser i pædagogik, kommunikation, ledelse og administration. Endvidere obligatoriske kurser i forskningsmetodologi, specialespecifikke teoretiske kurser samt forskningstræning.

Stamafdelingen har ansvaret for udarbejdelsen af et uddannelsesprogram for hele hoveduddannelsen og for fastlæggelsen af en uddannelsesplan for den enkelte uddannelsessøgende læge. På alle uddannelsesgivende afdelinger udpeges en uddannelsesansvarlig overlæge, der sammen med afdelingens administrerende overlæge er ansvarlig for de uddannelsessøgende læger ved afdelingen. Stamafdelingen udpeger en vejleder for den uddannelsessøgende, som fungerer som mentor for den uddannelsessøgende under hele uddannelsesforløbet.

Inspektorordning

I 1997 blev der igangsat en inspektorordning med henblik på en kvalitetsudvikling af den lægelige videreuddannelse. Det sker igennem besøg af inspektorer (erfarne kolleger), der analyserer afdelingens varetagelse af videreuddannelsen. Kommissionen anbefalede, at inspektorordningen gjordes obligatorisk, således at den omfatter alle afdelinger, der varetager videreuddannelse af læger, og dermed også klinisk-biokemiske afdelinger. Det første besøg her



fandt sted i marts 2003. Fra rapporter i prosaform i den spæde start i 1997 er der sket en videreudvikling i afrapporteringen i skemaform. Ordningen er blevet standardiseret og systematiseret, hvilket har gjort inspektorbesøgene nemmere.

Rekruttering til introduktionsstillinger

Dette emne har længe været diskuteret i selskabet, bl.a. på flere møder i UUI. Hvordan får vi gjort studenterne opmærksom på specialet klinisk biokemi? I København startede en ny studieordning for medicin i 2000, der nu er nået frem de kliniske fag. Hvor vi tidligere havde studenterne på et ugekursus i klinisk biokemi (de seneste år en enkelt dag i 5 uger) indgår vi nu i en række temaer, hvor vi glider ind i rækken af undervisere, og specialet bliver næsten usynligt. Så det er næppe her, vi skal satse. Men jeg ser meget gerne, at vi får bedre kontakt til de medicinske studenter, hvilket kan ske i forbindelse med OSVAL II-opgaver (6 uger) eller allerbedst ved et forskningsophold på et ½-1 år, evt. med et skolarstipendium. Ideer til emne og vejleder findes ved Københavns Universitet i et emnekatalog, hvor desværre kun en enkelt klinisk biokemisk afdeling p.t. har angivet emner. Kravet til vejleder er, at han/hun skal være ansat ved Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet som f.eks. professor, lektor, klinisk lektor, ekstern lektor eller lignende for at kunne fungere som vejleder og eksaminator på opgaven. Der er ved KU nu blevet mulighed for en prægraduat forskningsuddannelse på et år, hvor studenten gennemfører et nærmere defineret projekt under vejledning. Jeg har tidligere ladet studenter starte med at lave projektbeskrivelse og få den godkendt i det videnskabetiske komitéssystem. Selv om de lærer meget ved processen, er tiden for knap til det. Jeg lader dem derfor nu indgå i større tværfaglige projekter, der er godkendte, og hvor de får deres egen del af studiet. Det gør, at de kan starte med

det samme med laboratorieundersøgelser, men det stiller krav til den klinisk-biokemiske afdeling om, at der er grydeklare projekter, dvs. at studenterne kommer til aktive forskningsmiljøer. Det betyder også, at støtte fra fonde og forskningsråd til fondsansøgninger fra klinisk-biokemiske afdelinger indirekte kan være med til at fremme rekrutteringen til specialet. Ved at studenterne allerede under studietiden viser forskningsinteresse, har de også selv et væsentligt bedre udgangspunkt ved en senere ansøgning om et ph.d.-stipendium. Det vil være en styrke for specialet, hvis de læger, der kom i en introduktionsstilling, havde eller næsten havde en ph.d.-grad.

Vi har i Hvidovre hidtil haft et rimeligt antal ansøgere til introduktionsstillingen, men vi agter her i efteråret 2006 at lave en eftermiddag for de FADL-vagter, som tager blodprøver på de kliniske afdelinger og i vort ambulatorium, hvor vi vil fortælle om afdelingens forskning og prøve at gøre dem interesseret i forskning og klinisk biokemi. Når de nu er kommet til afdelingen, vil vi prøve at invitere dem længere indenfor. Der er ingen tvivl om, at der skal gøres mere og gerne utraditionelt for at bedre rekrutteringen til specialet. Vi har talt længe og meget om det, men vi bliver nødt til at gøre endnu mere. Jeg ved fra mine inspektorbesøg på uddannelsesstederne, at mange stillinger desværre står tomme. Selv om andre specialer er i samme situation, hjælper det ikke os. Vi fik udvidet vores uddannelseskapaletitet ved at hæve antallet af hoveduddannelsesforløb fra 4,5 pr. år i 2002 til 6 pr. år fra 2003, og vi skulle meget gerne have et tilstrækkeligt antal kvalificerede ansøgere til disse forløb i de kommende år.

Træk af udviklingen af kvalitetssikring indenfor klinisk biokemi i næsten 50 år

Af Adam Uldall, pens. institutchef, dr.pharm.



Klinisk biokemi havde tidligt ry for at fokusere meget på kvalitetssikring i sammenligning med andre laboratoriespecialer. Dog har udviklingen i de senere år taget fart. I tidligere tider drejede det sig mest om den interne kvalitetskontrol, dvs. monitorering af den analytiske kvalitet, i forbindelse med selve rutineanalyserne. Siden har man inddraget præ- og postanalytiske forhold, herunder bl.a. svarafgivelse og relevansen af den givne analyse (undersøgelse) i den kliniske anvendelse.

Kliniske aspekter af klinisk-biokemiske undersøgelser

Medens man tidligt benyttede den "kliniske erfaring" til at fastslå relevansen af en klinisk biokemisk undersøgelse, så er der siden udviklet ensartede tekniker til at sammenligne brugbarheden af forskellige typer undersøgelser til diagnostisk arbejde, f.eks. ved anvendelse af den prædiktive værdi af et negativt/positivt resultat for en given gruppe af patienter. Bl.a. begreber som prævalens af sygdom i patientgruppen og diskriminatorisk værdi er vigtige i denne sammenhæng. Resultater af analyserne benyttes ud over til diagnostik også til at monitorere sygdomsudvikling og behandling.

Krav til analytisk kvalitet

De tidligt opstillede kvalitetskrav var arbitrære og var f.eks. baseret på den praktisk opnåelige kvalitet, "state of the art", eller på en valgt procentisk grænse. Ideelt set burde det være den kliniske anvendelse, som definerer kravene til analysekvalitet. En måde at etablere klinisk baserede kvalitetskrav består af spørgeskemaundersøgelser til erfarne klinikere med konstruerede kliniske eksempler. Men sådanne undersøgelser viste for stor forskel imellem de enkelte klinikeres svar.

Opstilling af analysekvalitetskrav baseres nu oftest som en mindre andel af størrelsen af den naturlige biologiske variation, idet denne variation begrænser

de kliniske muligheder ved en given analyse. Den biologiske variation ses f.eks. afspejlet i referenceintervallerne (se NOBIDA under www.dskb.dk). Krav til maksimalt tilfældige fejl baseres på den intra-individuelle variation, således at man kan følge variationen over tid (monitorering) for den enkelte patient, se under Biologic Variation Database 2006 update i www.westgard.com. Krav til den maksimale systematiske fejl (bias) relaterer sig til bredden af den biologiske variation, således at kun få patienter fejlbedømmes pga. systematisk fejl. En anden "skole" hævder, at bias skal være NUL, da den er kendt og derfor kan elimineres ved korrektion.

Regler for God Laboratorie Praksis til sikring af analysekvaliteten

For at opnå pålidelige analyseresultater bør laboratoriet være hensigtsmæssig indrettet, sufficient udstyret, med veluddannet personale, velbeskrevne analysemetoder, kvalificeret intern kvalitetskontrol osv. I 1982 udgav OECD sådanne retningslinier, som var delvis nye for visse laboratoriefag; imidlertid var mange af elementerne allerede indarbejdet i adskillige danske klinisk-biokemiske laboratorier. F.eks. fandtes på det tidspunkt lokalt udarbejdede analyseforskrifter for de hyppigst udførte typer af rutineundersøgelser, som laboratorierne udførte. Man kunne dog også for mere eksotiske analysers vedkommende finde kopier af tidsskriftsartikler som vejledning. Disse blev måske suppleret med en håndskrevet huskeseddel til dagligt brug. Formaliseret uddannelse af f.eks. læger og laboranter forefandt nu. De tidligere lokalt oplærte laboranter var stort set erstattet med autoriserede hospitalslaboranter, nu kaldet bioanalytikere. Løbende kontrol af vigtigt udstyr, f.eks. udvejning af Kroghs sprøjter, og af de enkelte analyseserier var almindelig for en del af rutineanalyserne på det tidspunkt. Desuden deltog mange laboratorier i regelmæssige inter-laboratorielle sammenligninger



(ekstern kvalitetssikring) for et udvalg af rutineanalyserne.

Alle personalegrupper på laboratoriet er ansvarlige for deres bidrag til kvalitetssikringen, dog var det karakteristisk, at kemikerne via deres metodologiske interesse og skoling havde et særligt ansvar for udvikling og implementering af analysekontrollsystemer.

Udvikling af standarder for bl.a. nomenklatur for kvantiteter og enheder har været essentiel for at sikre en god kommunikation med f.eks. de kliniske afdelinger vedrørende analysesvarene samt for sufficient elektronisk datakommunikation med afdelingerne. Her har de såkaldte NPU-koder til entydig analysebetegnelse været en stor hjælp. Analysesvarene var tidligere baseret på manuelt udfyldte svarsedler, som blev sendt med portør- eller piccolinetjenesten til afdelingerne.

Kvalitetssikring af den analytiske metode

Valg af analysemetode, herunder instrumenteringen, er essentiel for den finale analysekvalitet. I tidligere tider var rutinemetoderne baseret på standardmetoder beskrevet i håndbøger eller metoder beskrevet i den videnskabelige litteratur. Analysemetoden blev tilpasset lokale forhold, herunder tilgængeligt udstyr. Der blev anvendt hjemmelavede reagenser, kontroller og kalibratorer. Kalibreringen af metoden kunne ske ved lokalt valg af f.eks. lokalt fremstillede simple vandige opløsninger, serum- eller plasmapools med lokalt tilskreven værdi, f.eks. "1000-donors pool". Også stabiliserede kommercielt tilgængelige produkter af animalsk eller human oprindelse anvendtes. På enkelte hospitalslaboratorier benyttede man resultater for en given medarbejder til kontrol eller kalibrering af visse koagulationsanalyser (den "levende kontrol" benyttes fortsat lidt mere generelt i Almen Praksis, www.skup.dk).

Rutinemetoderne var almindeligvis baseret på "våd kemi" og krævede ofte store prøvemængder, f.eks. 1-2 ml. Metoderne var ofte mindre præcise end de

nutidige metoder, og de var ofte mindre følsomme for "matrixfænomener" (utilsigtet uspecifik reaktion, som henføres til atypiske egenskaber ved det stabiliserede kontrol- eller kalibreringsmateriale i forhold til friske humane prøver). Det var almindeligt, at analysesvar var baseret på gennemsnit af dobbeltbestemmelser for at reducere indflydelse af tilfældige fejl samt til at afsløre evt. grove fejl (ved f.eks. selve afpipetteringen).

Op igennem 1970'erne og 1980'erne gik man over til overvejende brug af industrielt fremstillede kit og analysesystemer. Dette medførte en vis metodestandardisering til gavn for analysekvaliteten. Indførelse af f.eks. referencemetoder, certificerede referencematerialer (www.irmm.org) og begreberne sporbarhed, sporbarhed til SI-enheden (www.bipm.org) og usikkerhed (GUM, se JCGM i www.bibm.org) i kravene til dokumentation af metoderne har bidraget til klarhed om analysemetodernes kvalitet (det Europæiske IVD-direktiv, publiceret i 1998, samt tilhørende skrevne internationale standarder www.ds.dk). Tidligere fandtes der ingen særlig legal regulering eller officielle kvalitetskrav m.v. vedrørende indkøbte klinisk-biokemiske reagenser og analysesystemer i Danmark.

Problemer med kontrol- og kalibreringsmaterialer

Kontrol- og kalibreringsmaterialer skal være stabile, så man kan have tillid til lødigheden af en tillagt værdi. Patientprøver er ofte ustabile, men f.eks. kan blod og plasma stabiliseres ved tilsætning af antikoagulantia. Mange individuelle komponenter i humant serum kan stabiliseres ved tilsætning af stabilisatorer, men kan også opnås ved nedkøling og evt. frysning af prøverne. Sidstnævnte medfører imidlertid ofte ændringer. F.eks. udfælder visse lipoproteiner ved frysning af humant serum; sådanne uklarheder kan interferere ved aflæsningen i optiske analysesystemer, eller det kan via belægninger på membraner påvirke diffusionshastighed igen dem. Imidlertid kan udfældede lipoproteiner

i kontrol- og kalibreringsmaterialer fjernes under produktionen ved centrifugering, filtrering eller ultracentrifugering. Frysetørrede kontrol- og kalibreringssera fra humant serum er almindeligvis uden en sådan uklarhed, idet lipoproteinerne fjernes under produktionen. Alternativt kan man tilsætte f.eks. større mængder rørsukker og derved modvirke, at lipoproteinerne afgiver alt vand under frysetørringen og derved denaturerer. Derfor kan næsten klare frysetørrede humane kontrolsera med lipoproteiner i findes på markedet. Andre komponenter i serum påvirkes også af frysetørringen, f.eks. enzymer. Nogle af dem deaktiveres delvis og reaktiveres langsomt efter rekonstituering og er derfor ikke stabile. Alle ovenstående ændringer af kontrolmaterialet kan medføre matrixfænomener.

Det er ønskværdigt at have forhøjede koncentration af visse komponenter i kontrolserum, hvorfor der hyppigt findes tilsatte ekstrakomponenter i sådanne materialer. Samtidig vil et serum med moderat forhøjede værdier for mange komponenter også være så "unaturligt", at det i sig selv vil kunne fremkalde matrixfænomener på følsomt udstyr. Hertil kommer, at visse af de tilsatte komponenter kan bestå af utilstrækkeligt rensede produkter. For at modvirke mikrobiel forurening af kalibrerings- og kontrolmaterialer tilsættes ofte antibiotika.

Kontrolmaterialer af animalsk oprindelse er billigere at anskaffe, men kan let komme til at udvise utilsigtede matrixfænomener og anvendes i mindre grad i dag.

Desværre har det ikke været muligt at få producenter af kontrol- og kalibreringsmaterialer til at specificere deres produkter tilfredsstillende. Dette skyldes materialernes kompleksitet, og at megen information betragtes som fabrikkationshemmeligheder. Det er lettere for en producent at fremstille et kalibrerings- eller kontrolmateriale til et enkelt analysesystem end til mange analysesystemer, som hver især kan være følsom for forskellige matrixfænomener.

Det har derfor været fristende at fremstille pools af

umodificeret sterilfiltreret, friskfrosset humant serum til kontrol eller kalibrering. Når fremstillingen af friskfrosset humant serum var lykkedes i Danmark i en årrække, skyldtes det i høj grad velvillighed fra Danske Bloddonorer, fra Blodbanken på Hjørring Sygehus, og fra Plasmafraktioneringsafdelingen på Statens Serum Institut, foruden knowhow hos staben hos Dansk Institut for Ekstern Kvalitetssikring for Laboratorier i Sundhedssektoren, www.deks.dk.

Kontrol med kvaliteten af rutine-analyseproduktionen

Retningslinierne for, hvorledes kontrollen bør finde sted, varierer fra sted til sted, om end intensiteten er steget betragteligt med tiden. Oprindeligt manglede der kontrolmaterialer til mange analyser, og mange af analyserne var så simple at udføre, at man næppe forventede, at der kunne opstå fejl. Derfor anså man det ikke for nødvendigt at udføre kontrol i hver analyseserie, hvad der jo også var bekosteligt. Hertil kom, at mange laboranter dengang følte, at analysekontrol var udtryk for mistillid til deres evner til at lave arbejdet godt nok.

Brug af patientresultater til kontrol af analysekvaliteten syntes tillokkende og billigt. Derfor blev fordelingen af resultater på patientprøver allerede tidligt benyttet (dette princip ses stadig indbygget i nogle analysesystemer), og man fremstillede manuelle prikdiagrammer (histogrammer) over fordelingen af patientresultater. Nu om dage forsyner en del dataudstyr på større laboratorier fortsat en tilsvarende præsentation. Erfaringen hermed er, at sådanne data kan be- eller afkræfte en ændring af den analytiske bias over tid observeret på kontrolmaterialer. Men det kan også benyttes som en unik mulighed for at afsløre en opstået fejl i prøvetagningsteknik eller udstyr. Det forudsætter mange patientresultater; men metoden er sårbar for skift af patientfordelingen. Et særligt system med databearbejdning af patientresultater mundede ud i det såkaldte "Hoffmanns" tal, som dog næppe benyttes mere.



Udviklingen af historiske resultater på individuelle patienter, som har fået gentaget målingen flere gange, kan benyttes til at finde grove fejl, f.eks. prøveforbytning. Dette forudsætter, at man undersøger sagen hurtigt, mens forløbet under prøvetagningen og i laboratoriet kan rekonstrueres og målinger gentages. Imidlertid kan sådanne ændringer jo også blot skyldes ændring i patientens tilstand og nødvendiggør en kontakt til den kliniske afdeling. Benytter man imidlertid en statistisk bearbejdning af en gruppe af tilsvarende resultater fra mange patienter, opnår man mere pålidelig information, om end stadig mere usikkert end hvad man kan opnå ved at kontrollere ved måling på stabile kontrolmaterialer. Man kan også benytte biokemisk relaterede komponenters koncentration i blod fra individuelle patienter, f.eks. anion-gabet, men gevinsten er nogenlunde som at benytte historiske data. Man undgår at kontakte afdelingerne, men man kan ikke dække så mange typer af analyser.

Brug af patientprøver til kontrol er attraktivt, da det er billigt, og man kan have held til at afsløre evt. forbytningsfejl. Imidlertid skal man medtage prøver fra flere patienter og bearbejde resultaterne statistisk. Igår-idag prøver var tidligere meget anvendt, men tvivl om prøvematerialets holdbarhed kunne invalidere en konklusion. Sikrest information får man ved at benytte de såkaldte idag-idag prøver, idet holdbarhedsproblemer oftest her kan udelukkes.

Brug af stabile kontrolmaterialer har længe været den foretrukne måde til at kontrollere analyseseriernes kvalitet. Kontrolværdierne førtes tidligere manuelt ind på kontrollkort af papir eller karton, for at udviklingen over tid kunne observeres. Antallet af kontrol-

målinger har været øget igennem tiden, indtil man erkendte, at man overkontrollerede. Statistiske overvejelser vedrørende det optimale antal medtagne kontroller og anvendte kontrolregler var tidligt kendt indenfor mange analytiske specialer. Filosofien er siden 1970'erne videreudviklet, se www.westgard.com. Dette har på sigt betydet, at denne filosofi er indbygget i næsten alle kontrolsystemer nu om dage.

Deltagelse i inter-laboratorielle sammenligninger, ekstern kvalitetssikring, prøveudsendelser. De første prøveudsendelser til danske klinisk-biokemiske laboratorier fandt allerede sted i slutningen af 1950'erne, men mere systematiske udsendelser blev iværksat efter 1967, hvor DSKB nedsatte det såkaldte Prøveudsendelsesudvalg. Udvalgets navn var valgt med omhu, da man ønskede at laboratorierne selv skulle vurdere deres egne resultater og ikke blive udsat for ekstern kvalitetsvurdering, endsige ekstern kvalitetskontrol. På det tidspunkt fandtes ingen alment anerkendte kvalitetskrav, som kontrolresultaterne kunne holdes op imod. Hertil kom, at matrixfænomener og andre kunstfejl var ret udbredte. Tilslutningen til udvalgets programmer blev efterhånden god, dog manglede ofte de små laboratorier samt enkelte af de store laboratorier. Da næsten alt arbejde i Prøveudsendelsesudvalget var ulønnet, kneb det med at få lavet udsendelser nok til at dække det store udvalg af analyser, som burde dækkes, endsige at udføre udsendelserne hyppigt nok. I 1996 overdrog DSKB ansvaret for denne aktivitet til offentlig regi, idet Dansk Institut for Ekstern Kvalitetssikring for Laboratorier i Sundhedssektoren (www.deks.dk) dannedes og dækkede fra da af flere af laboratoriespecialerne indenfor laboratoriemedicin.

Organisationen benyttede eget personale, men samarbejdede også med specialisterne i faget. For at få rådighed over et større udvalg af kontrolprogrammer og med større deltagerskare udvidede DEKS samarbejdet med andre tilsvarende udenlandske organisationer.

Akkreditering af laboratorier

Akkreditering af klinisk-biokemiske laboratorier har været ønskværdigt, men har ikke været gennemført bl.a. pga. et manglende ønske hos sygehusejerne, idet processen er resursekrævende. I løbet af de seneste 6-8 år har dette ændret sig, og et stigende antal af klinisk-biokemiske laboratorier er blevet akkrediteret. En medvirkende årsag er, at der nu også findes skrevne internationalt anbefalede standarder (www.ds.dk), der er velegnede til formålet, samt en organisation (www.danak.dk), som kan udføre det. Dette betyder f.eks., at rimelige regler for GLP, God Laboratorie Praksis, efterleves i meget højere grad end tidligere, herunder en ret fuldstændig intern kvalitetskontrol og sufficient deltagelse i eksterne kvalitetssikringsprogrammer. Der er dog fortsat mangler ved kvalitetssikringen af de kvalitative analyser.

Syre-base-forskning i Selskabets barndom

Af Ole Siggaard-Andersen, pens. professor dr. med.



I 1956 blev Dansk Selskab for Klinisk Kemi og Klinisk Fysiologi stiftet på initiativ af Poul Astrup, Per Lous og Anders Tybjærg Hansen, samme år, som jeg blev kandidat. Det var dog først adskillige år senere, i 1961, efter at have modtaget en rykker for kontingentrestance fra Selskabets sekretær, Kjeld Jørgensen, at jeg fandt anledning til at blive medlem. Men da havde jeg allerede været ansat i tre år ved Rigshospitalets Centrallaboratorium.

Poul Astrup var blevet overlæge ved det nyoprettede Centrallaboratorium i 1954 og havde fokus på syre-base-forskning, siden han som chef for laboratoriet på Blegdamshospitalet under den store polioepidemi 1952 havde set, hvor mangelfulde de diagnostiske muligheder var. Måling af total-CO₂ i serum ved hjælp af Van Slyke-apparatet var stort set den eneste rutine-syre-base-analyse. Resultatet blev ofte kaldt 'alkalireserven' og benyttet som markør for en metabolisk acidose eller alkalose, men var uegnet som markør for en respiratorisk syre-base-forstyrrelse. Astrup indførte pH-glas-elektroden i rutinelaboratoriet, og efter måling af såvel total-CO₂ som pH kunne pCO₂ beregnes af Henderson-Hasselbalch ligningen. Hertil benyttedes et Van Slyke-nomogram, som vi senere opdagede var fejlbehæftet, idet det stammede fra en håndbog, hvor redaktøren havde flyttet lidt på skalaerne for at få bedre plads til nomogrammet.

Det første Astrup-apparat var tydeligt inspireret af Van Slyke-apparatet med en stor kviksølvfyldt niveaubeholder til aspiration af blod eller serum i et lukket målekammer af glas. Der var også et siderør, så en gasblanding med en normal pCO₂ (5,3 kPa) kunne bobles igennem målekammeret. Astrup kaldte bikarbonatkonzentrationen i ækvilibreret serum for 'korrigeret bikarbonat'. Van Slyke havde tidligere kaldt total-CO₂ i ækvilibreret serum for 'CO₂ combining power'. Han havde endda anvist en simpel metode: laboranten skulle gennemboble serum med sin ekspirationsluft et par minutter. Således blev bikarbonat eller total-CO₂ uafhængige

af pCO₂ og dermed bedre udtryk for en metabolisk syre-base-forstyrrelse.

Kjeld Jørgensen foretrak ækvilibrering af fuldblod og udviklede apparatur til samtidig ækvilibrering af en serie blodprøver i et vandbad. Bikarbonatkonzentrationen i plasma i ækvilibreret fuldblod kaldtes 'standard-bikarbonat', og metoden blev rutine i mange laboratorier.

I 1958 havde Astrup anskaffet en glaskapillærelektrode fra Metrom i Schweiz og fået Radiometer til at lave en tilsvarende. Sammen med Knud Engel forbedrede vi elektroden, som blev kaldt 'pistolen', et mesterværk af glaspusterarbejde. Samtidig designede vi et termometeret rystekammer til ækvilibrering af en enkelt dråbe blod. Radiometers glaspuster lavede kammeret. Rigshospitalets finmekaniker lavede rysteaggregatet, som blev skruet ind i væggen. Hele væggen rystede, når vi ækvilibrerede blod, så professor Erik Warburg, hvis kontor lå lige under laboratoriet, kom op for at se, hvad der foregik. Han var lutter begejstring og spurgte interesseret til vores arbejde. Hans disputats om 'Carbonic Acid Compounds and Hydrogen Ion Activities in Blood and Salt Solutions' er den eneste danske disputats, der er blevet publiceret som et ordinært nummer af et førende internationalt tidsskrift: The Biochemical Journal, 1922, Vol. XVI, pp. 153-340. Han var oprindeligt i tvivl om han skulle være fysiker eller mediciner. Han var en af de første, der foreslog Albert Einstein til Nobelprisen.

På den anden side af Medicinsk Auditoriebygning lå professor Brøchner Mortensens kontor, og lige ovenover havde vi vort lille hobbylaboratorium. Af og til blev der sidst på dagen udført kemiske eksperimenter, således en gang ved nytårstid, hvor Knud Engel lavede en spritopløsning med jodkvælstof. Når det blev dryppet ud på gulvet og fik lov at tørre ind, knitrede og bragede det, når nogen trådte på det. Pludselig kom Brøchner Mortensen farende op ad den smalle trappe og brasede ind i laboratoriet i den tro, at der var ildebrand. Han viste ikke særlig humoristisk sans og spurgte "om vi ikke havde nogen pli".



Humoristisk sans havde derimod Erik Warburg. En ganske almindelig dag, hvor ambulatoriet var fyldt af patienter, der skulle have taget blodprøve, var der betydelig ventetid. En patient var højrøstet og gik fornærmet. Et øjeblik efter kom Warburg op med patienten i hælene, stilede lige ind på Astrups kontor, hvor han råbte, så alle kunne høre det: "Hvad er det, din gamle kommunist, kan du ikke behandle den russiske ambassadør ordentligt". Astrup havde dog allerede været ekskommunist siden Ungarnsopstanden i 1956.

I efteråret 1958 blev resultaterne af vort arbejde forelagt ved et møde i Dansk Selskab for Klinisk Kemi og Klinisk Fysiologi. Knud Engel fik 10 minutter til at forklare mikrometoden, jeg 10 minutter til syre-base-nomogrammet. Mange år senere fortalte overlæge Ole Munck mig, da vi fulgte hen ad den lange gang på Herlev Sygehus, at det var et af de foredrag, han stadig mindedes, specielt da jeg sluttede med at sige, at man på basis af to pH-målinger også kunne bestemme hæmoglobinkoncentrationen. Det var måske lidt overdrevet, men man kunne beregne blodets bufferværdi, som hovedsageligt afhænger af hæmoglobinkoncentrationen. Mikrometoden blev udmøntet af Radiometer i form af 'The Astrup Micro Equipment'. Det var en stor oplevelse for os sommeren 1960 at møde selveste K.A. Hasselbalch, som Astrup havde inviteret til at se laboratoriet. Han var da 86 år og havde været væk fra syre-base-forskningen i 40-50 år, beskæftiget med landbrug, men han forstod øjeblikkeligt alt, hvad vi fortalte. Han stillede op til at få taget en blodprøve i øret. Teknikken til kapillærblodtagning med magnetomrøring havde jeg udviklet tidligere. Hans syre-base-status var fuldstændig normal. Astrup havde sat København på verdenskortet; man talte om "the Copenhagen School". Mange steder, når der skulle rekvireres en syre-base-status, blev der rekvireret 'en Astrup'. Men ikke alle var enige. Især medicinerne i Boston, William B. Schwartz og Arnold S. Relman, var talsmænd for "the Boston School", som var kritisk og foretrak den gode gamle bikarbonatkoncentration (aktuel bikarbonat) frem for standardbikarbonat. Som de sagde (efter min hukommelse): "God created bicarbonate, man invented standardbicarbonate". Det førte til en stribe af læserbreve i The Lancet, New England Medical Journal og andre steder, kaldet 'The Great Transatlantic Acid-Base Debate'. Ikke alle 'over there' var kritiske. Da Knud Engel og jeg kom til Babies Hospital, Columbia University, i New York i 1965 sammen med fem-seks danske laboranter, blev det en historie i flere dagblade under overskriften 'The Great Dane Brain Drain'. Et af de spørgsmål, der blev debatteret, var, hvilken parameter der var bedst som mål for en metabolisk syre-base-forstyrrelse. I 1948 havde Singer og Hastings konstrueret et nomogram, der tillod beregning af buffer base-koncentrationen i blodet. De havde påpeget, at ændringen i buffer base fra normalværdien direkte angav syre-base-overskud eller -underskud. Engel og jeg blev klar over, at vi kunne bestemme dette direkte ved titrering, og efter en række titreringsforsøg kunne vi konstruere et nomogram, der tillod beregning af alle syre-base-værdierne: aktuel bikarbonat, standard bikarbonat, buffer base og base excess. Vi mente, at base excess var det relevante mål for en metabolisk syre-base-forstyrrelse. Astrup var ikke begejstret. Han mente, vi skulle addere 25 til base excess, så normalværdierne kom til at svare til standard bikarbonat. E.J. Moran Campbell mente, at kurvenomogrammet var alt for kompliceret og skrev til The Lancet, at det hørte til på Guggenheim museet. Man kan undre sig over, at det var så svært at få accepteret base excess som den relevante

størrelse. Det skyldtes måske, at vi ikke fra starten kaldte det 'titrerbar syre'. Begrebet titrerbar syre var særdeles velkendt i forbindelse med urin. Kjeld Jørgensen havde udviklet en metode til titrering af urin efter tilsætning af formaldehyd, hvorved H^+ blev frigjort fra NH_4^+ og medtitreret. Resultatet blev kaldt 'nettosyre' og var en af de hyppigste analyser i laboratoriet i en årrække. Ordet 'base' opfattes desværre stadig som synonym for 'kation', et levn fra tiden før Brønsted (1923). Det har ført til, at en hel 'skole' er opstået omkring begrebet 'strong ion difference' (SID), som blev indført af en kanadisk kemiker i 1973. SID defineres nøjagtigt som buffer base blev defineret 25 år tidligere af Singer og Hastings: differensen mellem koncentrationen af baser (kationer) minus koncentrationen af stærke syrer (non-buffer anioner). Syrer og baser bliver med andre ord forklaret i kraft af deres ledsagende anion eller kation.

Det er på tide, at det bliver slået fast, som Brønsted gjorde det for 83 år siden, at den relevante komponent er brintionen, hverken syre (molekyle med en bunden brintion) eller base (molekyle med en brintions-bindingsgruppe). I stedet for base excess bør man derfor tale om hydrogenion excess.

Der er gået 50 år siden 1956. Har syre-base-forskningen givet os ny viden? Nej, må svaret være. Den grundlæggende biokemiske og fysiologiske viden var allerede veletableret i 1934, da Peters og Van Slyke skrev deres monumentale to-bindsværk om Quantitative Clinical Chemistry. Det har været teknologisk og anvendt forskning, og metoderne har været til stor gavn i det praktiske kliniske arbejde, specielt indenfor anæstesiologi og neonatologi. Det vil fortsat være en stor opgave at formidle den viden, vi råder over, således at resultaterne fra de moderne blodgas-analysatorer udnyttes maksimalt.

Nationale møder

Møde nr. 394 i Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Emner: Formiddag: Utsigtede hændelser og
eftermiddag: Nyrefunktion
Sted: Torvehallerne, Vejle
Tid: 27. marts 2007

Den 8. Danske kongres i Klinisk Biokemi:

Emne: Mellem forskning og klinisk virksomhed
Sted: Scandinavian Center, Århus
Tid: 15. - 17. november 2007

Internationale møder

2007

- 1. feb. 4th European Symposium on Clinical Laboratory and In Vitro Diagnostic Industry, Barcelona, Spanien.
- 8. – 10. feb. Labquality Days 2007, Marina Congress Center, Helsinki; Finland (www.labquality.fi)
- 21. – 23. marts 6th International Colloquium on Process Related Analytical Chemistry Dortmund, Tyskland (www.iaec.org/)
- 22. – 23. marts Antwerpen 2007 conference “quality in medical laboratories”. Antwerpen, Belgien (www.qualityspotlight.com)
- 2. – 7. juni EUROMEDLAB Amsterdam 2007, 17th IFCC - FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, RAI Congress Centre Amsterdam. Amsterdam, Holland (www.ams2007.org)
- 15. – 19. juli AACC Annual Meeting Session Proposals, San Diego, Californien, USA (www.aacc.org)
- 14. – 19. okt. 11th Asian Pacific Congress of Clinical Biochemistry (APFCB), Beijing International Convention Center Beijing, Kina (www.chinamed.com.cn/11apccb)

2008

- 14. – 18. juni XXXI Nordic Congress in Clinical Chemistry, Helsinki Fair Center, Helsinki, Finland (www.labmed2008.fi/ & www.skky.fi)
- 27. – 31. juli AACC Annual Meeting and clinical lab expo, Washington DC, USA (www.aacc.org)
- 28. sep. – 2. okt. XX International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (ICCC), Fortaleza, Brasilien (www.fortaleza2008.org).

2009

- 7. – 11. juni 18th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Innsbruck Congress Centre, Innsbruck, Østrig (www.innsbruck2009.org)
- 19. – 23. juli AACC Annual Meeting and clinical lab expo. Anaheim, Californien, USA (www.aacc.org)

2010

- 25. – 29. juli AACC Annual Meeting and clinical lab expo. Anaheim, Californien, USA (www.aacc.org)



✓ Resultat fra Ur-afstemning

Forslag til vedtægtsændringerne som anført i DSKB-Nyt Nr. 2. april 2006 blev enstemmigt vedtaget ved urafstemning. Ændringerne træder i kraft fra d. 1. december 2006. De nye vedtægter kan ses på DSKB's hjemmeside.

✓ Sygehus Vestsjælland

Lise Bathum er pr. 1. november 2006 ansat som funktionschef ved Klinisk Biokemi, Diagnostisk Center, Sygehus Vestsjælland.

✓ Speciallæge i klinisk biokemi

Vakur Bor, Klinisk Biokemisk Afdeling, Ålborg Sygehus, har opnået speciallægeanerkendelse i klinisk biokemi.

✓ Ny formand i DSKB's videnskabelige udvalg for kvalitetssikring

Efter mange år på posten afløses Ivan Brandslund pr. 1. november 2006 af Jørgen Hjelms Poulsen som formand for DSKB's videnskabelige udvalg for kvalitetssikring.

✓ Epilepsihospitalet

Cand. Pharm, HD Jan Borg Rasmussen er ansat som laboratorieleder ved Epilepsihospitalet i Dianalund. Jan kommer fra en stilling som kvalitetschef ved H:S Apoteket. I årene 1980-1991 var Jan ansat ved klinisk biokemisk afd., Vejle Sygehus.

✓ Bioanalytikeruddannelsen i Århus

Cand. Scient. Susanne Markussen tiltrådte pr. 1. oktober 2006 stillingen som ny rektor for Bioanalytikeruddannelsen i Århus. Susanne Markussen kommer fra en stilling på Klinisk Biokemisk afd., Sygehus Viborg.

✓ Frederiksberg Hospital

Kai Winther Hansen er ansat som ledende overlæge på Klinisk Kemi, Frederiksberg Hospital. Cand. Polyt., ph.d., Steen Strange Holm er pr. 1. december 2006 ansat som kemiker samme sted.

✓ Nyt fra UUII

Anders H. Johnsen har pr. 1. november 2006 afløst Erik Lund som formand for DSKB's Undervisningsudvalg II, og Karina Klempel Eriksen indtræder som nyt ordinært medlem. Udvalgets sammensætning er herefter Anders Johnsen, cand. scient., dr.scient. (formand), H:S Rigshospitalet, Karina Klempel Eriksen, cand.scient., Bispebjerg Hospital, Helle T. Kristensen, cand.pharm., ph.d., Holstebro Sygehus, Søren Ladefoged, overlæge, dr.med., Århus Sygehus, Peter H. Nissen, cand.scient., ph.d. (sekretær), Århus Sygehus, Erik D. Lund, cand.polyt. (kasserer), Vejle Sygehus.

✓ Nye medlemmer

Ordinære:

Thomas Hansen, molekylærbiolog, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet

Gregers H. Hansen, kemiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Storstrømmens Sygehus

Solfried Merethe Arnesen, biokemiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Hvidovre Hospital

Stine B. Fredriksen, biokemiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Hvidovre Hospital

Karina Klempel Eriksen, kemiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Christina Christoffersen, læge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet

Korresponderede:

Line Zanoni, bioanalytiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Vejle Sygehus

Annette Gerlach, ledende bioanalytiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Slagelse Sygehus

Inge-Merete Blücher, afd.-bioanalytiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Storstrømmens Sygehus

Karin Busk, ledende bioanalytiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Silkeborg Centralsygehus

Firmamedlemmer:

Yvonne Lech, adm. direktør, Capio Diagnostik a.s.

✓ Lundbeckfonden

Holger Jon Møller, Århus Sygehus, har modtaget 500.000 kr. fra Lundbeckfonden til projektet "Jernhormonet hepcidin: Måling i serum med tandem-massespektrometri og undersøgelse af biologiske funktioner".

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi www.dskb.dk

Ansvarshavende redaktører for bladets sektioner:



DSKB informerer
Linda Hilsted
linda.hilsted@rh.hosp.dk



Kalender og FIF – fingrene i fadet
Nete Hornung
NEH@rc.aaa.dk



Forskning og udvikling
Lise Bathum
LisBat@vestamt.dk



Kort Nyt
Søren Ladefoged
OVL08SLA@as.aaa.dk



Rundt i klinisk biokemi
Holger Jon Møller
hjmol@as.aaa.dk



(UUI):
Jens Peter Gøtze
jpg@dadlnet.dk

Glædelig jul



Announcebestilling og yderligere information:

Akademisk sekretær, overlæge, Ph. D. Nete Hornung
Klinisk biokemisk afd./Blodbank, Randers Centralsygehus
Skovlyvej 1, 8900 Randers
Tlf: 8910 2383, Fax: 89 10 32 13,
E-mail: neh@rc.aaa.dk

Deadline for indlæg

1-2007 1. februar 2007



Standalone Automatisering



AUTOMATE 800
til præanalytisk
automatisering

- Minimerer præanalytiske fejl
- Sparer procestid
- Hurtigere Turn Around Time

+45 45 94 20 00
info@ramcon.dk
www.ramcon.dk

RAMCON