

Laboratoriemedisinsk klinikk, St. Olavs Hospital

labnytt

Nr. 3 | september 2011



ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

Innhold

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin

Kortere svartider | 3

Avdeling for klinisk farmakologi

Metylfenidat erstattes av ritalinsyre i serumprøver | 4

Syntetiske cannabislignende stoffer | 4

Rutinemessig analyse av etylglukuronid og etylsulfat i urin ved overgrepssaker | 5

Avdeling for medisinsk biokjemi

Endret analysemetode og referanseområde for erythropoietin (EPO) i serum | 5

Human epididymis protein 4 (HE4) – ny kreftmarkør tilgjengelig fra 27. september 2011 | 5

Avdeling for medisinsk mikrobiologi

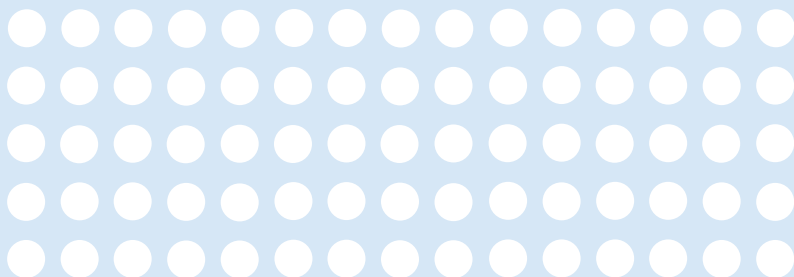
Avdeling for medisinsk mikrobiologi er akkreditert | 8

Infeksjoner med humant parechovirus hos nyfødte | 8

Hvilke prøver egner seg best til påvisning av Chlamydia trachomatis? | 10

Avdeling for patologi og medisinsk genetikk

Viktig informasjon vedrørende svar på prøver til histologi | 11



Ansvarlig redaktør: Trond Jacobsen

Redaksjon: Andreas Christensen, Roar Dyrkorn, Maj Liv Eide, Lis Johansen (sekretær), Kjell Rune Logan-Halvorsrud, Arne Åsberg

Henvendelse: Lis Johansen, telefon 72 57 30 20

Forsidebilde: Bildet viser revebjelle (*Digitalis purpurea*), en medisinsplante kjent gjennom flere tusen år, som kan være giftig for både mennesker og dyr.

Elektronisk utgave av LabNytt finnes under www.stolav.no/labmed

Kortere svartider

Fagansvarlig bioingeniør Camilla Flormælen

Vi har i den senere tid gjort betydelige driftsendringer ved Enhet for immunologi. Dette betyr at vi nå kan tilby kortere svartider for en rekke av hovedanalysene våre.

Disse er:

- ANA-screening
- RFIgM
- anti-CCP
- anti-Cardiolipin
- anti- β 2-glycoprotein
- anti-PR3
- anti-MPO
- anti-GBM
- anti-Gliadin IgG
- anti-Vevstransglutaminase IgA

Svartidene har tidligere variert fra 3-7 dager. Vi kan nå levere prøvesvar for alle ovennevnte analyser på 2-3 dager. Brukerhåndboka vil bli oppdatert.

Som tidligere må det i forbindelse med høytider/sommerferie påregnes noe lengre svartid.



Avdeling for klinisk farmakologi

Metylfenidat erstattes av ritalinsyre i serumprøver

Overlege Arne Reimers og overlege Ketil Arne Espnes

Avdeling for klinisk farmakologi har gjennom egne studier påvist at metylfenidat i serum eller blod er svært ustabil når prøven oppbevares ved romtemperatur eller i kjøleskap. Serumkonsentrasjonsmålinger av metylfenidat vil derfor ikke være pålitelige og kun ha svært begrenset nytteverdi. Nedfrysing av prøvene og transport i frossen tilstand vil medføre betydelige logistiske utfordringer. Av den grunn ble denne analysen avvirket, og vi analyserer i stedet ritalinsyre og gir ut svar på dette på de pasientene som bruker metylfenidat (Ritalin, Equasym, Concerta).

Ritalinsyre er den stabile, farmakologisk inaktive hovedmetabolitten til metylfenidat. Serumkonsentrasjonene er rundt 10-50 ganger høyere enn metylfenidat, og halveringstiden er på rundt 8 timer. Derfor kan blodprøven tas etter 12 - 14 timer som for andre legemidler når det er ønskelig. Det er så langt ikke etablert noe referanseområde for ritalinsyre. De fleste personer som bruker vanlige doser metylfenidat, vil ha ritalinsyre-serumkonsentrasjoner i området 1000 - 4000 nmol/l.

Syntetiske cannabislignende stoffer

Overlege Ketil Arne Espnes og avdelingssjef Trond Oskar Aamo

Etter at cannabis-reseptorene ble klonet har farmasøytisk industri og universitetsmiljøer syntetisert et stort antall forbindelser som binder seg til disse reseptorene. Eksempler på disse er JWH-018, JWH-133, CP-55940, HU-210, HU-331, SR144528, WIN 55,212-2. Forbindelsene har forskjellige kjemisk fysikalske egenskaper, og kan per i dag bare påvises med kromatografiske metoder. Det finnes ingen analysemetode som kan påvise alle sammen i en undersøkelse.

De siste årene har det blitt etablert illegal produksjon av flere syntetiske cannabinoider. Det er vanlig å tilsette disse til urteblandinger som røykes. Urteblandingene markedsføres helt lovlig på internett siden mange land foreløpig ikke har inkludert disse stoffene på listene over ulovlige substanser. Mange av disse forbindelsene har samme effekter som tetrahydrocannabinol (THC) som er den viktigste aktive komponenten i cannabis-planten.

Det hyppigst brukte syntetiske cannabinoidet er JWH-018, som også kalles «Spice». JWH-018 er nå blitt forbudt i mange land. Vi har foreløpig ingen analysemetode for syntetiske cannabinoider, men det arbeides med å utvikle slike analyser.

Rutinemessig analyse av etylglukuronid og etylsulfat i urin ved overgrepssaker

Overlege Arne Helland

Etylglukuronid (EtG) og etylsulfat (EtS) er omdanningsprodukter av alkohol som kan påvises i urin i opptil fem døgn etter et alkoholinntak, avhengig av størrelsen på inntaket. Til sammenligning kan man sjelden påvise alkohol noe særlig lenger enn 12 t etter alkoholinntak. I samråd med Overgrepssenheten ved Kvinneklubben har Avdeling for klinisk farmakologi besluttet å innføre EtG og EtS i urin som en del av standard analysepakke ved prøvetaking i forbindelse med overgrepssaker. Alle urinprøver der det fremgår av rekvisisjonen at indikasjonen for prøvetakingen er seksuelt overgrep vil fra 1.9.2011 bli analysert på EtG og EtS, med mindre det fremkommer reservasjoner mot dette på rekvisisjonen. I tillegg vil etanol analyseres som tidligere.

Avdeling for medisinsk biokjemi

Endret analysemetode og referanseområde for erythropoietin (EPO) i serum

Fagansvarlig bioingeniør Ingrid Strickert og overlege Gustav Mikkelsen

Fra 1. oktober 2011 tar vi i bruk ny metode for analyse av erythropoietin (EPO) i serum. Den nye metoden vil i gjennomsnitt måle litt lavere konsentrasjoner av EPO enn den gamle. For enkeltpasienter vil forskjellene kunne være større og sammenligning med verdier fra gammel metode må gjøres med forsiktighet.

Nytt referanseområde er 4,3-29,0 IE/L.

Human epididymis protein 4 (HE4) – ny kreftmarkør tilgjengelig fra 27. september 2011

Overlege Arne Åsberg

Bakgrunn

Human epididymis protein 4 (HE4) er et glykoprotein med molekylvekt på ca. 20-25 kDa. HE4 ble først påvist i epitelceller i human epididymis. Den biologiske funksjonen er ikke kjent. Proteinene er relativt lite uttrykt i epitel i luftveier og genitalier, inkludert ovarier. I epitelialt cancervev i ovarier er det høyere uttrykt, og hos pasienter med epitelial ovarie-cancer påvises ofte økt konsentrasjon av HE4 i serum.

Indikasjoner

Kontroll av pasienter som er behandlet for epitelial ovariecancer. Diagnostikk av epitelial ovariecancer hos pasienter med romoppfyllende prosess i bekkenet, sammen med s-CA 125.

Prøvetaking

0,5 mL serum. Alternativt materiale: Heparinplasma. Prøvematerialet er holdbart 5 timer i romtemperatur, 48 timer i kjøleskap og 3 måneder ved -20°C.

Forventet svartid

Analysen utføres en gang per uke.

Referanseområder

Kvinner	<40 år:	<61 pmol/L
	40-49 år:	<76 pmol/L
	50-59 år:	<74 pmol/L
	60-69 år:	<83 pmol/L
	≥70 år:	<104 pmol/L

Referansegrensene er 95-persentiler i fordelingene av s-HE4-verdier hos 358 tilsynelatende friske kvinner undersøkt ved et klinisk senter i Tyskland (1). Det betyr at 5% av disse kvinnene hadde verdier over referansegrensene.

Analytisk og biologisk variasjon

Analytisk variasjon: < 5%

Intraindividuell biologisk variasjon: Ukjent

Totalvariasjon (analytisk og biologisk): Ukjent

Tallet for analytisk variasjon er en variasjonskoeffisient, og gjelder over et tidsrom på dager-måneder.

Tolkning

Høye verdier sees hos pasienter med epitelial ovariecancer, men også hos kvinner med andre tilstander. I en undersøkelse av 196 tilsynelatende friske kvinner ved to kliniske senter i Spania og Tyskland hadde 98% s-HE4 under 140 pmol/L. Ved de samme senter hadde 51% av premenopausale kvinner med ovariecancer s-HE4 over 140 pmol/L, mens slike verdier ble sett hos 70% av postmenopausale kvinner med ovariecancer. Verdier over 140 pmol/L ble også påvist hos 22 % av de som hadde endometriecancer, 13% av de som hadde brystkreft, 15% av de med gastrointestinalcancer, 48% av de med lungekreft og hos 42% av kvinner med blærekreft, foruten hos 37% av kvinner med såkalt «ikke-gynekologisk sykdom» (1). Ved diagnostikk av epitelial ovariecancer hos pasienter med romoppfyllende prosess i bekkenet har *kombinasjonen* av s-CA 125 og

s-HE4 bedre diagnostisk nøyaktighet enn hver av testene alene. Informasjonen i de to analyseresultatene kan sammenfattes ved hjelp av den såkalte «Risk of Ovarian Malignancy Algorithm» (ROMA). Algoritmen beregner risiko for epitelial ovariecancer hos den enkelte pasient, basert på s-HE4, s-CA 125 og pasientens menopausestatus. Beregningen er komplisert, og vi vil seinere tilby rekvirering av ferdig utregnet risikoscore.

Kontroll av pasienter med kjent ovariecancer

I en undersøkelse av 100 pasienter ble klinisk signifikant økning av s-HE4 definert som 20% økning fra den ene prøven til den neste. Det ble gjort minst 3 ulike målinger av s-HE4 hos hver pasient, og man påviste 50 episoder med klinisk signifikant økning av s-HE4 og 325 episoder med mindre forskjeller. I 29 av de 50 (58%) episodene med klinisk signifikant økning av s-HE4 var det også progresjon av sykdommen, mens i 273 av de 325 (84%) episodene uten klinisk signifikant økning av s-HE4 var det heller ikke progresjon (1).

Analysemetode

Immunologisk metode: HE4 fra prøven bindes mellom to monoklonale antistoffer, det ene merket med biotin og det andre med et rutheniumkompleks. Det tilsettes streptavidindekkete mikropartikler som binder seg til biotin og fastholder HE4 med rutheniumkomplekset, mens ubundne komponenter vaskes vekk. Mengden bundet rutheniumkompleks måles ved hjelp av elektrokjemiluminescens. Signalstyrken er proporsjonal med konsentrasjonen av HE4 i prøven. Analyseinstrument: Roche Cobas e601.

Referanser

1. Pakningsvedlegg til reagenser: Human epididymal protein 4. Elecsys and cobas e analyzers. Mannheim: Roche Diagnostics GmbH, 2011.
-

Avdeling for medisinsk mikrobiologi

Avdeling for medisinsk mikrobiologi er akkreditert

Avdelingssjef Gilda S Opland

Som et av de første store laboratoriene i landet er Avdeling for medisinsk mikrobiologi nå akkreditert etter standard ISO 15189, en standard som er spesielt tilpasset medisinsk mikrobiologi.

Med unntak av noen småvolumanalyser er alle analyser akkreditert. Avdelingens ansatte har sammen med kvalitetskoordinator Marianne D. Wiig har gjort en kjempejobb for å oppnå dette. Vi er svært glade og stolte over å ha nådd dette målet, og det inspirerer oss i det videre kvalitetsarbeidet.



Infeksjoner med humant parechovirus hos nyfødte

Lege Anne Grete Wågø

Våren/sommeren 2011 har vi mottatt prøver fra nyfødte med alvorlig infeksjon innlagt ved Nordlandsykehuset i Bodø og ved St. Olavs Hospital. Alle barna hadde et sepsisliknende bilde med multiorgansvikt og/eller encefalitt/meningitt. Vi har påvist humant parechovirus (HPeV) i ulike prøvematerialer hos disse barna.

Bakgrunn

Humant parechovirus er et enkelttrådet RNA-virus uten yttermembran. Det er til nå rapportert 16 genotyper. Humant parechovirus type 1 og 2 var tidligere klassifisert som echovirus 22 og echovirus 23 under genus *Enterovirus*. Klassifikasjonen var blant annet basert på klinisk bilde og cytopatogen effekt på celler ved dyrkning. Nyere genomanalyser har ført til at disse virusene har blitt reklassifisert til et nytt genus, *Parechovirus*, i familien *Picornaviridae*.

Symptomer

Sykdomsbildet hos barn med parechovirusinfeksjon kan ikke skilles fra enterovirusinfeksjoner. Det er høy seroprevalens hos små barn og de fleste infeksjoner er derfor asymptomatiske eller gir milde symptomer. Studier har vist at rundt 70% av barn under ett år har gjennomgått infeksjoner med HPeV1 og HPeV2. Disse er hovedsaklig assosiert med gastroenteritt, øvre eller nedre luftveisinfeksjoner. HPeV1 og HPeV2 er også funnet hos barn med meningitt og encefalitt.

HPeV3 er hos nyfødte, både premature og friske terminfødte barn, assosiert med et sepsisliknende bilde med multiorgansvikt og med CNS-infeksjon. Man kan se et

sykdomsbilde med feber, irritabilitet, krampeanfalle, inadekvat respirasjon, bradycardi, gastroenteritt, luftveissymptomer samt et forbigående utslett. HPeV3 kan forårsake encefalitt med MR-forandringer i hvit substans og noen barn får nevrologiske sekveler. Ved CNS-affeksjon er det sjelden funn av leukocytter i cerebrospinalvæske og ofte normale verdier for glukose og protein.

Median alder for infeksjoner forårsaket av HPeV3 er i én studie vist å være 1,3 måneder og de fleste alvorlige infeksjoner sees hos barn under 3 måneders alder. Det er sjeldent påvist alvorlig neonatal infeksjon med andre typer HPeV.

Det er rapportert at HPeV kan gi flere kliniske manifestasjoner som hepatitt, lymfadenitt, myositt, hemolytisk uremisk syndrom, myocarditt, nekrotiserende enterokolitt og forbigående lammelser hos barn.

Diagnostikk

Viruset kan påvises ved virusdyrkning, men sensitiviteten er dårligere enn ved bruk av PCR. Diagnostikk av parechovirus utføres i dag ved Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St.Olavs Hospital og ved Folkehelseinstituttet. Vi antar at flere laboratorier i Norge etter hvert vil tilby denne undersøkelsen da den bør inngå i et fast repertoar av mikrobiologiske undersøkelser hos nyfødte med septisk bilde og encefalitt/meningitt. Viruset vil ikke kunne påvises med standard PCR for identifikasjon av enterovirus. Serologisk diagnostikk er ikke tilgjengelig.

Aktuelle funn sommeren 2011

Våren/sommeren 2011 har vi påvist humant parechovirus hos syv alvorlig syke barn ved Nordlandssykehuset i Bodø og hos tre alvorlig syke barn ved St.Olavs Hospital. De fleste barna ble innlagt med feber, irritabilitet og et septisk bilde med dårlig sirkulasjon og inadekvat respirasjon. Viruset ble påvist i nasopharynxaspirat, fæces, urin, serum og i spinalvæske. Foreløpig er ett av isolatene typet til HPeV3.

Smitteveier og smitteverntiltak

Mye er ennå uklart vedrørende smitteveier og inkubasjonstid for humant parechovirus. Man antar at man bør følge samme hygienetiltak som ved enterovirusinfeksjoner. Smitte skjer via direkte kontakt med nese-/halssekret og fæces og mulig ved nærdråpesmitte. Man antar virus kan skilles ut i luftveissekret og i fæces i flere uker etter gjennomgått infeksjon. Det beste forebyggende tiltak er god håndvask. Kun vask med sprit er lite effektivt. Ved påvist humant parechovirus ved en nyfødtavdeling bør man kontakte lokal ekspertise innen sykehushygiene. Ingen av de alvorlig syke barna ved Nordlandssykehuset i Bodø eller ved St.Olavs Hospital ble smittet på sykehuset.

Behandling

Ingen spesifikk behandling.

Meldings-og varslingsplikt

Funn av humant parechovirus i spinalvæske er meldingspliktig til Meldingssystem for smittsomme infeksjonssykdommer (MSIS).

Litteratur

Harvala H, Simmonds P. Human parechoviruses: Biology, epidemiology and clinical significance. *J Clin Virol* 2009;45:1-9.

Folkehelseinstituttet. Parechovirusinfeksjoner. Smittevernboka.

Verboon-Maciolec MA, Groenendaal F, Hahn CD et al. Human Parechovirus Causes Encephalitis with White Matter Injury in Neonates. *Ann Neurol* 2008;64:266-273.

Harvala H, McLeish N, Kondracka J et al. Comparison of Human Parechovirus and Enterovirus Detection Frequencies in Cerebrospinal Fluid Samples Collected Over a 5-Year Period in Edinburgh: HPeV Type 3 Identified as the Most Common Picornavirus Type. *J Med Virol* 2011;83:889-896.

Harvala H, Robertson I, Chiochansin T et al. Specific Association of Human Parechovirus Type 3 with Sepsis and Fever in Young Infants, as Identified by Direct Typing of Cerebrospinal Fluid Samples. *J Infect Dis* 2009;199:1753-60.

Hvilke prøver egner seg best til påvisning av Chlamydia trachomatis?

Overlege Svein Arne Nordbo

I Tidsskriftet for Den norske legeforening nr. 13-14, 2011 side 1299 gir professor Harald Moi ved Olafiklinikken en oppdatering om hvilke prøvematerialer som egner seg best for påvisning av Chlamydia trachomatis. Korrekt tatt urinprøve (de 10-15 første ml) er å foretrekke hos menn både av praktiske og tekniske årsaker.

For kvinner anbefales selv tatt vaginalpinne som har en like god eller noe bedre sensitivitet enn cervixprøve ifølge Socialstyrelsen i Sverige. Selvtatte urinprøver viser noe lavere sensitivitet i ulike studier og anbefales derfor ikke.

Vår erfaring tilsier at korrekt tatt urinprøve har god sensitivitet og kan fortsatt være et alternativ for de yngste kvinnene, men at vaginalpinner er å foretrekke dersom pasienten synes det er greit å ta prøven selv. Det forutsetter imidlertid at de får utlevert riktig prøvetakingsutstyr og transportmedium.

Vi har tidligere anbefalt vaginalpinner som et alternativ til urinprøver (Labnytt nr. 1, april 2007), men vil altså fortsette å analysere urinprøver fra kvinner. Dersom resultatet er negativt og pasienten fortsatt har symptomer, anbefales ny prøve (gjerne vaginalpinne) hvor man også ber om påvisning av *Mycoplasma genitalium* i den samme prøven.

Avdeling for patologi og medisinsk genetikk

Viktig informasjon vedrørende svar på prøver til histologi

Avdelingssjef Harald Aarset

De siste årene har det vært en stor økning av prøver til histologi. Man har ikke klart å bygge opp tilsvarende kapasitet ved vår avdeling, og det har ført til svært lange svartider.

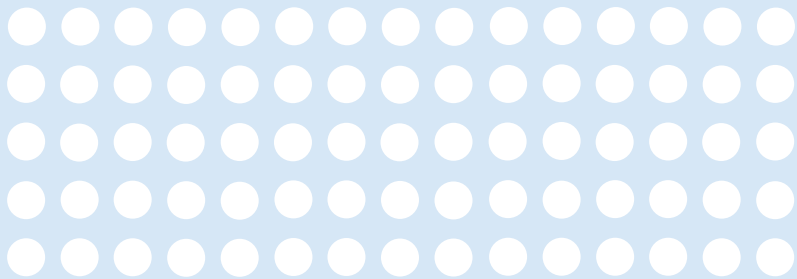
Situasjonen er nå så vanskelig at vi er nødt til å sende bort en del prøver for å løse problemet.

Vi har derfor inngått avtale med Laboratorium for patologi AS i Oslo, og en del av prøvene vil derfor bli videresendt dit.

Prøvene skal sendes til vår avdeling som tidligere, men dere vil oppleve at svaret på enkelte prøver vil komme fra Laboratorium for patologi AS. Vi går god for kvaliteten, og svartiden fra Laboratorium for patologi AS vil bli kortere enn det vår avdeling har kunnet yte de siste årene. Svartiden fra vår avdeling vil også bli kortere. Vi vil i første rekke sende videre prøver med enkle problemstillinger som ikke krever spesiell oppfølging.

Dette er en midlertidig ordning, og vi tar sikte på å bygge opp vår kapasitet slik at vi kan yte den service som er nødvendig for våre rekvirenter.

Det har vært noen tilfeller hvor prøver har blitt sendt direkte fra rekvirent til Laboratorium for patologi. Vi vil understreke at prøvene skal sendes til Laboratoriemedisinsk klinikk, St. Olavs Hospital, som tidligere. Kontakt Avdeling for patologi og medisinsk genetikk, tlf. 72 57 32 60 ved spørsmål.



Kontakt labnytt: post.lab@stolav.no