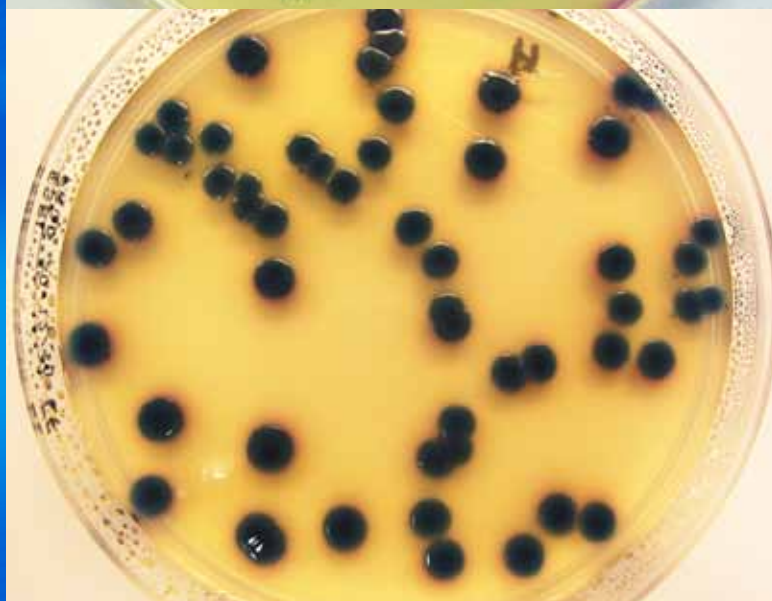
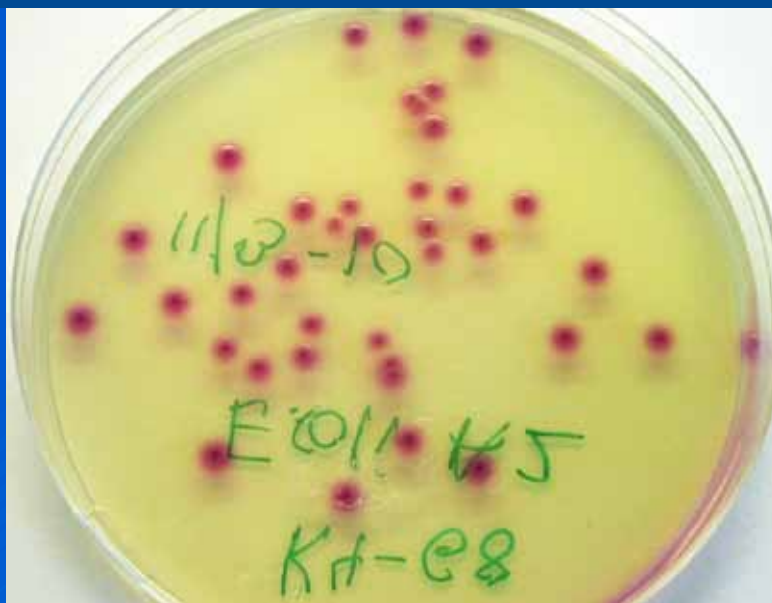


labnytt

Nr. 2 | juni 2012



Innhold

Klinikkledelsen 2

Bestilling av prøvetakingsutstyr på vår hjemmeside www.stolav.no/lab | 3

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin | 4

Nye IgE analyser for utredning av yrkesrelatert allergi hos bønder | 4

Allergen komponenter (Molekylær allergologi)

– IgE mot spesifikke allergenkomponenter kan rekvireres fra 1. mai 2012 | 4

Informasjonsmøte for legesentrene tilknyttet Orkdal Sjukehus | 7

Avdeling for klinisk farmakologi | 8

Nye alkoholmarkører i urin – etylglukuronid og etylsulfat | 8

Pliktmessig avhold fra rusgivende midler for helsepersonell | 9

Ginkgo biloba – effekt, bivirkninger og interaksjoner | 10

Avdeling for medisinsk biokjemi | 11

Frie, lette immunglobulinkjeder – ny metode, nye referansegrenser og oppdaterte indikasjoner | 11

Androstendion i serum – ny metode | 13

Methemoglobin – nye prøvetakingsrutiner og svarrapportering | 14

Avdeling for medisinsk mikrobiologi | 16

Fosfomycin – alternativt antibiotikum ved ukompliserte urinveisinfeksjoner forårsaket av multiresistente ESBL-positive stammer | 16



Ansvarlig redaktør Trond Jacobsen

Redaksjon Andreas Christensen, Roar Dyrkorn, Maj Liv Eide, Lis Johansen (sekretær), Kjell Rune Logan-Halvorsrud, Kristine Solem

Henvendelse Lis Johansen, telefon 72 57 30 20

Forsidebildet viser to bakterier med ESBL (ekstendert spektrum betalaktamase) dyrket på agar som inneholder indikatorpigmenter. Koloniene med rød farge er E coli og koloniene med mørk blå farge er Klebsiella. Dette er de to bakterieartene man oftest påviser ESBL hos. Fotograf: Janne Fossum Malmring

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

Bestilling av prøvetakingsutstyr på vår hjemmeside www.stolav.no/lab

Fagansvarlig bioingeniør Berit Rønning

Prøvetakingsutstyr som benyttes ved innsending av prøver til våre laboratorier kan fra 1. juli enkelt bestilles elektronisk på vår hjemmeside www.stolav.no/lab. Varene er kostnadsfrie for rekvirentene, under forutsetning av at prøvene sendes Laboratoriemedisinsk klinikk.

Ved spørsmål kontakt vår kundekontakt på telefon 72 57 44 35 man – fre 07.30 – 15.30.



Nye IgE analyser for utredning av yrkesrelatert allergi hos bønder

Medisinsk ansvarlig Anne Rø, Bioingeniør Eldbjørg Dylie, Fagansvarlig bioingeniør Ingrid Strickert

Fra 1. mai 2012 utvides utvalget av spesifikke IgE analyser i serum med tanke på å IgE mediert yrkesrelatert allergi hos bønder.

Følgende nye er nå mulig å rekvirere:

Dyr

E81 saue-epitel

E83 grise-epitel

E85 kylling-epitel/fjær

Gress

G8 engrapp

G3 hundegress

I kombinasjon med de allerede tilgjengelige spesifikke IgE analysene vil dette kunne bidra til en god utredning med tanke på yrkesrelatert allergi hos bønder. Ved rekvirering krysses av for «andre analyser» og angi koden feks: E81 (saue – epitel).

Allergen komponenter (Molekylær allergologi) – IgE mot spesifikke allergenkomponenter kan rekvireres fra 1. mai 2012

Medisinsk ansvarlig Anne Rø, Bioingeniør Eldbjørg Dylie, Fagansvarlig bioingeniør Ingrid Strickert

Fra 1. mai 2012 utvides utvalget av spesifikke IgE analyser i serum med 18 allergenkomponenter (også kalt molekylær allergologi).

Indikasjoner: Andrelinje utredning av allergi. IgE mot allergenkomponenter kan være et hjelpemiddel for å skille ekte allergi fra kryssallergi, og for risikovurdering i forhold til alvorlige allergiske reaksjoner.

IgE mot følgende komponenter vil heretter kunne rekvireres:

Kryss av for «andre analyser» og angi kode for eksempel **F422** for Ara h1 ved rekvirering.

Allergenkilde	Alternativt navn	Proteingruppe
Peanøtt		
F422 Ara h1 Peanøtt	rAra h1	Lagringsprotein (7S)
F423 Ara h2 Peanøtt	rAra h2	Lagringsprotein (2S)
F424 Ara h3 Peanøtt	rAra h3	Lagringsprotein (11S)
F352 Ara h8 Peanøtt	rAra h8	PR-10-protein
F427 Ara h9 Peanøtt	rAra h9	LTP (Lipid Transfer Protein)
Egg		
F233 Ovomucoïd Egg	nGal d1	
Melk		
F78 Kasein Melk	nBos d8	
Hvete		
F416 Omega5 Gliadin Hvete	rTri a19	
Fersken		
F420 Pru p3 Fersken		LTP (Lipid Transfer Protein)
Hassel		
F428 Cor a1 Hasselnøtt	rCor a1	PR-10-protein
F425 Cor a8 Hasselnøtt	rCor a8	LTP (Lipid Transfer Protein)
Bjørk		
T215 Bet v1 Bjørk	rBet v1	PR-10-protein
T216 Bet v2 Bjørk	rBet v2	Profilin
T220 Bet v4 Bjørk	rBet v4	
Bie, Veps		
I208 Api m1 Biegift	rApi m1	
I209 Ves v5 Vepsegift	rVes v5	
I211 Ves v1 Vepsegift	rVes v1	
CCD		
O214 CCD MUXF3 Bromelin		

En allergenkilde inneholder mange molekyler, men kun et fåtall av disse er allergene. Nedenfor følger en veiledende oppsummering av hvordan de nye analysene kan benyttes. Det er viktig å påpeke at funnene alltid må sammenholdes med klinikk og andre funn.

Peanøtt:

Ara h1, Ara h2 og Ara h3. Markører for primærsensibilisering og for alvorlig reaksjon .
Ara h8. Markør for kryssallergi (primærsensibilisering er via bjørk (bet v1 analog) .
Ara h9. Aktuelt hvis F13 (IgE mot Peanøtt) er positiv, men ikke finner noe på de andre komponentene. Ara h9 er assosiert med alvorlige reaksjoner i tillegg til OAS (Oral allergi syndrom).

Egg:

Gal d1 – ovomucoid. Varmestabilt allergen som er markør for alvorlig reaksjon. Verdier kan veilede i forhold til om provokasjon er tilrådelig, og veilede i forhold til risiko for persisterende allergi.

Melk:

Bos d8 – casein. Markør som til en viss grad skiller mellom vedvarende og forbigående allergi.

Hvete:

Tri a 19 – Omega 5 gliadin. Markør for risiko for alvorlige reaksjoner/assosiert med «Hvete avhengig anstrengelsesutløst anafylaksi».

Hassel (pollen og nøtt):

Cor a 1 (Bet v1 homolog- PR10 protein). Markør som indikerer at hasselnøttallergi er relatert til pollen sensitivisering og OAS (Oral allergy syndrom). Det er da mindre risiko for alvorlige reaksjoner. En bør også teste for bjørk. Cor a8. Markør som kan indikere alvorlige reaksjoner på hasselnøtt

Bjørk:

Bet v1, v2 og v4. Testing kan være aktuelt før immunterapi for å bekrefte bjørkeallergi.

Frukt:

Pru p 3 – kryssreagerende pan-plante allergen. Høye verdier er assosiert med klinisk allergi for en rekke planter, deriblant hasselnøtt, valnøtt, peanøtt, mais, ris og tomat.

Bie:

Api m1: Markør for reell bie allergi i motsetning til kryssallergi på grunn av CCD (Cross reactive Carbohydrate Determinant). Testing av både Api m1 og Ves v5 kan være aktuelt før immunterapi.

Veps:

Ves v5: Markør for reell vepseallergi i motsetning til kryssallergi pga CCD. Testing av både Api m1 og Ves v5 kan være aktuelt før immunterapi.

Klinisk betydning av noen proteingrupper:

En allergenkilde inneholder mange molekyler, men kun et fåtall av disse er allergene. Noen av proteingruppene kan være spesifikke for en art, eller de kan være felles for flere arter. Man kan dele komponentene inn i proteingrupper med forskjellig klinisk betydning.

Profilin finnes i praktisk talt alle pollen og matvarer av planteopprinnelse. Profilin er

varme og fordøyelseslabilt, og varmebehandlet mat tolereres som oftest. Profilin gir sjelden kliniske reaksjoner.

PR-10 proteiner er varme og fordøyelseslabile. Varmebehandlet mat vil som oftest tolereres. Assosiert med OAS og allergiske reaksjoner mot pollen, frukt og grønnsaker. Lagringsproteiner er varme og fordøyelsesstabile allergener som kan gi symptomer på varmebehandlet mat. IgE mot lagringsproteiner er assosiert med systemiske og alvorlige reaksjoner i tillegg til OAS.

LTP (Lipid Transfer Protein) er proteiner i frø og nøtter. De er varmestabile og fordøyelsesstabile, slik at reaksjoner fåes også ved inntak av stekt/kokt mat. IgE mot LTP er ofte assosiert med systemiske og alvorlige reaksjoner i tillegg til OAS.

CCD (Cross reactive Carbohydrate Determinant) – Felles for en rekke pollen, planter, insekter og biegift. Antistoff mot CCD kan gi en rekke positive IgE tester, uten at det er tilsvarende kliniske symptomer.

Mer informasjon om de enkelte komponenter finnes på nettsiden til leverandøren av analysene- Phadia, (nå Thermo Fisher Scientific): <http://www.phadia.com/no/Allgener/ImmunoCAP-Allergens/Allergen-components-list/>

Informasjonsmøte for legesentrene tilknyttet Orkdal Sjukehus

Seksjonsleder, Lab Orkdal Eva Gundersen

Laboratoriet ved Orkdal Sjukehus har hatt et informasjonsmøte for legekantorene som ligger i Orkdal Sjukehus sin krets, for å gi informasjon om hvilke tjenester og utstyr man kan benytte ved forsendelse av polikliniske prøver til St. Olavs Hospital.

Målgruppen var alle ansatte ved legesentrene.

Tema på møtet var:

- Omvisning på laboratoriet ved Orkdal Sjukehus
- Hvordan man benytter nettsidene til St. Olavs Hospital for å finne praktisk informasjon
- Prøvesvar fra St. Olavs Hospital kontra prøvesvar fra andre laboratorier
- Transportmuligheter for prøvemateriell og annen post
- Åpen diskusjon om hva man kan gjøre for å få et best mulig tilbud for pasientene

Møtet var vellykket og vi tilbyr gjerne flere møter dersom det er ønskelig.

Nye alkoholmarkører i urin – etylglukuronid og etylsulfat

overlege Arne Helland

Etylglukuronid (EtG) og etylsulfat (EtS) er omdanningsprodukter av etanol (alkohol), med lang påvisningstid i urin.

Hvor lenge disse kan påvises i urin avhenger av hvor mye etanol som er inntatt:

- Etter inntak av 0,25 g etanol/kg (ca. 1-2 alkoholenheter) kan de påvises i inntil 24 timer
- Etter inntak av 0,50 g etanol/kg (ca. 3-4 alkoholenheter) kan de påvises i inntil 48 timer
- Etter omfattende alkoholinntak kan de påvises i inntil 120 timer (5 døgn).

Til sammenligning vil etanol i seg selv sjelden kunne påvises stort lenger enn 12 t etter opphørt alkoholinntak. Vi anbefaler derfor å rekvirere EtG og EtS i urin hvis hensikten med prøvetakingen er å dokumentere avholdenhet fra alkohol. Prøvetaking 1-2 ganger per uke, eventuelt stikkprøver med 1 døgn varsel, kan være hensiktsmessige prøverutiner.

Avdeling for klinisk farmakologi utfører EtG og EtS som rutineanalyser. Foreløpig gjøres analysen kun en gang per uke, slik at det må påregnes noe svartid. EtG og EtS inngår ikke i våre standard analysepakker for rusmidler i urin, og må derfor rekvireres separat på rekvisisjonen. Hvis man rekvirerer «basispakke» eller «utvidet pakke», vil kun etanol gjøres som screeninganalyse.

Lave verdier av EtG og EtS kan i sjeldne tilfeller påvises etter inntak av beskjedne mengder etanol i form av for eksempel «alkoholfritt» øl, matvarer som inneholder eller er fremstilt med bruk av etanol, munnskyllevann etc. Felles for disse er at de kan gi kortvarig positiv urinprøve (< 24 timer). Pasientene bør informeres om muligheten for positive prøvesvar ved denne typen «utilsiktede» etanolinntak. For stikkprøver bør det legges inn en forsinkelse på 24 t mellom innkalling og prøveavgivelse.

I sjeldne tilfeller kan EtG både dannes og brytes ned i urin av mikroorganismer, noe som kan gi opphav til falskt positive og falskt negative prøver. EtS er ikke gjenstand for disse feilkildene. Ved uoverenstemmelse mellom svaret på EtG og svaret på EtS, legger vi derfor mest vekt på EtS-svaret i vurderingen av om det har vært etanolinntak eller ikke.

På svarrapporten vil positive prøver på EtG og EtS angis med tallverdi. Positive prøver vil gis en tolkning, og hvis det foreligger flere prøver over tid, vil det bli angitt hvorvidt positivt prøvesvar representerer nytt inntak siden forrige prøve.

Pliktmessig avhold fra rusgivende midler for helsepersonell

Overlege Roar Dyrkorn

Det har nå kommet en helt ny forskrift om pliktmessig avhold for helsepersonell som alt har trådt i kraft. Dette har for de aller fleste vært en selvfølge, men ettersom det nå er kommet en forskrift med utgangspunkt i lov om helsepersonell (§8), er det grunn til å informere særskilt om dette. Selve forskriftsteksten er gjengitt i sin helhet nedenfor. Ettersom positive prøver vil kunne ha alvorlige konsekvenser for prøvegiver bør slike prøver tas på riktig måte, dvs i samsvar med IS14/2002 som gjør rede for: «*Kvalitetskrav til rutiner for rusmiddeltesting hvor positivt analysesvar kan danne grunnlag for iverksetting av alvorlige sanksjoner.*» Avd. for klinisk farmakologi kan være behjelpelig med prøvetakingsutstyr og råd om prøvetaking hvis dette er ønskelig.

Lov om helsepersonell sier i § 8 om pliktmessig avhold:

«Helsepersonell skal ikke innta eller være påvirket av alkohol eller andre rusmidler i arbeidstiden. Legemidler som er nødvendige på grunn av sykdom, regnes ikke som rusmidler etter første ledd. Helsepersonell som inntar slike legemidler, skal snarest orientere sin arbeidsgiver om dette.»

Forskrift om pliktmessig avhold for helsepersonell

Hjemmel: Fastsatt av Helse- og omsorgsdepartementet 4. mai 2012 med hjemmel i lov 2. juli 1999 nr. 64 om helsepersonell m.v. (helsepersonelloven) § 8 tredje ledd.

§ 1. Tidsrom for pliktmessig avhold

Helsepersonell skal ikke innta eller være påvirket av alkohol eller andre rusmidler i arbeidstiden, jf. helsepersonelloven § 8 første ledd.

Helsepersonell skal ikke innta alkohol eller andre rusmidler i et tidsrom av 8 (åtte) timer før arbeidstiden begynner.

Med arbeidstiden menes i denne forskriften tidsrommet fra helsepersonell i henhold til sin tjenesteplikt skal påbegynne utførelse av slikt arbeid som stillingen krever og til arbeidet er avsluttet. Som arbeidstid regnes også de tidsperioder hvor helsepersonell mot godtgjøring og i henhold til vaktordninger og arbeidsavtaler har forpliktet seg til å møte på arbeid på kort varsel eller til å gi råd og veiledning på telefon eller ved annen form for elektronisk kommunikasjon.

§ 2. Plikt til å avlegge prøve

Er det grunn til å tro at helsepersonell har overtrådt forbudet mot å innta eller å være påvirket av alkohol eller andre rusmidler i arbeidstiden, kan arbeidsgiver eller Fylkesmannen pålegge helsepersonell å avgi utåndingsprøve, blodprøve eller lignende prøve. Slik prøve-

taking skal foretas av lege, sykepleier eller bioingeniør, jf. helsepersonelloven § 12. Dersom helsepersonell nekter eller på annen måte unndrar seg fra å avgi prøver som nevnt i første ledd, kan arbeidsgiver eller Fylkesmannen be politiet om bistand til å fremstille helsepersonellet for prøvetaking.

§ 3. Konsentrasjon av rusmidler i blodet

Helsepersonell må ikke på noe tidspunkt i løpet av arbeidstiden ha høyere konsentrasjon av rusmidler i blodet enn hva som tilsvarer 0,2 promille alkohol.

§ 4. Villfarelse om rusmiddelkonsentrasjonens størrelse

Villfarelse med hensyn til rusmiddelkonsentrasjonens størrelse, fritar ikke for administrativ reaksjon eller straffereaksjon etter helsepersonelloven.

§ 5. Ikrafttredelse

Forskriften trer i kraft straks.

Når det gjelder St. Olavs Hospital sier HMS-sjef at det vil bli utarbeidet retningslinjer som man vil informere om så snart som mulig.

Ginkgo biloba – effekt, bivirkninger og interaksjoner

Pål-Didrik Hoff Roland og Cecilie Sogn Nergård, RELIS

Oppsummering av fagartikkel

I Europa er Ginkgo biloba-blad sannsynligvis den mest brukte av alle medisinske urter fra tradisjonell kinesisk medisin. Ginkgo biloba-blad (ginkgo) er nevnt i den eldste kinesiske skriften om medisinske urter, skrevet for 5000 år siden. Dr. Schwabe introduserte ginkgo i Tyskland i 1960-årene, og et ekstrakt av ginkgoblader, EGb 761, ble patentert i 1964. Antatt virksomme stoffer i ginkgoekstraktene er flavonglykosider og terpenlaktoner (ginkgolider og bilobalid). Ginkgolider og bilobalid er unike innholdstoffer i ginkgo, mens de andre innholdstoffene finnes i stor utstrekning i planteriket

Med utgangspunkt i det som forelå av rapporter i Cochrane Library (www.thecochrane-library.com) har vi oppdatert dokumentasjonen for effekten av Ginkgo bilba ved:

- Demens
- kognitiv svikt
- hjerneslag
- røykeben (claudicatio)
- tinnitus
- aldersrelatert makulær degenerasjon

Vi gikk gjennom alle nye studier på ginkgo for disse sykdommene, og fant at det fremdeles ikke foreligger dokumentasjon for at ginkgo har effekt mot noen av dem. Det er heller ikke rapportert om betydelige bivirkninger ved ginkgobruk. Det er imidlertid mulig at pasienter som får blodfortynnende behandling kan få økt blødningsrisiko ved samtidig bruk av ginkgo.

Les hele artikkelen i Tidsskrift for Den norske legeforening:
<http://tidsskriftet.no/article/2256190>

Avdeling for medisinsk biokjemi

Frie, lette immunglobulinkjeder – ny metode, nye referansegrenser og oppdaterte indikasjoner

Overlege Arne Åsberg, overlege prof. Anders Waage (medisinsk avdeling) og fagansvarlig bioingeniør Mari Meslo Lien

Når plasmaceller lager immunglobuliner, danner de normalt et lite overskudd av lette immunglobulinkjeder (kappa og lambda). Dette medfører at blodplasma normalt inneholder frie kappa- og lambdakjeder i lav konsentrasjon, noen få promille av den totale konsentrasjonen av kappa- og lambdakjeder. Pasienter med monoklonale plasmacellesykdommer (som for eksempel myelomatose og AL amyloidose) har ofte økt konsentrasjon av frie kappa- og lambdakjeder. Hvis konsentrasjonen overskrider nyreterskelen, utskilles de monoklonale frie lette kjedene i urinen (Bence Jones proteinuri).

Å måle den lave konsentrasjonen av frie lette immunglobulinkjeder i serum, et miljø som har langt høyere konsentrasjon av lette kjeder bundet til tunge kjeder – det er meget vanskelig. Siden tidlig på 2000-tallet har likevel en målemetode vært tilgjengelig, og fra april 2005 har St. Olavs Hospital brukt den metoden til analyse av frie kappa- og lambdakjeder i serum. Etter flere års erfaring kom det i 2009 internasjonale retningslinjer for bruk av analysene (1).

Indikasjoner

1. Diagnostikk ved mistanke om myelomatose og liknende tilstander, sammen med serum-proteinelektroforese. I denne situasjonen er analysen et bra alternativ til urin-proteinelektroforese.
2. Vurdere prognosen hos pasienter som nylig har fått påvist myelomatose og liknende tilstander.
3. Kontroll av pasienter med *oligosekretoriske* plasmacellesykdommer, som oligo- og «non»-sekretorisk myelomatose og AL-amyloidose.

Til *kontroll* av pasienter med *lettkejedemyelomatose* anbefaler den internasjonale arbeidsgruppen (1) ikke bruk av frie lette kappa- eller lambdakjeder i serum (og heller ikke i urin). Slike pasienter bør fortsatt kontrolleres med urin-proteinelektroforese, fordi det er dårlig sammenheng mellom konsentrasjon av frie kappa-og lambdakjeder i serum og deres utskillelse i urin, og fordi den kliniske erfaring er basert på urinutskillelse.

For myelomatosepasienter med monoklonalt komplett immunglobulin skal serum-proteinelektroforese fortsatt brukes for å kontrollere og responsvurdere pasienten. Se ellers det norske handlingsprogrammet for myelomatose, som kommer i løpet av 2012.

Ny metode fra 1. august 2012

Den målemetoden vi hittil har benyttet, har sine svake sider. Metoden er basert på bruk av polyklonale antistoffer for gjenkjennelse av frie kappa- og lambdakjeder, og produsenten har hatt problemer med å holde konstant antistoffkvalitet over tid. Dertil kommer problemer med uforklarlig høye måleverdier hos enkelte pasienter, sett både her og andre steder (2). Vi skifter nå til en annen metode som er basert på bruk av monoklonale antistoffer, med mer konstant antistoffkvalitet (3) og mindre tendens til falskt for høye målinger (4). Den nye metoden er kalibrert av produsent til å gi samme nivå som den gamle metoden, men for enkelte pasienter og spesielt de som har hatt måleverdier over ca. 3 g/L med den gamle metoden, kan det bli betydelige forskjeller. Det bør derfor ikke legges avgjørende vekt på forskjeller mellom ny og gammel metode (målinger før og etter 1. august 2012).

Nye referansegrenser fra 1. august 2012

Basert på analyse av frie kappa- og lambdakjeder hos 369 friske personer oppgir reagensprodusenten følgende (3):

Frie kappakjeder: 6,7 – 22,4 mg/L

Frie lambdakjeder: 8,3 – 27,0 mg/L

Kappa/lambda-ratio: 0,31 – 1,56

Referansegrensene for frie kappa-og lambdakjeder er 2,5- og 97,5-persentiler, mens de for kappa/lambda-ratio er minste og høyeste verdi hos de 369 friske personene.

Litteratur

1. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, Palumbo A, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos M, Comenzo R, Einsele H, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Harousseau JL, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Richardson P, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Rajkumar SV, Durie BG; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215-24.

2. de Kat Angelino CM, Raymakers R, Teunessen MA, Jacobs JF, Klasen IS. Overestimation of serum kappa free light chain concentration by immunonephelometry. *Clin Chem* 2010;56:1188-90.
3. te Velthuis H, Knop I, Stam P, van den Broek M, Bos HK, Hol S, Teunissen E, Fishedick KS, Althaus H, Schmidt B, Wagner C, Melsert R. N Latex FLC – new monoclonal high-performance assays for the determination of free light chain kappa and lambda. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1323-32.
4. Hoedemakers RM, Pruijt JF, Hol S, Teunissen E, Martens H, Stam P, Melsert R, Te Velthuis H. Clinical comparison of new monoclonal antibody-based nephelometric assays for free light chain kappa and lambda to polyclonal antibody-based assays and immunofixation electrophoresis. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:489-95.

Androstendion i serum – ny metode

Bioingeniør Margrete Lie og overlege Gustav Mikkelsen

1. juni 2012 byttet vi metode for analyse av androstendion i serum. Den nye metoden baserer seg på væskekromatografi med massespektrometri (LC/MS-MS) og måler androstendion mer spesifikt enn tidligere metode. Prøver analysert med ny metode vil generelt få noe lavere verdier for konsentrasjon av androstendion sammenlignet med tidligere, og det kan for enkeltpasienter være betydelige forskjeller i resultater for de to metodene. Analyseresultater bør derfor sammenholdes med aktuelt referanseområde, som for den nye metoden er gjengitt nedenfor og i laboratoriets brukerhåndbok (www.stolav.no/medisinskbiokjemi).

Nye referanseområder for androstendion i serum

Kvinner	18 – 49 år	1,5 – 7,9 nmol/L
	≥50 år	0,7 – 5,1 nmol/L
Menn		1,2 – 6,8 nmol/L

Barn	Jenter	Gutter
6 – 24 mnd	<0,5 nmol/L	0,1 – 0,5 nmol/L
2 – 3 år	<0,6 nmol/L	<0,4 nmol/L
4 – 5 år	0,1 – 0,7 nmol/L	0,1 – 0,6 nmol/L
6 – 7 år	0,1 – 1,0 nmol/L	<1,0 nmol/L
7 – 9 år	0,1 – 1,5 nmol/L	0,1 – 1,1 nmol/L
10 – 11 år	0,3 – 4,3 nmol/L	0,2 – 1,4 nmol/L
12 – 13 år	0,8 – 6,0 nmol/L	0,4 – 2,2 nmol/L
14 – 15 år	1,4 – 7,0 nmol/L	0,6 – 3,3 nmol/L
16 – 17 år	1,2 – 7,4 nmol/L	1,1 – 4,7 nmol/L

Referanseområdet for voksne er basert på analyse av prøver fra norske menn (n=118) og kvinner (n=113) i alderen 18-88 år, som ble innsamlet gjennom NORIP-prosjektet (1). Referanseområder for barn er hentet fra en relevant studie (2) og er beheftet med noe usikkerhet.

Referanser

1. Rustad, P., et al., Nordic Reference Interval Project Bio-bank and Database (NOBIDA): a source for future estimation and retrospective evaluation of reference intervals. *Scand J Clin Lab Invest*, 2004. 64(4): p. 431-8.
2. Kushnir, M.M., et al., Liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for androstenedione, dehydroepiandrosterone, and testosterone with pediatric and adult reference intervals. *Clin Chem*, 2010. 56(7): p. 1138-47.

Methemoglobin – nye prøvetakingsrutiner og svarrapportering

Konstituert overlege Gunhild Garmo Hov

Bakgrunn

Methemoglobin (MetHb) i blod er en analyse som rekvireres relativt sjeldent ved AMB (50-100 analyser i året). MetHb er hemoglobin i oksidert form hvor Fe^{2+} er oksidert til Fe^{3+} . Hos friske personer oksideres hver dag en del hemoglobinmolekyler til MetHb. Tilsvarende mengde blir hver dag redusert tilbake til hemoglobin ved hjelp av effektive enzymsystemer, så det innstiller seg en likevekt der omtrent 1 % av hemoglobinet foreligger som MetHb. MetHb er ikke i stand til å transportere oksygen og ved MetHb-nivå på over 10-15 % kan pasienten få symptomer i form av cyanose og hypoksi. Det er i hovedsak hudleger som behandler pasienter med legemidlet Dapson som rekvirerer analysen. Dapson kan føre til økt nivå av MetHb. Det samme gjelder flere andre legemidler og kjemikalier. Det forekommer også medfødte tilstander med økt MetHb på grunn av enzymmangel.

Dårlig holdbarhet av prøvematerialet

Ved AMB har vi tidligere angitt holdbarheten av prøvematerialet til analyse av MetHb til 48 timer i romtemperatur og har tatt imot tilsendte prøver for analyse.

Vi har nå gått grundig gjennom denne analysen og gjort egne forsøk for å undersøke holdbarheten av MetHb i EDTA-blod. Resultatene viser at MetHb er svært ustabil, men dette kommer tydelig frem først når man undersøker prøver fra pasienter med økte nivå av MetHb. At MetHb er ustabil har vært vist i studier mange år tilbake, men til tross for dette opererer mange laboratorier i Norge med en holdbarhet på titalls timer. I oppdatert litteratur (1) angis det imidlertid at blod til analyse av MetHb bør oppbevares på is (ikke

frosset) og analyseres raskt. I litteraturen er det også diskrepans i forklaringene på hva som skjer med MetHb ved henstand. Det er angitt at verdien både synker og stiger. Vi antar at bakgrunnen for dette er at det er to ulike faktorer som påvirker konsentrasjonen av MetHb i forskjellige retninger. Erytrocyttene har svært effektive enzymer (MetHb-reduktase) som raskt bryter ned MetHb etter prøvetaking. Samtidig skjer en autooksidering av Hb til MetHb, men denne prosessen er mye mer langsom. Det er tilsynelatende utgangsnivået av MetHb samt lagringstiden som avgjør om man ved henstand av prøven, ender opp med et høyere eller lavere nivå av MetHb i forhold til utgangsverdien.

Eksempler

I en prøve tatt fra en pasient som brukte Dapson (analysert få minutter etter prøvetaking), var MetHb initialt 4,5 % (tilsvarende 6,5 g/L). Etter 4 timer i romtemperatur var mengden MetHb halvert. Prøver fra normalindivider med svært lave utgangsnivå, (ca 1 % MetHb) var relativt stabile i 48 timer, med en antydning av økning av MetHb etter 48 timer. Prøvene er heller ikke holdbare i fryser, da frysing fører til voldsom økning av MetHb.

Endrede rutiner

Prøver til analyse av MetHb må settes i **isbad** rett etter prøvetaking og bringes til analyse **innen 30 minutter**. Derfor kan vi ikke lenger analysere MetHb i tilsendte prøver, og polikliniske pasienter må møte på en av våre prøvetakingspoliklinikker for å få tatt prøven. På grunn av at vi ikke lenger kan motta tilsendte prøver, har vi oppfordret alle laboratorier i helseregionen til å innføre MetHb på repertoaret, da de fleste laboratorier har blodgassinstrumenter hvor analysen enkelt kan utføres.

Vi har også endret benevnelsen på MetHb fra g/L til prosent. Vi gir samtidig ut totalhemoglobin i g/dL målt på samme instrument, slik at man korrekt kan kalkulere gjenværende «effektiv» hemoglobinkonsentrasjon. Vi har endret øvre referansegrense fra < 3 g/L til < 2 %. MetHb < 2 % tilsvarer < 3 g/L for en pasient som har totalhemoglobin på 15 g/dL.

Referanse

1. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 5th ed. Elsevier. 2012: 1120.

Fosfomycin – alternativt antibiotikum ved ukompliserte urinveisinfeksjoner forårsaket av multiresistente ESBL-positive stammer

Overlege Jan Egil Afset og overlege Aleksandra Jakovljević

Ved Avdeling for medisinsk mikrobiologi ved St. Olavs Hospital har vi de siste årene sett en klar økning i urinveisinfeksjoner (UVI) forårsaket av *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae* med ekstendert spektrum betalaktamaser (ESBL) både hos pasienter innlagt i sykehus og fra allmennpraksis. ESBL enzymer er bakterielle enzymer som har evne til å hydrolysere alle penicilliner og cefalosporiner. Slike enzymer er ofte kodet av plasmider som også inneholder gener for resistens også mot andre antibiotikaklasser. Bakterier som inneholder plasmidmediert ESBL er derfor ofte multiresistente (1,2,4).

I tilfelle av multiresistens har en gjerne få alternativer av perorale antibiotika for behandling ukomplisert UVI. Ved påvist resistens mot trimetoprim-sulfamethoxazol og ciprofloxacin hos ESBL positive stammer gjenstår vanligvis kun nitrofurantoin som eneste aktuelle alternativ. Sistnevnte medikament er kjent for ugunstige bivirkninger (allergiske og nevrologiske), særlig i en eldre populasjon (3).

Trenden med økning av antibiotikaresistens inkludert ESBL ble registrert allerede fra 1990-tallet i andre europeiske land som Spania, Hellas, Italia og Storbritannia, samt i USA (4). I enkelte land har medikamentet fosfomycin vært brukt til behandling av ukomplisert UVI. Det har vært lite resistensutvikling mot dette medikamentet, og få bivirkninger, mest i form av gastrointestinale plager (kvalme og diaré hos 2-3%) og hodepine i sjeldne tilfelle (3). I en stor studie fra 16 europeiske land ble det påvist resistens mot fosfomycin hos <1% av testede *E. coli* stammer, til tross for at medikamentet har vært i bruk i flere år (5). Samtidig ble det dessverre påvist en klar økning i kinolonresistens (6), særlig i sør-europeiske land. I Italia ble det registrert resistensøkning mot norfloxacin fra 0,3% i 1990 til 15% i 2000 (7). Situasjonen i Norge ligner den i andre Skandinaviske land, med resistensnivå mot ciprofloxacin og trimetoprim-sulfamethoxazol på henholdsvis 5,5% og 20,4% for ESBL (data fra NORM 2010).

Fosfomycin, som ble isolert fra *Streptomyces spp.* allerede i 1969., virker baktericid via inhibisjon av enolpyruvil-transferase (MurA) som er et enzym som katalyserer første trinn i peptidoglykansyntesen, en viktig komponent i bakteriens cellevegg (3). Ved hemming av celleveggsyntesen dør bakterien raskt, allerede etter 30 minutter (8).

Etter peroralt inntak absorberes fosfomycin raskt og utskilles uforandret i urin. Etter en

enkelt dose på 3g oppnås maksimum konsentrasjon i urin på 1000- 4400µg/ml i løpet av 4 timer og forblir høy (>128µg/ml) de neste 24-48 timer. Dette er en tilstrekkelig konsentrasjon for inhibisjon av de fleste av urinveispatogene bakterier. Samtidig matinntak forsinket absorpsjon og kan gi i etterkant lavere konsentrasjoner.

Ved Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs Hospital har vi nylig undersøkt sensitiviteten overfor fosfomycin hos ESBL-positive *E.coli* isolert fra urinprøver i løpet av 2010-2011. Som del av en student bacheloroppgave ble minimum inhiberende konsentrasjon av fosfomycin for 134 ESBL positive *E.coli* testet med agarfortynningsmetodikk (9) med klassifisering av følsomhet i henhold til anbefaling fra Arbeidsgruppe for antibiotikaspørsmål (AFA) (1) (S ≤32µg/ml, R >64µg/ml). 130 (97%) av de 134 *E.coli*-stammene funnet å være følsomme. Våre resultater er i god overenstemmelse med resultater fra utenlandske studier. Lave MIC verdier indikerer at en kan forvente god behandlingseffekt ved bruk av fosfomycin.

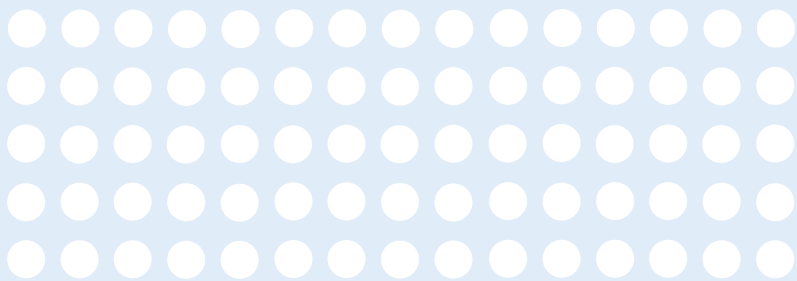
Fosfomycin er foreløpig ikke registrert i Norge og kan derfor kun benyttes etter søknad om registreringsfritak. Midlet kan bestilles via sykehusapotek, men prisen er høy sammenlignet med andre vanlige urinveisantibiotika. Likevel kan det være et nyttig alternativ ved ukomplisert UVI med ESBL-positive multiresistente Gram-negative staver hvor det finnes få andre behandlingsalternativ (10). Ved Avdeling for medisinsk mikrobiologi vil vi derfor heretter teste utvalgte multiresistente ESBL-positive *E. coli* og *K. pneumoniae* overfor fosfomycin.

Referanser:

1. www.unn.no (se under metoder/ påvisning av ESBL hos Enterobacteriaceae)
2. Bradford P." Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21-st Century: Characterization, Epidemiology and Detection of This Important Resistance Threat" Clin Microbiol Rew, Oct. 2001, p.933-951.
3. Versalovic et al."Manual of Clinical Microbiology: Capittel 65. Antibacterial Agents", 10ed., 2012.
4. Rodrigez-Bano J. and Navarro M.D."Extended-spectrum β -lactamases in ambulatory care: a clinical perspective" Clin Microbiol Infect, 2008, 14 (Suppl 1): p. 104-110
5. Kahlmeter G." An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project" J Antimicrob Chemoth, 2003, 51: p.69-76.
6. Goettsch W. et al." Increasing resistance to fluoroquinolones in Escherichia coli from urinary tract infections in the Netherlands" J Antimicrob Chemoth, 2000, 46: p. 223-228.
7. Schito G.C." Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI?" Int J Antimicrob Agents, 2003, 22: S79-S83.
8. Greenwood D." Fosfomycin Trometamol: Activity In Vitro against Urinary Tract Pathogens" Infection 1990; 18, Suppl. 2; p.60-64.
9. Clinical and Laboratory Standard Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, Approved Standard- Eight Edition, Jan. 2009.
10. Knottnerus B.J. et al." Fosfomycin tromethamine as second agent for the treatment of acute, uncomplicated urinary tract infections in adult female patients in The Netherlands?" J Antimicrob Chemoth, 2008, 62: p.356-359.



GOD
SOMMER!!



Kontakt labnytt: post.lab@stolav.no