

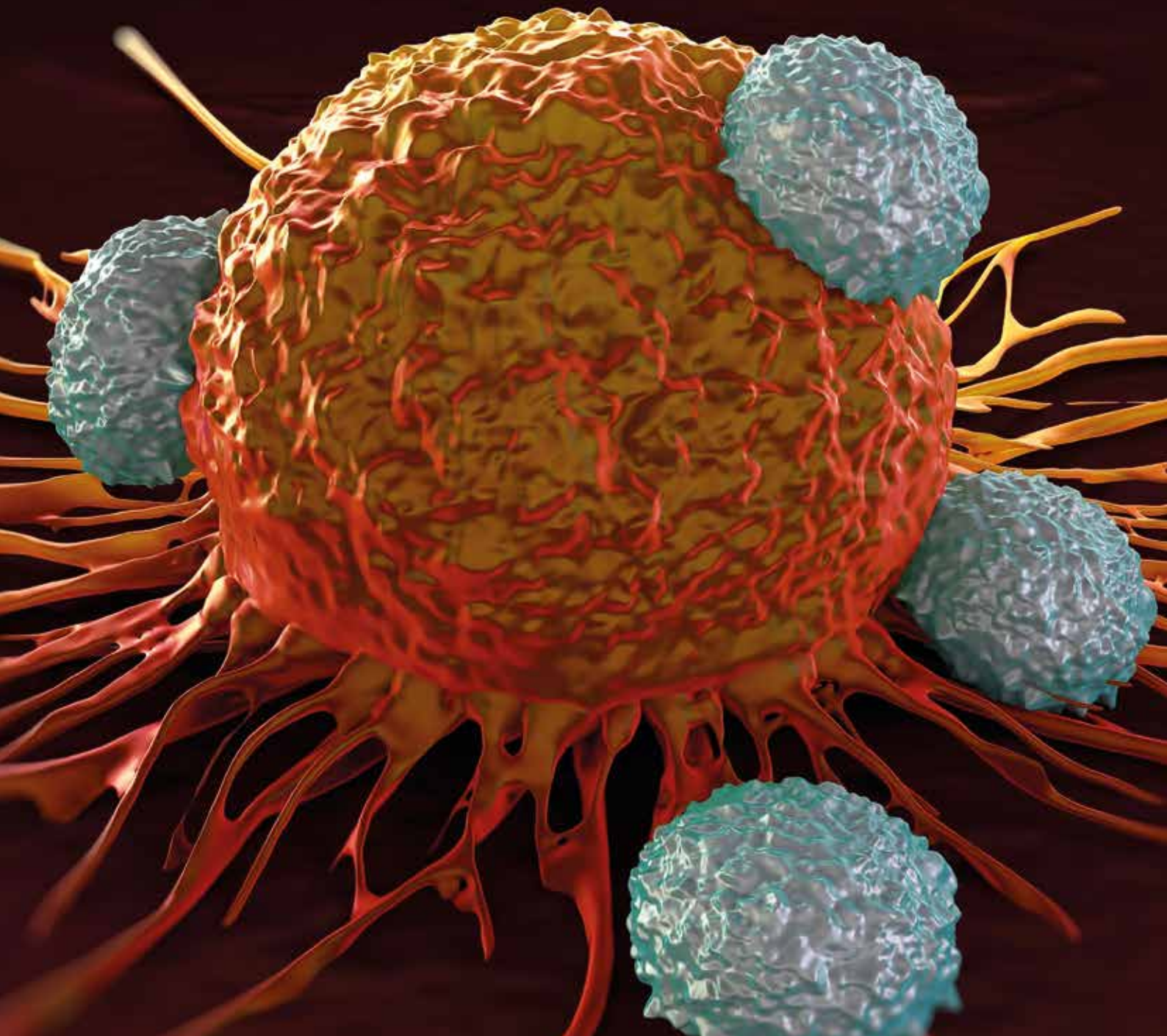
# Bioingeniøren

NUMMER 9 • 2019 • ÅRGANG 54

TIDSSKRIFT FOR NITO BIOINGENIØRFAGLIG INSTITUTT

## Kroppens selvforsvar

Tema immunologi • 12-31



# Integration at its best

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



For further information please visit:

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

# Bioingeniøren

Utgiver  
NITO • Bioingeniørfaglig institutt

Abonnement | Adresseforandringer  
NITO • Telefon: 22 05 35 00  
E-post: epost@nito.no

Henvendelser | Redaksjonelt stoff  
og stillingsannonser  
Ansvarlig redaktør Grete Hansen  
Støperigata 1,  
Postboks 1636 Vika, 0119 Oslo  
Telefon: 997 43 151  
bioing@nito.no

Journalist/nettredaktør:  
Svein A. Liljebakk  
Telefon: 905 22 107  
svein.a.liljebakk@nito.no

Vitenskapelige redaktører:  
Kirsti Berg  
Telefon: 408 70 766  
kirsti.berg@nito.no  
Anne Katrine Kvissel  
Telefon: 984 83 963  
anne.katrine.kvissel@nito.no

Redaksjonskomité  
Grethe Brobakk  
Ermira Deva  
Rita von der Fehr  
Aud Valle Hansen  
Hege Smith Tunsjø

Forretningsannonser  
HS Media, Inge Krav  
Postboks 80, 2260 Kirkenær.  
Tlf. + 47 62 94 69 77 / 911 27 717  
E-post: ik@hsmedia.no

Abonnement kr. 600,- per år  
Utlandet kr. 750,-  
Sendes gratis til medlemmer.

Neste nummer kommer 24.01.20  
Deadline for redaksjonelt stoff er  
20.12.19  
Frist for stillingsannonser er 13.01.20

Utkommer med ni nummer per år.  
ISSN (trykk): 0801-6828.  
ISSN (nett): 1890-1875.

Bioingeniøren redigeres etter  
Redaktørplakaten og Vær Varsom-  
plakatens regler for god presseskikk.

Bioingeniøren forbeholder seg retten  
til å lagre og utgi alt stoff som  
publiseres i bladet i elektronisk form.

Forside: iStockphoto  
Design: Ketill Berger, Film & Form  
Trykk: 07 Gruppen AS



## Aktuelt

- 7 Var streikeklar, oppnådde fremgang på viktige områder
- 8 Nettet vinner terreng, men papirutgaven står fortsatt svært sterkt
- 9 ISO-standarden for medisinske laboratorier får en «makeover»
- 10 Tre nye BFI-år for Rita

## Fag

- 11 Doktorgrad
- 12 Aktuelt | Matchmakere mellom død og liv
- 14 Aktuelt | Benedictes nye lunger
- 16 Fag i praksis | En kort innføring i immunologi
- 20 Fag i praksis | Immunterapi – behandlingsformer, bivirkninger og konsekvenser
- 24 Fag i praksis | Interferens i immunologiske metoder – erfaringer fra en laboratoriehverdag
- 28 Fag i praksis | Immunologisk psykiatri

## Faste spalter

- 5 Fra redaksjonen | Immunologi er framtida
- 6 Fag og forskning
- 32 Ytring | Bioingeniører må stå med ryggen rak og hodet hevet og si «HER ER VI!»
- 33 Kryssord
- 33 Bioingeniøren for 25 år siden
- 34 Tett på | Kjetil Jensen
- 36 BFI Fagstyret mener | Vi må ta debatten om femårig utdanning for bioingeniører
- 37 BFI Etikk | Genetiske selvtester: Et globalt marked uten et internasjonalt regelverk
- 38 Lab-Liv
- 38 Stilling | Kunngjøringer





# Join the lab race – call for abstracts

IFBLS/2020

Join the lab race

1/11-2019 to 15/2-2020:  
**Open for abstract  
submission**

From IFBLS 2020 we extend a warm welcome to biomedical laboratory scientists, technologists, distinguished speakers, delegates, clinical and medical professionals, researchers and industry leaders as well as students from all around the world to attend the 34<sup>th</sup> World Congress of Biomedical Laboratory Science which is going to be held from September 1<sup>st</sup>-5<sup>th</sup> in Copenhagen, Denmark.

IFBLS 2020 will include plenary lectures and keynote lectures by eminent personalities from around the world in addition to contributed papers both oral and poster presentations. Through networking and sharing, IFBLS 2020 will provide an opportunity for practitioners, researchers, managers, students and educators to exchange practical experiences, research and innovative ideas on issues related to biomedical laboratory science.

When submitting an abstract for oral or poster presentation please indicate your field of interest. Based on your indication the scientific committee will prepare the scientific program, presenting the various fields of interest.

The four tracks  
of scientific curiosity are:

**1** Here, there and everywhere:  
**The role of biomedical  
laboratory science in hospital  
and community healthcare**

**2** We can work it out:  
**Practice, development and  
research in biomedical  
laboratory science**

**3** With a little help from my  
friends:  
**Management, Education and  
Learning**

**4** All my loving:  
**Technology, Innovation and  
Profession**

The aim of IFBLS 2020 is to bring together people who have an enthusiasm for various fields of biomedical laboratory science. For example:

- clinical chemistry
- hematology
- clinical pathology
- clinical microbiology
- neurophysiology
- clinical physiology and nuclear medicine
- clinical immunology
- clinical genetics
- molecular biology
- community health care
- education
- management
- continued professional development (CPD)
- health and safety
- work environment
- public health
- or something we have not even heard about yet.

Go to  
**ifbils2020.org**  
and submit  
your abstract

34<sup>th</sup> World Congress of Biomedical Laboratory Science

# Immunologi er framtida

Å LAGE DETTE temanummeret om immunologi har vært et ambisiøst prosjekt. Temaet er stort, det er komplisert, det er fantastisk spennende og ikke minst framtidsretta! Immunologi involverer celler og systemer som vi bioingeniører daglig måler og studerer.

IMMUNOLOGISKE teknikker med bruk av antigener og antistoffer er grunnlaget for analyseteknikker i de fleste fagfelt bioingeniører beskjeftiger seg med – fra de enkleste til de mer sofistikerte metodene.

Immunologiske teknikker kan innebære utfordringer, med blant annet interferenser – som vi kan lese om i denne utgaven – men de fleste kan imidlertid løses om man bare kjenner til hvilke og hvorfor.

MEN IMMUNOLOGI er mer enn bare antigener og antistoffer. Hvordan virker immunsystemet i kroppen? Og hvorfor er dette så framtidsretta? Vi har forsøkt oss på en kort innføringsartikkel, og valgt ut det vi mener er viktigst for å forstå det nye som kommer. Immunsystemet er kroppens eget system for å håndtere ytre påkjenninger. Å utvikle immunkompetente celler spiller en sentral rolle ved en virus- eller bakterieinfeksjon – som ofte opptrer på denne tida av året. Å

ta hånd om uønska mikrober er bra, verre er det når kroppen reagerer med seg selv i autoimmune reaksjoner, eller i forbindelse med utvikling av allergier. Da speeder immunsystemet opp med uønskede effekter.

KREFTCELLER KAN LURE immunsystemet. Alle reaksjoner i kroppen reguleres med en påknapp (gass) og en avknapp (brems). En kreftcelle er en fremmed celle – som ikke blir gjenkjent av immunceller ved at den slår på bremsemekanis-

mene i kroppens immunsystem – og unngår på den måten å bli fjernet. Uhyggelig smart, men nå gjenstand for ny forskning på nye behandlingsformer som prøver å utnytte nettopp dette «sjekkpunktsystemet».

MER OM DETTE kan dere lese i artikkelen om immunterapi, som kanskje er noe av det viktigste som har skjedd innen medisinen de siste årene. Det mente også nobelkomiteen, som i 2018 gav Nobelprisen i medisin til nettopp forskere som oppdaget immunterapi mot kreft.

Å VÆRE BIOINGENIØR på en lab kan være fullt av rutiner og samlebånd, men yrket er stort, det er komplisert, det er fantastisk spennende – og ikke minst framtidsretta! ■



KIRSTI BERG

vitenskapelig redaktør

“ *Det er stort, det er komplisert, det er fantastisk spennende – og ikke minst framtidsretta!* ”

# Personvernregler kan stanse forskningssamarbeid

■ Nye europeiske personvernregler (GDPR) truer etablert forskningssamarbeid med blant andre USA. I et innlegg i *The Lancet* skriver Folkehelseinstituttet og Kreftregisteret, sammen med andre fagmiljøer, at dette problemet må løses.

– Det skader hele befolkningen i Europa dersom våre data ikke blir inkludert i studier der målet er å forstå nye sammenhenger, for eksempel om hvordan kreft utvikler seg, sier Giske Ursin, direktør i Kreftregisteret.

For fremtidige studier er regelverket på plass, problemet gjelder samarbeid om data og prøver fra pågående eller avsluttede studier. Dette materialet kan ikke lenger deles som før med samarbeidspartnere i USA og andre land utenfor Europa.

Kilde: fhi.no (Personvernreglane må tilpassast regelverket i USA), kreftrregisteret.no (Vi må kunne dele data trygt – også etter GDPR – og også utenfor Europa)



*GDPR skal gi bedre personvern. Dessverre er det også eksempler på at det nye regelverket har skapt problemer for både forskning og pasientbehandling.*

Illustrasjon: iStockphoto

## 495 har trukket seg fra nyfødt-biobanken

■ Blodprøvene fra nyfødtsscreeningen blir nå lagret for bestandig, etter at Stortinget i fjor endret biobankloven. Målet med den permanente lagringen er å gjøre det lettere å forske og utvikle screeningtilbudet. Tidligere ble prøvene destruert etter seks år.

Mange fryktet at folk ville reservere seg mot varig lagring. Men per 23. oktober hadde kun 495 av totalt cirka 376 000 sagt nei til lagring.

Foreldrene bestemmer over prøvene frem til barna er 16. Etter fylte 16 år har barn selv rett til å trekke samtykket og kreve at blodprøven i biobanken blir destruert.

Kilde: dagensmedisin.no (Nær 500 har trukket seg fra biobank etter lovendring)

## Meslinger påfører immunsystemet «hukommelsestap»

■ Da meslingvaksinen ble tatt i bruk, viste det seg at vaksinerte barn fikk lavere risiko for å dø av andre infeksjonssykdommer i årene etter vaksinasjonen. Og motsatt kan barn som får meslinger ha økt risiko for sykdom og død i årene etter gjennomgått infeksjon.

Nå har to ulike forskerteam kommet frem til resultater som kan forklare dette: Meslinger ødelegger immunforsvarets «hukommelseceller». En undersøkelse blant nederlandske barn som fikk meslinger, viser at i gjennomsnitt

mellom 30 og 40 prosent av disse cellene forsvant. Slik kan kroppen «glemme» sykdommer den har hatt og kanskje også vaksiner den har fått.

– Vaksinen mot meslinger kan være den viktigste vaksinen du tar, sier Anne Spurkland, professor i medisin, til forskning.no.

Det svekkede viruset i vaksinen har ikke den samme negative effekten på immunforsvaret som gjennomgått infeksjon.

Kilde: forskning.no (Meslinger får immunsystemet til å glemme sykdommer barnet har hatt før)

# Utvidet nyfødtsscreening har reddet liv



Foto: iStockphoto

■ Fem barn med alvorlige immunsviktsykdommer er blitt funnet etter den siste utvidelsen av nyfødtsscreeningen, 1. januar 2018. Uten hurtig diagnose takket være screeningen, ville barna trolig dødd eller fått varige skader, skriver Dagens Medisin.

Alle nyfødte i Norge testes nå for 25 alvorlige sykdommer som er mulige å behandle. Og det kan bli mange flere. Nyfødtsscreeningen ønsker å utvide tilbudet fortløpende når det kommer nye muligheter for å teste og behandle.

Helseminister Bent Høie sier til Dagens Medisin at dagens system for å utvide screeningen er tungvint. Han er villig til å se på hvordan det kan forenkles.

Kilde: dagensmedisin.no (Fem barn reddet etter utvidet nyfødtsscreening)



## Lønnsoppgjøret 2019:

# Var streikeklar, oppnådde fremgang på viktige områder

Et mye omtalt lønnsgap er redusert, og forhandlingsresultatet ligger i gjennomsnitt noe over frontfagsrammen på 3,2 prosent. Det er status etter årets sykehusoppgjør.

Av Svein A. Liljebakk

JOURNALIST

Dommen over 2018-oppgjøret var hard i flere helseforetak. Tariffutvalgsleder Brynhild Asperud var heller ikke fornøyd. Men årets oppgjør, som måtte innom Riksmekleren før det ble enighet i alle foretakene, har gått bedre.

– Alt i alt er jeg rimelig fornøyd i år, sier hun.

Men etter at meklingen var i havn tidligere i høst understreket hun også at det fortsatt gjenstår mye før NITO mener lokale forhandlinger og lønnsdannelse foregår slik det bør i sykehusene.

### Gapet er blitt mindre i nord

Da sykepleierforbundet fikk gjennomslag for at sykepleiere med ti års ansiennitet skulle opp på minimum 500 000 kroner, dro de også med seg andre forbund som forhandler sentralt. Det fikk i 2018-oppgjøret oppsiktsvekkende konsekvenser ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). Som tidligere omtalt kunne en bioingeniør i grunnstilling med ti års ansiennitet plutselig få opptil 70 000 kroner mer med Delta sin avtale.

NITO mente dette gapet var uakseptabelt og gikk i dialog med foretaket og arbeidsgiverforeningen Spekter. I årets oppgjør ble tetting av gapet prioritert foran individuelle tillegg.

– Forskjellen har nå krympet til 20 000. Men i tillegg må man ta med i



Foto: NITO

*Brynhild Asperud er leder for tariffutvalget NITO Spekter. Sammen med tillitsvalgte fra hvert helseforetak har hun evaluert årets oppgjør. Nå er det tid for å rette blikket mot forhandlingene i 2020.*

regnestykket at NITO har bedre kompensasjon for ubekvem arbeidstid. Målet vårt er ikke blåkopier av oppgjørene til organisasjoner som forhandler sentralt, sier Asperud.

Hun mener det er viktig å se på mer enn bare grunnlønn på ett stigetrinn, og viser blant annet til at NITO lokalt kan ha fremforhandlet høyere startlønn og prosentbaserte ulempetillegg som gir bedre uttelling for den enkelte enn faste kronebeløp.

### Viktige detaljer

Oppgjørene i Helse Møre og Romsdal, Oslo universitetssykehus og Helse Ber-

gen endte hos Riksmekleren i år. I førstnevntes tilfelle handlet uenigheten om mer enn kroner og øre.

– Arbeidsgiver ville samordne lønnspolitikken for alle radiografene i foretaket. Det var i seg selv streikegrunnlag, sier Asperud.

I praksis kunne det ført til at det var andre forbunds forhandlinger som avgjorde lønnsutviklingen for de NITO-organiserte radiografene. Det ville vært uakseptabelt, mener Asperud.

Som følge av meklingen skal de lokale partene i Oslo og Bergen ha en gjennomgang av lønnspolitikken. Setningen «det kan gis lønnstillegg mellom oppgjør» skal inn igjen i A-delen av overenskomsten. Slike detaljer har betydning i det langsiktige arbeidet med å få uttelling for kompetanse og ansvar, mener Asperud.

### Nyttig streikeberedskap

Siden årets oppgjør gikk til mekling, måtte NITO gjennomføre full streikeberedskap. Hadde det ikke blitt enighet hos Riksmekleren natt til 24. september, ville 112 NITO-medlemmer gått ut i streik i Helse Bergen og Oslo universitetssykehus. Konflikt er krevende, både for de som streiker og de som skal bli igjen på jobb. Asperud er glad det ikke ble nødvendig å streike. Men hun understreker også at årets «beredskapsøvelse» var svært nyttig. Siden man kom så nært konflikt, har NITO fått realistisk trening i å organisere sykehusstreik.

– De tillitsvalgte har gjort en formidabel innsats. Vi har lært mye og står nå enda sterkere neste gang, sier Asperud.

– I 2020 er det hovedoppgjør. Hva blir viktig i forhandlingene?

– Vi må holde trykket oppe på minstelønnsstigningene, men også på lønnsutviklingen til de mange NITO-medlemmene som ikke er på noen stige. ■

## Leserundersøkelsen 2019:

# Nettet vinner terreng, men papirutgaven står fortsatt svært sterkt

Verden digitaliseres, men seks av ti kan overhodet ikke tenke seg å være uten Bioingeniøren på papir.

Av Svein A. Liljebakk

JOURNALIST

Etter en økning fra 16 til 52 prosent i årene 2014 – 17, har bruken av Bioingeniørens nettgave nå stabilisert seg. 55 prosent oppgir i årets leserundersøkelse at de besøker bioingenioren.no minst én gang i måneden eller oftere.

Cirka 20 prosent er hyppige brukere, som er innom ukentlig eller oftere. Andelen som aldri bruker nettsiden har falt ytterligere, og er nå under ti prosent.

### Nyheter på nett, fag på papir

Som i leserundersøkelsen fra 2017 foretrekker omtrent tre av fire å lese fagartikler på papir. Men det er blitt mer populært å lese nyhetsstoffet på nett. I 2017 foretrakk 31 prosent å få nyhetsartiklene på nett, i 2019 har denne andelen økt til 37 prosent.

Tilfredsheten med nettgaven har økt noe fra 2017. Da var 47 prosent fornøyd, i år svarte 53 prosent det samme. De øvrige har svart nøytralt / vet ikke.



### Papirutgaven står fortsatt sterkt

14 prosent mener Bioingeniøren kan legge ned papirutgaven og satse kun på nett, en økning fra ni prosent for to år siden. 61 prosent sier klart og tydelig nei til å slutte med papir, en nedgang på fire prosentpoeng fra 2017.

Selv om nettbruken øker, står altså papirutgaven fortsatt sterkt. Flertallet av leserne ser ut til å ville ha «både og», ikke «enten eller».

### Troverdighet og viktighet som sist

Som i forrige undersøkelse svarer 95 prosent at de er helt eller ganske enige i at Bioingeniøren er et troverdig og seriøst blad. Andelen som mener Bioingeniøren er et viktig medlemstilbud står også uforandret på 92 prosent.

I undersøkelsen ble det også spurt om leserne ønsker mer eller mindre av ulike typer innhold, eller om de er fornøyd som er det er i dag. Jevnt over er leserne fornøyd med dagens prioritering av innhold, slik de også var i 2017. Men det har vært noen bevegelser når det gjelder hva lesere svarer de vil ha mer av:

48 prosent vil ha flere reportasjer fra arbeidsplasser, opp seks prosentpoeng fra 2017.

34 prosent vil ha mer debatt, opp seks prosentpoeng.

27 prosent vil ha mer etikk, opp sju prosentpoeng. ■

## Hender det at du ikke får bladet? Si fra!

De fleste mottar hver utgave av Bioingeniøren slik de skal. Men leserundersøkelsen viser dessverre også at det er en del abonnenter som opplever gjentatte leveringsproblemer. Tolv prosent har svart at bladet flere ganger ikke har kommet frem.

– For å få gjort noe med dette, er

vi avhengige av at folk sier fra. Det er viktig at de som ikke mottar bladet varsler NITOs servicesenter, sier ansvarlig redaktør Grete Hansen.

Kontakt servicesenteret:  
epost@nito.no.

Husk å oppgi adressen bladet skal leveres til.



# ISO-standarden for medisinske laboratorier får en «makeover»

Og for første gang er en norsk bioingeniør med når ISO 15189 revideres.

Av Svein A. Liljebakk

JOURNALIST

Ida Mari Haugom er kvalitetssjef hos Først Medisinsk Laboratorium og medlem av BFIs rådgivende utvalg for kvalitetsutvikling og akkreditering (RUFKA). Siden i fjor har hun også representert Norge som ISO-ekspert i en av arbeidsgruppene som skal utforme den nye versjonen av ISO 15189, Medisinske laboratorier – krav til kvalitet og kompetanse.

Haugom holdt foredrag om revisjonsarbeidet på BFIs nettverkstreff om kvalitetsarbeid i Oslo i begynnelsen av november. Til sammen sju bredt sammensatte arbeidsgrupper er i gang. Målet er at en revidert ISO 15189 skal være vedtatt og klar for publisering innen 2022.

Det betyr ikke at den umiddelbart tas i bruk. Standarden bør blant annet oversettes til norsk. Haugom tror det minst er 2024 før ny ISO 15189 er implementert i Norge.

## Mye må endres

Hun forteller at det vil skje endringer som vil påvirke alle laboratoriene som forholder seg til 15189-standarden. ISO 15189 skal harmoniseres med de andre ISO-standardene.

– Det elektroniske kvalitetsstyringssystemet er gjerne bygd opp etter innholdet i ISO-standarden man er akkreditert etter. Revisjonen av ISO 15189 vil føre til at alle henvisningene i kvalitetssystemet må endres, sier Haugom.

## FAKTA | Nettverkstreff om kvalitetsarbeid

■ BFI arrangerte kurs og workshops om kvalitetsarbeid i medisinske laboratorier 4.-5. november. Presentasjonene fra kurset ligger på BFIs sider på nito.no

Det blir et stort arbeid, men brukerne av standarden mener det er nødvendig. Haugom forteller at det var et massivt flertall blant medlemmene av den globale standardiseringsorganisasjonen (ISO) som stemte for å starte revisjonsprosessen.

Revisjonen vil trolig føre til at ISO 22870 – Point of care testing (POCT) utgår og blir en del av 15189-standarden. Det kan også bli et økt fokus på risikoanalyse, ifølge Haugom.

Revisjonen vil trolig føre til at ISO 22870 – Point of care testing (POCT) utgår og blir en del av 15189-standarden. Det kan også bli et økt fokus på risikoanalyse, ifølge Haugom.

## Mulighet til å påvirke

– Hvorfor er det viktig å ha med en norsk bioingeniør i revisjonsarbeidet?

– Det gir mulighet til å påvirke resultatet og det gir innsikt i tankene som ligger bak punktene i den ferdige standarden, sier hun.

Vervet som ISO-ekspert er frivillig og ubetalt, og noe Haugom gjør ved siden av



Foto: Joakim Sorthe, Først Medisinsk Laboratorium

Ida Mari Haugom er Norges representant i arbeidet med å revidere ISO 15189.

sitt daglige arbeid. Deltakelsen i arbeidsgruppen er faglig givende, men tidkrevende. Diskusjonen om utkast og kommentarer til den nye standarden vil hun ta med seg inn i RUFKA.

Det rådgivende utvalget har et nettforum som Haugom håper BFI-medlemmene vil bruke til å diskutere ny ISO 15189. ■

Diskusjonsforumet finner du på [nito.osigraf.no](http://nito.osigraf.no), eller via RUFKAs sider under Bioingeniørfaglig institutt på [nito.no](http://nito.no)

# Tre nye BFI-år for Rita



Arkivfoto: Svein A. Liljebakk

Rita von der Fehr får tre nye år som leder av BFIs fagstyre.

Rita von der Fehr har fått fornyet tillit og kan ta fatt på tre nye år som leder for BFIs fagstyre. Kjetil Jensen blir ny nestleder, Mona Pedersen Unnerud fortsetter som leder av yrkesetisk råd.

Av Grete Hansen  
ANSVARLIG REDAKTØR

Både Lene Haugnæss, nåværende nestleder, og von der Fehr stilte som lederkandidater ved årets valg. Men det var altså von der Fehr som fikk flest stemmer og skal lede fagstyret i perioden 2020 – 2022.

– Jeg er både stolt og takknemlig for tilliten som bioingeniørene har vist meg ved å stemme på meg. Jeg er veldig motivert for å ta fatt på en ny periode, sier von der Fehr.

Hun er fornøyd med sammensetningen av det nye fagstyret, som har kjønnsbalansen i orden; tre kvinner og tre menn.

– I tillegg har vi fått med både unge styremedlemmer og mer erfarne. Geografisk har vi også truffet godt og vi har samlet masse verdifull kompetanse. Dette tror jeg blir veldig bra!

## 1 av 5 stemte

– Hva skal dere bruke de neste tre årene til?  
– Det må det nye fagstyret få være med å avgjøre. Selv ønsker jeg å bygge sam-



Foto: Privat

Mona Pedersen Unnerud fortsetter som leder av BFIs yrkesetiske råd.

hold, stolthet og trygghet både for styremedlemmene og bioingeniører generelt.

– Valgdeltakelsen var ikke noe å rope hurra for. Bare 1126 BFI-medlemmer stemte, av 5562 stemmeberettigede medlemmer. Er det skuffende?

– Valgdeltakelsen var høyere i år enn ved forrige valg, men vi ønsker selvsagt at den var enda høyere. Vi må sørge for å være interessante og jobbe med det som engasjerer bioingeniørene i den kommende perioden. På den måten kan vi forhåpentligvis få enda flere til å stemme neste gang, sier von der Fehr. ■

## Det nye fagstyret

Leder: Rita von der Fehr, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet  
Nestleder: Kjetil Jensen, Sykehuset Innlandet Lillehammer

### Styremedlemmer:

Barbro Henriksen, Noklus Nordland, Bodø  
Frode Vågen, NTNU Trondheim  
Nils Jarle Nesbakken Oma, Lovisenberg Diakonale sykehus, Oslo  
Gøril Skogvang, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø

### Suppleanter som trer inn i fagstyret ved varig forfall av fagstyremedlemmer i valgperioden:

Kaia Marienborg (1. suppleant), Sykehuset i Vestfold  
Kirsti Holden (2. suppleant), Sørlandet sykehus Arendal

## Nytt yrkesetisk råd

Leder: Mona Pedersen Unnerud, Sykehuset Østfold

### Rådsmedlemmer:

Bjarne Hjeltnes, OsloMet storbyuniversitetet  
Gry Andersen, Universitetssykehuset Nord-Norge, Narvik  
Maren Øverseth, Sykehuset Innlandet Gjøvik  
Varamedlem: Christina Matheson Mæland, Stavanger universitetssjukehus

# Bedre behandling av sepsis

Blodforgiftning (sepsis) er en alvorlig sykdom som årlig krever 5 millioner liv på verdensbasis. Immunforsvaret bekjemper bakteriene, men kan noen ganger jobbe så hardt at også kroppen angripes.

For å unngå dette har vi forsøkt å hemme samspillet mellom komplementsystemet og Toll-lignende reseptorer, som begge er viktige i immunforsvaret. Det har vi gjort ved hjelp av en egenutviklet fullblodsmodell hvor blod fra friske givere ble tilsett bakterier og spesifikke hemmere av komplementsystemet og av Toll-lignende reseptorer. Hemmerne kan senere utvikles til medikamenter for behandling av sepsis, når de gis sammen med antibiotika som dreper bakteriene. Vi har funnet at to hemmere gitt hver for seg reduserte skadelige effekter forårsaket av immunforsvarets respons på bakterier. Kombinasjonen av dem var enda mer effektiv. Avhandlingen har gitt kunnskap som kan bidra til bedre behandling av sepsis.

## ■ Hvorfor ble studien gjennomført?

Studien ble gjort for å undersøke sammenhengen mellom koagulasjon og immunsystemet. Samspillet kalles tromboinflammasjon. For eksempel vil monocytter som aktiveres av bakterier uttrykke vevsfaktor som igjen starter koagulasjonen. Dette er med på å hindre bakteriene i å spre seg videre, men kan bli skadelig dersom responsen blir for kraftig. Denne kunnskapen kan bidra til å bedre behandlingsregimet ved sepsis.

## ■ Hvilke metoder ble brukt og hvorfor?

I fullblodsmodellen for inflammasjon benyttes polypropylenrør som tilsettes buffer, aktuelle hemmere eller kontroller. Deretter tilsettes lepirudin-antikoagulerende blod.



guleret blod. Lepirudin hemmer trombin, men påvirker ikke komplementaktivering, som er en viktig del av immunsystemet. Deretter tilsettes aktivator, som for eksempel kan være bakterier. Etter inkubering ved 37°C stoppes reaksjonene ved tilsetning av EDTA eller citrat, avhengig av hva som skal analyseres. Ulempen med modellen er at effekten av trombin og endotelceller er ekskludert, men den inkluderer alle blodcellene og deres naturlige omgivelser og gir derfor et mer komplekst bilde sammenlignet med rene cellekulturer.

Andre metoder som er benyttet er flowcytometri for å finne nivået av uttrykte proteiner på cellene, som for eksempel vevsfaktor (tissue factor, TF) og CD11b på monocytene, og ELISA for å måle aktivering av koagulasjon og komplementaktiveringsprodukter. I tillegg ble det benyttet kvantitativ real-time PCR og tromboelastometri.

## ■ Hvilken betydning kan dette ha for pasienten?

Studien har vist at en dobbelblokkering av immunsystemet, ved å hemme både komplement og Toll-lignende reseptorer, også reduserer bakterieindusert koagulasjonsaktivering. Dette skyldes tromboin-

## FAKTA | Anne Landsem

**Alder:** 42 år

**Tittel på oppgaven:** The role of complement and Toll-like receptors in thromboinflammation

**Sted:** UiT, Norges arktiske universitet, Tromsø: disputas ved Nordlandssykehuset, Bodø

**Veiledere:** Ole-Lars Brekke (hovedveileder), Tom Eirik Mollnes, Erik Waage Nielsen).

**Dato for disputas:** 23. mai 2019

**Utdanning (år):** Bioingeniør (1999), Master i cellebiologi for med.tekn. personell (2012)

**Nåværende arbeidssted:** Postdoktor ved Forskningslaboratoriet, Nordlandssykehuset, Bodø

flammasjon der det er tette bånd mellom de ulike systemene. Ved å hindre en kraftig aktivering av immunsystemet og en påfølgende koagulasjon kan en forhindre at sepsis gir organsvikt og død. Det er imidlertid vanskelig å gi behandlingen tilstrekkelig tidlig i forløpet, men den kan eventuelt brukes som profylakse for pasienter som har høy risiko for å utvikle sepsis. ■

## Artikler

**Landsem A, Fure H, Christiansen D, Nielsen EW, Østerud B, Mollnes TE, Brekke OL.** The key roles of complement and tissue factor in *Escherichia coli*-induced coagulation in human whole blood. *Clin Exp Immunol.* 2015;182(1):81-9.

**Landsem A, Fure H, Mollnes TE, Nielsen EW, Brekke OL.** C1-inhibitor efficiently delays clot development in normal human whole blood and inhibits *Escherichia coli*-induced coagulation measured by thromboelastometry. *Thromb Res.* 2016;143:63-70.

**Landsem A, Fure H, Krey Ludviksen J, Christiansen D, Lau C, Mathisen M, et al.** Complement component 5 does not interfere with physiological hemostasis but is essential for *Escherichia coli*-induced coagulation accompanied by Toll-like receptor 4. *Clin Exp Immunol.* 2019;196(1):97-110.

Gustavsen A, Nymo S, **Landsem A**, Christiansen D, Ryan L, Husebye H, et al. Combined Inhibition of Complement and CD14 Attenuates Bacteria-Induced Inflammation in Human Whole Blood More Efficiently Than Antagonizing the Toll-like Receptor 4-MD2 Complex. *J Infect Dis.* 2016;214(1):140-50.





Menaka Andersen isolerer T- og B-lymfocytter fra donors blod.



# Matchmakere mellom

Et hjerte kan slå videre i en annens kropp. Men først må en bioingeniør finne ut om kroppen vil ta imot det nye hjertet.

**Tekst og foto: Svein A. Liljebakk**

JOURNALIST

Novembernatten har lagt seg over Rikshospitalet. I ett av laboratoriene er en enslig bioingeniør på jobb. Vakttelefonen har ringt hos Menaka Andersen på Seksjon for transplantasjonsimmunologi, en ekspresspakke med blodprøver er på vei.

På et sykehus et sted i Norge er et liv i ferd med å ta slutt.

Samtidig står mange andre liv på vent. Snart skal kanskje noen av dem få organet som lar dem leve videre.

## Få døde kan bli donorer

Nyrer, lunger, hjerte, lever, bukspyttkjertel. Til sammen har vi sju organer som kan gis bort, og det er til enhver tid flere hundre mennesker som venter på å få et nytt organ. Men av alle som dør, er det bare 0,4-0,5 prosent som er aktuelle som donorer. I praksis dreier det seg om mennesker som dør i respirator, på et sykehus som er godkjent for uttak av organer.

## Jobber gjennom natten

Blodprøvene fra den potensielle donoren er kommet frem til Rikshospitalet. Andersen jobber rolig og effektivt, sentrifugerer prøver, og merker rør. Så legger hun dem i røposten. Blodet skal ABO-types og testes for infeksjoner. Selv går hun i gang med å ekstrahere DNA som skal brukes til vevstyping (HLA-typing).

Bioingeniørene som jobber med transplantasjonsimmunologi er matchma-

kere. De skal spleise organ og mottaker i det som forhåpentligvis blir et langt og vellykket samliv. En av nøklene til det er humant leukocyttantigen (HLA). Jo likere HLA-type donor og mottaker har, jo lavere risiko for at immunforsvaret går løs på det nye organet – såkalt avstøting. Andre punkter på sjekklisten for god transplantasjonsmatch er ABO-forlikelighet og fravær av sterke antistoffer mot donors HLA-molekyler.

Andersen har ti års fartstid på seksjonen, og er én av 11-12 bioingeniører som går beredskapsvakt. Når vakttelefonen ringer, er det bare å komme seg fort til laben.

– Noen vakter er helt stille, forteller hun.

Men hvis det er veldig travelt kan den som er på vakt i verste fall jobbe opptil 18 timer i strekk.

Litt før midnatt tar vi farvel. Andersen skal for andre gang i kveld på med hette



I hyllene hos Seksjon for transplantasjonsimmunologi står en rekke slike blå bøker som den Makenna Kvinge Birkenes holder. Alt arbeidet med avdøde donorer blir dokumentert der.

### FAKTA | Organdonasjon i 2018

- 100 gjennomførte donasjoner fra avdød giver
- 406 pasienter fikk livreddende hjelp
- 79 prosent positive svar til donasjon
- 334 organtransplantasjoner fra avdød giver
- 72 organtransplantasjoner fra levende giver (en nyre)
- Ved årsskiftet 2018/19 stod 460 på venteliste for nytt organ

### FAKTA | Seksjon for transplantasjonsimmunologi

Har landsfunksjon for all vevstyping (HLA-typing) og annen transplantasjonsimmunologisk utredning for organ- og stamcelletransplantasjon i Norge.

#### Oppgaver:

- HLA-typing av pasienter (resipienter) og familiemedlemmer
- HLA-typing av avdød donor
- Søk etter ubeslektet stamcelledonor i norske og utenlandske giverregistre
- Vevstyping i forbindelse med sykdomsutredning
- Crossmatch mellom pasient og giver. Blod fra potensiell donor blandes med blod fra mottaker. Gjøres bl.a. like før transplantasjon, i tilfelle mottaker har utviklet nye antistoffer.
- Undersøkelse for og utredning av HLA-spesifikke antistoffer
- Utredning og klarering av givere fra Det norske benmargsgiverregisteret

# død og liv

og frakk for å gå inn på PCR-fri-laben. Hun regner med å ha en time eller to til med jobb før hun kan gi seg og overlate resten til kollegene som kommer neste morgen.

### 50 år med transplantasjoner

I 1968 begynte blodbanken på Ullevål med HLA-typing, og to år senere ble vevstypelaboratoriet opprettet på Rikshospitalet. De siste 50 årene er det gjennomført over 12 500 organtransplantasjoner i Norge. Hvis man stopper opp et øyeblikk og tenker over hva en transplantasjon innebærer, så er det egentlig ganske så fantastisk. Og bak det hele ligger et vel-smurt maskineri: Laboratoriet som gjør alle de nødvendige analysene, donor-teamet som reiser raskt ut for å hente organene, en transplantasjonskoordinator som holder i alle trådene, og til slutt selve operasjonen.

### Motiverende å høre fra pasienter

I denne store samarbeidskjeden er ikke bioingeniørene de som blir lagt mest merke til, selv om ingenting hadde vært mulig uten analysesvarene. Men de jobber langt fra pasientene, som sikkert stort sett er uvitende om hva som skjer med blodprøvene deres på en lab ved trikkeholdeplassen utenfor Rikshospitalet.

– Vi ser veldig lite til pasientene og det hadde vært motiverende å få vite mer om hvordan det går med dem etter transplantasjonen. Men det hender vi har fagdager hvor pasienter kommer og forteller, sier Makenna Kvinge Birkenes.

Hver tredje måned får hun og kollegene inn blodprøver fra pasientene som står på venteliste for å få et organ. Det er for å følge med på antistoffutviklingen deres. Jo flere antistoffer, jo vanskeligere å få match med en donor. Det skjer et stort letarbeid for å finne et passende

organ til disse vanskelige tilfellene, som kanskje er transplantert og har opplevd avstøtning flere ganger.

### Spennende og viktig

Birkenes har jobbet med transplantasjonsimmunologi siden hun var ferdig med bioingeniørutdanningen i 2012.

– Det er et spennende og «actionfylt» fagfelt, sier hun.

Å få et nytt organ når man trenger det er en stor ting. Birkenes liker at jobben hennes bidrar til en slik endring i folks liv. Hun trives også med at fagområdet hennes fortsatt er preget av mye manuelt arbeid.

– Hva med vaktene, er ikke det slitsomt?

– Jo, men å ha vakt er også det som er mest spennende. Da jeg var ny i jobben greide jeg ikke å slappe av hvis jeg visste at telefonen kunne ringe, men nå plages jeg ikke lenger av den usikkerheten. ■

Kilder: organdonasjon.no (Stiftelsen organdonasjon), oslo-universitetssykehus.no, sml.snl.no (Store medisinske leksikon)



# Benedictes nye lunger

En vinternatt i 2014 fikk Benedicte Abelló (25) den viktigste telefonen i livet så langt. Lungene hun hadde ventet på i flere måneder var på vei til Rikshospitalet.

Tekst og foto: Grete Hansen

ANSVARLIG REDAKTØR

Ambulansen ankom familieboligen på Lillehammer, og snart var også hun på vei mot Oslo og Rikshospitalet. Hun skulle endelig få transplantert nye lunger og forhåpentligvis bli i stand til å puste normalt.

## Diagnose: Cystisk fibrose

Benedicte Abelló har cystisk fibrose (CF). Hun fikk diagnosen da hun var 1 ½ år, og hun levde godt med den i flere år – både fysisk og mentalt. Foreldrene valgte å skåne henne for de harde fakta, nemlig at CF er potensielt dødelig. Hun forsto derfor ikke hvor alvorlig tilstanden var. Hun fikk jevnlig fysioterapi, men syntes ikke det var noe spesielt med det – det var bare en del av det normale livet. Fra hun var 10 til hun var 17 drev hun til og med aktivt innen kunstløp.

Det var først på videregående at sykdommen forverret seg. Men da gikk det fort.

– Høsten 2014 ble jeg så dårlig at jeg ble akuttinnlagt på Ullevål. Jeg hadde respirasjonssvikt og trengte hjelp til å puste. Etter det ble det hyppige sykehusinnleggelser og jeg ble jeg satt på venteliste for å få transplantert nye lunger.

– Hvordan kjennes det å konstant få for lite luft?

– Det er som å puste gjennom et sugerør, man hiver etter pusten og trenger tid på å hente seg inn igjen, forklarer hun.

Abelló har likevel ikke vært plaget med

## FAKTA | Cystisk fibrose

- Cystisk fibrose er en medfødt og arvelig sykdom som skyldes en mutasjon i kromosom nr. 7 og som fører til at de slimproduserende kjertlene i kroppen skiller ut et altfor seigt sekret. Tilstanden arves recessivt.
- I Norge har omkring 370 personer cystisk fibrose (per 2018), og omtrent 60 prosent av dem er over 18 år.
- Hos noen vil ødeleggelsene i lungene bli så store at sykdommen blir livstruende. Det er da nødvendig med lungetransplantasjon.
- Fra 2012 screenes alle nyfødte for cystisk fibrose via programmet for nyfødtscreening.
- Cirka 148.000 nordmenn er friske bærere av genet som medfører cystisk fibrose, men de færreste vet at de er bærere før de selv får et barn med cystisk fibrose.

Kilde: Norsk forening for cystisk fibrose, Store medisinske leksikon

angst. Hun tror det er fordi sykdommen hennes kom gradvis – og fordi foreldrene hennes i barndommen skånet henne for de mest skremmende detaljene.

– Men jeg vet at mange med CF har angst. Det er nok et problem for mange.

## Positiv livsholdning

De tre siste månedene før transplantasjonen lå Abelló på sofaen hjemme på Lillehammer – tilkoblet oksygen – og ventet. Jobben hennes var å holde seg på det riktige nivået: Frisk nok til å kunne bli ope-



Benedicte Abelló foran Rikshospitalet. Der ble hun transplantert i 2014 – og der jobber hun som sykepleier i dag.





rert – syk nok til å tilfredsstille kravene til å få et nytt organ.

– Du hadde god tid til å google både sykdommen og behandlingen da. Gjorde du det?

– Nei, faktisk ikke. Oppfølgingen fra sykepleiere og leger på Rikshospitalet var mer enn god nok. Det vil si, jeg leste jo litt om selve transplantasjonsforløpet.

Abelló har en positiv livsholdning, forteller hun. Hun var derfor innstilt på at alt skulle gå bra. Hun diskuterte for eksempel stadig med fysioterapeuten hva hun selv kunne gjøre etter transplantasjonen for å trene seg opp.

### **Første mål: Å gå opp ei trapp**

Tilbake til den vinternatta i 2014 da Abellós nye lunger ankom Rikshospitalet. Selv satt hun på akuttmottaket sammen med sine nærmeste og hun tenkte «Yess! Nå skjer det. Nå skal det gå bra». Hun ble spurt av moren om hva som var det første målet etter operasjonen. Å gå opp trappa i hoppbakken på Lillehammer, svarte hun.

Lungetransplantasjoner er vanligvis kompliserte, men Abellós tok bare to og en halv time.

– Følelsen jeg våknet med på lungeavdelingen var likevel grusom. Jeg var kvalm og hadde store smerter – de hadde jo knekt brystbena mine.

For selv om donoren matchet Abelló, var ikke størrelsen på lungene perfekt avpasset.

– Det første pustet med nye lunger var absolutt ingen nytelse, men etter fire – fem dager merket jeg at dette blir et helt nytt liv – og etter et par måneder kunne jeg sende alle hjelpemidlene tilbake til Hjelpemiddelsentralen.

– Kom du deg opp den trappa?

– Ja, på over en måned kortere tid enn det som først var målet. Jeg trente jevnlig. Først skulle vi gå halvparten av distansen, men så ble jeg pusha lenger og lenger og til slutt var vi på toppen. Det var litt av en mestringsfølelse!

### **Blide og hyggelige bioingeniører**

Etter fire uker på Rikshospitalet var Abelló klar for å reise hjem. Men først fikk hun en akutt avstøtning av det nye organet. Den ble behandlet med høye doser kortison, og siden har de funnet som de skal. Hun tar en cocktail av immundempende medisiner morgen og kveld – det må hun fortsette med resten av livet. Og hun er stadig til kontroll.

– Det er tatt mange blodprøver av meg i årenes løp, men det var først etter å ha hørt en bioingeniør holde foredrag, at jeg forsto at de driver på med veldig mye mer enn det. Bioingeniøren fortalte hvor komplisert det er å matche donor og pasient. Nå blir det stort sett tatt prøver av meg på poliklinikken her på Rikshospitalet, siden det er her jeg jobber. Der møter jeg alltid blide og hyggelige bioingeniører.

### **Sykepleier på Rikshospitalet**

Etter transplantasjonen valgte Abelló å søke seg inn på sykepleierutdanningen i Oslo – og i 2018 fikk hun jobb på thoraxkirurgisk avdeling på Rikshospitalet. Der jobber hun i dag sammen med noen av legene som var med på hennes transplantasjon.

– Jeg har ikke kontakt med pasienter som er transplantert, det kunne blitt for nært, men jeg bruker likevel erfaringene mine og jeg tror jeg kan være en ressurs for mange pasienter.

Abelló vet ikke mer om sin egen donor enn at han eller hun var skandinavisk. Og lungene – de fungerer bra. «Vi er blitt et bra team», sier hun. Hun vet at hun kan oppleve avstøtning igjen, men det er ikke noe hun skjenker mange tanker.

– Hva med framtida?

– Jeg ser for meg et langt liv – tar medisiner mine og trener tre – fire ganger i uka. Jeg tenker at vi som har fått organer donert må vise takknemlighet ved å ta godt vare på dem. Det er jo takket være dem at vi lever. ■

## Vil du være organdonor?

Orienter dine nærmeste og fyll ut donorkort. Les mer på [organdonasjon.no](http://organdonasjon.no)

# En kort innføring i immunologi

Immunologi er læren om kroppens forsvarssystem – immunsystemet. Immunsystemet er utviklet for å beskytte kroppen mot fysisk, kjemisk og biologisk angrep. Antigenpresenterende celler spiller en sentral rolle ved at de presenterer fremmed materiale på plasmamembranen og er bindeleddet mellom det medfødte og det ervervede immunsystemet.

**Liv Thommesen**

Professor, Institutt for bioingeniørutdanning, NTNU

**Kirsti Berg**

Vitenskapelig redaktør, Tidsskriftet Bioingeniøren

Immunsystemet har som oppgave å beskytte kroppen mot infeksjoner og annet materiale som oppfattes som fremmed for kroppen – «ikke selv». Gjennom hele livet blir vi kontinuerlig utsatt for fremmede stoffer, og immunsystemet vårt justeres tilsvarende til best mulig å gjenkjenne fremmed materiale. Immunsystemet deles inn i det medfødte (ikke-spesifikke) og det ervervede (spesifikke, adaptive) immunsystemet (figur 1), og samspillet mellom disse er avgjørende for

utvikling av en effektiv immunrespons.

## Det medfødte immunsystemet

Det medfødte immunsystemet deles inn i et ytre og et indre system. Det ytre omfatter alle fysiske barrierer som hud og slimhinner, mens det indre omfatter immunceller og løselige proteiner, samt de lymfoide organene hvor immunceller produseres og modnes (figur 2). Felles for immunceller er evnen til å gjenkjenne og binde fremmede strukturer (f.eks. bakterier og virus) som i påfølgende prosesser fører til degradering.

Komplementsystemet er en betegnelse på en samling av løselige proteiner i plasma. Disse utgjør ett av kroppens

kaskadesystemer, det vil si proteiner som virker sammen på en bestemt måte for å utøve ulike biologiske funksjoner. Mange bakterier og virus har overflatemarkører som aktiverer komplementsystemet, og som fører til en kaskade av proteinaktiveringer. Dette bidrar til å effektivisere immuncellers fagocytose eller fører til lysing (apoptose). Signalmolekyler, som blant annet cytokiner, prostaglandiner og histaminer, spiller en sentral rolle ved å påvirke modning av nye immunceller (f.eks. makrofager og nøytrofile granulocytter).

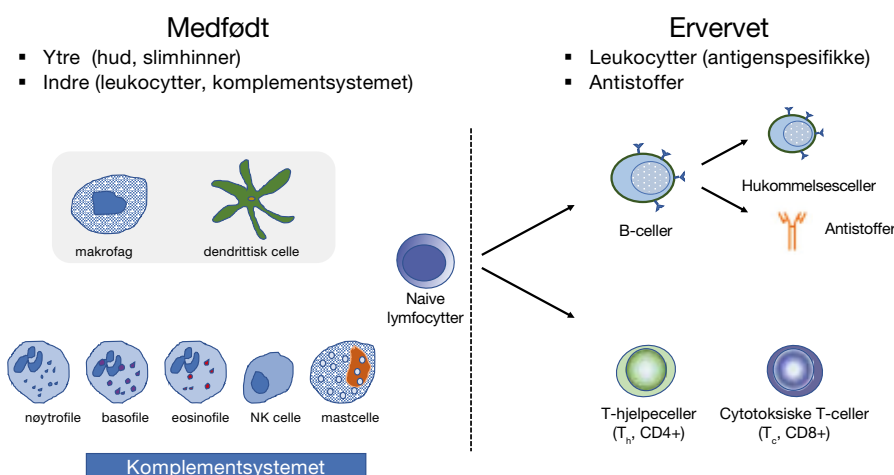
## Det ervervede immunsystemet

Med det ervervede immunsystemet (adaptive) forstår vi utvikling av immunkompetente T- og B-lymfocytter (såkalte effektorceller) fra naive lymfocytter. Effektorcellene står for selve bekjempelsen av de sykdomsfremkallende mikrobenene.

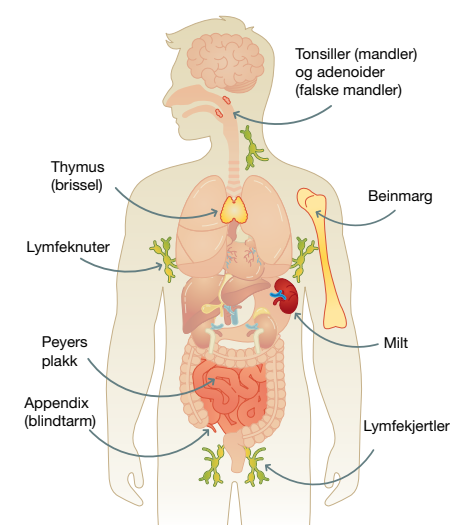
## Antigenpresenterende celler

Antigenpresenterende celler (APC) er

## Immunsystemet



FIGUR 1. Forenklet oversikt over det medfødte og ervervede immunsystemet.



FIGUR 2. Lymfoide organer

celler som bearbeider og «presenterer» et antigen for T-lymfocytter (T-celler). APC kan uttrykke to ulike typer reseptorer – MHC I eller MHC II (major histocompatibility complex, tidligere HLA I og HLA II). Alle kjerneholdige celler uttrykker MHC I, hvor de naturlig presenterer kroppsegne peptider. Men ved eksponering av fremmed materiale presenteres fremmed peptid. Om peptidene presenteres på MHC I eller MHC II avhenger av hvordan cellen er blitt eksponert for det fremmede materialet. MHC I presenterer peptidfragmenter fra proteiner syntetisert endogent i vertscellen eksempelvis etter en virusinfeksjon (viruspeptider) (figur 3a), mens MHC II presenterer peptidfragmenter fra materialer tatt opp ved endocytose (figur 3b). Peptidfragmentene festet til henholdsvis MHC I eller MHC II blir presentert for T-cellene og fører til enten en humoral eller cellulær respons.

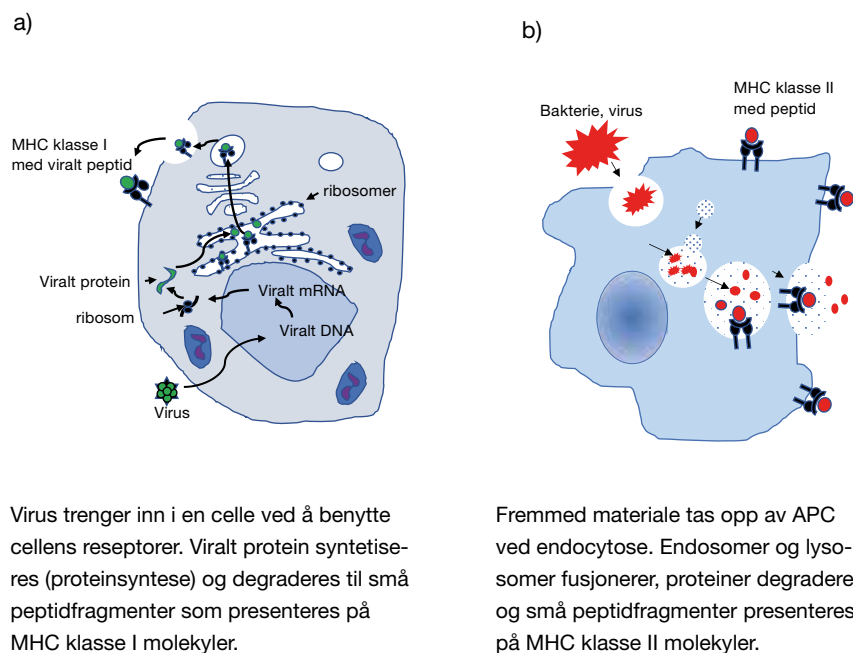
#### Humoral respons

Ved en humoral respons blir fremmed materiale (antigen) til slutt degradert ved hjelp av spesifikke antistoffer. Denne responsen foregår i to faser – en aktiveringsfase (i) og en effektorfase (ii) (figur 4): i) kontakt mellom APC og CD4 positive T-celler (CD4+) fører til aktivering og en påfølgende klonal proliferasjon av T-cellene. En annen nomenklatur for CD4+ T-celler er T-hjelpeceller (Th); ii) aktiverte T-hjelpeceller gjenkjenner B-lymfocytter (B-celler) som uttrykker MHC II/peptidfragment og fører til klonal proliferasjon av B-cellene. Deretter utvikler B-celler seg til enten antistoffproduserende plasmaceller eller hukommelsesceller. Både APC og T-cellene skiller ut cytokiner (parakrint og autokrint) som styrer prosessen. Komplekset bestående av bakteriepeptider og MHC II gjenkjennes av Th. Dendritiske celler, B-lymfocytter, makrofager og Langerhanske celler i hud har alle MHC II-molekyler på plasmamembranen.

#### Cellulær respons

Ved en cellulær respons blir antigenet degradert ved hjelp av CD8 positive (CD8+) T-celler. Denne celletypen omtales også som cytotoxiske T-celler (Tc). Responsen er i likhet med humoral respons delt inn i en aktiveringsfase (i) og en effektorfase (ii) (figur 5): i) kon-

**FIGUR 3.** Antigenpresenterende celler (APC)



Virus trenger inn i en celle ved å benytte cellens reseptorer. Viralt protein syntetiseres (proteinsyntese) og degraderes til små peptidfragmenter som presenteres på MHC klasse I molekyler.

Fremmed materiale tas opp av APC ved endocytose. Endosomer og lysosomer fusjonerer, proteiner degraderes og små peptidfragmenter presenteres på MHC klasse II molekyler.

takt mellom APC og Tc fører til klonal ekspansjon av Tc. ii) Tc binder seg til den infiserte cellen (som uttrykker MHC I/peptidfragment) og induserer celledød (apoptose). Også ved en cellulær respons skiller det ut cytokiner som regulerer hendelsesforløpet. MHC I uttrykkes på kjerneholdige celler og trombocytter. Komplekset bestående av viruspeptid og MHC I gjenkjennes av Tc.

#### Immunglobuliner (Antistoffer)

Antistoffer eller immunglobuliner (Ig) deles inn i fem ulike klasser; IgG (monomer), IgA (dimer), IgD (monomer), IgE (monomer), og IgM (pentamer). Disse har samme grunnstruktur som består av to lette (L-light) og to tunge (H-heavy) immunglobulinkjeder og danner en klassisk Y-form med to like antigenbindende «armer» (Fab, fragment antigenbinding). Den nederste delen (Fc, fragment of crystallization) deltar blant annet i aktivering av komplementkaskaden og kan binde seg til Fc-reseptorer som finnes på immunceller knyttet til det medfødte immunsystemet (figur 6).

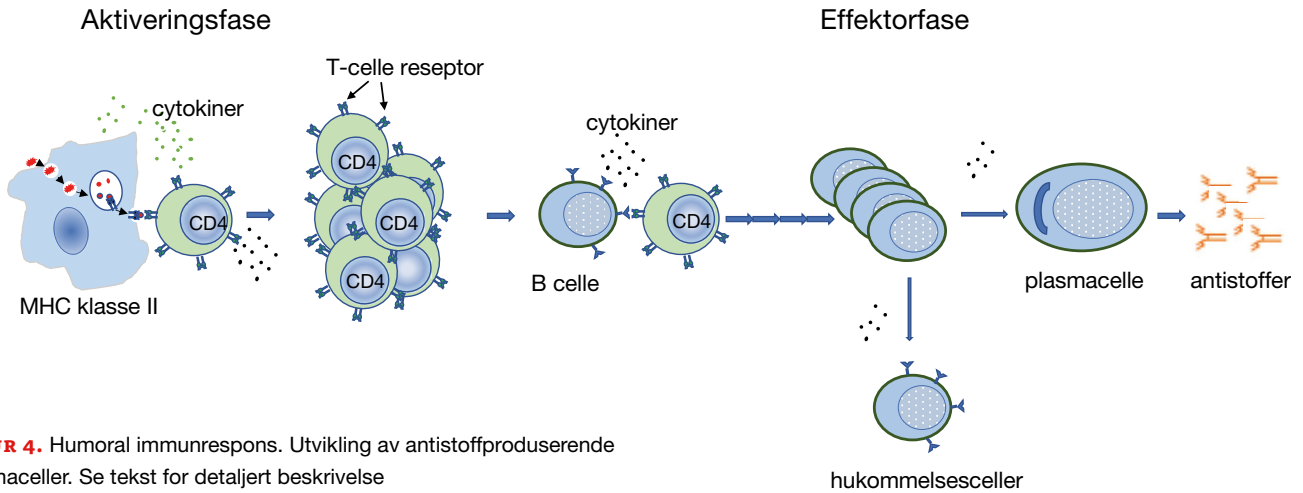
#### Utvikling av immunkompetente B-celler

B-celler produseres i beinmargen hvor de går gjennom flere stadier fra stam-

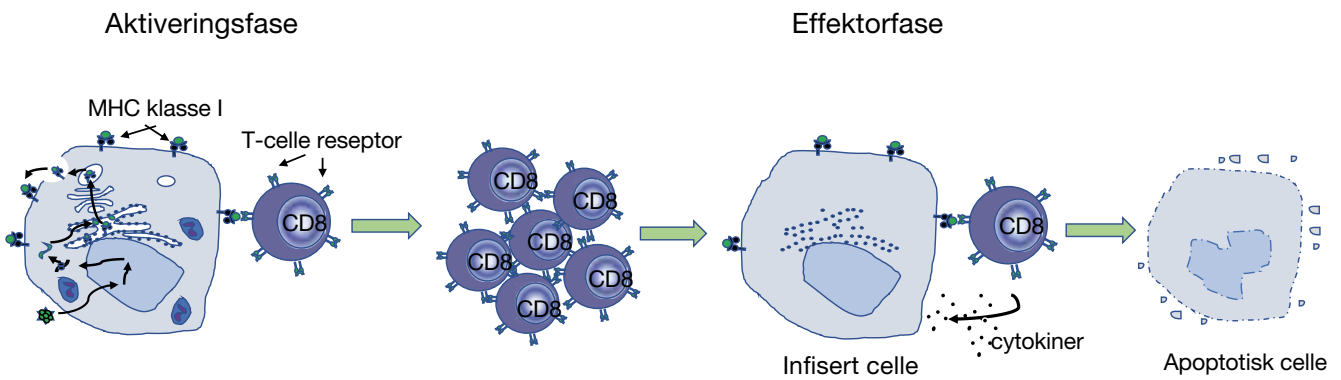
celle til naiv B-celle før de slippes ut i blodbanen. Det produseres cirka  $5 \times 10^6$  B-celler i døgnet. Naive B-celler uttrykker i utgangspunktet kun IgD- og IgM-reseptorer på plasmamembranen, men dette endres til produksjon av andre immunglobulinklasser (immunglobulin klasse-skift) som følge av en cytokinindusert aktivering.

Den naive B-cellen utvikles til en immunkompetent celle i lymfeknutene. Dette foregår i et samspill med APC og T<sub>h</sub>, hvor somatisk hypermutasjon av B-celle-reseptoren spiller en viktig rolle. Dersom reseptoren på B-cellene binder seg til fremmed peptid vist fram av APC – og da med en viss affinitet – vil denne klonen av B-celler proliferere. Kloner som binder antigenet svakt eller som bindes til kroppens egne peptider dør ved apoptose. Det foregår med andre ord en reaksjon hvor B-cellen «lærer» å skille kroppsegne proteiner fra fremmede proteiner og kun B-celler som gjenkjenner fremmede proteiner slippes ut i sirkulasjon. B-celler som har bundet fremmed antigen interagerer med T<sub>h</sub> i lymfeknutene, og kan videreutvikles til hukommelsesceller eller antistoffproduserende celler (plasmaceller) (figur 5). Vi har til enhver tid cirka  $10^{14}$  –  $10^{16}$  ulike antistoffer ➤





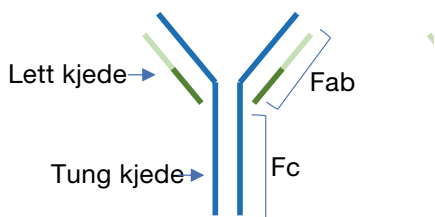
**FIGUR 4.** Humoral immunrespons. Utvikling av antistoffproduserende plasmaceller. Se tekst for detaljert beskrivelse



**FIGUR 5.** Cellulær immunrespons. Utvikling av cytotoxiske T-celler. Se tekst for detaljert beskrivelse

i blodet. Antistoffsammensetningen blir kontinuerlig justert som følge av hvilke antigener vi blir eksponert for.

**Utvikling av immunkompetente T-celler**  
 T-celler produseres i beinmargen, men utvikles og modnes i thymus. Vi har et stort utvalg av T-cellerreseptorer (TCR) som strukturelt likner immunglobuliner og disse kan binde ulike antigener.



**FIGUR 6.** Grunnstrukturen til et immunglobulin med lett- og tung kjede, Fab- og Fc-del.

Fra beinmargen vandrer T-cellene til barken av thymus hvor den første utvelgesprosessen av T-celler foregår. Bare T-celler som viser svak spesifisitet for kroppens egne MHC-molekyler overlever og modnes videre (positiv seleksjon). Deretter vandrer T-cellene mot margen av thymus hvor de møter makrofager og dendritiske celler (APC). T-celler som reagerer for kraftig mot kroppsegne MHC-molekyl dør ved apoptose (negativ seleksjon). T-celler som passerer disse to seleksjonstrinnene slippes ut av thymus som immunkompetente celler og vandrer videre til blod, lymfe og sekundære lymfoide organ. Feil i utvikling av B- og T-celler er en medvirkende årsak til autoimmune sykdommer.

**Flere CD-molekyler spiller en viktig rolle i regulering av immunresponsen**  
 CD (cluster of differentiation) er et

nomenklaturesystem som benyttes for karakterisering av plasmamembranproteiner (overflatemarkører) som finnes på leukocytter, makrofager og endotelceller. Det finnes en rekke CD-molekyler med hver sin særegne struktur og funksjon, og som derfor blir benyttet for fenotyping av immunceller. CD4- og CD8-molekylene spiller en sentral rolle i aktivering av T-lymfocytter og fungerer som koreseptorer for T-celleaktivering som vist i figur 4 og 5.

Men for at T-celler skal utvikle seg til fullstendige effektorceller kreves til aktiveringssignaler. Det ene formidles mellom MHC og TCR som tidligere omtalt (signal én). Det andre signalet formidles via membranproteiner hvor CD28 er blant de viktigste. CD28 bindes til CD80/86 som befinner seg i membranen til APC (signal to) (figur 7). Når T-celler binder seg til APC som uttrykker

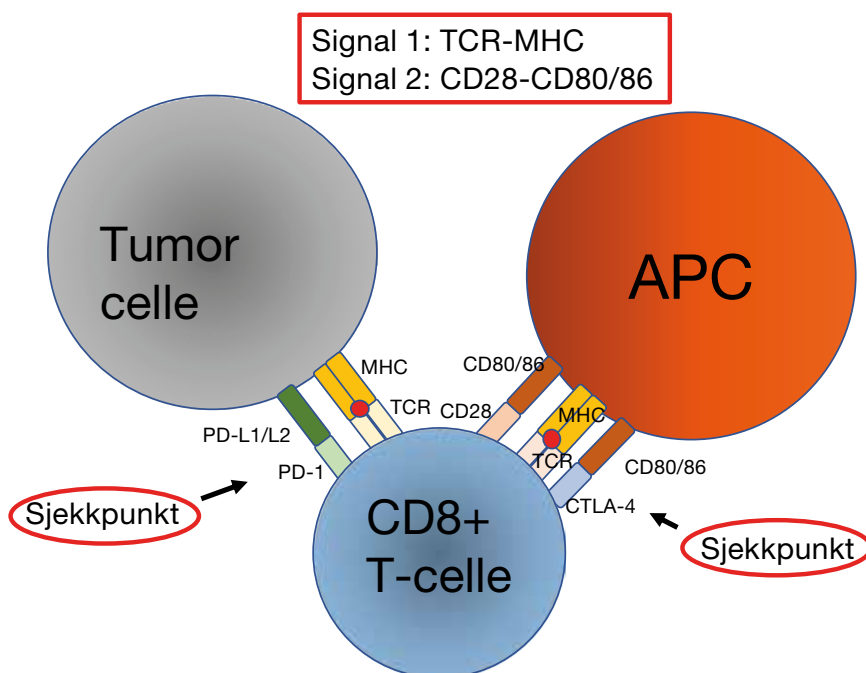
CD80/86, vil T-cellen utvikle seg til en fullstendig effektorcelle og påfølgende immunrespons. I fravær av CD80/86 kan ikke T-cellen utvikle seg, og det oppstår anergi (ingen immunrespons).

#### Bremsemolekyler

For at en immunrespons ikke skal «løpe løpsk», må den reguleres med systemer som kan «skru av» responsen når det ikke er behov for den lenger. Immunceller uttrykker membranproteiner som «skru av» et aktiveringssignal etter en viss tid. Slike membranmolekyler omtales ofte som immunsjekkpunkter eller bare sjekkpunkt, og et sentralt membranmolekyl med en slik funksjon er CTLA-4 (cytotoksisk T-lymfocyt antigen 4). CTLA-4 er homologt til CD28 og blir uttrykt etter at T-celle er fullstendig aktivert med signal én og to. CTLA-4 binder seg til CD80/86 med større affinitet enn CD28. Resultatet av denne bindingen er motsatt effekt av CD28; CTLA-4 bidrar til å bremse aktivitet i T-lymfocytter. CTLA-4 er ikke bare viktig for T-celleresponsen, men for immunresponsen generelt.

Et annet membranmolekyl med sjekkpunktfunksjon er PD-1 (programmert celledødprotein 1, CD279). PD-1 tilhører samme familie av immunoglobuliner som CD28/CTLA-4, og uttrykkes på T-lymfocytter og pro-B-lymfocytter, og har en tilsvarende rolle som CTLA-4 i å bremse eller nedregulere immunresponsen. PD-1 har en viktig funksjon i å skille kroppsegne proteiner fra fremmede og hindre autoimmunitet. PD-1 binder ligandene PD-L1 og PD-L2.

Når kreftceller unngår å bli oppdaget



**FIGUR 7.** Figuren viser interaksjoner mellom membranproteiner på cytotoksisk T-celle (CD8 +) og antigenpresenterende celle (APC) og en tumorcelle. Se tekst for detaljert beskrivelse.

av immunsystemet er det fordi kreftceller kan uttrykke slike «bremsemolekyler» på plasmamembranen og dermed «skru av» funksjonen til T-celler. Uttrykk av PD-L1 på tumorceller hemmer T-cellerespons gjennom binding av PD-1-reseptoren på T-celler (figur 7). PD-1 APC-inhibitorer er en klasse av medikamenter som blokkerer PD-1, og dermed aktiverer immunsystemet til å angripe tumorceller. Forståelsen av disse mekanismene er bakgrunnen for utvikling av immunterapi. ■

#### Artikkelen er basert på følgende kilder

Lea T. Immunologi og immunologiske teknikker. Oslo: Vigmostad & Bjørke AS; 2006.

Roitt I. Essential immunology. USA: Wiley-Blackwell; 2017.

Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, Kuby J. Kuby Immunology. USA: W.H. Freeman & Co Ltd; 2007.

Khan FH. The element of Immunology. Dehli: Upper Saddle River, N.J.: Pearson Education; 2009.

## Skriv FAG resymé!

■ Kjenner du noen som har publisert en interessant fagartikkel i et annet tidsskrift enn Bioingeniøren? Har du kanskje selv gjort det? Da burde du skrive et FAG resymé for Bioingeniøren – et kort sammendrag av artikkelen.

■ Et FAG resymé skal bestå av en tittel, kort ingress, selve sammendraget som kort redegjør for bakgrunn, metoder, resultater og hva de kan bety for gjeldende praksis. Omfanget skal ikke overskride 4000 tegn (inkludert mellomrom). Det kan gjerne følge med en illustrasjon.

Les mer i Bioingeniørens retningslinjer på [www.bioingenioren.no](http://www.bioingenioren.no).

# Immunterapi – behandlingsformer, bivirkninger og konsekvenser

**Immunterapi er potensielt livreddende for pasienter med uhelbredelig kreft og gir nytt håp om bedre livskvalitet og forlenget overlevelse for mange. Muligheter for å leve med kreft som en kronisk tilstand eller full helbredelse kan være innen rekkevidde med denne behandlingen.**

Av Ida Aagård

Ph.d. Immunologi, Bioingeniør ved Seksjon for transfusjonsmedisin, Sykehuset Østfold

Immunterapi er en samlebetegnelse på alle behandlingsformer som påvirker og hjelper pasientenes eget immunsystem til å bekjempe sykdom. Tradisjonelt har immunterapi blitt brukt til å behandle astma og allergier, samt enkelte autoimmune sykdommer som psoriasis, ledd- og tarmsykdommer. Noen vaksiner faller også inn under begrepet immunterapi. Stamcellebehandling i form av benmargstransplantasjon er en form for immunterapi i behandlingen av leukemier.

Immunterapi er således en samling ulike immunologiske behandlingsregimer mot mange forskjellige sykdommer av varierende alvorlighetsgrad.

De siste årene har utviklingen av immunologiske angrepsvåpen mot kreft gjort store gjennombrudd og vist svært lovende resultater. Mye forskning gjenstår imidlertid, og fortsatt dukker det opp flere spørsmål enn svar i mange sammenhenger. Denne artikkelen gir en oppsummering av hva immunterapi er, med hovedfokus på kreftbehandling. Det belyses hvilke innfallsvinkler, effekter og bivirkninger den kan ha. Til slutt følger litt om hvordan disse nye behandlingsmetodene kan påvirke laboratorieanalyser.

## Immunterapi ved kreftbehandling

Mot leukemier og andre typer kreft finnes det flere ulike typer immunterapi som hjelper og stimulerer immunsystemet på forskjellige måter. Målet med denne delen av immunterapien er å gjøre immunsystemet i stand til å oppdage og fjerne kreftsvulster. Tabell 1 viser ulike typer immunterapi som er aktuelle for kreftbehandling. De mest aktuelle metodene er presentert litt nærmere.

**TABELL 1:** Oversikt over ulike typer immunterapi som er aktuelle for behandling av kreft.

Immunterapi	Innfallsvinkel	Kreftform
Monoklonale antistoffer	Blokkerer signal som hemmer immuncellene	Lymfom, føflekk-, lunge- og nyrekreft
CAR T-celleterapi	T-celler genmanipuleres til å uttrykke reseptorer mot antigener på kreftceller	Leukemi og lymfekreft
Genterapi med T-celle-reseptorer	Kreftmutasjoner kartlegges, gjenkjennes og introduseres for pasientens immunceller	Alle kreftformer
Kreftvaksiner	Forebyggende og behandlende	Livmorhals-, tarm-, lymfe- og metastatisk føflekkreft
Onkolytisk virusterapi	Genmodifiserte virus ødelegger kreftcellene direkte	Bryst- og hjernekreft
Uspesifikke immunterapi	Signalstoffer aktiverer immunsystemet og hindrer kreftcellers vekst	Nyrekreft

**Monoklonale antistoffer – blokkerer signaler**  
Kreftceller bekjempes vanligvis av immunsystemet, men kreftcellene har mekanismer for å endre både arvemateriale og overflatestrukturer slik at de unngår immunsystemet.

Alle typer immunresponser kontrolleres med ulike «feedback»-mekanismer hvor reseptor og ligand i cellemembranen hos ulike immunceller er involvert, og binding mellom disse bremser immunreaksjonen ved å inducere apoptose i aktiverte immunceller. På den måten unngår man at reaksjonen akselererer for mye eller vedvarer for lenge og dermed forårsaker skade på friskt vev. En slik justeringsmekanisme er tilbakemeldinger via såkalte immunsjekkpunkter. Programmert celledødprotein 1 (PD-1) og dens ligand PD1 ligand, som uttrykkes på aktiverte T- og B-celler, og på henholdsvis makrofager og dendritiske celler, er et eksempel på et slikt immunsjekkpunkt. Binding mellom disse to molekylene promoterer apoptose (programmert celledød) av antigenspesifikke T-celler i lymfeknuter. Samtidig reduseres apoptose i regulatoriske T-celler (1). Cytotoksisk T-lymfocyt – assosiert protein 4 (CTLA 4) er en annen reseptor på T-celler som også er involvert i nedregulering av immunresponser. Binding til CD80 eller CD86 på antigenpresenterende celler gir en slik effekt (2).

PD1 ligand uttrykkes vanligvis i cellemembranen hos kreftceller. Den binder seg til PD1 reseptor på aktiverte T-celler og hemmer dermed de cytotoksiske T-cellene. Da dempes immunresponsen på samme måten som ved naturlig nedregulering av immunresponser (3). Ved å gi slik «riktig» tilbakemelding til immunologiske sjekkpunkter, unngår kreftcellene destruksjon siden de deaktiverte T-cellene forblir inaktive i tumormiljøet.

For å øke immunresponsen mot kreftcellene, har man utviklet sjekkpunkt-



hemmere. Dette er monoklonale antistoffer mot enten reseptorer eller ligander som uttrykkes av immunceller. Disse antistoffene har blokkerende effekt og hindrer binding mellom reseptor og ligand (figur 1). Med det stoppes signalet til immuncellene og den ønskede effekten av immunresponsen opprettholdes. De to viktigste sjekkpunktene som kan hemmes med slike antistoffer er PD-1- og CTLA4-reseptorene på T-cellene (4).

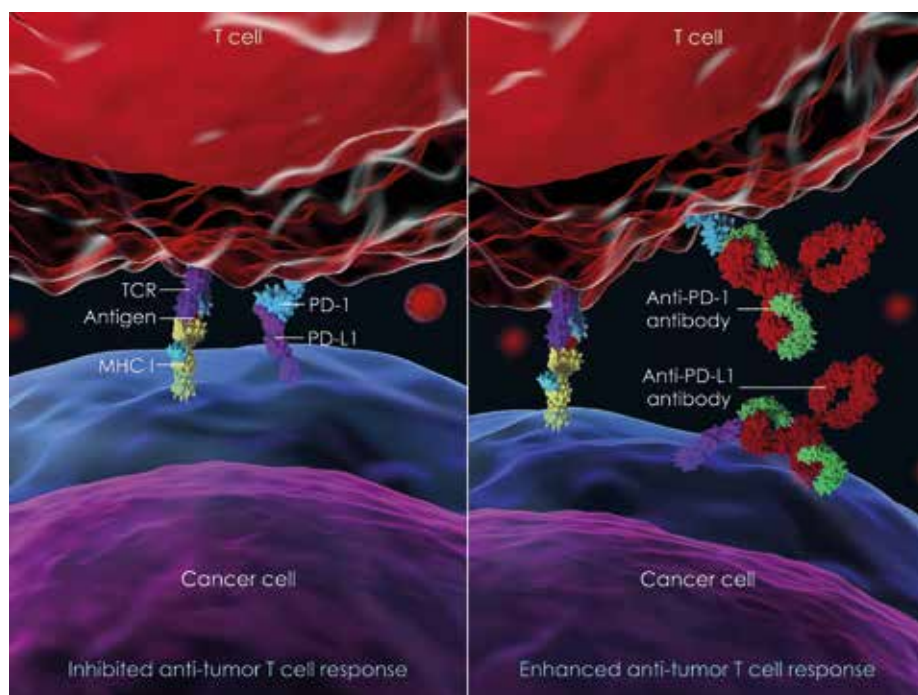
Behandling med sjekkpunkthemmere har vist best effekt på føflekkreft, lungekreft og nyrekreft (5).

Monoklonale antistoffer kan også brukes til målrettet behandling for å blokke unormale proteiner i en kreftcelle. De kan brukes til å binde spesifikke proteiner på kreftcellene, og på den måten merke dem slik at immunceller kan finne dem og destruere dem med vanlige, immunologiske effektormekanismer (6).

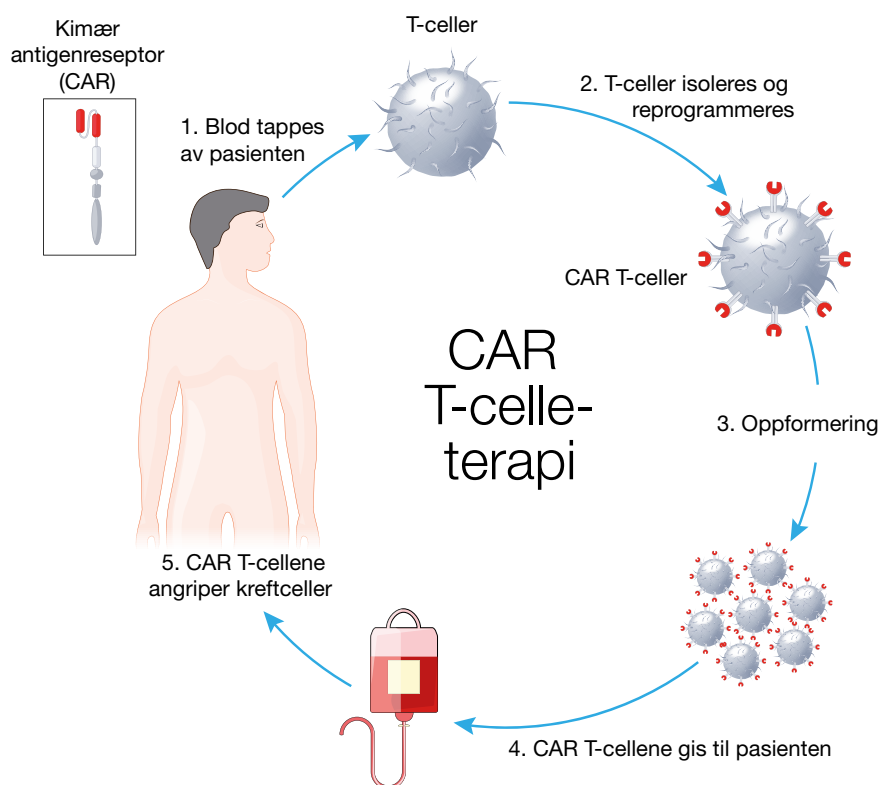
#### CAR T-celleterapi – «utdanner» immunsystemet til å gjenkjenne kreftceller

I CAR T-celleterapi (figur 2) blir enten pasientens egne T-celler, eller T-celler fra en frisk donor (7, 8), høstet fra perifert blod ved leukafese. T-cellene blir frosset ned og sendt til et godkjent produksjonssenter (som det kun er to av i Europa). Der får cellene satt inn et gen som koder for spesifikke reseptorer, Chimeric Antigen Receptors (CAR), som er laget for å gjenkjenne spesifikke molekyler på kreftcellenes overflate. Disse kimære antigenreseptorene har både antigenbindende og T-celleaktiverende funksjoner. Genmodifiseringen foregår ved at T-cellene infiseres med et vektorvirus som blant annet inneholder genene som koder for den aktuelle reseptoren. Viruset inneholder ikke gener som gir sykdom. Vektorvirusets DNA inkorporeres i T-cellenes DNA og gjør dem i stand til å produsere den nye reseptoren. Også virusfrie metoder for overføring av reseptorgenene til T-cellene er under utvikling (9). CAR-reseptoren må skreddersys for den kreftformen som skal behandles slik at T-cellene gjenkjenner spesifikke antigener som kun finnes på kreftcellene. Forutsetningen for at CAR-terapien skal virke er at man finner gode målantigener på kreftcellene som ikke finnes på friske celler vi ikke klarer oss uten.

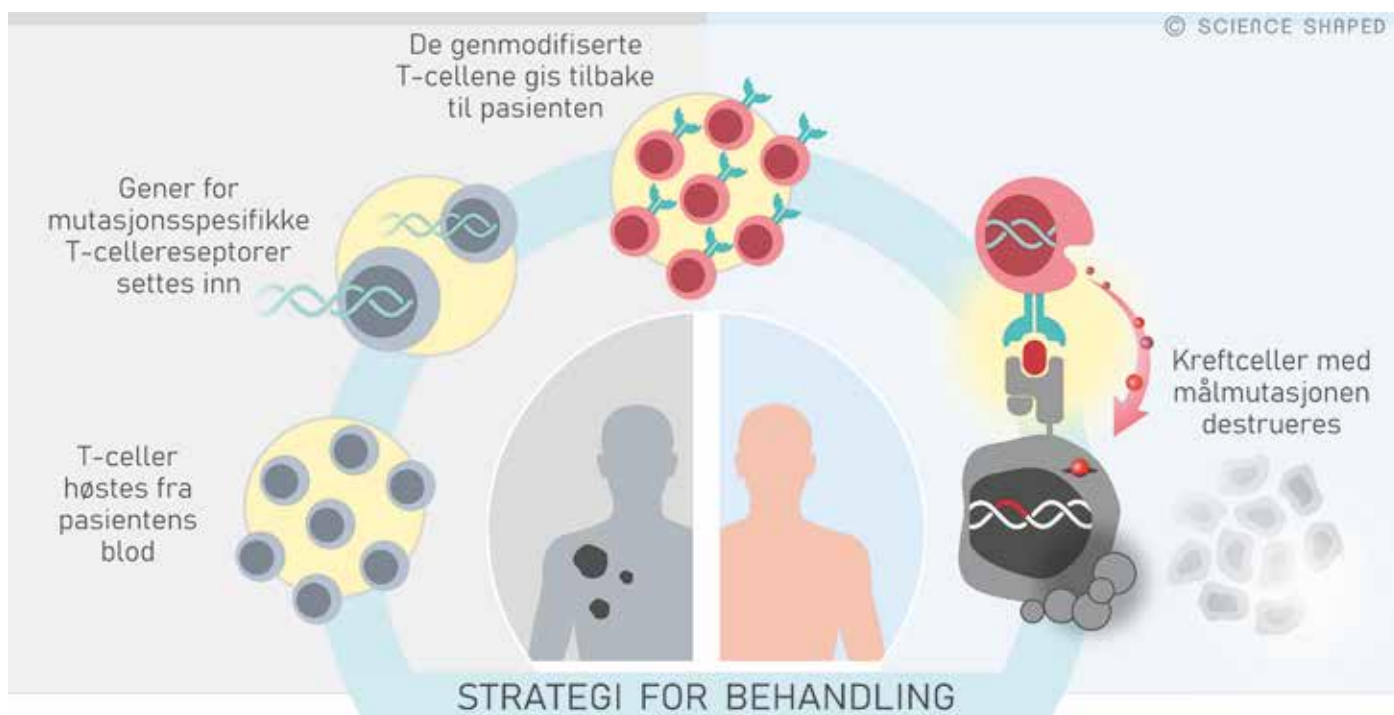
De ferdige, genmodifiserte CAR T-cellene dyrkes så i stort antall og over-



**FIGUR 1:** Immunterapi med sjekkpunkthemmere. Bildet viser en immuncelle (rød) som uttrykker reseptoren PD-1, og en kreftcelle (lilla) som uttrykker liganden PD-L1. I bildet til venstre er PD-1 bundet til PD-L1. Denne bindingen hindrer T-cellen i å angripe kreftcellen. Bildet til høyre viser den samme situasjonen når pasienten behandles med sjekkpunkthemmere. Monoklonale antistoffer rettet mot enten PD-1 eller PD-L1 hindrer bindingen mellom de to molekylene. Dermed faller den hemmende effekten av PD-1 bort, og T-cellen kan angripe kreftcellen.



**FIGUR 2:** CAR T-celleterapi. T-celler høstes fra pasienten (eller en frisk donor) og reprogrammeres med CAR T-celle reseptor. Denne er designet for gjenkjennelse av spesifikke molekyler på kreftcellers overflate. Etter oppformering og reinfusjon i pasienten, kan T-cellene nå gjenkjenne og angripe kreftcellene.



**FIGUR 3: Genterapi mot kreftmutasjoner.** Mutasjoner i kreftcellene hos pasienten kartlegges og presenteres for T-celler fra friske donorer slik at det dannes T-cellerreseptorer som gjenkjenner mutasjonene. Pasientens T-celler høstes og modifiseres ved at genene som koder for de mutasjonsspesifikke T-cellerreseptorene settes inn. T-cellen blir da i stand til å lokalisere og destruere kreftcellene når de tilbakeføres til pasienten. Figuren er gjengitt med tillatelse fra Johanna Olweus (Professor UiO/Leder Seksjon for Kreftimmunologi, OUS Radiumhospitalet) og Ellen Tenstad (Science Shaped).

føres til pasienten. Her finner de, kommer i nærkontakt med og binder seg til målantigenet på kreftcellene. Denne bindingen aktiverer T-cellen, de proliferer og blir cytotoxiske. Kreftcellene destrueres så med de ordinære mekanismene cytotoxiske T-celler har for å forårsake celledød. For at ikke de nye CAR T-cellen skal bli ødelagt av pasientens immunsystem, er det nødvendig med cellegiftbehandling i forkant av infusjonen.

De seneste årene har kliniske studier med CAR T-celler rettet mot B-celleantigenet CD19 gitt lovende resultater hos pasienter med B-celle maligniteter. CD19 er et ideelt mål for T-cellemediert celledrap på grunn av spesifisiteten; ekspresjonen av CD19 er begrenset til B-celler og forstadier til B-celler. Hematopoietiske stamceller uttrykker ikke CD19 og berøres ikke av behandlingen. CAR T-cellen angriper kun B-celler med CD19 i cellemembranen. Både normale og leukemiske B-celler blir imidlertid angrepet, og pasientene vil få B-celle aplasi med påfølgende manglende antistoffproduksjon og økt infeksjonsrisiko. Dette behandles med

immunglobuliner (10, 11).

CAR-terapien brukes bare mot leukemier og lymfekreft foreløpig, fordi det har vært vanskelig å finne gode målantigener på kreftceller hos andre kreftformer. Det jobbes imidlertid intenst med å utvikle metoden for faste kreftsvulster (12, 13).

*Genterapi mot kreftmutasjoner – kan kjenne igjen mål inne i kreftcellene*

For at immunceller skal kunne angripe kreftceller må de se på noen av kreftcellenes proteiner som fremmede. Kreftceller har mange mutasjoner som kan oppfattes som fremmede av T-cellen. Mange kreftformer kan ha hundrevis av slike mutasjoner, men veldig få av disse blir oppdaget av pasientens egne T-celler. Derfor brukes celler fra friske donorer. Immunceller fra friske donorer har ikke vært utsatt for kreftcellenes hemmende egenskaper og er i stand til å gjenkjenne fem ganger flere mutasjoner enn pasientens egne T-celler som har infiltrert svulsten.

Ved å kartlegge kreftcellenes DNA-mutasjoner og presentere dem for naive T-celler fra friske donorer, kan man

identifisere T-celler som gjenkjenner kreftcellenes mutasjoner (14). T-cellerreseptorene på disse T-cellen isoleres og genene som koder for dem settes inn i pasientens egne T-celler, som er høstet på forhånd. Deretter føres de genmodifiserte T-cellen tilbake i pasienten (figur 3) (15). I motsetning til CAR-terapien, er det her T-cellenes egne reseptorer som brukes og ikke en konstruert reseptor. Denne metoden er derfor potensielt mer treffsikker og med færre bivirkninger enn CAR.

Prinsipielt kan denne formen for genterapi brukes til alle kreftformer, siden alle kreftceller inneholder mutasjoner, men den er veldig ressurskrevende.

*Kreftvaksiner – aktiverer immunsystemet*  
Kreftvaksiner kan være enten forebyggende eller behandlende. HPV-vaksinen er en forebyggende vaksine mot Humant Papilloma Virus (HPV), som forhindrer utviklingen av livmorhalskreft etter HPV-infeksjon (16).

Et eksempel på en behandlingsvaksine er at monocytter fra pasienten tas ut og dyrkes for generering av umodne

dendritiske celler. Disse injiseres så direkte i svulsten etter at svulsten er bestrålt og har fått en lav dose antistoff mot et overflatemolekyl på kreftcellene. Kreftcellene i svulsten dør av behandlingen og blir fagocyttert av de umodne dendritiske cellene. Siden presenterer disse cellene antigener fra de døde kreftcellene til lymfocytene.

Prosessen aktiverer pasientens eget immunsystem til å identifisere kreftceller i hele kroppen. Da starter en masseproduksjon av T-celler som angriper levende kreftceller og destruerer dem.

Norske forskere på Radiumhospitalet har utviklet denne vaksinen og testet den på pasienter med uhelelig lymfekreft. Pilotstudien var svært vellykket og viser at det er mulig å stagnere kreften hos disse pasientene (17).

### Bivirkninger ved immunterapi

Immunterapi gir som regel færre og mindre alvorlige bivirkninger enn cellegift og strålebehandling, men det forekommer også med disse behandlingsformene (18). Som regel kommer bivirkninger etter immunterapi av en overaktivisering av immunsystemet. Immunsystemet vil da kunne angripe friske celler og gi betennelse i normalt vev. Bivirkningene er ofte kraftige i begynnelsen av behandlingsforløpet, men kan som regel behandles med medisiner.

Etter behandling med monoklonale antistoffer har man sett sjeldne tilfeller av diabetes type 1 og andre kroniske, autoimmune sykdommer, i tillegg til akutte, kortvarige betennelsestilstander.

CAR-behandling kan gi alvorlige og fatale nevrologiske bivirkninger som Cytokine Release Syndrom (CRS) (kraftige betennelsesreaksjoner på grunn av cytokiner). Leversvikt, nedsatt nyrefunksjon og hjertefunksjon, samt anafylaksi (immunrespons mot fremmed mAb) har forekommet. CAR T-cellen kan også angripe friske celler og for eksempel forårsake B-celle aplasi med hypogammaglobulinemi ved behandling rettet mot CD19 i B-celle maligniteter.

### Laboratorieanalyser nå og i fremtiden

Hvordan påvirker så immunterapi våre laboratorieanalyser? Nye analyser vil antagelig dukke opp for å kartlegge kreftcellenes mutasjoner og om pasientene er

egnet for behandling. Andre analyser må nok til for å måle effekt av behandlingen.

Behandling med antistoffer kan forstyrre analyser som skal avdekke antistoff/irregulære antistoff, for eksempel gammopatii, antiglobulinreaksjoner og påvisning av blodtypeantigener (19).

I tillegg kan det spekuleres i om immunologiske assays vil påvirkes av genmodifiserte T-celler? Vil nye reseptorer som CAR eller de ulike monoklonale antistoffene forstyrre analyser som involverer binding av antistoff til cellenes reseptorer?

Disse spørsmålene må besvares, men før vi har full oversikt over konsekvensene for analysesvarene er det viktig med god kommunikasjon. Informasjon om hvilken behandling pasientene får må nå fram til dem som skal foreta prøvetaking, analysering og tolkning av prøvesvar.

### Hvor effektivt er immunterapi?

Ikke alle pasienter har effekt av immunterapi, ofte færre enn halvparten. Forskning har vist at det kan være sammenhengningen av de mutasjonene pasientene har i kreftcellene som er avgjørende for om immunterapi virker eller ikke. Det jobbes intenst med å kartlegge kreftcellers mutasjoner og utvikle behandling som kan skreddersys til hver pasient (20). ■

### Referanser

- Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2010;236:219-42.
- Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity*. 1994;1(5):405-13.
- Syn NL, Teng MWL, Mok TSK, Soo RA. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):e731-41.
- O'Donnell JS, Long GV, Scolyer RA, Teng MW, Smyth MJ. Resistance to PD1/PDL1 checkpoint inhibition. *Cancer Treat Rev*. 2017;52:71-81.
- Aamdal, Elin. Immunologiske sjekkpunkthemmere – en snart utdatert oversikt: <https://onknytt.no/immunologiske-sjekkpunkthemmere-en-snart-utdatert-oversikt/> (22.10.2019).
- Tveteraas IH, Guren TK, Christoffersen T. Monoklonale antistoffer i kreftbehandling. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift*. 2018;1:34-9.
- Graham C, Jozwik A, Pepper A, Benjamin R. Allogeneic CAR-T Cells: More than Ease of Access? *Cells*. 2018;7(10):155.

- Qasim W. Allogeneic CAR T cell therapies for leukemia. *Am J Hematol*. 2019;94(S1):S50-4.
- Field AC, Vink C, Gabriel R, Al-Subki R, Schmidt M, Goulden N, et al. Comparison of lentiviral and sleeping beauty mediated alphabeta T cell receptor gene transfer. *PLoS One*. 2013;8(6):e68201.
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1507-17.
- Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, Wilson WH, Spaner DE, Maric I, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood*. 2012;119(12):2709-20.
- Newick K, O'Brien S, Moon E, Albelda SM. CAR T Cell Therapy for Solid Tumors. *Annu Rev Med*. 2017;68:139-52.
- Filley AC, Henriquez M, Dey M. CART Immunotherapy: development, success, and translation to malignant gliomas and other solid tumors. *Front Oncol*. 2018;8:453.
- Stronen E, Toebes M, Kelderman S, van Buuren MM, Yang W, van Rooij N, et al. Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires. *Science*. 2016;352(6291):1337-41.
- Smith TW, Nishimura MI. Targeting Cancer with Genetically Engineered TCR T Cells. *Recent Results Cancer Res*. 2020;214:129-51.
- Damm O, Nocon M, Roll S, Vauth C, Willich S, Greiner W. Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of HPV 16/18 induced cervical cancer and its precursors. *GMS Health Technol Assess*. 2009;5:Doc04.
- Kolstad A, Kumari S, Walczak M, Madsbu U, Hagtvædt T, Bogsrud TV, et al. Sequential intranodal immunotherapy induces antitumor immunity and correlated regression of disseminated follicular lymphoma. *Blood*. 2015;125(1):82-9.
- Kroschinsky F, Stolz F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017;21(1):89.
- Quach H, Benson S, Haysom H, Wilkes AM, Zacher N, Cole-Sinclair M, et al. Considerations for pre-transfusion immunohaematology testing in patients receiving the anti-CD38 monoclonal antibody daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Intern Med J*. 2018;48(2):210-20.
- Ringgaard, Anne. Derfor virker ikke immunterapi på alle kreftpasienter: <https://forskning.no/kreft-celler-celleterapi/derfor-virker-ikke-immunterapi-pa-alle-kreftpasienter/429994> (22.10.2019).



# Interferens i immunologiske metoder – erfaringer fra en laboratoriehverdag

**Ulike faktorer kan medføre usikkerhet i analyseresultatene. For immunologiske metoder er det spesielt viktig å være klar over analysemetodenes begrensninger og kjenne til hva som kan interferere i analysen.**

Av **Siri Beisland Mortensen**

Bioingeniør/seksjonsleder, Seksjon for immunologi, Tverrfaglig laboratoriemedisin og medisinsk biokjemi, Akershus universitetssykehus HF

Seksjon for immunologi, ved avdeling for Tverrfaglig laboratoriemedisin og medisinsk biokjemi på Akershus universitetssykehus HF, har et stort analysepertuar innen flere fagområder. Analysemetodene er heterogene immunoassay, der man utnytter at spesifikke antistoffer kan gjenkjenne og binde seg til bestemte antigener. Ved hjelp av signalmerkete antistoffer og en form for fast fase, kan man med ulike teknikker separere bundet fra ubundet materiale og dermed påvise og kvantitere både antigener og antistoffer.

For analyser innen allergi og autoimmunitet, påvises ulike typer antistoffer. I infeksjonsserologi kan vi påvise og kvantitere både antistoffer og antigener. I tillegg bruker vi immunoassay til påvisning og kvantitering av hormoner, vitaminer, medikamenter, hjerte- og tumormarkører.

I analysedokumentasjonen fra produsent er det som regel en oversikt over mulige interfererende stoffer som kan påvirke analyseresultatet. I noen tilfeller kan man derfor forebygge, og i andre tilfeller informere rekvirenten dersom vi mistenker interferens. Reagensprodusentene jobber med kontinuerlig utvikling og forbedring av analysedesign, men vi opplever fortsatt tilfeller av interferens i analysemetodene.

På grunn av krav til kort svartid og store prøvemengder er det ikke mulig, rutinemessig, å vurdere hvert enkelt analyseresultat, eller se det opp mot tidligere prøvesvar fra pasienten. Vi benytter oss av regler i laboratedatasystemet som gjør at analyseresultater som avviker, blir stoppet for teknisk eller medisinsk vurdering, men vi ønsker ikke å ha for mange slike regler. Vi er derfor avhengig av at rekvirenter som stusser på at prøveresultater ikke stemmer med pasientens klinikk, tar kontakt med oss. Ved mistanke om at et prøveresultat er feil, må vi bruke kunnskapen vår til å søke etter mulig årsak og gjøre tiltak når det er mulig.

I denne artikkelen vil jeg belyse ulike typer interferens og dele noen eksempler fra vår laboratoriehverdag.

## **Kilder til interferens i immunologiske analysemetoder**

### *HIL – Hemolyse, ikterus, lipemi*

Serumindeks for hemolyse, ikterus og lipemi (HIL), gir viktig informasjon om mulig interferens i flere typer analysemetoder. For de fleste av våre analysemetoder er grenseverdiene for HIL oppgitt i pakningsvedlegget. På vår automasjonsløsning har vi ingen visuell vurdering av prøvene og måler derfor HIL i alle prøver der det har betydning for analysen. Vi lager regler som stopper resultater, dersom HIL verdiene er så høye at de kan medføre interferens i analysen.

### *Matrikseffekter*

Biologiske prosesser i pasienten, grunnet ulike sykdommer, kan påvirke blodet slik at den normale sammensetningen forstyrres. Det kan være forandringer i struktur på proteiner og peptider, eller utskillelse av stoffer som normalt ikke forekommer i blodet. Dette gjelder for eksempel hos pasienter som får dialysebehandling, plasmaferese eller har komplementaktivering, hvor blodprøven kan ha en så endret viskositet og sammenset-

ning at den vil oppføre seg annerledes i analysen. Ytre påvirkning som fryse/tinesykluser eller oppbevaring ved feil temperatur kan også endre matriks.

Vi snakker også om matrikseffekt i kontrollmaterialer. Ved produksjon av store porsjoner kontrollmateriale kan de bli manipulert ved å tilsette stoffer for økt stabilitet og for å ligne pasientserum. Oppkonsentrering, fortykning, eller frysetørring kan også gjøre at kontrollmaterialet oppfører seg ulikt, analysert med ulike analysemetoder. Det er viktig å være klar over ved kjøp av kommersielle kontrollmaterialer til bruk i rutine, eller ved deltakelse i sammenlignende laboratorieprøvinger (SLP) (1).

### *Kryssreaktivitet*

Kryssreaktivitet forekommer som regel fordi prøven inneholder forbindelser som har liknende strukturelle egenskaper, og dette kan for eksempel forekomme med hormoner. Kjønnshormonet human chorionic gonadotropin (HCG) ligner kjemisk på tyreoidestimulerende hormon (TSH), luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH). Ved lignende molekylære strukturer er det en mulighet for at disse kan kryss reagere i analysen, og gi feil analyseresultat.

Kryssreaktivitet kan også forekomme ved behandling med medikamenter som har strukturlikheter med hormonet man skal måle. Et eksempel er behandling av brystkreft med østrogenreseptorantagonisten fulvestrant. Dette virkestoffet ligner på østradiol og kan gi kryssreaksjon i analysen og feil analyseresultat (2).

I infeksjonsimmunologi er det flere muligheter for kryssreaktivitet. Dette opptrer som regel tidlig i infeksjonsforløp, med høy konsentrasjon av IgM-antistoff, som basert på størrelse og struktur kan gi kryssreaktivitet. Epstein Barr virus (EBV)-infeksjon kan føre til positiv cytomegalovirus (CMV)-IgM på grunn av polyklonal stimulering av B-celler, og

CMV-antistoffer kan kryssreagere i IgM-tester for EBV (3).

For allergianalyser er det stor grad av kryssreaksjon, men det er godt kjent og dokumentert, og også med på å gi et helhetsbilde ved allergidiagnostikk. Pasienter som er allergiske har lett for å være allergisk overfor flere allergener. Ulike pasienter reagerer og danner antistoffer mot forskjellige deler av proteinet. Kryssreaktivitet i analysen kan skyldes reell symptomgivende kryssreaktivitet hos pasienten, men det kan også være uten klinisk betydning.

#### Heterofile antistoffer

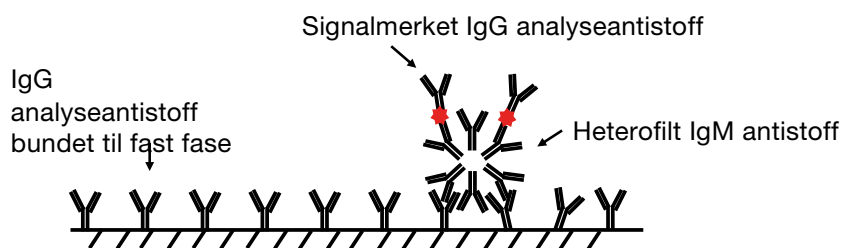
Heterofile antistoffer er humane antistoffer rettet mot antistoffer fra dyr. Som regel er det IgM antistoff, og det er ikke kjent hvorfor noen danner heterofile antistoffer eller om disse har en funksjon i immunforsvaret. Noen har heterofile antistoffer i en periode, mens andre ser ut til å ha dem permanent.

Man tenker seg at heterofile antistoffer kan oppstå etter eksponering for terapeutiske eller diagnostiske museantistoffer (HAMA) eller behandling med biologiske medikamenter (Mab). Det antas også dannet etter nærkontakt med dyr, eller opphold i miljø med ekskrementer fra for eksempel mus. Heterofile antistoffer binder seg lett til andre antistoffer og kan derfor gi problemer med interferens i immunologiske analysemetoder (2, 4) (figur 1).

Reumatoide faktorer (RF) er humane antistoffer rettet mot humane antistoffer. RF er polyklonale autoantistoffer som binder seg til Fc-fragmentet på IgG-molekyler. De er oftest av type IgM, men det kan også være IgG eller IgA. Noen RF-antistoffer reagerer med dyreantistoffer og vil derfor også kunne være heterofile antistoffer og være årsak til interferens (2).

#### Makroprolaktin

Prolaktin er et hormon som skilles ut fra hypofysen, og stimulerer blant annet til vekst og modning av de melkeproduserende kjertlene i brystvev. Hormonet kan forekomme i forskjellige molekylære former, blant annet som såkalt "big-big"-prolaktin (makroprolaktin) (5). Dette er et kompleks av prolaktin og bindeprotein, oftest IgG, som antas å ha liten eller ingen biologisk aktivitet. Ulike prolaktinanalyser medbestemmer makroprolaktin i ulik



**FIGUR 1:** Heterofile IgM-antistoffer kan binde seg til flere IgG-analyseantistoffer, og dermed skape et falskt høyt signal.

grad, og analysen vi benytter medbestemmer i liten grad makroprolaktin. I alle førstegangsprøver med prolaktinkonsentrasjoner over 800 mIE/L vil det likevel bli utført felling med polyetylenglykol (PEG) for å undersøke mulig tilstedeværelse av makroprolaktin.

#### Biotin og streptavidin

Biotin og streptavidin benyttes ofte i immunologiske analyseprinsipper for å forsterke signalet og øke følsomheten i deteksjonstrinnet. Bindingen mellom dem er en av de sterkeste ikke-kovalente bindingene som finnes. Man kan for eksempel ha paramagnetiske mikropartikler dekket av streptavidin, og biotinylerte antistoffer.

Biotin er et biologisk aktivt vitamin (B7/B8) som deltar i energiomsetningen av fett og karbohydrater. Det markedsføres som et vidundermiddel for hår og negler i skjønnhetsindustrien, og kan kjøpes på nett og i utlandet, i svært høye konsentrasjoner. I tillegg er svært høye doser av biotin foreslått å ha positiv effekt i behandling av multipel sklerose (MS) (6). Biotinpreparater med lavere konsentrasjoner er også å finne på apoteket, og brukes til behandling av biotinasemangel hos nyfødte eller til pasienter med ernæringsutfordringer.

Tilskudd av biotin vil kunne medføre falsk for høye, eller for lave resultater, avhengig av om det er et kompetitivt eller ikke-kompetitivt bindingsprinsipp i analysen. Biotinet i prøven vil konkurrere med de biotinylerte antistoffene om bindingssetene på mikropartiklene (7).

Streptavidin produseres av bakterien *Streptomyces avidinii*, og funksjonen er trolig å hemme vekst av konkurrerende bakterier. Noen personer danner uspesifikke IgG- og IgM-antistoffer mot Streptavidin, av ukjent årsak. Mekanismen for denne typen interferens er at de uspesi-

fikke antistoffene mot Streptavidin maserer Streptavidin på mikropartiklene, slik at biotinylert antistoff ikke kan binde seg.

#### Monoklonal komponent

Hos noen kan aktivering av plasmaceller gi en overproduksjon av monoklonalt antistoff, og det blir en opphopning av såkalt M-komponent i serum. Dette kan forekomme ved myelomatose, monoklonal gammopati av usikker betydning (MGUS) eller andre lymfoproliferative lidelser (8). M-komponent kan kryssreagere på grunn av strukturlikhet med antistoffer i analysen, og kan også påvirke viskositeten i serumet og gi matrikseffekter (5).

#### Kasuistikker

##### Kasus 1

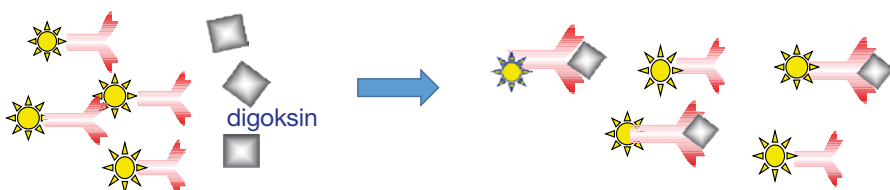
Pasienten er en kvinne, født i 1942, som får oppfølging på grunn av atrieflimmer. Som et ledd i videre behandling besluttet det å utføre elektrokonvertering. Pasienten står på behandling med digoksin, som er et digitalisglykosid som benyttes i behandling av blant annet hjertesvikt og atrieflimmer. Digoksin skal seponeres før planlagt elektrokonvertering kan utføres, og legemiddelkonsentrasjonen blir derfor målt. Ved normal nyrefunksjon er halveringstiden for digoksin 1,5 – 2 døgn.

Kvinnen tar den første blodprøven og får beskjed om å avslutte digoksinbehandling. Etter en uke er verdien bare halvert. Legen mistenker at hun har tatt medisin likevel. Det blir tatt flere prøver uten at verdien går ned, og legen er nå sikker på at pasienten ikke tar digoksin (tabell 1). Laboratoriet blir kontaktet med beskjed om at det mistenkes å være noe feil i analysen.

Serum fra pasienten ble sendt til leverandørens testlaboratorium for utvidede undersøkelser: ➤

**FIGUR 2** Analyseprinsipp for digoksin, Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) med konkurrerende binding.

**Trinn 1**



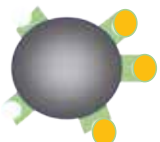
Prøve inkuberes med et digoksinspesifikt ruteniummerket antistoff og det dannes et immunologisk kompleks. Mengden kompleks avhenger av analyttkonsentrasjonen i prøven.

**Trinn 2**



Etter tilsetning av streptavidinmerkede mikropartikler og et digoksinderivat merket med biotin, vil de ledige plassene på de ruteniummerkede antistoffene bli opptatt, og det dannes et antistoff-haptenkompleks. Hele komplekset bindes til fast fase via interaksjon mellom biotin og streptavidin. De ruteniummerkede digoksinkompleksene vil konkurrere med biotinmerket digoksin om bindingssetene på de streptavidinmerkede mikropartiklene. Signalet som måles er omvendt proporsjonalt med mengde analytt i prøven.

**Interferens med Streptavidin-antistoff**



Når pasienten har antistoff mot streptavidin, vil disse maskere streptavidin-bindingssetene på mikropartiklene, slik at biotinylert antistoff ikke kan binde seg. Analyseresultatet vil bli falsk forhøyet.

**TABELL 1:** Analyseresultater for Digoksin, fra pasienten i Kasus 1.

Dato	Digoksinnivå (nmol/L)	Kommentar
2.1.2013	3,8	Digoksin seponert
9.1.2013	1,9	Ikke brukt Digoksin siden seponering
16.1.2013	1,7	
30.1.2013	2,3	
7.2.2013	2,8	
11.2.2013	2,8	

**TABELL 2:** Analyseresultater for pasienten i Kasus 2 utført 3. og 14. september 2018. Referanseverdier til høyre.

Analyse	Resultater 3.9.2018	Resultater 14.9.2018	Referanseområde
P-TSH (mIE/L)	0,06	0,03	0,5 – 3,6
P-T3, fritt (pmol/L)	8,2	13,2	2,8 – 7,0
P-T4, fritt (pmol/L)	46	> 100	12,0 – 22,0
P-TPO as (kIE/L)	381	> 600	< 34
P-TRAS(kIE/L)		57	< 1,8
P-Vit D (nmol/L)	443	> 500	> 375 gir fare for toksiske effekter

Originalprøven ble analysert i testlaboratoriet og resultatet ble bekreftet. Prøven ble deretter fortynnet 1:5 og reanalysert med fortsatt forhøyet resultat. Fortynnet prøve ble deretter forbehandlet på ulike måter. Tre prøver ble behandlet med antistoff som inngår i analysen, en prøve ble behandlet med streptavidinmerkede mikropartikler (SA kuler) og en prøve ble behandlet med umerkede mikropartikler.

Det var bare prøven som var forbehandlet med SA kuler som ble negativ, og dette bekrefter at pasienten hadde antistoffer mot streptavidin som ble bundet opp av kulene. Siden dette er et kompetitivt immunoassay, hvor luminescens-signalet er omvendt proporsjonalt med konsentrasjonen, vil det bli lavere signal og falsk for høy konsentrasjon fordi streptavidin-antistoffer maskerer bindingssetet for biotin (figur 2).

**Kasus 2**

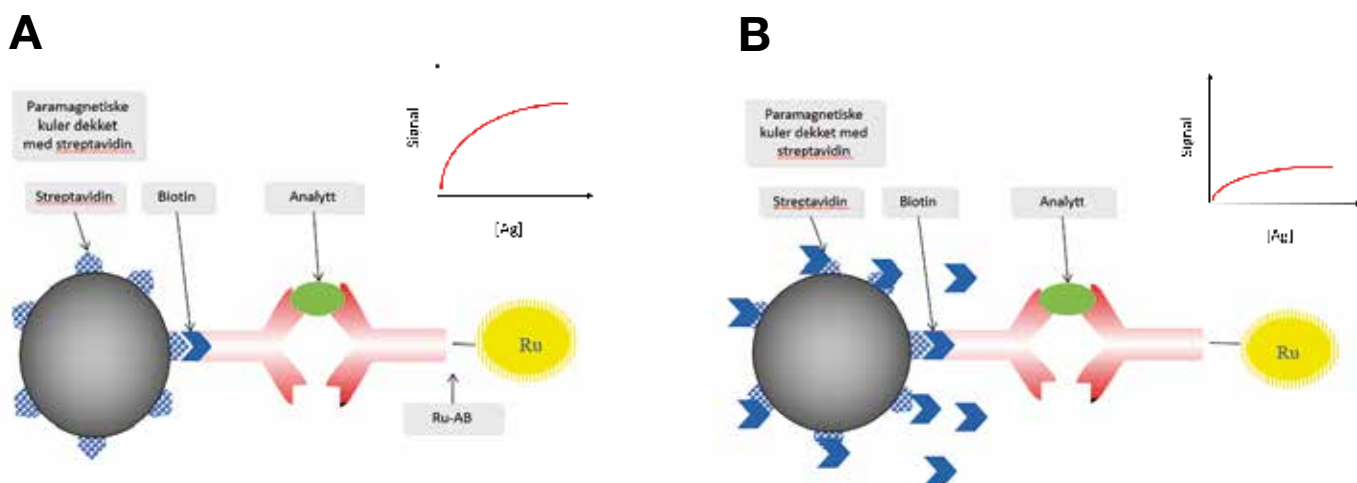
En kvinne født i 1974 gikk til oppfølging på nevrologisk avdeling, hvor det ved hver konsultasjon blant annet ble målt tyreoidestimulerende hormon (TSH) og fritt thyroksin (T4FR). Hun har normal TSH og T4FR i februar 2018. Det tas utvidede tyreoidaprøver samt Vitamin D i begynnelsen av september 2018. Alle prøveresultatene er patologiske og viser svært hypertyreoidverdier som passer med Graves sykdom, i tillegg til at Vitamin D er over toksisk grense (tabell 2).

Analyseresultatene stemmer ikke med klinikk hos pasienten, og legen rekvirerer nye prøver. Resultatene fra midten av september 2018 er enda mer ekstreme (tabell 2) og vi forstår at det må være noe feil i våre analyser. Prøvene blir videresendt til et annet laboratorium som benytter en analysemetode fra en annen leverandør. Her er prøvesvarene helt normale.

Det viser seg at pasienten har MS, og vi får derfor mistanke om biotininterferens. Vi ber legen undersøke med pasienten, og det viser seg at hun via internett har funnet råd om bruk av biotin i behandling av MS, og har kjøpt dette utenlands. Hun har tatt høye doser biotin, som forklarer de svært unormale resultatene. Analyseprinsippene for alle tyreoida-parameterene, samt vitamin D, er biotin-baserte. TSH benytter ikke-kompetitiv sandwich-teknikk og de resterende benytter et kompetitivt analyseprinsipp (figur 3 og 4).

Pasienter som tar høye biotindoser, bør i henhold til reagensleverandørenes

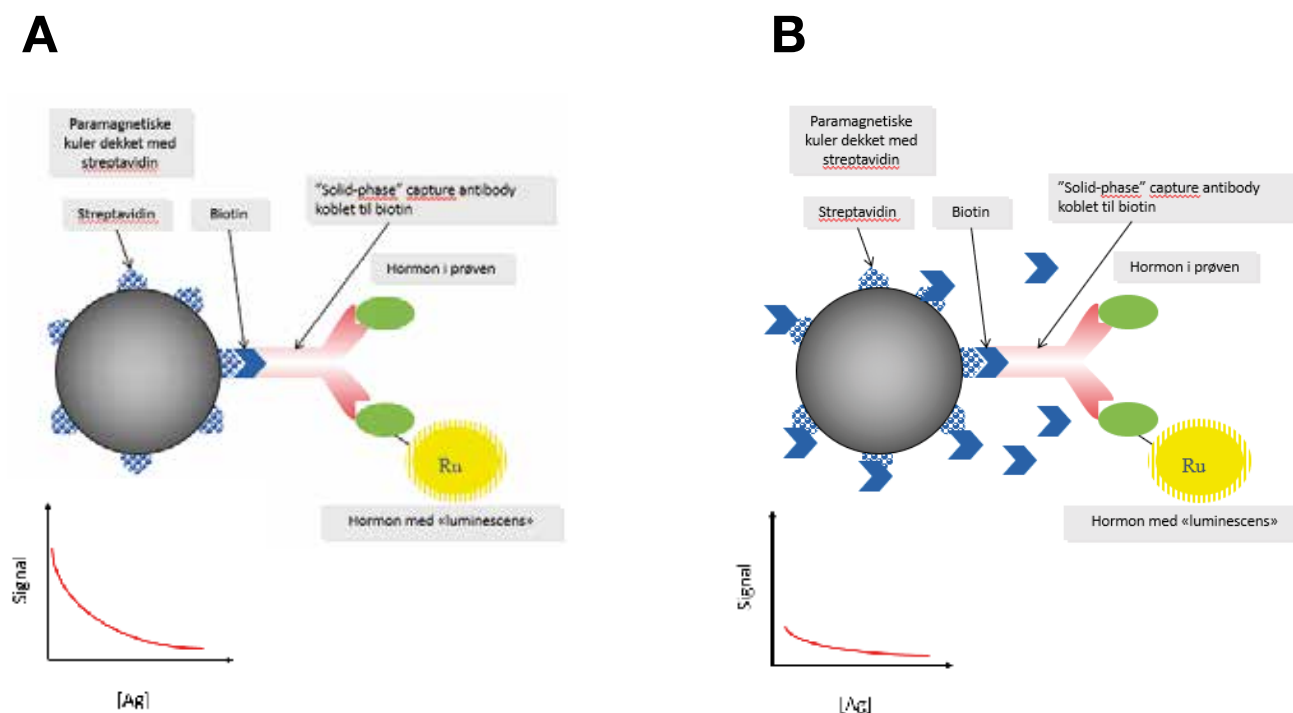


**FIGUR 3:** Analyseprinsipp for TSH, ECLIA med sandwichprinsipp – med og uten interferens

Et biotinylert monoklonalt TSH-spesifikt antistoff, TSH i prøven og et monoklonalt TSH-spesifikt antistoff merket med et ruteniumkompleks danner et sandwichkompleks.

Etter tilsetning av streptavidinmerkede mikropartikler, bindes komplekset til mikropartiklene via interaksjon mellom biotin og streptavidin. Signalet som måles er proporsjonalt med mengde analytt i prøven.

Ved biotininterferens i prøven, vil streptavidinets biotinbindingssteder blokkeres, og ruteniumkompleksene vil ikke kunne binde seg til mikropartiklene. Lyssignalet blir falsk lavt og gir dermed falsk lav konsentrasjon av TSH.

**FIGUR 4:** Analyseprinsipp for T4FR (ECLIA) med konkurrerende bindingsprinsipp – med og uten interferens

Prøve inkuberes med et T4-spesifikt, ruteniummerket antistoff. Etter tilsetning av biotinylert T4 og streptavidinmerkede mikropartikler, vil de ledige plassene på det merkede antistoffet bli opptatt, og det dannes et antistoff-haptenkompleks. Hele komplekset bindes til mikropartiklene via interaksjon mellom biotin og streptavidin. De ruteniummerkede T4-kompleksene vil konkurrere med biotinmerket T4, om bindingssetene på de streptavidinmerkede mikropartiklene. Lyset som måles er omvendt proporsjonalt med mengde analytt i prøven.

Biotin i prøven vil binde seg til ledige streptavidin-bindingssteder. Mindre antistoff vil binde seg, som gir lavere signal og falsk høy konsentrasjon av analytt.

anbefaling, vente minst 8 timer etter inntak, før prøvetaking.

#### Tiltak ved mistanke om interferens i analysen

Ved mistanke om feil prøvesvar, vil man i første omgang reanalysere prøven og deretter eventuelt fortynne prøven, for å se om utslag av interferens blir mindre.

Videre tiltak vil være avhengig av type analyse og aktuell form for interferens.

Ved spørsmål om makroprolaktin utføres felling med PEG, rutinemessig.

Dersom man har tilgang på blokkeringsreagens, IgG antistoff fra mus, kan dette tilsettes prøven for å blokkere/binde heterofile antistoffer før reanalyse. Hensikten vil i så fall være å dokumentere sannsynlig interferens (9).

Enkelte analyser kan utføres med LC/MS (væskekromatografi med massespektrometer), hvor interfererende stoff vil kunne skilles fra analytten.

Generelt er et godt tips å ha oversikt over hvilke analysemetoder som benyttes på andre laboratorier, slik at man kan videresende prøven for analyse med en annen analysemetode.

Hvis man blir kjent med en type interferens er det viktig å informere rekvirenten slik at vedkommende kan gi pasienten beskjed om forholdsregler i forkant av neste prøvetaking, der det er aktuelt.

Det er svært viktig å melde inn mistanke om interferens til leverandør/produzent av analysen. Leverandør har ofte et større apparat for utvidet testing slik at interferens kan bli påvist og konkludert. Dersom flere melder fra om samme problem vil produsenten se behovet for videreutvikling og forbedring av analysen.

#### Oppsummering

Interferens i analyser er ikke et hyppig problem, men vi må likevel være bevisst på at det forekommer, uavhengig av leverandørens dokumentasjon. Bevissthet rundt økt bruk av biologiske legemidler i for eksempel behandling av kreft, alvorlige betennelsessykdommer og sannsynligvis flere indikasjoner i fremtiden, er viktig.

Reagensprodusentene må jobbe kontinuerlig for å forbedre reagensene og blokkere for antistoffinterferens. Flere analyser kommer nå med produktoppdateringer, der terskelverdi for biotin

er økt betraktelig. I tillegg har noen av analysene fått et bedre streptavidin-blokkerende protein, som gjør dem mindre utsatt for streptavidininterferens.

Det er en fordel at ikke alle laboratorier har samme analysemetoder, slik at man har mulighet til å kontrollere resultater med en annen metode.

Et godt samarbeid mellom klinikere og bioingeniører og leger i laboratoriene er viktig, slik at de i større grad er i stand til å vurdere prøvesvar på sine pasienter. Vi er i mange tilfeller avhengige av at klinikerne gir tilbakemelding om uventede resultater slik at vi kan starte jakten på mulig interferens!

#### Takk

Jeg vil takke avdelingsoverlege Gunnhild Kravdal for lån av tabeller og enkelte figurer. ■

#### Referanser

1. NOKLUS generelle kommentarer til utsendelsene; labquality Hormoner A; Letter 42-02007-062019.pdf
2. Bolstad N, Nustad K. Interferens fra heterofile antistoffer i immunometriske analyser. *Bioingeniøren*. 2012;6/7:16-22.
3. Folkehelseinstituttet. Strategimøte 2016: Kvalitetskontroll av infeksjonsserologiske metoder: <https://www.fhi.no/publ/strategimoter/strategimote-2016-kvalitetskontroll-av-infeksjonsserologiske-metoder/> (31.08.2019).
4. Bjerner J, Nustad K. Heterofile antistoffer – en kilde til analyseinterferens. *Norsk Epidemiologi* 2006;16 (1):29-33.
5. Nasjonal brukerhåndbok i medisinsk biokjemi. Prolaktin: <http://brukerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=8dc3209ad2b1e085d9ab> (20.11.2019).
6. Folkehelseinstituttet. Biotin (Qizenda) til behandling av primær og sekundær progressiv multipel sklerose (PPMS og SPMS): <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/biotin-qizenda-til-behandling-av-primar-og-sekundaer-progressiv-multipel-sklerose-ppms-og-spms> (31.08.2019).
7. Stender S. Biotin-interferens af laboratorieanalyser. *Klinisk Biokemi i Norden*. 2018;4:32-4.
8. Nasjonal brukerhåndbok i medisinsk biokjemi. Proteinelektroforese. <http://brukerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=6185e620c2314e4dc312> (20.11.2019).
9. Bolstad N, Warren DJ, Bjerner J, Kravdal G, Schwetmann L, Olsen KH, et al. Heterophilic antibody interference in commercial immunoassays; a screening study using paired native and pre-blocked sera. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(12):2001-6.

# Immunologisk

Immunologiske mekanismer for sykdom, diagnostikk og behandling er godt etablert innen somatikken, men også psykisk stress påvirker immunsystemet – og immunsystemet kan være involvert i utvikling og vedlikehold av psykisk lidelse.

Av Solveig Klæbo Reitan

Lege og avdelingssjef, Divisjon psykisk helsevern, St. Olavs hospital

I antikken hadde man en idé om at psykiske lidelser, som annen sykdom, var forårsaket av ubalanse i kroppsvæsker/galle. I renessansen og opplysningstiden lærte

# psykiatri

man mye om hvordan kroppen «utenfor hjernen» fungerer; man fikk mikroskop og så celler, man oppdaget bakterier og man forsto fysiologiske prosesser for hvordan kroppen fungerer. Dermed hadde man et rammeverk for å forstå sykdom og tilhelingsprosesser. Psyken ble imidlertid holdt utenfor. Descartes beskrev en dualisme mellom kropp og sjel som har vedvart frem til nå. Det har ført til at vi har sett på psyken som noe helt annet enn resten av mennesket. Hjernen består imidlertid av de samme cellene som resten av kroppen. Vi vet

dessuten at rusmidler (som er kjemiske substanser) virker på psyken og vi bruker kjemiske substanser i form av medisiner (psykofarmaka) for å påvirke psyken. I dag tenker vi derfor at også hjernecellene er en del av den biologiske kroppen.

## Subjektive symptomer og objektive tegn

Vi kan likevel ennå ikke diagnostisere og kategorisere psykisk lidelse med naturvitenskapelige målemetoder. Observasjoner og beskrivelser av psykisk lidelse er basert på pasientens subjektive opplevde ubehag (symptomer) og andres objektive observasjoner og tolkninger av pasienten (objektive tegn).

Til gruppen subjektive symptomer hører for eksempel følelsen av tristhet, redsel, manglende livsglede, manglende matlyst, ►





smarter i kroppen, hjertebank, konsentrasjonsvansker. Objektivt observerte tegn blant annet ansiktsmimikk, tydelig redsel/frykt, irritabilitet, manglende logisk sammenheng i det man sier og avvikende sosial atferd.

For alle disse symptomene og tegnene må det være et avvik fra det som er vanlig i kulturen, det som kan forklares av andre forhold (pågående kriser, akutt sorg, ruspåvirkning) og det må helst være en endring fra slik personen har vært før. Basert mye på klinisk erfaring og etter hvert litt på naturvitenskapelig kunnskap om psykiske lidelser, er det laget psykiatriske kategorier/diagnoser. Diagnosene inneholder ulike sammensetninger av symptomer og tegn som ofte opptrer sammen og som ofte krever lik tilnærming. Psykose-lidelser/realitetsbrist (herunder schizofreni) er en slik hovedgruppe. Depresjoner og mani en annen. Angst, tvangslidelser og posttraumatisk stressyndrom inngår i en tredje. Personlighetsforstyrrelser er en del av en fjerde osv.

Vi vet imidlertid at innad i hver gruppe kan det være stor forskjell i hvilken behandling som virker, og vi vet at disse gruppene er alt for grovt inndelt. Det ser også ut som om det finnes undergrupper i hver diagnosegruppe hvor immunsystemet er påvirket.

#### *Immunsystemet og hjernen – mulige mekanismer*

Vi vet at sykdom og skade i visse deler av hjernen kan gi psykiatriske symptomer. Psykiatriske følger av infeksjon med syfilis var kjent for 200 år siden og i dag ser vi at svulster, infarkter og andre skader på visse deler av hjernen, kan gi psykiatriske symptomer. Fra nevrologi vet vi at hjernen kan utsettes for autoimmune sykdommer, som multippel sklerose. Det er derfor nærliggende at autoimmune prosesser i hjernen også kan gi psykiatriske problematikk. Hjerneinflammasjon mediert av autoantistoffer er en slik situasjon (se senere i artikkelen).

Kommunikasjon mellom nevroner/hjerneceller foregår ved hjelp av molekyler (nevrotransmittorer som serotonin, dopamin, noradrenalin) som slippes fra en celle, binder reseptorer i naboceller og igangsetter nye responser der. Denne signaloverføringen er meget potent. Det er i stor grad ved å hemme eller stimulere

slik signaloverføring at psykofarmaka og rusmidler virker. Vi vet nå at nevroner/hjerneceller også uttrykker reseptorer for cytokiner (1). Det er da nærliggende å tenke at cytokiner, som sirkulerer i forbindelse med inflammasjon, også kan påvirke psykiske forhold på samme måte som nevrotransmittorer, psykofarmaka og rusmidler når de binder reseptorer på hjerneceller.

En tredje mekanisme for hvordan immunsystemet kan påvirke psyken går via indoleamin-2,3-dioxygenase (IDO) (2). Inflammasjon medfører oppregulering av IDO som forbruker tryptofan, og siden tryptofan er forløperen til serotonin kan vi se for oss at mengde serotonin reduseres ved inflammasjon. Vi vet ikke sikkert at dette gir depresjon, men vi vet at medisiner som brukes mot depresjon øker mengde serotonin i synapsene. Dette er derfor en mulighet som må utforskes. IDO har også en annen effekt som kan påvirke psyken; det øker mengde kynurenin og kynureninmetabolitter. Flere av disse påvirker reseptorene på nevroner/hjerneceller og andre kan være nevrotoksiske.

#### **Immunpsykiatri og psykoimmunologi**

I tillegg til at det finnes teoretiske modeller for hvordan immunsystemet kan påvirke psyken (immunopsykiatri) har vi også modeller for hvordan psyken påvirker immunsystemet (psykoimmunologi). Det er vel kjent at psykisk stress påvirker kortisol, og vi vet at mennesker med alvorlig depresjon har forhøyede nivåer av kortisol (3). Kortisol påvirker som kjent immunsystemet. Psyken påvirker også det autonome nervesystemet via vagusnerven. Vagusnerven innnerverer hjerte, lunger, tarm slik at vi har lavere puls, puster bedre, magen virker. Vagusnerven bruker Acetylcholin (Ach) som nevrotransmittor. Vagusnerven innnerverer også milten der leukocytene passere – de har reseptorer for Ach. Det er derfor mulig at det å slappe godt av også roer ned immunsystemet (4).

Det er altså modeller som teoretisk åpner for samhandling begge veier mellom psyke og immunsystem.

#### **Immunfunn ved psykisk lidelse**

*Depresjon.* Det er godt etablert kunnskap at alvorlig deprimerte mennesker

har forhøyede inflammasjonsmarkører i både cerebrospinalvæske og serum. Cytokinene har ingen kliniske referanseområder ennå, men når man sammenligner grupper friske med grupper deprimerte, finner man høyere nivåer av proinflammatoriske cytokiner som IFN $\gamma$  og TNF, samt ofte IL-6, hos de deprimerte (5, 6). Det er også vist at når man behandler depresjonen, normaliseres cytokinnivåene (7, 8). Disse funnene i seg selv sier ingenting om årsakssammenheng. Det er derfor interessant å finne ut hva som skjer når man tilfører cytokiner til psykisk friske mennesker. Dette har for eksempel vært gjort ved å gi IFN $\gamma$  (Introna) til mennesker med Hepatitt C. De får IFN $\gamma$  for å kurere hepatitt, men samtidig blir 20 – 30 prosent deprimert eller får angst (9). Det er altså funnet inflammasjon ved depresjon og vi vet at inflammasjon kan gi depresjonssymptomer. Vi vet imidlertid ennå ikke om det er inflammasjon som ligger til grunn for depresjonen i den store gruppen pasienter med depresjon. Dermed vet vi heller ikke om immunmodulering er aktuelt i behandling av depresjon. Det gjenstår å gjøre studier på det.

*Psykisk stress.* Mennesker med psykisk lidelse har generelt høyere forekomst av en del autoimmune sykdommer (10). Det er også vist at mennesker med posttraumatisk stresslidelse har forhøyede inflammasjonsmarkører (11) og det samme gjelder for eksempel de som har opplevd omsorgssvikt og mobbing i barndommen (12). Hos pasienter med CFS/ME (kronisk utmattelsessyndrom), en lidelse vi ikke vet årsaken til, har vi funnet forhøyet CRP sammenlignet med friske kontroller (13). Vi har nylig publisert en studie på mennesker med agitasjon/uro under alvorlig psykisk sykdom (akuttinnlagte). Her fant vi høyere nivåer av Transforming Growth Factor (TGF) og lavere nivåer av IFN enn hos andre pasienter (14). Dette er forhold som kan tenkes å ha betydning for opprettholdelse av psykiske plager – og som også bidrar til økt forekomst av somatiske lidelser hos mennesker med psykiske plager.

*Psykose.* Studier som er gjort på mennesker med psykose viser et litt annet immunmønster enn hos deprimerte. Pro-

inflammatoriske responser er ikke uttalt. Tvert imot kan det se ut til at Th2-responser er mer fremtredende (15). Hos mennesker med schizofreni er det dessuten funnet forhøyede nivåer av kynurenin (16). Store epidemiologiske studier så vel som studier på mus, indikerer at inflammasjon i overgangen fra første til andre trimester av svangerskapet, øker risikoen for at barnet utvikler schizofreni i ung voksenalder (17). Dette leder frem til spørsmålet om hvorvidt immunmodulering kan påvirke forløpet av psykose. Det vi vet er at i en studie på pasienter som får immundepende behandling, i tillegg til antipsykotika, har de sterkere reduksjon i psykosesymptomene enn de som bare får antipsykotika (18). Det finnes også studier på personer med risiko for å utvikle schizofreni, hvor man ved inntak av omega 3 (som modulerer immunsystemet) reduserer insidensen av schizofreni (19). Foreløpig er det imidlertid for få studier og for usikker kunnskap til at vi kan begynne å behandle personer som har psykosesymptomer med immunmodulerende medisin. Det er behov for flere studier. Det er nå i gang en norsk klinisk studie der pasienter med psykose får tilbud om å randomiseres til enten vanlig behandling med tillegg av prednisolon i seks uker eller vanlig behandling med tillegg av placebo i seks uker. Pasientene skal så følges i et år for å se om tillegget av prednisolon påvirker forløpet av psykoselidelsen (EudraCT nummer 2017-000163-32).

For psykose er det også et annet interessant og viktig immunologisk fenomen; vi kan finne antineuronale antistoffer som er paraneoplastiske. Slike antineuronale antistoffer gjør ingen skade så lenge blod-hjernebarrieren (BBB) er intakt. Ved blant annet meningitt, kraftige epilepsianfall, hodetraumer og amfetaminbruk kan imidlertid BBB skades og antistoffene kommer inn i CNS. Da kan antineuronale antistoffer gjøre skade. Et vel etablert klinisk bilde er autoantistoffer rettet mot NMDA-reseptorene (20). Disse kan gi autoimmun inflammasjon, blant annet i de sentrale limbiske strukturene i hjernen (der mye av følelsene sitter) og forårsake et klinisk bilde som ligner schizofreni. Man kan se endringer på MR men diagnostikken er først og fremst serologisk påvisning av disse anti-

stoffene. Det er essensielt at riktig diagnose settes da disse pasientene skal ha immunmodulering og ikke vanlig antipsykotisk behandling.

### Immunopsykiatrisk laboratorie-samarbeid

Som det fremgår er det tidvis behov for å følge med inflammasjon generelt hos psykiatriske pasienter, blant annet i form av hsCRP og serologi. Det kan være inflammasjon involvert i patogenesen, men først og fremst er dette en pasientgruppe med øket forekomst av samtidig infeksjoner og annen sykdom. Mange medisiner som brukes i psykiatri påvirker også immunsystemet slik at vi må følge ekstra godt med.

Når det gjelder cytokinmålinger og kynurenin/kynureninmetabolitter, er dette foreløpig på forskningsstadiet. Det samme gjelder klinisk immunmodulering av psykiatriske lidelser. Men det er trolig bare et spørsmål om tid før dette også tas i bruk i klinikken. ■

### Referanser

- Schobitz B, Voorhuis DA, De Kloet ER. Localization of interleukin 6 mRNA and interleukin 6 receptor mRNA in rat brain. *Neurosci Lett*. 1992;136(2):189-92.
- Guillemin GJ, Kerr SJ, Smythe GA, Smith DG, Kapoor V, Armati PJ, et al. Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection. *J Neurochem*. 2001;78(4):842-53.
- Butler PW, Besser GM. Pituitary-adrenal function in severe depressive illness. *Lancet*. 1968;1(7554):1234-6.
- Olofsson PS, Rosas-Ballina M, Levine YA, Tracey KJ. Rethinking inflammation: neural circuits in the regulation of immunity. *Immunol Rev*. 2012;248(1):188-204.
- Dantzer R, Capuron L, Irwin MR, Miller AH, Ollat H, Perry VH, et al. Identification and treatment of symptoms associated with inflammation in medically ill patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(1):18-29.
- Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L, et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol Psychiatry*. 2009;66(3):287-92.
- Hestad KA, Tonseth S, Stoen CD, Ueland T, Aukrust P. Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2003;19(4):183-8.
- Dahl J, Ormstad H, Aass HC, Malt UF, Bendz LT, Sandvik L, et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;45:77-86.

- Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry*. 2002;7(9):942-7.
- Song H, Fang F, Tomasson G, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernandez de la Cruz L, et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA*. 2018;319(23):2388-400.
- Toft H, Lien L, Neupane SP, Abebe DS, Tilden T, Wampold BE, et al. Cytokine concentrations are related to level of mental distress in inpatients not using anti-inflammatory drugs. *Acta Neuropsychiatr*. 2019;1-9.
- Copeland WE, Wolke D, Lereya ST, Shanahan L, Worthman C, Costello EJ. Childhood bullying involvement predicts low-grade systemic inflammation into adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(21):7570-5.
- Groven N, Fors EA, Reitan SK. Patients with Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome show increased hsCRP compared to healthy controls. *Brain Behav Immun*. 2019;81:172-7.
- Larsen JB, Stunes AK, Vaaler A, Reitan SK. Cytokines in agitated and non-agitated patients admitted to an acute psychiatric department: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222242.
- Dunjic-Kostic B, Jasovic-Gasic M, Ivkovic M, Radonjic NV, Pantovic M, Damjanovic A, et al. Serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in exacerbation and remission phase of schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2013;25(1):55-61.
- Erhardt S, Schwieler L, Engberg G. Kynurenin acid and schizophrenia. *Adv Exp Med Biol*. 2003;527:155-65.
- Meyer U, Nyffeler M, Yee BK, Knuesel I, Feldon J. Adult brain and behavioral pathological markers of prenatal immune challenge during early/middle and late fetal development in mice. *Brain Behav Immun*. 2008;22(4):469-86.
- Muller N, Krause D, Dehning S, Musil R, Schenach-Wolff R, Obermeier M, et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res*. 2010;121(1-3):118-24.
- Amminger GP, Schafer MR, Papanageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(2):146-54.
- Tuzun E, Zhou L, Baehring JM, Bannykh S, Rosenfeld MR, Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol*. 2009;118(6):737-43.

## Fem skribenter bytter på å skrive i Bioingeniørens faste spalte «Ytring»:



**Ida Folvik Adem** (27), bioingeniør ved Martina Hansens hospital i Bærum



**Lise Dragset** (54), foretakstillitsvalgt for NITO ved St. Olavs hospital



**Kirsti Hokland** (62), studiekoordinator ved Bioingeniørutdanninga, Universitetet i Tromsø



**Marit Steinsund** (58), bioingeniør og laboratoriekonsulent Noklus, Sogn og Fjordane



**Marianne S. Emblemsvåg** (48), bioingeniør, molekylærbiolog og stortingsrepresentant for Høyre

## Bioingeniører må stå med ryggen rak og hodet hevet og si «HER ER VI!»

MANGLENDE SYNLIGHET er noe bioingeniører ofte diskuterer seg imellom. Vi sier at vi ønsker å bli sett og hørt, men hever som regel stemmen kun rundt lunsjbordet blant kolleger. Vi må vise hvem vi er, i sykehusene og ute i samfunnet.

VI KJENNER VEL alle følelsen når noen kaller oss «stikkedama», «blodigla», «labdama» eller «vampyren». Men i stedet for å fleipe det bort kan vi rette ryggen og si fra om at vi ikke vil ha slike kallesnavn. Jeg sier alltid, med et smil, men

klart og tydelig: «Nei, det er ikke stikkedama som kommer, jeg er bioingeniør». Så enkelt, men så effektivt.

PASIENTER på poliklinikken kaller meg ofte sykepleier eller sier ting som «jaja, her sitter du og tar blodprøver hele dagen, det må jo bli kjedelig». Da forteller jeg hva en bioingeniør er og hva vi gjør. «Dette visste jeg ikke, men så utrolig spennende», er gjerne responsen.



*Jeg melder meg gjerne frivillig til å stå på Karl Johans gate i Oslo og formidle kunnskap om yrket.*

Å fortelle pasienter hvem vi er og hva vi gjør gir så mye tilbake til oss. Mange av mine pasienter har barnebarn som skal begynne på høyere utdanning. Kanskje bidrar vi til å rekruttere flere skarpe hoder til bioingeniørutdanningen ved å dele kunnskapen vår med pasientene. Vi må ta oss tid til å gjøre slike ting.

VI BIOINGENIØRER føler ofte at vi ikke blir hørt blant de andre yrkesgruppene på sykehuset. Men tør vi si fra, eller gjør vi bare som vi får beskjed om uten å tenke selv?

På min arbeidsplass bygges det nå et nytt pasientmottak, og jeg representerer laboratoriet i en forbedringsgruppe der alle avdelingene skal få si sin mening. Den muligheten har jeg grepet. Jeg har stilt krav på vegne av laboratoriet, stått på mitt og forklart hvorfor det må være slik. Og da møtte jeg både forståelse og velvilje, og fikk gjennomslag for mange av ønskene våre. Leger, sykepleiere og andre som jobber her aner jo ikke hvordan vi gjør våre ting og hvordan våre rutiner er hvis vi ikke forteller dem det.

BLANT LEKFOK er det ikke mange som vet hvem vi er. Hvorfor kan ikke vi, som sykepleierne, ha vår egen reklame på tv, stå på stand med ryggsekker og reflekser eller lage en sang om bioingeniører? Jeg melder meg gjerne frivillig til å stå på Karl Johans gate i Oslo og formidle kunnskap om yrket.

Det hadde vært morsomt med en undersøkelse der folk ble spurt om de visste hva en bioingeniør er og hva vi gjør.

JEG MENER vi burde starte en synlighetskampanje der vi kjører på med både reklame, bioingeniører i gatene og en holdningsendring blant bioingeniører på sykehus. Stå på ditt, det er lov å si «jeg er ikke enig» eller «jeg synes vi burde gjøre det på denne måten» til noen med en annen yrkestittel. Uten bioingeniørene hadde jo ikke noen av de andre fått gjort jobben sin, så vi burde stå med ryggen rak og hodet hevet og si «HER ER VI!».

Kjære bioingeniører, bli med. La oss vise alle hvem vi er! ■



Av Ida Folvik Adem




# Vinn en kake til fredagskaffen på laben!

Løs kryssord sammen med kollegene og vinn kake!

Send løsningen (hele kryssordet) til Bioingeniøren, pb. 1636 Vikå, 0119 Oslo, sammen med navn, epostadresse og mobilnummer. Du kan også scanne eller fotogra-

fere løsningen og sende den på epost til bioing@nito.no. Svarene må være hos oss senest 02.01.20.

Løsningen og navnet på vinneren blir lagt ut på bioingeniøren.no. Lykke til!

				<b>XORD .NO</b>	SPORTS-UTTR.	IKKE UT	ØDELAGT	↓	PAPE-GØYE	SPIRER	SITTE TIL HEST	ISOLERT	SNYLTET	↓	ART.	STRØK			
				→					→								↓		
				KV. NAVN							KRETS SINNE						52 UKER		
				ANTILOPE I ORDEN					FRED EN BOONE				BANKET FORUT-SATT					↓	
				→					EN KIRSTI INN-HENTER								HESTE-KRAFT KNOK-KEL		
	FOR-MODES								MESTER-SKAP ER KOBBE				FORE-LEGG BE-HANDLE						
SKITT	EMBLEM	GRIND	↓	STATER	ER NØDT TIL BAK-VERK		FORSØK JØKEL						STUND ALDER-DOMS-SVAK			FRUKTER			
NOE VONDT	↓	↓						TATER DRIKK											
AVISER							FORSTUM-MER HAGE-SENG								PLATE VANE				
RØYS			KRYPE PINE						FOR-ÆRTE							↖			
SPRUTER							KLARTE	↓							LIKE	→			
PUBLI-KUM						ORD-STYRER										↓			

## Bioingeniøren

FOR 25 ÅR SIDEN

### Snille jenter og julestri

■ Landsstyret i NOBI prydet forsiden av Bioingeniørens desemberutgave i 1994. Styremedlemmene ønsket leserne god jul, men av artiklene i bladet skjønner man at året ikke hadde vært bare godt. Bioingeniørene hadde vært i streik, men den endte i tvungen lønnsnemnd og svært lite gjennomslag for kravene.

Hege Mygland fra redaksjonskomiteen skrev i spalten «Fra redaksjonen», under tittelen «Snille jenter og julestri»:

«Jeg er stolt av å være bioingeniør. De fleste av oss er kvinner, dyktige kvinner i jobben vi utfører. Hvorfor får vi ikke lønsmessig uttelling for alt det vi vet vi innehar? ... for å nå målene må vi, jentene, på alle plan i organisasjonen bli flinkere til én ting: Å gripe ordet! Kunnskapen og meningene vet jeg vi har, men meninger som ikke høres utenfor vaktrommet blir faktisk meningsløse ... Vi kan mer enn å være snille. La oss stå sammen med én røst og kreve forandring.»



# BFI's nye nestleder

Kjetil Jensen skulle gjerne blitt marinbiolog – eller politiker. Nå er han nyvalgt nestleder i BFI's fagstyre.

*Tekst: Frøy Lode Wiig*

– Du er overbioingeniør med fagansvar for hematologi, koagulasjon og urin. I tillegg har du en 20 prosent stilling hvor du arbeider med å implementere nytt analyseutstyr på sykehusene på Gjøvik, Hamar, Elverum, Tynset og Lillehammer. Og nå er du nyvalgt nestleder i BFI's fagstyre. Blir det ikke travelt med et verv på toppen av alt det andre?

– Jeg har allerede vært medlem av fagstyret i seks år, så jeg visste hva jeg gikk til. Det er givende å være med å diskutere fag og politikk, og gjennom fagstyret har jeg møtt mange trivelige folk.

– Hva mener du blir viktig for fagutviklingen fremover?

– Å sikre at vi har utdanningsinstitusjoner som følger med, og som tidlig fanger opp trender som blir viktige for yrket. Bioingeniør er en bred og generell utdanning. På enkelte fagfelt konkurrerer vi med andre yrkesgrupper med mer spisskompetanse, for eksempel innen nukleærmedisin, genetik og molekylærbiologi. Vi må ha en grunnutdanning som gjør at bioingeniører er i stand til å konkurrere om jobber på våre fagområder.

– Bare 20 prosent av BFI-medlemmene stemte ved årets valg. Hva kan man gjøre for å få opp valgdeltakelsen?

– Valgdeltakelsen var altfor lav, og jeg må innrømme at jeg ikke skjønner hvorfor. Rekrutteringskomiteén har gjort en kjempejobb, og BFI har hatt fokus på valg gjennom hele året. Kanskje det hadde vært smart å sende ut SMS til folk med påminnelse om å stemme?

**NAV:** Kjetil Jensen

**ALDER:** 56 år

**ARBEIDSTED:** Avd. for blodbank og medisinsk biokjemi, Sykehuset Innlandet (SI) Lillehammer.

**AKTUELL FORDI:** Nyvalgt nestleder i BFI's fagstyre

– Hva ville du gjort hvis du ikke hadde blitt bioingeniør?

– Jeg jobbet som fisker et år, og planen var egentlig å bli marinbiolog. Det synes jeg fortsatt er et spennende og framtidrettet yrke. Jeg har også alltid vært interessert i samfunn og politikk, og hadde nok syntet det var givende å jobbe med politikk. Problemet er at jeg fortsatt ikke har funnet «mitt» parti.

– Det er lite sjø på Innlandet, der du jobber, hvor kommer interessen for marinbiologi fra?

– Jeg er fra Midsund utenfor Molde og nærmest oppvokst i fjæra. Alt som skjer i havet fascinerer meg. Jeg bruker fremdeles mye tid på sjøen. Feriene tilbringes ofte rett utenfor Molde, og der brukes båten flittig.

– Hvordan tror du studiekameratene fra bioingeniørutdanningen husker deg?

– Siste skoleåret var jeg den eneste gutten i klassen. Om ikke annet, så blir jeg sikkert husket for dét. Jeg håper også at folk husker meg som deltagende og sosial.

– Aha! Som den eneste hanen i kurven må du jo ha vært en meget ettertraktet kavalier?

– Det vil jeg ikke påstå. Men jeg traff hun som ble kona mi på skolen, det gjorde jeg.

– Hva arbeider du med akkurat nå?

– Sykehuset Innlandet er i ferd med å bytte ut analyseutstyr innen medisinsk biokjemi og serologi. Fem sykehus har

tatt i bruk samme utstyr på kjemi og koagulasjon. Akkurat nå jobber jeg med å få på plass nye hematologiinstrumenter. Å bytte utstyrspark har tatt lenger tid enn forventet, og det har vært både slitsomt og lærerikt.

– Hva har vært særlig utfordrende?

– Jeg tror det alltid vil være vanskelig og utfordrende å bytte ut instrumenter man har jobbet med daglig i over ti år med noe nytt og ukjent. Vi bruker utstyret hele døgnet, og hvis feil oppstår er det frustrerende. Lik instrumentpark gjør at vi kan ha felles prosedyrer i hele Sykehuset Innlandet. Det kan være en utfordring, men faggruppa samarbeider godt.

– Du får ti minutter med helseministeren. Hva ville du ha sagt?

– Først ville jeg takket for talen hans på Bioingeniørkongressen. Det er kjempefint at statsråden ser bioingeniørene, og hvilken betydning vi har for helsevesenet. Så ville jeg ha sagt at hvis regjeringen ønsker å få mer ut av helsebudsjettet sitt, så må det offentlige få bedre betalt for analysene som utføres. Ved Sykehuset Innlandet merker vi godt konkurransen fra private laboratorier, og vi mister kunder. Vi skulle gjerne kunne tilby tjenester som kan konkurrere med det private. Da ville vi også kunne innfri regjeringens ønske om at utstyr i det offentlige skal utnyttas bedre. De private gjør en god jobb, men hva er logikken i at det offentlige kjøper tjenester hos private når de selv har ledig kapasitet?

– Hva gleder du deg mest til akkurat nå?

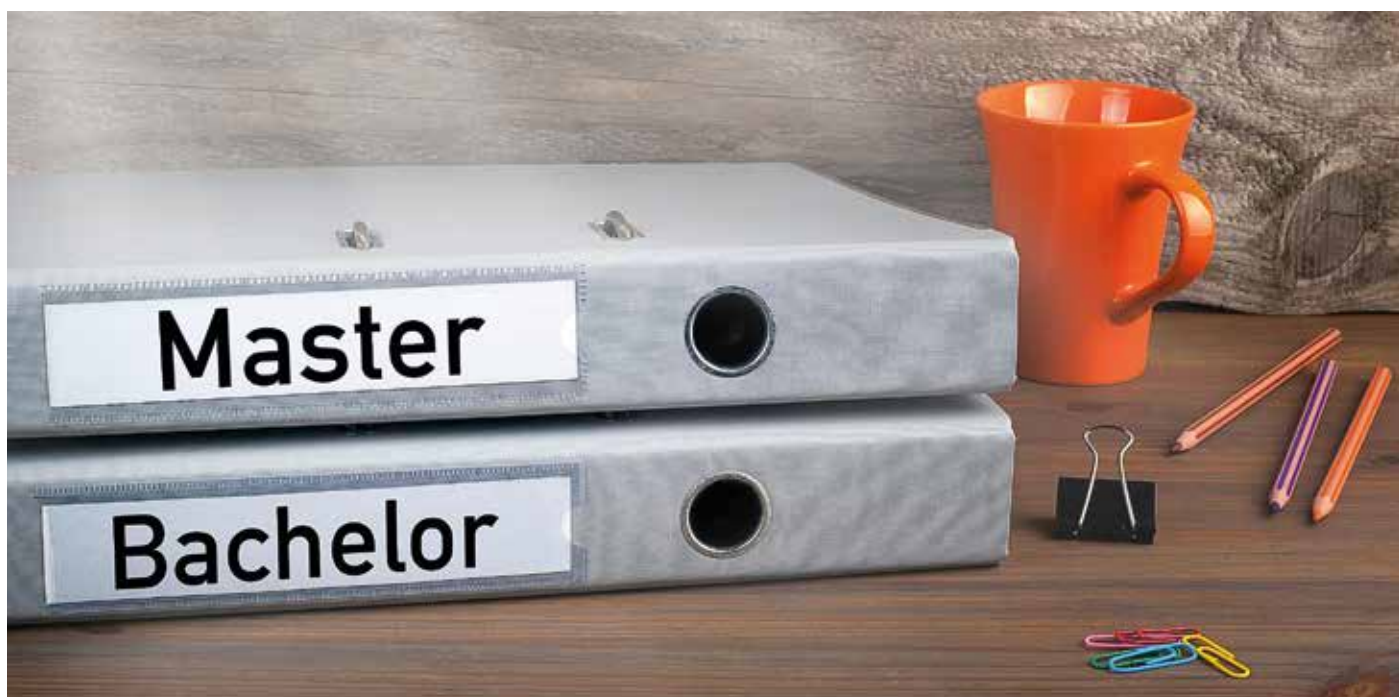
– Akkurat nå gleder jeg meg til neste – og siste – styremøte i BFI for denne perioden. Jeg håper at når vi oppsummerer perioden, så kan vi være fornøyde med noe av det vi har oppnådd. ■





Den viktigste erfaringen jeg har gjort meg som leder, er at bioingeniører med master har en annen faglig kompetanse og vurderingsevne; de har tilegnet seg en mer kritisk tenkning. Det gjør også noe med yrkesstoltheten vår og evnen til å kommunisere med andre yrkesgrupper.

## Vi må ta debatten om femårig utdanning for bioingeniører



Illustrasjon: iStockphoto



### GRO JENSEN

Medlem av BFIs fagstyre

**M**EDISINSK BLOKJEMI HAR de siste tretti årene vært gjennom en enorm teknologisk utvikling. Den samme utviklingen skjer nå innenfor andre fagområder som for eksempel mikrobiologi og patologi. Samtidig blir kravene til presisjon, kunnskap, formidlingsevne og faglig samarbeid på tvers av profesjonene stadig viktigere.

#### Høyere kompetansekrav

Flere av foredragene på Lederdagene i Bergen i høst satte fokus på fremtidstren-

der i bioingeniøryrket. Vi må forberede oss på en økning i antall eldre og på nye diagnoser knyttet til livsstil og reisevaner. Også pasientrollen er under endring; pasientene forventer kompetanse og vil ha svar på det de lurte på raskt og kvalitetssikkert.

Egenmålinger og selvtesting vil øke på grunn av lettere tilgjengelighet og enklere målemetoder. Behovet for flere årsverk i spesialisthelsetjenesten vil fortsette i takt med utviklingen av nye teknologiske metoder. Dette vil påvirke laboratoriefagene og utfordre bioingeniørens kompetanse – kompetanse som vi i dag sannsynligvis ikke får gjennom treårig bioingeniørutdanning. Bioingeniører må møte utviklingen med økt og riktig kompetanse.

Er vi rustet til å møte fremtiden med dagens utdanning? Har vi nok kunnskap

og selvtillit til å være med på å forme fremtiden? Tør vi kaste oss ut i faglige diskusjoner eller lar vi andre yrkesgrupper med lengre utdannelse bestemme? Veien til høyere kompetanse og faglig selvtillit går gjennom økt utdanning. Så la oss presse hardere på utdanningsinstitusjonene, få dem til å forstå at dagens utdanning inneholder for lite av for mange fag og at treårsrammen er



*Bioingeniører kan litt om mye, men rekker ikke å fordype seg. Bioingeniørutdanningen må gjøres om til femårig raskest mulig.*

sprengt. Bioingeniører kan litt om mye, men rekker ikke å fordype seg.

### Ja til femårig utdanning

Jeg mener at bioingeniørutdanningen må gjøres om til femårig raskest mulig. Men det tar tid å få en ny utdanning på plass, så vi må slutte å diskutere om dette er nødvendig og om det er dette laboratoriene trenger. Det er å frata bioingeniører muligheten til å påvirke sin egen fremtid.

Fagstyret har jobbet målrettet for å få satt i gang nye mastermoduler, særlig innen patologifaget. Mange har i tillegg etterlyst etter- og videreutdanning i molekylærpatologi og makrobeskjæring. Fagstyret har stor forståelse for at utdanningsinstitusjonene mangler penger og ressurser, og at det i en travel hverdag ikke bare er å snu seg raskt rundt og lage nye utdanningsmoduler. Derfor bestemte fagstyret å lyse ut et stipend på 750 000 kroner til det beste prosjektet innen utdanning eller innen bioingeniører i primærhelsetjenesten. Det kom inn mange gode søknader. Studiefondet valgte til slutt å støtte OsloMet med penger til å bygge opp to mastermoduler innen patologi.

Tildelingen fant sted på Lederdagene i Bergen. Prosjektet vil bidra til at flere bioingeniører som jobber innenfor patologi kan møte morgendagens kompetansekrav, og det kan gjøre det enklere å gjennomføre spesialistgodkjenning. Ikke minst vil det bli valgfrie moduler i masterutdanningen på OsloMet.

### Positive tilbakemeldinger

Det er et par år siden jeg sist skrev om femårig utdanning for bioingeniører. Jeg har fått både positive og negative tilbakemeldinger, men i det siste har tilbakemeldingene blitt stadig mer positive. Det ser ut til at flere har våknet og tenker at selvfølgelig skal bioingeniører, som andre, ha en utdanning i samsvar med kompetansekrav. Dessuten kan det by på utfordringer å rekruttere de beste studentene til bioingeniørutdanningen hvis utdanning utover bachelorgrad fremstilles som uønsket. Bioingeniører med mastergrad sikrer ønsket kvalitet på yrkesutøvelsen.

Da takker jeg for meg i denne spalten. Etter over ti år i fagstyret overlater jeg ordet til nye krefter. ■

# Genetiske selvtester: Et globalt marked uten et internasjonalt regelverk



AV KJETIL JENSEN

Fagstyrets observatør i Yrkesetisk råd

**G**ENETISKE SELVTESTER markedsføres av private aktører og selges direkte til forbrukere via internett. I tillegg kan man finne et begrenset utvalg på enkelte apotek og treningssentre. På noen år har dette markedet økt voldsomt. I 2002 solgte 14 selskaper helserelaterte gentester globalt, i dag er det over 250. Bare selskapet My Heritage har 1,1 millioner brukere i Norge og cirka 105 millioner brukere globalt (1).

### Økende tilbud og stor etterspørsel

Vårt ønske om viten kan synes å være umettelig. De genetiske selvtestene passer godt inn i hungeren etter kunnskap og de markedsføres deretter. Her vil du kunne få svar på personlige egenskaper som læringsevne, type muskulatur og IQ. Mange synes det er spennende å finne ut av sin herkomst og etnisitet, mens andre søker kunnskap om risiko for fremtidig sykdom. Det er også mulig å teste egne barn og andre enn seg selv, ettersom noen selskaper tillater anonymisering av prøven.

### Resultater må tolkes og brukes riktig

Om testen viser at man har skotske aner eller hvordan man er på langrennsski, så er det relativt ufarlig informasjon. Om testen er prediktiv og viser at man er eller ikke er disponert for tarmkreft, så kan det gi konsekvenser både for en selv og for øvrig familie. Hvem sikrer at mot-

tager tolker disse resultatene riktig? Om svaret er liten risiko for sykdom, kan det medføre at man undervurderer eventuelle faresignaler. Ved økt risiko kan det medføre unødig engstelse og kostbare utredninger.

### Personvernet må sikres

Hvilken garanti har du for at resultatene på prøven du sendte til utlandet forblir bare dine? Selskaper kjøpes og selges globalt. Vilkår og avtaler endres. Helsedata kan plutselig være tilgjengelig for andre selskaper. Genetisk diskriminering kan bli reelt i fremtiden. Noen frykter at teknologi som ansiktsgjenkjenning og geninformasjon kan kobles sammen. Ved å passere et kamera i fremtiden, kan «hele» din identitet bli avslørt.

### Behov for kontroll og regulering internasjonalt

Genetiske selvtester byr på regulatoriske, faglige og etiske utfordringer. I Frankrike er det forbudt å kjøpe disse testene også fra utlandet. I Norge kan ikke norske selskaper utføre genetiske selvtester. De kan derimot kjøpes i Norge, eller på nett, så lenge de analyseres i utlandet. Paradokset er at da omfattes de ikke av Bioteknologiloven.

Per i dag er det ingen undersøkelser som viser at de genetiske selvtestene har gitt en helsegevinst. Mange mener at den sikreste veien til slik gevinst er å ha en sunn livsstil. Genetiske selvtester er dermed ingen snarvei til forbedret livskvalitet. Ettersom markedet er globalt, må vi få til et internasjonalt samarbeid om regulering av dette feltet. Den jobben bør norske myndigheter ta snarest. ■

1. <https://w.w.nrk.no/norge/helsetesten-du-kan-fa-pa-nett>



Haraldsplass  
Diagonale Sykehus

## Avdelingsleder/Sjefbioingeniør

Laboratoriet, Haraldsplass Diagonale Sykehus

Vi søker etter en kunnskapsrik og engasjert avdelingsleder ved sykehusets laboratorium. Avdelingen dekker fagområdene medisinsk biokjemi, mikrobiologi og immunhematologi. Vi leverer tjenester til sykehusets kliniske avdelinger og primærhelsetjenesten, og vi analyserer totalt 1.7 millioner analyser årlig.

### Arbeidsoppgaver

- Ledelse av laboratoriet inkludert personalansvar
- Ansvar for drift av avdelingen i henhold til interne og eksterne krav
- Være en pådriver i utviklingen av laboratoriefaglig service inn mot de kliniske avdelingene på sykehuset
- Ha et sterkt fokus på kvalitet og pasientsikkerhet
- Stimulere til faglig utvikling i avdelingen

### Kvalifikasjoner

- Relevant helsefaglig utdanning
- Du bør ha både lederutdanning og ledererfaring
- Evne og vilje til samhandling og samarbeid med interne og eksterne samarbeidspartnere
- Gode kommunikasjonsevner både skriftlig og muntlig

### Personlige egenskaper

- Gode lederegenskaper og forståelse for rollen som leder
- Trygg i lederrollen og kunne spille på lag med, motivere og engasjere medarbeidere i en kompetanseorganisasjon
- Evne til å arbeide strategisk for å møte framtidige krav og utfordringer
- Gode evner til samhandling, dialog og kommunikasjon med medisinske fagmiljøer
- Være en aktiv bidragsyter inn mot klinikkdirektør og ledergruppen i KDF, samt være en tydelig bidragsyter til et godt arbeidsmiljø både inn mot egen avdeling og inn mot KDF ledergruppe
- Personlig egnethet vil bli vektlagt

### Vi tilbyr

- En krevende og spennende jobb innenfor en organisasjon i utvikling
- Godt faglig og sosialt miljø med gode muligheter for å utvikle både din egen og avdelingens kompetanse
- Gode pensjons- og forsikringsordninger
- Lønn etter avtale

Kontaktinformasjon: Klinikkdirtør Roger Sørheim tlf 930 29 837  
e-post: roger.sorheim@haraldsplass.no

## Bioingeniør

Laboratoriet, Haraldsplass Diagonale Sykehus

Laboratoriet søker etter 2 stk bioingeniør i 100 % stilling fast stilling og 1 stk bioingeniør i 100% vikariat, alle med vakter i 3-delt turnus. Dersom det blir interne ansettelse vil det bli ledig vikariat.

Avdelingen dekker fagområdene medisinsk biokjemi, mikrobiologi og immunhematologi. Vi praktiserer jobbrotasjon som innebærer at bioingeniørene lærer opp på all apparatur og alle prosedyrer ved alle seksjonene. Det er viktig for oss å tilby faglig utvikling til våre ansatte.

### Arbeidsoppgaver

- Analysearbeid på alle seksjoner ved laboratoriet
- Prøvetaking
- Vaktarbeid med jobbing hver tredje helg og alenevakt på natt
- Delta aktivt i fagutvikling og utvikling av ny kunnskap
- Ta del i oppgaver som til enhver tid tilhører avdelingen

### Kvalifikasjoner

- Bioingeniør med autorisasjon

### Personlige egenskaper

- Du er ansvarsbevisst
- Du er initiativrik, samarbeidsvillig og kan arbeide selvstendig
- Du er fleksibel og liker å jobbe i et travelt miljø med mange utfordringer
- Du er åpen for nye utfordringer
- Du bidrar til et godt arbeidsmiljø
- Personlig egnethet vektlegges

### Vi tilbyr

- Fokus på individuell opplæring
- Faglig og personlig utvikling
- Et trivelig arbeidsmiljø i stadig utvikling
- Utfordrende og variert arbeid
- Lønn i samsvar med gjeldende overenskomst
- Pensjonsordning

Kontaktinformasjon  
Avdelingsleder: Anne-Margrethe Holmefjord, tlf 932 30 504  
Fagleder Kjersti Østrem, tlf 977 69 311

Søk via [webcruiter.no](http://webcruiter.no). Se «Jobb hos oss» på [haraldsplass.no](http://haraldsplass.no)



## Kvalitetskontroll og måleusikkerhet

Deltakerne vil få en innføring i måleusikkerheten som kan finnes ved statistiske beregninger basert på kunnskap om målingen, måleutstyret og målebetingelsene.

**Tid og sted:** 4.-5. mars, Oslo.

**Målgruppe:** Bioingeniører og andre som arbeider med og/eller har interesse for kvalitetsutvikling i medisinske laboratorier

## Intervju av blodgivere

Deltakerne vil få innføring i kommunikasjonen med blodgivere, med trening i intervjuteknikk, kommunikasjon og etisk refleksjon. Kurset gjennomføres med en kombinasjon av forelesninger i plenum og gruppearbeid.

**Tid og sted:** 10.-11. mars, Oslo kongressenter

**Målgruppe:** Bioingeniører og andre som arbeider med, organiserer og/eller driver opplæring/veiledning i mottak av blodgivere.

## Kurs i biosikkerhet og biotrygghet

Deltakerne vil få et innblikk i blant annet smitteberedskap både nasjonalt og lokalt, arbeid på P3-laboratorier, klassifisering av smitterisiko for biologiske agens og smittevern på laboratoriet.

**Tid og sted:** 11. mars, Oslo kongressenter

**Målgruppe:** Bioingeniører som jobber med mikrobiologi og andre som er interessert i emnet.

## Utdanningskonferansen

Utdanningskonferansen er et forum for informasjon og diskusjon mellom de ulike aktørene som er ansvarlige for eller har påvirkning på utdanningen av bioingeniører i Norge.

**Tid og sted:** Begynnelsen av mai, Trondheim

**Målgruppe:** Undervisningspersonell og ledelse ved bioingeniørutdanningene, ledere, studentansvarlige og studentveiledere ved medisinske laboratorier, bioingeniørstudenter, samt helse- og utdanningsmyndigheter.

*Oppdatert informasjon om BFIs kurs kommer i Bioingeniøren, og vil bli publisert på [www.nito.no/bfikurs](http://www.nito.no/bfikurs). Alle BFIs kurs annonseres i Bioingeniøren to – fire måneder før kurset avholdes.*

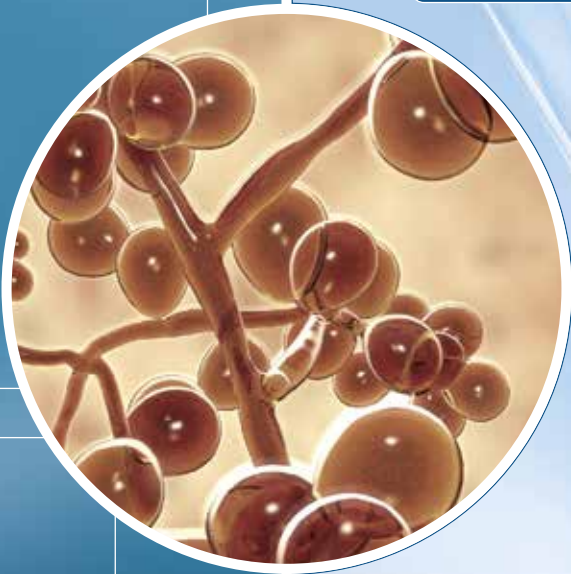


Kurs og konferanser arrangert av BFI og våre samarbeidspartnere gir poeng i BFIs spesialistgodkjenning for bioingeniører. Tellende timer blir opplyst i annonseringen av kursene.

Returadresse:  
NITO,  
postboks 1636 Vika,  
0119 Oslo

# *Candida auris*

## Er du klar?



AurisID qPCR kit gir deg:

- *Spesifikk deteksjon av Candida Auris*
- *Resultat innen 45 minutter*
- *“Ready to use” reagens*

### **Andre kit fra OLM Diagnostics:**

- **Aspergillus PCR kit**
- **Candida PCR kit**
- **Pneumocystis jirovecii PCR kit**
- **Aspergillus LFD kit**
- **Candida LFD kit**



Diagen AS  
Kontakt oss på:  
Tlf: +47 69 29 40 50 | Faks: +47 69 29 40 51  
Epost: [post@diagen.no](mailto:post@diagen.no) | Web: [www.diagen.no](http://www.diagen.no)

 **diagen**