

Mat á járnþúskap með mælingu á transferrínviðtökum

Ágrip

Vigfús Porsteinsson¹

sérfræðingur í blóðmeinafræði og meinafræði

Friðrik E. Yngvason²

sérfræðingur í lyf- og lungnalækningum

Lykilorð: járnskortur, transferrínviðtakar, sTfR, blóðrauðamagn í netfrumum.

Inngangur: Tilgangur þessarar könnunar var að bera saman gildi mælinga á transferrínviðtökum í sermi (sTfR) og nokkurra annarra blóðrannsóknna við greiningu járnskorts.

Efniviður og aðferðir: Könnunin var framskyggn og öllum sjúklingum sem fljótandi mergsýni var tekið úr á Fjórðungssjúkrahúsinu á Akureyri á tímabilinu 1999 til 2003 var heimil þátttaka. Fullgildir þátttakendur voru 89. Næmi, sértæki, skilvirkni og mælikvarði Youdens við greiningu járnskorts var reiknað fyrir ferrítín, MCV, CHr, sTfR, sTfR-ferrítín-vísi, járnmettun transferríns og Tómasartöflu. Járnskortur var skilgreindur sem ekkert sjáanlegt járn við smásjárskoðun á merg.

Niðurstöður: Samkvæmt mælikvarða Youdens reyndist Tómasartafla best við greiningu járnskorts. Hjá þátttakendum sem höfðu CRP <6 mg/L og virtust þannig ekki hafa bólgusvörun reyndist hún mjög sértæk en mjög næm hjá þeim sem höfðu CRP ≥6 mg/L. sTfR-ferrítín-vísir reyndist næstbest af samsettum mælikvörðum og af einstökum blóðrannsóknnum reyndist sTfR best til að greina járnskort samkvæmt mælikvarða Youdens.

Ályktanir: Í þessari könnun reyndust Tómasartafla og sTfR-ferrítín-vísir best við greiningu járnskorts. Notkun þessara mælikvarða getur dregið úr þörf á því að taka mergsýni til að greina járnskort.

Inngangur

Blóðleysi er algengt sjúkdómseinkenni og járnskortur er tiltölulega algeng orsök blóðleysis. Greining járnskorts er oft auðveld með hjálp blóðrannsókna og dæmigerðar niðurstöður eru þá til dæmis smá rauð blóðkorn, lækkun á ferrítíni og járn en hækkun á transferríni (eða járnbindigetu) í sermi. Greining járnskorts með þessum rannsóknnum getur þó verið erfið þegar bólgusvörun er til staðar. Bólgusvörunin getur sjálf valdið blóðleysi með smáum, rauðum blóðkornum, þó að járnbirgðir séu nægar, og bólguboðefni líkamans valda gjarnan lækkun á járn og transferríni en hækkun á ferrítíni í sermi. Þegar saman fara bólgusvörun og járnskortur ráða áhrif bólgusvörunarinnar á ofangreinda

mælikvarða þannig að dæmigerð áhrif járnskorts koma ekki fram í blóði. Þá þarf að nota aðrar aðferðir til að greina járnskort. Stundum er tekið mergsýni og gáð að járn í því með smásjárskoðun en æskilegra væri að eiga kost á blóðrannsókn sem sagt gæti til um járnskort óháð bólgusvörun. Ein af þeim rannsóknnum sem koma til greina til þess er mæling á transferrínviðtökum í sermi.

Transferrínviðtakar (TfR) eru prótínviðtakar sem binda transferrín og finnast á yfirborði flestra frumna í líkamanum. Tvær gerðir af TfR eru þekktar, TfR1 og TfR2. Erfðagalli á TfR2 getur valdið járnöfnótt¹ og verður ekki frekar fjallað um TfR2 í þessari grein. TfR1 hefur hins vegar þýðingu fyrir flutning járn og nýtingu þess í líkamanum og verður hér eftir vísað til þess sem TfR. TfR bindur járnflutningsprótíníð transferrín og færir það ásamt járninu inn í frumuna. Járníð skilst þar frá transferríninu og nýtist í frumunni en transferríni er skilað aftur út í blóðrásina og það endurnýtt.² Járnþörf frumunnar ræður fjölda af TfR sameindum á yfirborði hennar.³ Fjöldi TfR er mestur á yfirborði rauðkornskímfrumna (forstiga rauðra blóðkorna) í mergnum þar eð þær mynda blóðrauðann og þurfa mest af járn af öllum frumum í líkamanum. Járnskortur eykur einnig fjölda TfR á yfirborði frumna. Fjöldi af TfR er þess vegna í hámarki á yfirborði rauðkornskímfrumna þegar þær búa við skort á járn.⁴

TfR finnst líka fljótandi í blóði (sTfR) og magn af sTfR stendur í réttu hlutfalli við heildarfjölda TfR á yfirborði frumna í líkamanum.⁵ sTfR eykst þannig í blóði þegar aukning er á rauðkornskímfrumum í mergnum, til dæmis við blóðrof eða blóðmissi, og aukningin verður enn meiri ef járnskortur ríkir. Fleira en fjöldi rauðkornskímfrumna og járnskortur getur haft áhrif á sTfR.⁴ sTfR eykst í seinni hluta meðgöngu vegna TfR í fylgju. Langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL) og eitilfrumukrabbamein (lymphoma) geta valdið aukningu á sTfR í sermi, fleiri illkynja æxli og mergsjúkdómar geta haft áhrif til hækkunar eða lækkunar og epóétínmeðferð getur valdið hækkun.

Bólgusvörun hefur ekki áhrif á sTfR og mælt hefur verið með mælingu á því til að greina

¹Áður við rannsóknadeild,
²lyflækningadeild,
Sjúkrahúsinu á Akureyri.
Fyrirspurnir og
bréfaskipti:
Vigfús Porsteinsson
aufus@simnet.is

Tafla 1. Flokkun eftir tilefni mergsýnatöku og tíðni járnleysis í merg í hverjum flokki. PV = sjálfvakið rauðkornablæði (*polycythemia vera*), ET = sjálfvakið blóðflagnablæði (*essential thrombocythemia*).

	Fjöldi	% með járnskort
Grunur um eða eftirlit með illkynja sjúkdómi í merg	32	6
Orsakagreining blóðleysis	20	15
Grunur um járnskort	24	38
Grunur um PV eða ET	4	25
Grunur um mergrangvaxtarheilkenni (<i>myelodysplastic syndrome</i>)	7	0
Önnur ástæða eða illa skilgreind ástæða	2	0

járnskort hjá sjúklingum með bólgusvörun.^{4,5} Fleiri rannsóknir hafa komið til álitá í sama tilgangi, til dæmis sTfR-ferrítín-vísir, sem er reiknaður út frá sTfR og ferritíni, CHr (meðalblóðrauðamagn í netfrumum, einnig nefnt RET-He) og aðferð C. Thomas og L. Thomas. Síðastnefnda aðferðin, sem hér er vísað til sem Tómasartaflu, skiptir sjúklingum í fjóra flokka eftir sTfR-ferrítín-vísi og CHr og tekur líka mið af CRP til þess að vega upp á móti áhrifum bólgusvörunar á ferrítín eins og sést á mynd 1. Tómasartaflan hefur þann kost að geta greint á milli starfræns járnskorts, það er ófullnægjandi framboðs á járn til rauðkornskímfrumna þó að járnbirgðir séu nægar, og raunverulegs járnskorts og hún getur komið að gagni við val á meðferð við blóðleysi og við mat á árangri af þeirri meðferð.⁶⁻⁸ CHr lækkar við járnskort eins og MCV en mun hraðar og eykst aftur í eðlilegt gildi á örfáum dögum þegar rauðkornskímfrumurnar fá aftur nægt járn.⁹ sTfR-ferrítín-vísir hefur verið talinn betri mælikvarði á járnþag en sTfR.^{3,4}

Sú könnun sem hér er greint frá var gerð til þess að meta gildi sTfR við greiningu járnskorts samanborið við gildi annarra blóðrannsóknna. Notaðar voru niðurstöður úr mergskoðunum sem voru gerðar af öðru tilefni hjá óvöldum hópi sjúklinga með margvíslega sjúkdóma. Járnskortur var talinn til staðar ef ekkert járn sást í mergnum. Mat á járnbirgðum í merg með smásjárskoðun

CHr pg	↑	28	1	2
			Nægar járnbirgðir og eðlilegt járnflæði til rauðkornskímfruma	Prottnar járnbirgðir en eðlilegt járnflæði til rauðkornskímfruma
			4	3
			Nægar járnbirgðir en skert járnflæði til rauðkornskímfruma	Prottnar járnbirgðir og skert járnflæði til rauðkornskímfruma
				11 ef CRP ≥ 6 mg/L 15 ef CRP < 6 mg/L
			sTfR-ferritin-vísir	

Mynd 1. Tómasartafla. Flokkun C. Thomas og L. Thomas á járnþag eftir niðurstöðum úr mælingum á CHr, sTfR-ferrítín-vísi og CRP.

hefur almennt verið talinn góður mælikvarði á járnþag og hefur áður verið notað sem viðmið í hliðstæðum könnunum.^{3,10-18}

Efniviður og aðferðir

Þýði: Allir sjúklingar sem fljótandi mergsýni var tekið úr á Fjórðungssjúkrahúsinu á Akureyri (FSA) á tímabilinu frá nóvember 1999 til október 2003, voru hlutgengir í könnunina, óháð tilefni til mergsýnitökunnar. Könnunin var skýrð fyrir þátttakendum sem staðfestu þátttöku sína með undirskrift. Alls tóku 113 þátt í könnuninni en við úrvinnslu voru 24 ekki teknir með af eftirtöldum ástæðum: Fjörtán vegna þess að mergsýni var ófullnægjandi til mats á járnbirgðum, sjö vegna þess að niðurstöður úr mælingu á sTfR vantaði og þrjár vegna þess að upplýst samþykki sjúklings vantaði. Á tímabilinu sem könnunin stóð yfir voru tekin 170 fljótandi mergsýni á FSA þannig að 66% af mögulegum þátttakendum tóku þátt. Orsök þess að ekki tóku fleiri þátt var oftast sú að viðkomandi lækni yfirsást að bjóða þátttöku. Í fáeinum tilvikum var þátttaka ekki boðin vegna þess að sami sjúklingur hafði skömmu áður verið þátttakandi eða vegna þess að ekki reyndist unnt að fá fastandi blóðsýni innan þriggja sólarhringa frá töku mergsýnis. Enginn sjúklingur hafnaði þátttöku. Gildir þátttakendur voru 89, 56 konur og 33 karlar. Meðalaldur þátttakenda var 67,4 ár og aldursbil 20-95 ára. Tilefni mergsýnitöku og tíðni járnskorts í hverjum flokki koma fram í töflu I. Aldur, kyn og niðurstöður mergskoðunar og blóðrannsóknna hvers þátttakanda voru skráðar en skráning sjúkdómsgreininga og lyfjameðferðar var ekki stöðluð.

Blóðrannsóknir: Blóðsýni voru dregin klukkan 08-10 eftir næturföstu innan þriggja sólarhringa fyrir eða eftir töku mergsýnis. Sermi í mælingu á sTfR var geymt við -70°C þar til að mælingin var framkvæmd. Aðrar rannsóknir voru að jafnaði framkvæmdar innan sólarhrings. Talning rauðra blóðkorna (RBK) og netfrumna og mælingar á blóðrauða (Hb), meðalstærð rauðra blóðkorna (MCV), stærðardreifingu rauðra blóðkorna (RDW, Red cell Distribution Width) og meðalblóðrauðamagni í netfrumum (CHr) voru gerðar með H-1 eða H-3 blóðkornateljurum (Bayer Diagnostics, Danmörk) samkvæmt forskrift framleiðanda.

CRP (C reactive protein) var mælt með RA-XT efnamæli (Bayer Diagnostics, Danmörk) frá upphafi til nóvember 2000 en síðan með Hitachi 912 efnamæli (Roche Diagnostics, Þýskaland). Prófefni og stýrilausnir frá viðkomandi framleiðendum voru notaðar. Báðar aðferðirnar voru staðlaðar gagnvart sama alþjóðlega staðli og jafngildar.

Járn var mælt með RA-XT efnamæli frá upphafi til nóvember 2000 en síðan með Hitachi 912 efnamæli. Prófefni og stýrilausnir frá viðkomandi framleiðendum voru notaðar. Báðar aðferðirnar voru staðlaðar gagnvart sama alþjóðlega staðli og jafngildar.

Járnbindigeta var mæld með RA-XT efnamæli frá upphafi til nóvember 2000 en síðan var mælt transferrín með Hitachi 912 efnamæli. Prófefni og stýrilausnir frá viðkomandi framleiðendum voru notaðar. Báðar aðferðirnar voru staðlaðar. Niðurstöður úr mælingum á transferríni í g/L voru margfaldaðar með 25,1 til að fá samanturðarhæfan mælikvarða á járnbindigetu í $\mu\text{mól/L}$. Mettun járnbindigetu var reiknuð samkvæmt annarri hvorri formúlunni: (a) mettun járnbindigetu (%) = $S\text{-Járn} (\mu\text{mól/L}) \cdot 100 / S\text{-Járnbindigeta} (\mu\text{mól/L})$ eða (b) mettun járnbindigetu (%) = $S\text{-Járn} (\mu\text{mól/L}) \cdot 4 / S\text{-Transferrín} (\text{g/L})$.

Ferrítín var mælt með Elecsys 2010 efnamæli (Roche Diagnostics, Þýskaland) samkvæmt forskrift framleiðanda. Prófefni og stýrilausnir frá framleiðanda tækisins voru notaðar.

sTfR var mælt með prófefnasamstæðunni Quantakine® IVD Soluble Transferrin Receptor ELISA (R&D Systems Europe, England) samkvæmt forskrift framleiðanda með Multiscan RC 6.0 míkroplötumæli og Wellwash 4 míkroplötuvottavél (Labsystems OY, Finnland). Mælingin byggist á mótefnatækni með samlokuaðferð og ljósmælingu í míkroplötubollum. Tvö einstofna mótefni gegn TfR eru notuð. Annað er bundið í bollunum og bindur sTfR í sýninu á meðan önnur efni eru þvegin í burtu. Hitt mótefnið er með áfestan peroxíðasa og binst við sTfR í bollanum. Óbundið mótefni er þvegið í burtu. Peroxíðasavirkni í bollanum er síðan mæld með ljósmælingu og stendur hún í beinu hlutfalli við sTfR í sýninu. Notaðar voru stýrilausnir og eftirlitssýni frá framleiðanda prófefnasamstæðunnar. Mæling á hverju sýni var tvítekin og meðaltal niðurstaðna notað. Breytistuðull (CV) mælingarinnar reyndist 6,7% innan atrennu við sTfR 28 nmól/L, reiknað út frá mismun milli tvítekninga. Breytistuðull milli daga reyndist 11,5% við sTfR 27 nmól/L, reiknað á sama hátt.

sTfR-ferrítín-vísir (sTfR-F-index) var reiknaður samkvæmt formúlunni: $sTfR\text{-ferrítín-vísir} (\text{nmól}/\log \mu\text{g}) = sTfR(\text{nmól}/\text{L}) / \log_{10} \text{ferrítín}(\mu\text{g}/\text{L})$.

Næmi (sensitivity) er sá hundraðshluti af járnlausum þátttakendum sem tilgreindar forsendur greina rétt sem járnlaus.

Sértæki (specificity) er sá hundraðshluti af þátttakendum með járn í merg sem tilgreindar forsendur greina rétt sem ekki járnlaus.



Mynd 2. Dreifing járnbirgða í stigum samkvæmt smásjárskoðun.

Skilvirkni (efficiency) er sá hundraðshluti af þátttakendum sem tilgreindar forsendur flokka rétt sem járnlaus eða ekki járnlaus.

Mælikvarði Youdens (Youden index) var reiknaður samkvæmt formúlunni: mælikvarði Youdens = næmi (%) / 100 + sértæki (%) / 100 - 1.

Merggrannsóknir: Mergstrok til mats á járnbirgðum voru lituð með prussian-blue aðferð og mótlituð með safranínlit.¹⁹ Járnbirgðir voru metnar af öðrum höfundum (VÞ) án vitneskju um niðurstöðu úr mælingu á sTfR. Járnbirgðir voru metnar í stigum frá 0 til 6 samkvæmt forskrift Gales og félaga.²⁰ Í stuttu máli eru forsendur stigunarinnar þessar:

- | | |
|--------|---|
| 0 stig | Ekkert sjáanlegt járn í mikilli stækkun. |
| 1 stig | Litlar járnörður greinanlegar í mikilli stækkun. |
| 2 stig | Litlar járnörður sjáanlegar á mörgum svæðum í minni stækkun. |
| 3 stig | Margar litlar járnörður um allan merginn. |
| 4 stig | Stærri járnörður um allan merginn með tilhneigingu til að renna saman í klumpa. |
| 5 stig | Þéttir, stórir járnklumpar um allan merginn. |
| 6 stig | Mjög mikið af járnklumpum, innan og utan frumna, sem skyggja á mergfrumur. |

Önnur mergstrok voru lituð með May-Grünwald-Giemsa lit.

Tölfræðiforritið SPSS (SPSS Inc., BNA) var notað við tölfræðiúrvinnslu. Tölfræðilegt marktæki var fundið með t prófi og miðað við $p < 0,05$. Síðanefnd læknaáðs FSA og Tölvunefnd samþykktu þessa könnun.

Niðurstöður

Dreifing járnbirgða í merg samkvæmt stigun með smásjárskoðun á járnlituðum mergstrokum kemur fram á mynd 2. Ekkert járn sást í mergnum hjá 15 þátttakendum (17%) níu konum og sex körlum.

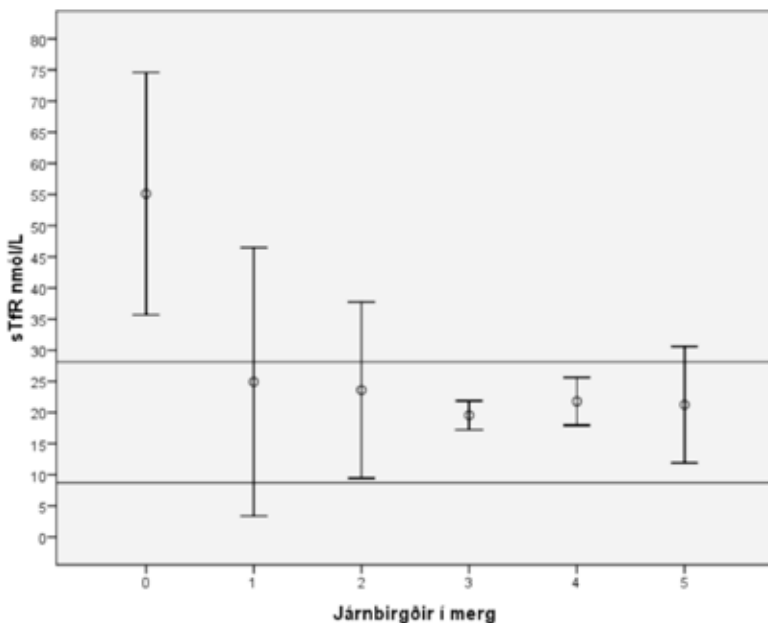
Í töflu II koma fram meðaltöl og staðalfrávik þeirra breyta sem skoðaðar voru í þessari könnun, annars vegar hjá sjúklingum án járn í merg (stig 0) og hins vegar hjá sjúklingum með járn í merg (stig 1 til 6) ásamt tölfræðilegu marktæki á

Tafla II. Meðaltöl og staðalfrávik þeirra breyta sem metnar voru í þessari könnun, annars vegar hjá þátttakendum án járns í merg (stig 0) og hins vegar hjá þeim sem höfðu járn í merg (stig 1-6) ásamt tölfræðilegu marktæki (*p*) á mismuninum.

Eining	Sjúklingar án járns í merg Meðaltal (staðalfrávik)	Sjúklingar með járn í merg Meðaltal (staðalfrávik)	<i>p</i>	
Fjöldi	15	74		
Konur/karlar	9/6	47/27		
Hb	g/L	102,3 (30,2)	112,8 (21,8)	<0,001
MCV	fL	80,2 (10,7)	89,9 (5,8)	<0,001
RDW	%	16,35 (2,2)	14,62 (2,1)	<0,001
Netfrumur	10 ⁹ /L	49,7 (23,8)	46,1 (48,5)	0,01-0,02
CHr	pg	23,81 (5,1)	27,79 (2,7)	<0,001
CRP	mg/L	48,7 (48,5)	64,9 (59,5)	<0,001
Járn	µmól/L	9,1 (6,2)	11,2 (7,2)	0,001-0,005
Járnbindigeta	µmól/L	72,5 (11,5)	49,1 (11,9)	<0,001
Mettun járnbindigetu	%	13,2 (10,1)	22,3 (12,2)	<0,001
Ferrítín	mg/L	37,2 (38,1)	377,6 (819,3)	<0,001
sTfR	nmól/L	55,1 (33,9)	21,7 (10,5)	<0,001
sTfR-ferrítín-vísir	nmól/log µg	53,4 (46,9)	10,4 (6,7)	<0,001

mismun. Tölfræðilega marktækur munur ($p < 0,05$) var á meðaltali allra breytanna.

Samræmi á milli stigunar járnbirgða í merg með smásjárskoðun annars vegar og hins vegar sTfR, sTfR-ferrítín-vísir og ferrítíns kemur fram á myndum 3-5. Á mynd 3 sést að sTfR mældist marktækt hæst hjá þeim sem voru með járnlausan merg en minni munur var á meðaltali sTfR hjá þátttakendum með stig 1 til 5 af járnbirgðum. Mynd



Mynd 3. Meðaltal sTfR og 95% vikiðmörk eru sýnd fyrir hvert stig af járnbirgðum í merg. Efri og neðri viðmiðunarmörk eru sýnd með láréttum línunum. Tölfræðilega marktækur munur ($p < 0,05$) er á milli sTfR hjá þátttakendum með stig 0 af járnbirgðum og þátttakendum með öll önnur stig og á milli þeirra sem eru með stig 1 og stig 3. Ekki er tölfræðilega marktækur munur á milli annarra hópa.

4 sýnir að sTfR-ferrítín-vísir var einnig marktækt hæstur hjá járnlausum þátttakendum og fór lækkandi við hvert stig af vaxandi járnbirgðum. Á mynd 5 sést að ferrítín var ívið hærra hjá járnlausum þátttakendum en þeim sem höfðu stig 1 af járnbirgðum en steig annars marktækt milli stiga með vaxandi járnbirgðum.

Tveir þátttakendur höfðu sTfR undir viðmiðunarmörkum prófefnasamstæðunnar sem notuð var (8,7-28,1 nmól/L samkvæmt upplýsingum framleiðanda). Annar þeirra var á frumueyðandi meðferð (cytostatica) og fækkun á rauðkornskímfrumum í merg kom fram við smásjárskoðun hjá hinum. sTfR var yfir viðmiðunarmörkum hjá 23 þátttakendum og 11 þeirra voru með járnlausan merg. Af hinum 12 voru sjö með aukningu á rauðkornskímfrumum í merg samkvæmt smásjárskoðun, þrír voru með eitlkrabbamein (lymphoma) og einn var á epótínmeðferð. Engin nærtæk skýring fannst á hækkingu á sTfR hjá einum þátttakanda sem mældist með sTfR 36,8 nmól/L. Fjórir járnlausir þátttakendur höfðu sTfR innan viðmiðunarmarkna.

Af þeim þátttakendum sem reyndust járnlausir samkvæmt smásjárskoðun voru 13 af 14 (93%) rétt flokkaðir samkvæmt Tómasartöflu (einn járnlausan þátttakanda var ekki hægt að flokka vegna þess að niðurstöðu úr mælingu á CHr vantaði), 10 voru í flokki 3, þrír í flokki 2 og einn ranglega í flokki 1. Af þátttakendum með járn í merg flokkaði Tómasartafla 13 af 71 (18%) ranglega sem járnlaus, níu í flokk 3 og fjóra í flokk 2.

Í töflu III birtast næmi, sértæki, skilvirkni og mælikvarði Youdens fjögurra stakra blóðrannsóknna, ferrítíns, MCV, CHr og sTfR, og þriggja reiknaðra mælikvarða, sTfR-ferrítín-vísir, mettnar járnbindigetu og Tómasartöflu, við greiningu járnleysis. Þær forsendur sem reyndust skilvirkastar í óskiptu þýði án tillits til bólgusvörunar voru notaðar við útreikningana. Í töflunni eru þátttakendur með annars vegar CRP <6 mg/L og hins vegar ≥6 mg/L skoðaðir sérstaklega til þess að meta áhrif bólgusvörunar.

Umræða

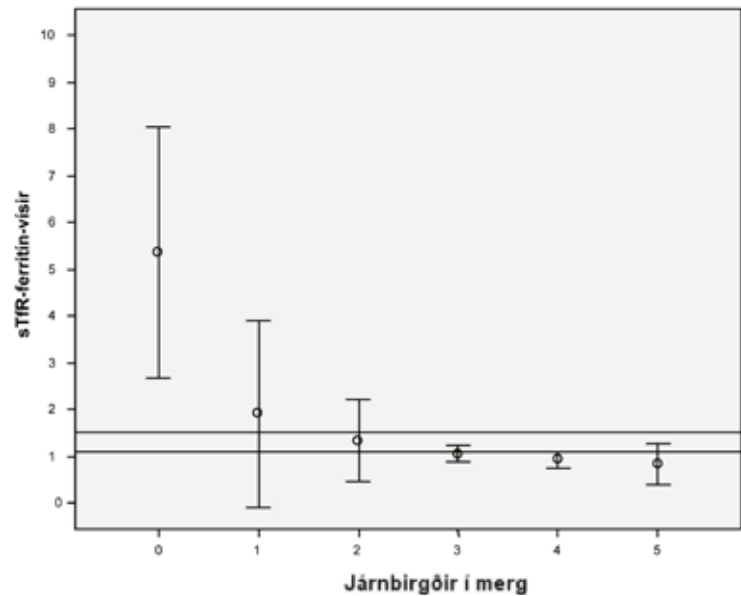
Á myndum 3-5 sést að sTfR-ferrítín-vísir og sTfR greina allvel algert járnleysi en gefa ekki að öðru leyti miklar upplýsingar um magn af járnbirgðum á meðan ferrítín er fyrst og fremst mælikvarði á magn af forðajárni en greinir síður á milli algers járnleysis og lægsta stigs af járnbirgðum. Forspárgildi ferrítínsmælinga um járnleysi takmarkast einnig vegna þess að ferrítín eykst í blóði við bólgusvörun og verður þá hærra en svarar til járnbirgða. Næmi ferrítíns við greiningu járnskorts

er þess vegna lítið þó að sértækið sé gott, 97% í þessari könnun ef miðað er við $<20 \mu\text{g/L}$. Mjög lágt ferrítín bendir þannig eindregið til lítilla eða engra járnbirgða en eðlilegt eða hátt ferrítín úti- lokar ekki járnleysi. $\text{CHr} <23 \text{ pg}$ er einnig mjög sértækur mælikvarði á járnleysi, 99%, og $\text{sTfR-ferrítín-vísir} >18$ og Tómasartafla fylgir á eftir með 92% sértæki. Með því að nota aðrar forsendur mætti enn auka sértækið á kostnað næmis eða öfugt. Ef til dæmis væri miðað við forsendurnar $\text{S-Ferrítín} <12 \mu\text{g/L}$, $\text{MCV} <76 \text{ fL}$ eða $\text{CHr} <21 \text{ pg}$ yrði sértæki þessara rannsókna 100% því að allir þátttakendur sem höfðu svo lágar niðurstöður reyndust járnlausir við smásjárskoðun. Næmið félli hins vegar undir 50%.

Skilvirkni rannsókna segir til um hve oft þær segja rétt til um það atriði sem þeim er ætlað að skera úr um, í þessari könnun járnhag. Skilvirkni þeirra rannsókna, sem hér er fjallað um, reyndist 76-91% hjá öllum þátttakendum án tillits til bólgusvörunar miðað við forsendurnar í töflu III. Ferrítín $<20 \mu\text{g/L}$ og $\text{CHr} <23 \text{ pg}$ reyndust skilvirkustu einstöku rannsóknirnar. Af reiknuðum mælikvörðum var $\text{sTfR-ferrítín-vísir}$ skilvirkastur. Ferrítín reyndist skilvirkari mælikvarði á járnskort en sTfR í þessari könnun. Í öðrum könnunum, þar sem þessar rannsóknir hafa verið bornar saman, hefur sTfR reynt betri en ferrítín í sumum^{10, 16, 21-23} en ekki í öðrum,^{15, 17, 18} ef til vill vegna mismunandi þýðis.

Kannað var hvort bólgusvörun hefði áhrif á notagildi rannsókna með því að athuga næmi, sértæki og skilvirkni þeirra við greiningu járnskorts auk mælikvarða Youdens hjá þátttakendum með $\text{CRP} <6 \text{ mg/L}$ og hins vegar $\geq 6 \text{ mg/L}$. Í töflu III sést að sértæki allra rannsókna var mjög gott, 90-100%, hjá þeim sem höfðu $\text{CRP} <6 \text{ mg/L}$ en ekki eins gott hjá hinum. Næmi og skilvirkni rannsókna voru hins vegar síðri og áhrif bólgusvörunar á þá þætti mismunandi eftir rannsóknum. Munur á næmi, sértæki, skilvirkni eða mælikvarða Youdens milli þeirra sem höfðu $\text{CRP} <6$ og $\geq 6 \text{ mg/L}$ var þó sjaldan tölfræðilega marktækur eins og kemur fram í töflu III.

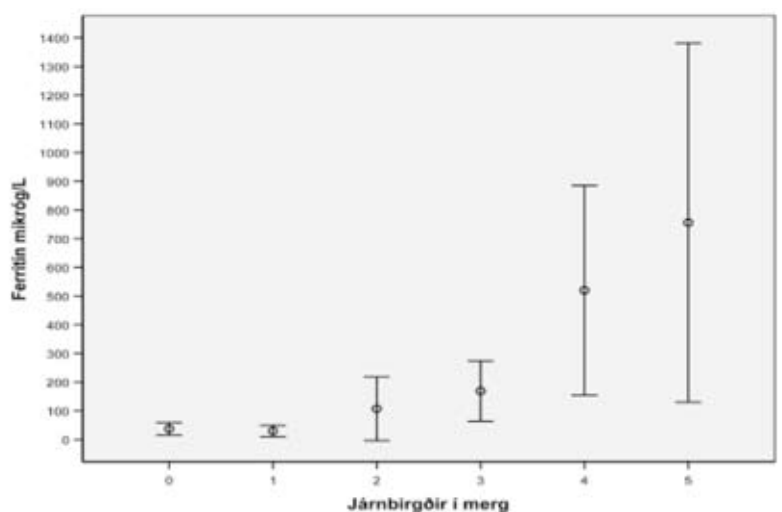
Mælikvarði Youdens (Youden index) segir til um notagildi rannsókna við greiningu sjúkdóms eða sjúklegs ástands.²⁴ Hann hækkar með vaxandi notagildi og getur hæst orðið 1,00. Af þeim rannsóknum sem þessi könnun nær til reyndist Tómasartafla hafa mest notagildi samkvæmt mælikvarða Youdens, 0,75 í óskiptu þýði án tillits til CRP . Hún spáði fyrir um járnskort með 100% næmi hjá þátttakendum með $\text{CRP} \geq 6 \text{ mg/L}$ og 100% sértæki hjá þeim sem voru með $\text{CRP} <6 \text{ mg/L}$. Af því má álykta að óhætt sé að treysta niðurstöðum sem gefa til kynna járnskort hjá þeim



sem hafa $\text{CRP} <6 \text{ mg/L}$ og sömuleiðis niðurstöðum sem benda ekki til járnskorts hjá þeim sem eru með $\text{CRP} \geq 6 \text{ mg/L}$ þegar Tómasartafla er notuð. Tekið skal fram að enginn af þátttakendum hafði merki um Miðjarðarhafsblóðleysi (thalassaemia) sem getur eins og járnskortur valdið blóðleysi með smáum rauðum blóðkornum. Næst að notagildi kom $\text{sTfR-ferrítín-vísir}$ sem reyndist aðeins síðri en Tómasartafla, bæði í óskiptu þýði og hjá þátttakendum með $\text{CRP} \geq 6 \text{ mg/L}$. Hjá þátttakendum sem höfðu $\text{CRP} <6 \text{ mg/L}$ var $\text{sTfR-ferrítín-vísir}$ hins vegar aðeins betri mælikvarði á járnskort en Tómasartafla samkvæmt mælikvarða Youdens.

Samkvæmt þessu gefur Tómasartafla haldbetri upplýsingar um járnhag en hinar rannsóknirnar.

Mynd 4. Meðaltal $\text{sTfR-ferrítín-vísir}$ og 95% víkmörk eru sýnd fyrir hvert stig af járnbirgðum í merg. Viðmiðunarlinnur fyrir $\text{sTfR-ferrítín-vísir}$ 11 og 15 eru sýndar. Tölfræðilega marktækur munur ($p < 0,05$) er á milli meðaltals af $\text{sTfR-ferrítín-vísir}$ hjá þátttakendum með öll stig af járnbirgðum.



Mynd 5. Meðaltal ferrítíns og 95% víkmörk eru sýnd fyrir hvert stig af járnbirgðum í merg. Tölfræðilega marktækur munur ($p < 0,05$) er á milli meðaltals ferrítíns hjá þátttakendum með öll stig af járnbirgðum.

Tafla III. Tölfræðilega marktækur munur á næmi, sértæki, skilvirkni eða mælikvarða Youdens hjá þeim sem hafa CRP <6 mg/L og þeim sem hafa CRP ≥6 mg/L.

	Allir þátttakendur, 89 Án tillits til CRP				60 þátttakendur CRP ≥6 mg/L				29 þátttakendur CRP <6 mg/L			
	Næmi %	Sértæki %	Skilvirkni %	Mælikvarði Youdens	Næmi %	Sértæki %	Skilvirkni %	Mælikvarði Youdens	Næmi %	Sértæki %	Skilvirkni %	Mælikvarði Youdens
Ferrítín <20 µg/L	60	97	91	0,57	50	96	90	0,46	67	100	90	0,67
MCV <84 fL	60	89	84	0,49	83	87	87	0,70	44*	90	76	0,34
CHr <23 pg	43	99	89	0,42	43	99	89	0,42	33	100	79	0,33
sTfR >25,0 nmól/L	80	80	80	0,60	67	76	75	0,43	89*	90	90	0,79
sTfR-ferrítín-vísir >18	80	92	90	0,72	67	89	87	0,56	89*	100	96	0,89
Mettun járnbindigetú <12%	60	80	76	0,40	67	72	72	0,39	56	100*	86	0,56
Tómasartafla	93	82	84	0,75	100	69	73	0,69	86	100	94	0,86

Hún byggist á því að mæla samtímis sTfR, ferrítín, CHr og CRP, reikna sTfR-ferrítín-vísi og skipta sjúklingunum í fjóra flokka eins og kemur fram á mynd 1.

Í **flokki 1** er meirihluti sjúklinga með blóðleysi vegna bólgusvörunar (anemia of chronic disorder, anemia of infection) og einnig sjúklingar með blóðleysi af ýmsum öðrum orsökum, til dæmis sumir sjúklingar með krabbamein, nýrnabilun og innkirtlasjúkdóma.

Í **flokki 2** eru þeir sem hafa engar eða hverfandi litlar járnbergðir en mynda enn eðlileg rauð blóðkorn, hvort sem þeir eru nýlega búnir að tapa járnbergðum en hafa enn nægilegt járn til að mynda blóðrauða eða hafa járntekju sem dugar til myndunar blóðrauða en ekki til að byggja upp járnforða. Í flokk tvö lenda ennfremur sjúklingar sem hafa nægar járnbergðir en aukna myndun rauðra blóðkorna, til dæmis vegna blæðingar eða blóðrofs, og líka konur í síðari hluta meðgöngu.

Í **flokki 3** eru sjúklingar með dæmigert járnskortsblóðleysi.

Í **flokki 4** eru sjúklingar með blóðleysi vegna ófullnægjandi framboðs af járn til rauðkornskímfrumna þó að járnbergðir séu nægar. Það ástand hefur verið nefnt starfrænn járnskortur (functional iron deficiency) og stafar einkum af truflun á flutningi járn úr járnbergðum til rauðkornskímfrumna. Sjúklingar í þessum flokki hafa oft gagn af járnkjöfum, með eða án epóetíns. Honum tilheyrir sumir sjúklingar með blóðleysi vegna bólgusvörunar eða nýrnabilunar og sumir sjúklingar sem fá lyfjameðferð gegn krabbameini. Miðjarðarhafsblóðleysi (thalassemia) tilheyrir einnig þessum flokki.

Mælt hefur verið með járnkjöf hjá öllum sjúklingum í flokki 3, hjá öðrum í flokki 2 en þunguðum konum, sjúklingum með fjölgun á netfrumum og sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni (myelodysplastic syndrome) og hjá þeim sjúklingum í flokki 4 sem fá epóetín til þess að

bæta úr blóðleysinu.⁶⁻⁸ Árangur af járnkjöf getur komið fram í því að CHr eykst og/eða að sTfR-ferrítín-vísir lækkar þannig að hnit sjúklingsins hliðrast upp á við og/eða til vinsri á mynd 1, jafnvel á milli flokka og flytjast þá í flokk með hærra CHr eða lægri sTfR-ferrítín-vísi. Ef hnit sjúklings sem fær epóetín hliðrast í gagnstæða átt getur það bent til þess að starfrænn járnskortur sé til staðar og þá gæti betri árangur fengist með því að auka járnkjöf eða bæta henni við meðferðina.^{7,8}

Í vafatilvikum má hafa gagn af mælingu á CHr til að greina á milli blóðleysis af völdum járnskorts og blóðleysis af öðrum orsökum með því að gá hvernig CHr breytist við járnkjöf.²⁵ Þá er CHr mælt fyrir járnkjöf og aftur nokkru síðar. Ef marktæk hækkun verður á CHr staðfestir það járnskort og gefur tilefni til frekari járnjafar. Þessa nálgun má ef til vill nýta sér við orsakagreiningu blóðleysis og byrja á því að mæla CHr. Ef niðurstaðan er <21 pg telst raunverulegur járnskortur staðfestur (ef sjúklingurinn er af erlendum uppruna þarf fyrst að útiloka Miðjarðarhafsblóðleysi). Sé niðurstaðan >28 pg virðist járnskortur ekki vera orsök blóðleysis.⁶⁻⁸ Ef CHr er 21-28 pg gæti Tómasartafla komið að gagni við að greina á milli starfræns og raunverulegs járnskorts. Einnig mætti gefa járn og mæla CHr aftur eftir til dæmis 2-4 daga eftir járnkjöf í æð eða 1-2 vikur eftir járnkjöf um munn. Ef CHr mælist þá eðlilegt eða að minnsta kosti 2 pg hærra en áður bendir það til járnskorts en greinir ekki á milli starfræns og raunverulegs járnskorts. Notagildi þessarar aðferðar þarf að sannreyna áður en hægt er að fullyrða hve mikið það er.

Nokkur atriði draga úr gildi þessarar könnunar. Þátttakendur voru tillitlulega fáir og vægi niðurstaðna þar af leiðandi minna en ella. Mat á járnbergðum í merg með smásjárskoðun er háð skoðanda og æskilegt hefði verið að fleiri en einn hefði rannsakað mergstrokin með tilliti til járnbergða. Ekki var í öllum tilvikum athugað

hvort þátttakendur fengu járnmeðferð, sem getur skekkt þéttni ferrítins í sermi til hækkunar, eða krabbameinsmeðferð sem getur haft áhrif á sTfR og CHR. Það skal einnig haft í huga að ekki er enn til alþjóðlegur staðall fyrir mælingu á sTfR þannig að niðurstöður úr mælingum á sTfR með mismunandi aðferðum eru ekki alltaf sambærilegar. Þar að auki eru notaðar mismunandi einingar við mælingar á sTfR sem eykur enn á ósamræmið.

Samantekt

Hjá sjúklingum með bólgusvörun er oft erfitt að greina járnskort með blóðrannsóknunum. Af þeim blóðrannsóknunum sem fjallað er um í þessari könnun reyndust Tómasartafla og sTfR-ferrítín-vísir vera áreiðanlegustu mælikvarðarnir á járnskort. Fyrirnefnda aðferðin skipar sjúklingum í fjóra flokka eftir járnhag og er sögð gagnleg við val á meðferð við blóðleysi og til þess að meta árangur af þeirri meðferð. Notkun þessara mælikvarða getur dregið úr þörf á því að taka mergsýni til þess að meta járnbirgðir.

Þakkir

Vísindasjóður læknaáðs FSA fær þakkir fyrir styrk til könnunarinnar. Guðlaug H. Ísaksdóttir, lífeindafræðingur, fær þakkir fyrir mælingar á sTfR.

Heimildir

- Mattman A, Huntsman D, Lockitch G, et al. Transferrin receptor 2 (*TfR2*) and *HFE* mutational analysis in non-C282Y iron overload: identification of a novel *TfR2* mutation. *Blood* 2002; 100: 1075-7.
- Worwood M. Serum transferrin receptor assays and their application. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 221-30.
- Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-7.
- Beguín Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003; 329: 9-22.
- Feelders RA, Kuiper-Kramer EPA, van Eijk HG. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 1-10.
- Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hematol* 2005; 11: 14-23.
- Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48: 1066-76.
- Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, Thomas L. The diagnostic plot: a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Med Oncol* 2006; 23: 23-36.
- Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 319-32.
- Baillie FJ, Morrison AE, Fergus I. Soluble transferrin receptor: a discriminating assay for iron deficiency. *Clin Lab Haematol* 2003; 25: 353-7.
- Das Gupta A, Abbi A. High serum transferrin receptor level in anemia of chronic disorder indicates coexistent iron deficiency. *Am J Hematol* 2003; 72: 158-61.
- Juncà J, Fernández-Avilés F, Oriol A, et al. The usefulness of the serum transferrin receptor in detecting iron deficiency in the anemia of chronic disorders. *Haematologica* 1998; 83: 676-80.
- Ervasti M, Kotisaari S, Romppanen J, Punnonen K. In patients who have stainable iron in the bone marrow an elevated plasma transferrin receptor value may reflect functional iron deficiency. *Clin Lab Haematol* 2004; 26: 205-9.
- Means RT, Allen J, Sears DA, Schuster SJ. Serum soluble transferrin receptor and the prediction of marrow aspirate iron results in a heterogenous group of patients. *Clin Lab Haematol* 1999; 21: 161-7.
- Joosten E, Van Loon R, Billen J, Blanckaert N, Fabri R, Pelemans W. Serum transferrin receptor in the evaluation of the iron status in elderly hospitalized patients with anemia. *Am J Hematol* 2002; 69: 1-6.
- Hanif E, Ayyub M, Anwar M, Ali W, Bashir M. Evaluation of serum transferrin receptor concentration in diagnosis and differentiating iron deficiency anaemia from anaemia of chronic disorder. *J Pak Med Assoc* 2005; 55: 13-6.
- Lee EJ, Oh EJ, Park YJ, Lee HK, Kim BK. Soluble transferrin receptor (sTfR), ferritin, and sTfR/log ferritin index in anemic patients with nonhematologic malignancy and chronic inflammation. *Clin Chem* 2002; 48: 1118-21.
- Song JS, Park W, Bae SK, et al. The usefulness of serum transferrin receptor and ferritin for assessing anemia in rheumatoid arthritis: comparison with bone marrow iron study. *Rheumatol Int* 2001; 21: 24-9.
- Dacie JV, Lewis SM. *Practical Haematology*, 6. útgáfa. Churchill Livingstone 1984.
- Gale E, Torrance J, Bothwell T. The quantitative estimation of total iron stores in human bone marrow. *J Clin Invest* 1963; 42: 1076-82.
- Markovi M, Majki -Singh N, Subota V. Usefulness of soluble transferrin receptor and ferritin in iron deficiency and chronic disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65: 571-6.
- Vernet M, Doyen C. Assessment of iron status with a new fully automated assay for transferrin receptor in human serum. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 437-42.
- O'Broin S, Kelleher B, Balfe A, Mc Mahon C. Evaluation of serum transferrin receptor assay in a centralized iron screening service. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 190-4.
- Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J* 2005; 47: 458-72.
- Fishbane S, Galgano C, Langley RC Jr, Canfield W, Maesaka JK. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 217-22.

Evaluation of iron status by serum transferrin receptor level

Background: The purpose of this study was to estimate the value of the transferrin receptor in serum (sTfR) for detecting iron deficiency and compare it with the value of some other blood tests for that purpose.

Material and methods: All patients undergoing bone marrow aspiration in the FSA Hospital, Akureyri, Iceland, in the period 1999 to 2003 were eligible to participate in this prospective study. Included participants were 89. The sensitivity, specificity, efficiency, and Youden index of ferritin, MCV, CHR, sTfR, sTfR-Ferritin-index, the iron saturation of transferrin, and the Thomas-Plot method were calculated. The complete absence of stainable iron in bone marrow was used as the definitive marker of iron depletion.

Results: The best method to detect iron deficiency as estimated by the Youden index was the Thomas-Plot method. This method was very specific in cases without evidence of inflammatory processes (CRP <6 mg/L) and very sensitive in cases with elevated CRP (≥6 mg/L). The sTfR-Ferritin-index came second and sTfR was the best single blood test to detect iron deficiency according to the Youden index.

Conclusion: The Thomas-Plot method and the sTfR-Ferritin-index proved to be the most reliable blood tests to diagnose iron deficiency. These parameters can eliminate the need of using bone marrow aspirate to diagnose iron deficiency in some cases.

Thorsteinsson V, Yngvason FE.

Evaluation of iron status by serum transferrin receptor level. *Icel J Med* 2010; 96; 11-18.

Key words: iron deficiency, transferrin receptors, sTfR, reticulocyte hemoglobin content.

Correspondence: Vigfús Þorsteinsson, aufus@simnet.is

Barst: 16. maí 2008, - samþykkt til birtingar: 13. nóvember 2009.

CHAMPIX® (vareniclin)

Filmuhúðaðar töflur 0,5 mg og 1 mg. **Ábendingar:** Hjá fullorðnum til að hætta reykingum. **Skammtar:** Hefja á meðferð samkvæmt eftirfarandi áætlun: Dagur 1-3: 0,5 mg einu sinni á sólarhring. Dagur 4-7: 0,5 mg tvisvar á sólarhring. Dagur 8-meðferðarloka: 1 mg tvisvar á sólarhring. Heildartími meðferðar er 12 vikur. **Skert nýrnastarfsemi:** Lítið til í meðallagi mikið skert nýrnastarfsemi: Ekki þarf að breyta skömmtum. **Alvarlega skert nýrnastarfsemi:** 1 mg einu sinni á dag eftir þriggja daga skammtaaðlögun (0,5 mg einu sinni á dag). **Skert lífrastarfsemi:** Ekki þarf að breyta skömmtum. **Aldraðir:** Ekki þarf að breyta skömmtum. **Börn:** Ekki er mælt með notkun handa börnum og unglingum yngri en 18 ára. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Aðlaga getur þurft skammta hjá sjúklingum sem samtímis nota teófýllín, warfarín og og insúlín. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá þunglyndi, sjálfsvígshugsunum, -hegðun og -tilraunum hjá sjúklingum sem reynt hafa að hætta reykingum með CHAMPIX. Ekki höfðu allir sjúklingar hætt að reykja þegar einkenni komu fram, ekki höfðu allir geðsjúkdóma fyrir sem vítað var um. Læknar ættu að vera meðvitaðir um hugsanlega hættu á verulegum þunglyndiseinkennum hjá sjúklingum sem reyna að hætta að reykja og ættu að leiðbeina þeim m.t.t. þess. Hætta skal strax meðferð með ef læknir, sjúklingur, fjölskylda eða aðstandendur verða varir við óróleika, geðdeyfð eða breytingar á hegðun eða ef sjúklingur fær sjálfsvígshugsanir eða sýnir sjálfsvígshögðun. Geðdeyfð, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur í för með sér sjálfsvígshugsanir og -tilraunir, getur verið einkenni nikótínfráhrarfs. Að hætta að reykja, með eða án lyfjameðferðar, hefur einnig verið tengt við vörnun undirliggjandi geðsjúkdóma (t.d. þunglyndis). Öryggi og verkun Champix hjá sjúklingum með alvarlega geðsjúkdóma eins og geðklofa, geðhvarfasýki og alvarlegt þunglyndi hefur ekki verið rannsakað. Gæta skal varúðar við meðferð á sjúklingum með sögu um geðsjúkdóma og leiðbeina þeim m.t.t. þess. Enginn klínísk reynsla liggur fyrir um notkun CHAMPIX hjá sjúklingum með flogaveiki. Við lok meðferðar gætti aukinnar skapstryggðar, löngunar til að reykja, þunglyndis og /eða svefnleysis hjá allt að 3% sjúklingar þegar meðferð var hætt. Upplýsa skal sjúkling um þetta og ræða hugsanlega þörf á að minnka skammta smám saman í lok meðferðar. **Milliverkanir:** Ekki hefur verið greint frá klínískt marktækum milliverkunum lyfja við CHAMPIX. **Meðganga og brjóstgjöf:** CHAMPIX á ekki að nota á meðgöngu. Ekki er vítað hvort vareniclin útskilst í brjóstamjólk. Meta skal hvort vegi þyngra, ávinningurinn sem barnið hefur af brjóstgjöfinni eða ávinningurinn sem móðirin hefur af CHAMPIX meðferð, áður en ákveðið er hvort halda skuli brjóstgjöf áfram. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla:** Champix getur haft lítil eða í meðallagi mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Á meðan á meðferðinni stendur geta sjúklingar fundið fyrir sundli og syfju. **Aukaverkanir:** Þegar reykingum er hætt, hvort sem það er gert með eða án lyfjameðferðar, geta komið fram ýmis einkenni, t.d. andleg vanlíðan og þunglyndi, svefnleysi, skapstryggðar, kvíði, einbeitingarskortur, eirðarleysi, hægur hjartsláttur, aukin matarlyst og þyngdaraukning. Í klínísku rannsóknunum var ekki aðgreint, hvort aukaverkanirnar voru vegna fráhrarfseinkenna nikótíns eða tengdust notkun viðkomandi meðferðarlyfs. Í klínísku rannsóknunum með Champix voru u.þ.b. 4000 sjúklingar meðhöndlaðir í allt að 1 ár. Aukaverkanirnar voru vægar eða í meðallagi slæmar og komu almennt fram á fyrstu viku meðferðar. **Mjög algengar aukaverkanir (≥10%):** Ógleði, höfuðverkur, óeðlilegar draumfarir, svefnleysi. **Algengar aukaverkanir (≥1% og ≤10%):** Aukin matarlyst, syfja, sundl, röskun á bragðskyni, uppköst, hægðatregða, niðurgangur, uppþemba, magaþþægindi, meltingartruflanir, vindgangur, munþurrkur og þreyta. Auk þess hefur *sjaldan* verið greint frá (≥0,1% og <1%) gáttatífi og brjóstverkjum. **Ofskömmtun:** Veita skal stuðningsmeðferð eftir þörfum. **Pakningar og verð 1. desember 2009:** Upphafspakning (0,5 mg 11 stk + 1 mg 42 stk): 18.715,- 8 vikna framhaldspakning (1 mg, 112 stk): 32.029,- Lyfið er lyfseðilsskyllt og greiðist skv. greiðslufyrirkomulagi 0 í lyfjaverðskrá. **Handhafi markaðsleyfis:** Pfizer, Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabær. Samantekt um eiginleika lyfs er stýtt í samræmi við reglugerð um lyfjauplýsingar. Upplýsingar um lyfið er að finna í séryljáskrá og á lyfjastofnun.is.

Heimildir:

1. Gonzales D et al. Varenicline, an α4β2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(1):47-55. 2. Jorenby DE et al. Efficacy of varenicline, an α4β2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion and for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(1):56-63.

