

DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi



Velkomstceremonien ved den Nordiske Kongres i Klinisk Biokemi

Nr. 3 September 2016

Se billeder fra dette års Nordiske Kongres i Klinisk Biokemi. Læs mere på s. 8

Indhold:

- » Referat fra generalforsamlingen d. 17. juni 2016
- » Billedreportage fra Nordisk Kongres
- » Nyt fra de præanalytiske arbejdsgrupper
- » Laboratoriediagnostik af antifosfolipidsyndrom: Stadig en udfordring for mange laboratorier
- » Kursus: Kliniske blodprøvesvar i registerforskning
- » Stigende forbrug af antitrombotika blandt patienter med hoftebrud
- » Plasma måling af NOACs – er det nødvendigt, hensigtsmæssigt, hvordan kan det gøres?
- » Non-vitamin K antagonist orale antikoagulantia's påvirkning af koagulationsanalyser
- » Kan TEG®/ROTEM® anvendes til detektion af non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAK)?

ISSN 1902-1526



Skræddersyet automatisering

Siemens hjælper med at diagnosticere sygdomme og forbedrer produktiviteten ved at forene klinisk præcision med lean arbejdsprocesser.

www.healthcare.siemens.dk

Vi tilbyder fleksibel og skalerbar automatisering til alle typer af laboratorier, uanset fysisk størrelse og antallet af rør som processeres.

Automatiseringsløsningen kan sammensættes med et uendeligt antal af ens eller forskellige moduler. Du undgår flaskehalse, optimerer dit workflow og balancen i systemet opretholdes.

Hvert rør transporteres i en individuel holder og bevæger sig således uafhængigt.

Optimal rutineanalysering 24-7-365

Siemens kan koble mange forskellige typer af analyseinstrumenter/discipliner til automatiseringsløsningen. Kombineret med en rørpost-løsning giver dette total laboratorieautomatisering.

Hvad mere? Vi tilbyder selvfølgelig undervisning, service og support, så alle er klædt på, og vi sikrer, at automatiseringen fungerer optimalt.

Læs mere på www.healthcare.siemens.dk eller kontakt os på telefon 4477 4715.

Kolofon

DSKB-Nyt nr. 3/2016

Udgiver:

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Ansvarlig redaktør:

Tina Parkner

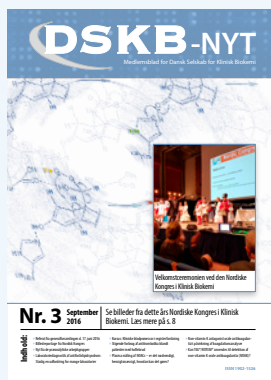
Layout og redaktionel tilrettelæggelse:
tuen

Bladet udgives 4 gange årligt

Indlæg til DSKB-Nyt

Se bagerst i bladet

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



DSKB Bestyrelse

Henrik Løvendahl Jørgensen

e-mail: hlj@dadlnet.dk

Jonna Skov Madsen

e-mail: jonna.skov.madsen@rsyd.dk

Mie Hessellund Samson

e-mail: miesamso@rm.dk

Martin Overgaard

e-mail: martin.overgaard@rsyd.dk

Tina Parkner

e-mail: tinapark@auh.rm.dk

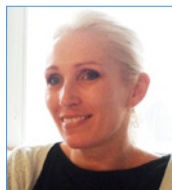
Vakur Bor

e-mail: vakur.bor@rsyd.dk

Malene Bjerregaard Pass

e-mail: mbpa@regionsjaelland.dk

Nyt fra Bestyrelsen



Tina Parkner

Først vil jeg igen bede alle, som ikke allerede har gjort det, om at indsende link til jeres lokale analysefortegnelse/laboratorievejledning – eller tilsvarende – til vores webredaktør Emil Daniel Bartels: Emil.Daniel.Bartels@regionh.dk. Disse links bliver samlet på DSKBs hjemmeside.

På side 6 finder I referatet fra DSKBs generalforsamling d. 17. juni 2016 på Hotel H.C. Andersen i Odense, som blev holdt i forbindelse af en veloverstået Nordisk Kongres i Klinisk Biokemi. Vores assisterende bestyrelsessekretær, Debbie Norring-Agerskov, tog gode stemningsbilleder fra kongressen, som I også finder i dette nummer.

Denne udgave af DSKBnyt er derudover i udpræget grad dedikeret til indlæg omkring NOAK/AK/koagulations analyser, og vi er glade for at kunne præsentere indlæg fra specialister fra vores fag fordelt ud over hele landet – tusind tak til alle jer.

Til sidst vil jeg opfordre jer alle til at sætte et stort kryds i kalenderen d. 25. november, hvor DSKBs efterårsmøde afholdes på Trinity Hotel i Fredericia. Formiddagsprogrammet vil stå i koagulationens tegn, mens

der om eftermiddagen vil være fokus på diabetes. I år har DSKB 60 års jubilæum. For at markere dette, arbejder vi på at finde et indslag til mødet af historisk karakter.

Korrigendum:

I DSKB-NYT 2/2016 s. 24 indgår Kalium ved en fejl ikke i formelen for DNK35307 P—Osmolalitetsgap; egenskabsart (DSKB 2016) = ? mmol/kg. Den korrekte formel er beregnet P-osmolalitet= $1,86 \times [P\text{-Na}+P\text{-K}] \text{ mmol/L} + 1,15X[P\text{-glucose mmol/L}] + [P\text{-carbamid}] \text{ mmol/L} + 14 + 1,2X[P\text{-Ethanol}] \text{ mmol/L}$

DSKB Efterårsmøde nr. 535

Fredag d. 25. november 2016 på Trinity, Fredericia

Program

- 10.30-11.30 Laboratoriediagnostik af antifosfolipidsyndrom
- 10.30-11.00 Antiphospholipid antistoffer : anti- β 2-glykoprotein I og anticardiolipin antistoffer / Vakur Bor, overlæge, klinisk lektor, KBA, Sydvestjysk Sygehus
- 11.00-11.30 Guidelines ved test for lupus antikoagulans / Johannes J. Sidelmann, lektor, Enheden for Tromboseforskning, Syddansk Universitet
- 11.30-11.45 **Pause**
- 11.45-12.35 Anvendelsen af D-dimer analysen i koagulationslaboratoriet.
- 11.45-12.15 D-dimer i VTE diagnostik / Søren Risom Kristensen, overlæge, professor, KBA, Aalborg Universitetshospital
- 12.15-12.35 D-dimer-Recidiv Trombose / Jørgen Brodersen Gram, overlæge, professor, KBA, Sydvestjysk Sygehus
- 14.00-15.00 Diabetes-forskning og udvikling i Danmark
- "Nye Steno hospitaler i Danmark" v/Ulrik Meyer, programme manager, Steno Grants, Novo Nordisk Fonden
 - "Remission af type 2 diabetes efter bariatrisk kirurgi", v/Sten Madsbad, professor, overlæge, Hvidovre Hospital
- Moderator: Lars Melholt Rasmussen, Odense Universitetshospital
- 15.00-15.15 **Pause**
- 15.15-16.15 Diabetes-forskning og udvikling i Danmark -fortsat
- "Gestationel diabetes, screening, behandling og prognose" v/Jens Fuglsang, lektor, overlæge, Aarhus Universitetshospital
 - "Diabetes og epigenetik" v/Rasmus Ribel-Madsen, Post Doc, Danish Diabetes Academy, Rigshospitalet
- Moderator: Martin Overgaard, Odense Universitetshospital
- 16.15-16.30 **Afslutning**

Deltagelse

Ordinære, korresponderende og firmamedlemmer af DSKB: 1 gratis deltager pr. medlemskab.
Ikke-medlemmer: 500 kr.

Tilmelding til mødet kan ske ved at sende en mail til assisterende bestyrelsessekretær Debbie Norring-Agerskov på HYPERLINK "<mailto:dskbiokemi@gmail.com>" dskbiokemi@gmail.com indeholdende navn, titel og tilhørsforhold.

Tilmeldingsfristen er d. 1/11

Xarelto (rivaroxaban) 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg filmovertrukne tabletter. Teksten er forkortet i forhold til det godkendte produkt-resumé. Fuldstændigt produktresumé kan rekvireres vederlagsfrit fra Bayer A/S, Tlf. 45 23 50 00. **Terapeutiske indikationer:** 2,5 mg tabletter: Xarelto, i kombination med acetylsalicylsyre (ASA) og clopidogrel eller ticlopidin, er indiceret til forebyggelse af aterosklerotiske hændelser hos voksne patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjertemærker. 10 mg tabletter: Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, som gennemgår planlagt hofte- eller knæledsalloplastik. 15 mg og 20 mg tabletter: Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren med en eller flere risikofaktorer som f.eks. kongestiv hjerteinsufficiens, hypertension, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, forudgående apopleksi eller forbigående iskæmiske anfald. Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) samt forebyggelse af reciderende DVT og lungeemboli (PE) efter akut DVT hos voksne. **Dosering og indgivelsesmåde:** Forebyggelse af aterosklerotiske hændelser hos voksne patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjertemærker: Den anbefalede dosis er 2,5 mg to gange dagligt. Patienterne bør også tage en daglig dosis på 75-100 mg ASA eller en daglig dosis af 75-100 mg ASA i tillæg til enten en daglig dosis på 75 mg clopidogrel eller en daglig standarddosis af ticlopidin. Behandling med Xarelto bør startes snarest muligt efter stabilisering af AKS-hændelsen (herunder revascularisationsproceduren), tidligst 24 timer efter indlæggelse på hospitalet og på det tidspunkt, hvor parenteral antikoagulationsbehandling normalt ville blive seponeret. Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, som gennemgår planlagt hofte- eller knæledsalloplastik: Den anbefalede dosis er 10 mg Xarelto indtaget oralt én gang dagligt. Første dosis skal tages 6-10 timer efter indgrebet, forudsat der er opnået hæmostase. Behandlingsvarigheden afhænger af den enkelte patients risiko for at udvikle VTE, hvilket igen afhænger af, hvilken type indgreb, der er tale om: Efter større hofteindgreb anbefales en behandlingsvarighed på 5 uger, efter større knæindgreb anbefales en behandlingsvarighed på 2 uger. Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli: Den anbefalede dosis er 20 mg én gang dagligt, hvilket er maksimal daglig dosis. Ved moderat nedsat eller svært nedsat nyrefunktion er den anbefalede dosis 15 mg én gang dagligt. Behandling med Xarelto kan initieres eller fortsættes hos patienter, der får behov for kardiovertering. Behandling med Xarelto bør fortsættes langsigtet, forudsat fordelene ved forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli overstiger risikoen for blødning. Hvis en dosis Xarelto springes over skal patienten tage denne dosis øjeblikkeligt og fortsætte næste dag med den anbefalede daglige dosis. Patienten må ikke tage dobbelt dosis som erstatning for en oversprunget dosis. **Behandling af DVT og PE og forebyggelse af reciderende DVT og PE:** Anbefalet dosis for indledende behandling af akut DVT er 15 mg to gange dagligt i de første 3 uger og derefter fortsat behandling og forebyggelse af reciderende DVT og PE med 20 mg én gang dagligt som vist i nedenstående skema.

	Doseringsskema	Maksimal dosis
Dag 1-21	15 mg to gange dagligt	30 mg
Dag 22 og efterfølgende dage	20 mg én gang dagligt	20 mg

Dosisreduktion fra 20 mg én gang dagligt til 15 mg én gang dagligt bør overvejes efter de første tre uger, hvis det vurderes, at patientens risiko for blødninger vejer tungere end risikoen for reciderende PE og DVT. Behandlingsvarigheden skal fastsættes individuelt efter omhyggelig afvejning af fordelene ved behandling mod risikoen for blødning. En kort behandlingsvarighed (3 måneder) bør være baseret på midlertidige risikofaktorer (f.eks. nyligt kirurgisk indgreb, traume, immobilisering), og en lang behandlingsvarighed bør være baseret på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT. Erfaringerne med Xarelto til denne indikation > 12 måneder er begrænsede). Hos patienter, der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan Xarelto administreres oralt ved at knuse tabletten og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse. Den knuste Xarelto-tablet kan også gives via en mavesonde. **Kontraindikationer:** Overfølsomhed over for det aktive stof eller et/ flere af hjælpestofferne. Klinisk signifikant, aktiv blødning. Læsion/tilstand med betydelig risiko for svær blødning (f.eks. nuværende/nylige ulcerationer i mave-tarmkanalen, maligne tumorer med høj blødningsrisiko, nylige hjerne- eller spinale skader, nyligt gennemgået hjerne-, spinal- eller øjenkirurgi, nylig intrakraniell blødning, kendte eller mistænkte esofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurysmer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter. Samtidig behandling med andre antikoagulantia, f.eks. urafkationer heparin (UFH), lavmolekylære hepariner, heparinderivater, orale antikoagulantia bortset i tilfælde, hvor der skiftes behandling til/fra rivaroxaban eller når UFH gives i doser, der er nødvendige for at holde et centralt vene- eller arteriekateter åbent. Samtidig behandling af AKS med antitrombotisk medicin hos patienter med forudgående apopleksi eller forbigående iskæmisk anfald (TIA). Leversygdom, forbundet med koagulationsdefekt og klinisk relevant blødningsrisiko. Graviditet og amning. **Forsigtighed:** Som ved andre antikoagulantia bør patienter, som får Xarelto, overvåges nøje for tegn på blødning. Forsigtighed udvises ved øget blødningsrisiko, f.eks. ved svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min). Xarelto bør ikke anvendes til patienter med CrCl på < 15 ml/min. Xarelto skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-49 ml/min), som samtidig behandles med andre lægemidler, der øger plasmakonzentrationerne af rivaroxaban. Ved moderat nedsat leverfunktion kan ses øget blødningsrisiko. Som ved andre antitrombotika anbefales rivaroxaban ikke til patienter med øget blødningsrisiko. Det bør anvendes med forsigtighed hos AKS-patienter > 75 år og/eller med lav kropsvægt (< 60 kg). Neuraksial anæstesi: Patienten skal overvåges nøje. Fjernelse af epiduralkateter skal ske mindst 18 timer for unge patienter og 26 for ældre patienter efter sidste dosis og næste dosis må tidligst gives 6 timer efter fjernelse. Ved traumatisk punktur pauseres i 24 timer. **Interaktioner:** CYP3A4- og P-gp-hæmmere. Xarelto bør derfor ikke anvendes til patienter der får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika eller hiv-proteasehæmmere. Aktive stoffer, der er stærke hæmmere af kun én af rivaroxabans udskillelsesveje, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes kun at øge plasmakonzentrationen af rivaroxaban i mindre udstrækning. Da der kun er begrænsede kliniske data vedrørende dro-nedron, bør det ikke gives sammen med rivaroxaban. Efter et akut koronarsyndrom bør patienter i behandling med Xarelto og ASA eller Xarelto og ASA plus clopidogrel/ticlopidin kun få samtidig behandling med NSAID'er, hvis fordelene opvejer blødningsrisikoen. **Overdosering:** Ved overdosering med rivaroxaban kan det overvejes at bruge aktivt kul til at reducere absorptionen. Såfremt en blødningskomplikation optræder hos en patient, der får rivaroxaban, skal næste rivaroxaban administration udsættes, eller behandlingen seponeres efter lægens vurdering. Hensigtsmæssig symptomatisk behandling kan benyttes efter behov som f.eks. mekanisk kompression (f.eks. for svær epistaxis), kirurgisk hæmostase med blodstansende indgreb, væskesubstitution og hæmodynamisk understøttelse, blodprodukter (pakkeede røde blodlegemer eller friskfrosset plasma afhængigt af den tilknyttede anæmi eller koagulationsdefekt) eller blodplader. Såfremt blødning ikke kan standses med ovennævnte tiltag, skal der overvejes administration af en specifik prokoagulant-antidot som f.eks. protrombinkompleksskoncentrat (PCC), aktiveret protrombinkompleksskoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIIa (r-FVIIIa). Der er imidlertid på nuværende tidspunkt yderst begrænsede erfaringer med brug af disse lægemidler hos personer, der får rivaroxaban. Det bør overvejes at redosere og titrere rekombinant faktor VIIIa afhængigt af bedringen i blødningen. **Bivirkninger:** Almindelige: Anæmi, svimmelhed, hovedpine, besvimelse, blødning i øjet herunder konjunktiva, takykardi, hypotension, hæmatom, næseblødning, blødning fra mave-tarmkanalen, gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, nausea, obstipation, diarré, opkastning, pyritus, udslæt, ekkytose, smerter i ekstremiteter, blødning i nyrer og urinveje, feber, perifert ødem, nedsat generel styrke og energi, forøgelse af aminotransferaser, post-procedural blødning, konfusion. Ikke almindelige: Trombocytaemi, allergisk reaktion, allergisk dermatitis, cerebral og intrakraniell blødning, hæmoptoe, mundtorhed, unormal leverfunktion, urticaria, kutan og subkutan blødning, hæmatrose, nedsat nyrefunktion, utilpashed, lokalt ødem, forhøjet bilirubin, forhøjet basisk serum fosfat, forhøjet LDH, forhøjet lipase, forhøjet amylase, forhøjet GGT, sårsekretion. **Sjældne:** Gulsot, muskellblødning, stigning i konjungeret bilirubin. **Indrappert efter markedsføring:** Angiodem, allergisk ødem, hepatitis. **Pakningsstørrelser:** 2,5 mg: 56/100/168 tabletter. 10 mg: 10/30/100 tabletter. 15 mg: 42/98/100 tabletter. 20 mg: 28/98/100 tabletter. Receptpligtigt. **Udlevering B. Tilskud:** Generelt tilskud. For aktuel pris se: www.medicinpriser.dk. **Dato for SPC:** Juli 2015. **Indehaver af markedsføringstilladelsen:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Tyskland. Dansk repræsentant: Bayer A/S, Arne Jacobsens Allé 13, 6. DK-2300 København S. Tlf. 45 23 50 00. L.DK.MKT.11.2015.1257 – november 2015.

✓ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

Ikke-valvulær atrieflimren: Xarelto® (rivaroxaban)

AK-behandling uden rutinemæssig monitorering og dosisjustering¹

For ældre med kormobide tilstande og varierende helbred kan det være vanskeligt at gennemføre warfarin-behandling med høj TTi.²

Med Xarelto ses meget få interaktioner sammenlignet med warfarin; 1 kritisk vs. 17 og 5 potentiel problematiske vs. 113.^{3,4} For mange patienter kan det betyde højere livskvalitet og større frihed i hverdagen.



Xarelto 15/20 mg – én gang om dagen for antitrombotisk effekt over hele døgnet⁵



Indikation: Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren med én eller flere risikofaktorer som f.eks. kongestiv hjerteinsufficiens, hypertension, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, forudgående apopleksi eller forbigående iskæmisk anfald.

Primære effektendepunkt: Sammensat af apopleksi, TIA, ikke-CNS SE, MI og CV-død

Primære sikkerhedsendepunkt: Større blødninger

Referencer: 1. Produktresumé Xarelto, senest opdateret maj 2015. 2. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, "Behandlingsvejledning for oral antikoagulationsbehandling ved non-valvulær atrieflimren" (juni 2016). Hentet aug 17, 2016 fra: www.regioner.dk/media/3415/beh-atriflemler-juni-2016.pdf 3. nbv.cardio.dk/ak/af14_2_6 Interaktioner. 4. www.interaktionsdatabasen.dk, hentet aug 18, 2016. 5. Kubitz D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther 2005;78(4):412-421.

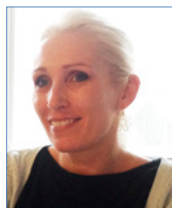


Xarelto®
rivaroxaban



Bayer A/S
Arne Jacobsens Allé 13
2300 København S

Generalforsamling d. 17. juni 2016 på Hotel H.C. Andersen, Odense.



Tina Parkner,
Overlæge, Akademisk sekretær i
DSKB, Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

I forlængelse af Den Nordiske Kongres i Klinisk Biokemi i Odense blev Generalforsamlingen i DSKB afholdt fredag eftermiddag ved "lukketid", hvilket kunne ses på fremmødet, som inklusiv bestyrelsesmedlemmerne kun bestod af i alt 15 deltagere – hvilket dog gav en beslutningsdygtig forsamling.

Valg af dirigent gik traditionens tro hurtigt og effektivt, således at Axel Brock styrede os sikkert og godt igennem mødet.

Formanden Henrik L. Jørgensen startede med formandens beretning for perioden maj 2015 til juni 2016, som kan ses i fuld længde i sidste udgave af DSKBnyt. Vigtigheden af samarbejdet med de andre fagspecialer blev taget op af forsamlingen, og formanden forsikrede os om, at der vedvarende er stor fokus på dette fra DSKBs side. De løbende tværfaglige rapporter på DSKBs hjemmeside vidner herom. Følgende kommende store temaer for DSKBs arbejde blev fremhævet: Kurser, kongresser og rekruttering til vores speciale. Formandens beretning blev herefter godkendt.

Så kom turen til meddelelser fra udvalg under DSKBs bestyrelse. Linda Hilsted rapporterede fra Uddannelsesudvalg for Lægers møde d. 28.-29. april 2016. UU2 har ønsket at ændre udvalgsnavn til Uddannelsesudvalg for Biokemikere, og i overensstemmelse hermed besluttede UU1 at skifte navn til Uddannelsesudvalg for Læger. Dette er trådt i kraft. Endvidere kunne meddeles, at der aktuelt er 29 læger i HU-forløb i Klinisk Biokemi i landet. Udvalget vedtog at opfordre DSKB's bestyrelse til at udarbejde prognose over ledige speciallægestillinger i de kommende år. Målbeskrivelsen er blevet lettere revideret

med specificerede læringsstrategier og kompetencevurderingsmetoder under de enkelte kompetencer, ligesom det generelle afsnit om læringsstrategier og metoder til kompetencevurdering er revideret. Den nye målbeskrivelse udkom i marts i år. Status for kommende kurser er som flg.: D. 28.-29. september 2016 afholdes et fælles kursus i koagulation i Middelfart (ansøgningsfristen d. 1. september), og d. 18.-20. januar 2017 holdes kursus for læger i hæmatologi i Næstved. Endvidere vil der blive arrangeret et fælleskursus i farmakologi i 2016. Fælleskurserne har givet udfordringer, da der hyppigt er mange flere ansøgere end deltagerpladser. Uddannelsesudvalg for Biokemikere har desuden givet udtryk for, at det er problematisk at læger i hoveduddannelse skal prioriteres frem for biokemikerne. Udvalgene vil bl.a. overveje, om det er muligt at afholde det enkelte kursus med kortere interval, så holdene bliver mindre.

Mads Nybo fortsatte herefter med at orientere fra den nordiske arbejdsgruppe for præanalytiske forhold, hvor målet er, at der laves fælles arbejde omkring præanalytiske aktiviteter for de nordiske lande. Der er søgt og modtaget penge hertil via NFKK. I øjeblikket arbejdes på en harmonisering af definitionen på faste. Ligeledes er udvikling af en anvendelig kvalitetssikringsprocedure for blodprøvetagning højt prioriteret. Der vil blive informeret yderligere om disse tiltag i fremtidige udgaver af DSKB-Nyt, ligesom det tilstræbes, at man kan finde information om diverse præanalytiske anbefalinger på DSKB's hjemmeside.

Axel Brock kunne som repræsentant for *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* (SJCLI) berette om meget stor manuskripttilgang. Ca. 70

% af ikke-nordeuropæiske manuskripter afvises, mens det samme tal for nordeuropæiske ligger på ca. 37 %.

Mie H. Samson fremlagde et regnskab uden overraskelser. Regnskabet blev således hurtigt godkendt, og kontingentfastlæggelsen blev stadfæstet som uændret.

Der skulle vælges suppleant for biokemikere, og valget faldt samstemmigt på Cathrine Bastrup fra Centrallaboratoriet i Horsens – tillykke til Cathrine!

Jonna Skov Madsen gennemgik herfter forslag til ændringer af vedtægterne

(forelagt på forrige generalforsamling).

Ændringerne omhandler paragraf 7 og 8: Før omtalte ændring af de to uddannelsesudvalgs navne, samt indskrevet punkt om inspektorordningen og om specialistuddannelsen for biokemikere. Der var stemmeflertal herfor.

Under evt. kunne DSKB formanden berette, at Palle Wang ikke længere ønsker at varetage revisorposten for DSKB. Axel Brock overtager posten. Tusind tak til både Palle og Axel!

Sankt Knuds Kirke, Odense



Nordisk kongres i billeder

- De sociale arrangementer



Debbie Norring-Agerskov,
assisterende bestyrelsessekretær i
DSKB

Velkomstceremonien ved den Nordiske Kongres i Klinisk Biokemi, tirsdag d 14. juni 2016, var på fin vis med til at skabe rammerne for resten af ugen. Ind på scenen trådte børn i alle aldre klædt ud som kendte figurer fra H.C. Andersens eventyr. H.C. Andersens karakter var naturligvis også repræsenteret. Udover sang og dans fik vi fortalt den fine fortælling om Tommelise.

Efterfølgende var der reception, som foregik i den nærliggende Møntergård. På vejen blev vi mødt af børnene fra H.C. Andersen Paraden, der havde stillet sig op for at hilse. Det var bl.a. Klodshans, Kejseren fra Kejserens nye Klæder, Tommelise, den lille pige med svovlstikkerne, HCA og den tapre tinsoldat



Velkomstceremonien for den Nordiske Kongres i Klinisk Biokemi





På kongressens 2. dag var der om aftenen arrangeret en hyggelig bådtur op og ned ad åen. Alle gik i samlet flok ned til Odense Å, hvor 2 både lå og ventede. Begge både var overdækkede, hvilket var heldigt da vejret denne aften desværre ikke var med os. Desuden var de udstyret med hyggelige lyskæder og havde rigeligt med proviant om bord. Så trods regnen var stemningen god.





Den sidste aften var der arrangeret en fin 3 retters middag på det nærliggende Danske Jernbanemuseum. For at blande folk, skulle man ved døren trække et nummer, som afgjorde hvilket bord man skulle sidde ved.

Vinderne af de forskellige konkurrencer, som havde fundet sted i løbet af kongressen, blev annonceret mellem de 3 retter.



Vinderen af Eljarn: Anders Grubb, Sverige



Vinderen af Astrup prisen: Erik Portelius, Sverige



Arrangementet sluttede af med et band, der spillede op til dans på dansegulvet. Var man dog ikke helt i humør til at danse, var det godt, at der var en masse gamle tog, man kunne udforske i stedet.

Publikums posterpris: Der var 3 deltagere, der havde fået lige mange stemmer. Men da der oprindeligt kun var tiltænkt 1 vinder og dermed én pris, måtte der improviseres. Resultatet blev, at der blandt de 3 blev trukket lod om, hvem der skulle vinde hovedpræmien. De to andre vindere fik en skulptur af H.C. Andersen. De 3 vindere: Anna Elise Engell, Anne-Sofie Faarvang og Pia Larsen, sidstnævnte som stand in for Betina Klint Nielsen.



Vinderen af juryens posterpris: Jan Borg Rasmussen

Session om Cancer

d. 15. juni kl 15.30-17



Fie Juhl Vojdeman,
Reservelæge,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Bispebjerg-Frederiksberg Hospital

Første speaker var Steven Bustin fra UK, som havde 'a word of warning' om mRNA analyser ved cancer. Hovedbudskabet var, at der som oftest ikke bliver rapporteret nok i metodeafsnittet til at de publicerede arbejder kan reproducere i eget laboratorium. Nogle publicerede studier, endda i high-impact journals, viser sig at have nonsens primere eller rapporterer meget små forskelle i ekspression som biologisk meningsfulde. Disse små forskelle i ekspression vil i nogle tilfælde kunne elimineres med et andet valg af revers transkriptase enzym. Således skal vi være på vagt overfor disse studier og gå kritisk til metoderne, før vi vurderer selve budskabet.

Næste speaker var Torben Plesner fra Vejle, som fortalte om de nye opmuntrende resultater, der er opnået ved behandling af patienter med myelomatose. Antistoffer mod CD38, som udtrykkes på cancercellerne, men også på f.eks CD8 T-celler, har vist effekt hos ca. 1/3, og ved kombination med lenalidomid ses respons hos stort set alle undersøgte patienter.

Dernæst fortalte Karen Spindler fra Aarhus om måling af cell free DNA (cfDNA) i plasma hos patienter med colorectal cancer (CRC). Det ser ud til, at både total DNA mængde, men også tumor DNA, kan anvendes som tidlig markør for progression af sygdom, og de er i gang med et randomiseret prospektivt studie, der undersøger den kliniske effekt af at indføre cfDNA målinger hos patienter med CRC.

Sidste indlæg kom fra Dr. Ferrari fra Milano, der fortalte mere bredt om 'liquid biopsy' med måling af cirkulerende tumorceller samt cfDNA, og applikationen af disse test i deres laboratorium. Alt i alt en spændende og relevant session for klinisk biokemikere med interesse for cancer diagnostik og monitorering.

SETTLE FOR GOOD RESULTS.



OR DISCOVER EXCEPTIONAL OUTCOMES.



When you choose how you'll invest in diagnostics, consider this. Every diagnostic partner will offer insights. But only Abbott Diagnostics will analyze your entire hospital system from sample intake to patient outcomes – driving smarter medical and economic decision-making across the continuum of care. And that's why this is one choice that can transform the decisions you make for every physician and patient in your institution.

CHOOSE TRANSFORMATION

See where it will take you at AbbottDiagnostics.com/Transform.

CORE LAB

MOLECULAR

POINT OF CARE

INFORMATICS



Nyt fra de præanalytiske arbejdsgrupper



Mads Nybo,
Afd. for Klinisk Biokemi
og Farmakologi, Odense
Universitetshospital

Der sker som bekendt mange ting på det præanalytiske område, ikke blot hvad angår automatisering, men også mht. områder vi efterhånden bliver bedre til at kontrollere og dermed sikre rent kvalitetsmæssigt. Hvad det sidste angår, er der det seneste år kommet flere relevante anbefalinger fra den europæiske arbejdsgruppe under EFLM (WG-PRE), som her kort skal refereres. Endvidere er der etableret en nordisk arbejdsgruppe, som skal tilstræbe at få harmoniseret og implementeret præanalytiske retningslinjer m.m. i Norden. Dette vil også kort blive beskrevet.

EFLM WG-PRE

European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) har som bekendt etableret en lang række arbejdsgrupper. Disse kan ses på eflm.eu (og ikke eflm.org eller eflm.com, som giver helt andre søgeresultater). En af disse er **Working group: Preanalytical phase**, som har eksisteret siden 2013 (1,2). Arbejdsgruppen har sat gang i en stribe af initiativer, som nu begynder at give afkast i grundige, videnskabelige arbejder om forskellige præanalytiske udfordringer, f.eks. prøvetagning, uddannelse til dette og kvalitetskontrol af selve proceduren. Men også i anbefalinger på forskellige præanalytiske områder, som her skal skitseres kort:

Patientidentifikation

Dette er selvfølgelig den vigtigste enkeltstående procedure ifm. prøvetagningen, som der stilles strenge krav til. Desværre viser flere undersøgelser, at patientidentifikationen ikke altid udføres som anbefalet af bl.a. WHO og CLSI, og alle har nok også oplevet tilfælde, hvor der var tale om prøveforbytning (eller ligefrem prøve-

rør med manglende identifikation), som klinikerne alligevel havde et stærkt ønske om at få analyseret. Korrekt patientidentifikation er derfor et essentielt punkt i den prøvetagnings-kvalitetskontrol, som arbejdsgruppen anbefaler udført rutinemæssigt – og en harmoniseret fremgangsmåde for selve patientidentifikationen er anbefalet i artiklen *Patient identification and tube labelling – a call for harmonisation* (van Dongen-Lases et al., 2016) (3).

Faste

Et tilbagevendende problem er den manglende harmonisering af begrebet faste. Arbejdsgruppen har derfor i artiklen *Standardization of collection requirements for fasting samples* (Simundic et al., 2014) (4) foreslået en evidensbaseret udgave. Aktuelt arbejdes der på at lave en nordisk udgave af denne, som forhåbentligt inden længe kan anbefales via de nationale, nordiske selskaber. Se mere om dette ifm. beskrivelsen af den nordiske arbejdsgruppe.

Mærkning af prøverør

Dette er desværre også et område, hvor procedurerne er vidt forskellige; det er derfor vigtigt, at fremgangsmåden er præcist beskrevet, som minimum lokalt, men også gerne nationalt. Og kravene til at afvise forkert mærkede prøverør skal selvfølgelig også være entydigt formuleret. Arbejdsgruppen har lavet oplæg til harmonisering for dette i førnævnte artikel af van Dongen-Lases et al. (3).

Propfarve på prøverørene

Entydig identifikation af prøverør ifm. prøvetagning er tæt forbundet med den øgede patientsikkerhed, som alt dette handler om. Det er derfor frustrerende, at propfarverne på prøverørene ikke er

harmoniseret firmaerne imellem, da dette vil øge sikkerheden i rette valg af prøverør, både på sygehusene og ifm. prøvetagning i almen praksis. Dette er selvfølgelig vanskeligt at styre, men der er lavet et oplæg til harmonisering (Simundic et al. 2015) (5) samt nedsat en ekstra arbejdsgruppe (Task and Finish Group on Standardization of the colour coding for blood collection tube closures), som i samarbejde med prøveglas-firmaerne søger at opnå konsensus på dette område.

Validering af prøverør

I forbindelse med indførelse af nye typer prøverør påtager laboratorierne sig et stort stykke arbejde med at validere de nye rør. Der indgår dog udover sammenligning af analyseresultater også en række ”blødere” parametre, som skal medtages, f.eks. om rørene er utætte, har nok vakuum eller om hæmolysegraden er anderledes. Der er derfor udgivet et holdningspapir om validering af prøverør, som man med fordel kan benytte i denne sammenhæng (Local validation of blood collection tubes in clinical laboratories, Lippi et al., 2016) (6).

Prøvetagning

Sidst, men ikke mindst, er der lagt et stort arbejde i at afdække prøvetagningspraktikker, herunder hvilke personalegrupper der forestår prøvetagningen, hvad deres uddannelsesniveau er, og om denne procedure på nogen måde kvalitetsovervåges (Survey of national guidelines, education and training on phlebotomy in 28 European countries, Simundic et al., 2013) (7). Denne undersøgelse førte til, at arbejdsgruppen i observationsstudiet Compliance of blood sampling procedures with the CLSI H3-A6 guidelines: An observational study (Simundic et al. 2015) belyste, om man fulgte CLSI-retningslinjerne

for blodprøvetagning – ikke just med et opmuntrende resultat. Dette har ført til, at man i indeværende år håber at barsle med en overordnet retningslinje for blodprøvetagning samt anbefaling af et kontinuert kvalitetsovervågningssystem af denne essentielle procedure; meget mere om dette, når de pågældende arbejder foreligger.

Præanalytisk arbejdsgruppe for Norden

Som beskrevet i det kommende Klinisk Biokemi i Norden (3/2016), er der med støtte fra NFKK etableret en nordisk arbejdsgruppe med medlemmer fra de fem nordiske lande. Disse er som følger:

Gudmundur Sigthorsson, Landspítali, Reykjavík, Island

Gunn Kristensen, NKK, Bergen, Norge

Jonna Pelanti, Labquality Oy, Helsinki, Finland

Kjell Grankvist, Institutionen för medicinsk biovetenskap, Umeå Universitet, Sverige

Mads Nybo, Afd. for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital, Danmark

Arbejdsgruppens opgave er at fremme forståelsen for præanalytiske emner inden for laboratoriemedicin i de nordiske lande. Endvidere er planen via undersøgelser at afdække de aktuelle præanalytiske praktikker. Og endelig er formålet at facilitere og sikre implementering af de retningslinjer, som udgår fra den europæiske arbejdsgruppe, gerne i en udgave skåret over en mere nordisk læst.

Gruppen har planlagt en række konkrete opgaver, bl.a. at forestå en præanalytisk session på den netop overstående Nordiske Kongres i Klinisk Biokemi, at lave et

deskriptivt studie af eksisterende faste-definitioner i de nordiske lande, ledende frem mod en harmoniseret faste-definition, og at udgive et holdningspapir, som beskriver rationale bag en standardiseret, kontinuert kvalitetskontrol af blodprøvetagningen.

Fremtidige møder

Opmærksomheden skal slutteligt henledes på næste års EFLM-BD European Conference on Preanalytical Phase, som afholdes 24.-25. marts 2017 i Amsterdam. I samme boldgade afholder AACC også

en POCT-konference til september i København (The Benefits and Challenges of Point-of-Care Testing Across the Clinical Spectrum). Og så håber jeg selvfølgelig i nær fremtid at kunne følge op med flere tiltag og anbefalinger fra de to arbejdsgrupper.

Referencer:

- (1) Cornes MP, Church S, van Dongen-Lases E, Grankvist K, Guimaraes JT, Ibarz M et al. The role of European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group for Preanalytical Phase in standardization and harmonization of the preanalytical phase in Europe. *Ann Clin Biochem* 2016 In press.
- (2) Lippi G, Banfi G, Church S, Cornes M, De Carli G, Grankvist K, et al. Preanalytical quality improvement. In pursuit of harmony, on behalf of European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working group for Preanalytical Phase. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:357-70.
- (3) van Dongen-Lases E, Cornes MP, Grankvist K, Ibarz M, Kristensen GBB, Lippi G et al. Patient identification and tube labelling – a call for harmonisation. *Clin Chem Lab Med* 2016 In press.
- (4) Simundic AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybo M. Standardization of collection requirements for fasting samples. *Clin Chim Acta* 2014;432:33-7.
- (5) Simundic AM, Cornes MP, Grankvist K, Lippi G, Nybo M, Ceriotti F, et al. Colour coding for blood collection tube closures – a call for harmonisation. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:371-6.
- (6) Lippi G, Cornes MP, Grankvist K, Nybo M, Simundic AM. EFLM WG-Preanalytical phase opinion paper: local validation of blood collection tubes in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:755-60.
- (7) Simundic AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybo M, Kovalevskaya S, et al. Survey of national guidelines, education and training on phlebotomy in 28 European countries. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1585-93.
- (8) Simundic AM, Church S, Cornes MP, Grankvist K, Lippi G, Nybo M, et al. Compliance of blood sampling procedures with the CLSI H3-A6 guidelines: An observational study. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:1321-31.



For results you can rely on

Patient health is reliant on accurate and timely diagnosis but this can only be facilitated through the use of high quality diagnostic testing solutions. The Randox range of reagents and quality controls are designed around offering the highest quality possible and provide the ultimate in performance, ensuring accurate and reliable results are delivered.

RANDOX QUALITY CONTROL

Our comprehensive range of QC solutions will not only help to deliver accurate patient results but will reduce time and costs in any laboratory.

Acusera – Third party controls combining up to 100 analytes

Acusera 24.7 – Manage and interpret QC data via access to charts and peer group data

RIQAS – The largest global EQA scheme serving over 24,000 participants

RANDOX REAGENTS

Quality is at the heart of every Randox reagent – with Randox reagents you can be confident you are using products of the highest quality, enabling you to report the most accurate results.

Randox Reagents

- Excellent correlation to reference methods
- Minimum lot-to-lot variability
- High performance methodologies
- Range of speciality tests available

For more information please contact Lovmand Diagnostics

LOVMAND

Lovmand Diagnostics, Tulstrupvej 5, Tulstrup DK-8340 Malling, Danmark
T: +45 22789540 F: +45 86930430 E: steen@lovmand.com W: www.lovmand.com

Laboratoriediagnostik af antifosfolipidsyndrom: Stadig en udfordring for mange laboratorier



M. Vakur Bor¹, Anne-Mette Hvas²

¹ Specialechef overlæge, klinisk lektor, ph.d., Klinisk Biokemisk Afsnit, Sydvestjysk Sygehus.

² Professor overlæge, ph.d., Center for Hæmofili og Trombose, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital.

Antifosfolipidsyndrom (APS) er en autoimmunt betinget tilstand, der er karakteriseret ved to hovedelementer; forekomsten af kliniske manifestationer som trombose-tilfælde og / eller placentamedierede graviditetskomplikationer kombineret med persisterende tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer rettet mod fosfolipidbindende proteiner, de såkaldte anti-phospholipid-antistoffer (aPL) (1).

APS kan optræde uden en tilgrundliggende sygdom, kaldet primær APS, eller sekundært til autoimmunsygdomme, særligt systemisk lupus erythematosus. Antistofferne kan diagnosticeres ved tre forskellige laboratorieanalyser; dels indirekte i koagulationstests i form af lupusantikoagulans (LA), og dels direkte i kvantitative immunoassays; anti- β 2-glykoprotein I (a β 2GPI) eller anticardiolipin (aCL) antistoffer af IgG eller IgM-type.

Klinisk ses ved APS tromboser både i det arterielle og det venøse gebet, men dyb venetrombose i underekstremiteterne er den hyppigste kliniske manifestation ved APS (2). En anden væsentlig manifestation ved APS er placentamedierede graviditetskomplikationer, som omfatter uforklaret fosterdød efter graviditetsuge 10, præterm fødsel før graviditetsuge 34 pga. eklampsi / præeklampsi, tre eller flere uforklarede spontane aborter før graviditetsuge 10 eller intrauterin væksthæmning (1). Patienter med APS kan derudover have trombocytopeni, livedo reticularis, hudsår eller hjerteklapfejl (1). En meget alvorlig form for APS betegnes katastrofal APS. Dette forekommer hos <1% af patienter med aPL og er defineret som trombose, der påvirker mindst 3 organer indenfor kort tid med histologisk påviste mikrotromboser (3).

For at stille diagnosen APS kræves tilstedeværelsen af mindst én klinisk manifestation og ét laboratoriekriterium ifølge Sapporo-kriterierne, som blev publiceret i 1999 (4) og senere revideret i 2006 kendt som Sydney-kriterierne (1). Ifølge disse kriterier er LA, aCL, og a β 2GPI antistoffer de obligatoriske laboratorieundersøgelser, der skal udføres hos patienter med mistænkt APS. Det er et diagnostisk kriterium for APS, at mindst ét af antistofferne er vedvarende positivt (1).

Diagnosen APS bygger således i meget høj grad på laboratorieresultater. Derfor har vi brug for analyser med høj sensitivitet og høj specificitet. Analyse af både LA, a β 2GPI og aCL antistoffer er forbundet med metodologiske udfordringer. De har forskellig sensitivitet og specificitet, og dermed forskellig klinisk anvendelighed, hvilket gør diagnosen APS udfordrende. Gennem de sidste 10 år er der publiceret flere guidelines om analysering af aPL (5-13), hvilket har ført til en væsentlig forbedring. På trods af den hidtidige indsats er en standardisering af de tre analyser endnu ikke helt opnået. I nærværende indlæg vil vi fokusere på de diagnostiske laboratoriekriterier ved APS og de tre analyser, der anvendes til APS diagnostik.

Lupusantikoagulans

LA er antistoffer, der interfererer med visse phospholipid-afhængige koagulationstests in vitro. Således forlænges koagulationstiden ved tilstedeværelse af LA, og den normaliseres ikke ved tilsætning af normalt pladefattigt plasma, men normaliseres derimod ved tilsætning af overskud af fosfolipid (5).

Der findes tre nye rekommandationer for udførelsen af analysen, som er udgivet af;

International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) Scientific Standardization Subcommittee i 2009 (5), British Committee on Standards in Hematology (BCSH) i 2012 (6) og Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) i 2014 (8). Disse rekommandationer har vist sig at være et nyttigt skridt i retning af standardisering af indikation for at udføre testen, blodprøvetagning, håndtering, opbevaring, valg af assays, tolkning og rapportering af resultaterne.

Ved test for LA anbefales det at anvende en 3-trins-undersøgelse (5,6,8): (i) screening, (ii) blanding, og (iii) konfirmatorisk test. Der er flere in vitro koagulationsassays, der måler koagulationstiden i patientens plasma i forhold til raske kontrolprøver. Dette er kendt som en screeningstest. Hvis forlængelse af patientens koagulationstid påvises ved en screeningstest, udføres derefter yderligere to undersøgelser; først udføres en blandingstest for at vurdere, om den forlængede koagulationstid normaliseres ved tilsætning af normalt plasma (i forholdet 1:1) og dernæst udføres en konfirmatorisk test for at vurdere, om den forlængelse af koagulationstiden, som blev fundet ved screeningstesten, normaliseres ved tilsætning af overskud af fosfolipid. En plasmaprøve defineres som positiv for LA, hvis der er påvist en forlænget koagulationstid, som ikke normaliseres ved blandingen med normalt plasma, men derimod ved tilsætning af koncentreret fosfolipid.

Det er vigtigt at være opmærksom på, at der findes integrerede testsystemer til LA-diagnostik, hvor patientplasma testes med tilstedeværelsen af henholdsvis lav og høj fosfolipid koncentration for at undgå blandingstrinet (5). Fordi det er mere praktisk, er laboratorier ofte tilbøjelige til

at eliminere blandingstrinet og i stedet anvende integrerede testsystemer til LA-diagnostik. Derved kan dette ekstra trin, som indebærer ekstra omkostninger, øget analysetid og behov for normal plasma, undgås. Der er flere forskellige typer af LA assays tilgængelige, såsom den fortyndede Russell vipet venom test (dRVVT), forskellige aktiverede partielle tromboplastintid (APTT) - reagenser, kaolin koagulationstid (KCT), og silica koagulationstid (SCT), fortyndet prothrombin tid og textarin-ecarin tid (13-14).

Både rekommandationen fra ISTH, fra det britiske selskab BCSH og CLSI anbefaler, at tilstedeværelsen af LA undersøges i pladefattigt plasma ved udførelse af minimum to forskellige tests med forskellige principper, idet ingen koagulationstest har 100 % sensitivitet for LA; mest foretrukket er dRVVT og LA følsom APTT. Mens ISTH (5) begrænser testvalg til kun dRVVT og LA følsom APTT, udelukker hverken BCSH (6) og CLSI (8) brug af yderligere tests med forskellige principper til LA diagnostik.

Ligheder og forskelle mellem seneste ISTH, BCSH og CLSI rekommandationer for LA-diagnostik er præsenteret i Tabel I, som er revideret fra Moore et al. (13).

En af de største udfordringer ved LA testning er deres følsomhed for antikoagulationsbehandling (AK-behandling) (5,13). Behandling med vitamin K antagonister, hepariner, og non-vitamin K orale antikoagulantia interfererer med LA-analysen. Analysering af LA bør udskydes indtil AK-behandlingen er seponeret eller pauseret, idet AK-behandling kan medføre falsk-positive eller falsk-negative resultater (6,13,15). Analysering i den akutte fase

frarådes også på grund af muligt forhøjet niveau af faktor VIII, der kan maskere LA (6), og/eller C-reaktivt protein (16), som kan give falsk positive resultater.

Selvom ovennævnte rekommandationer er en klar forbedring, er der fortsat nogle uklare punkter så som variation i sensitivitet og specificitet af forskellige LA-analyser, manglen på en guldstandard, variation i fortolkning af resultater mellem laboratorier og håndtering af svagt positive resultater. Derfor er LA-diagnostik fortsat en udfordring for mange laboratorier.

aβ2GPI eller aCL antistoffer

De to andre obligatoriske tests, der skal udføres i forbindelse med APS diagnosen, er aβ2GPI og aCL antistoffer (1, 7). Kriterierne for diagnosticering af APS omfatter IgG og IgM, men der er fortsat diskussion om betydningen af IgM i forhold til APS diagnosen (14). Ifølge Sydney-kriterierne (1) er disse antistoffer defineret positive i serum eller plasma, når de er til stede i medium eller højt niveau (dvs > 40 IgG fosfolipid (GPL) units eller IgM fosfolipid (MPL) units eller > 99 percentil). Traditionelt påvises aβ2GPI og aCL ved ELISA, dog er nyere automatiserede udstyr med forskellige detektionssystemer (17) (fx magnetic microparticles, chemiluminescence) introduceret på markedet med bedre analytisk præcision.

Ligesom for LA-analysering er der udgivet anbefalinger for analysering aβ2GPI og aCL antistoffer med det formål at standardisere anvendelsen af de mange tilgængelige assays (6,7,9-12). I 2014 offentliggjorde ISTH Scientific Standardization Subcommittee (SSC) (7) præcise og korte anbefalinger, der dækker alle trin fra indikation til fortolkningen af resultaterne specifikt

for analysering aβ2GPI og aCL antistoffer. Indsamling, opbevaring og håndtering af prøver til immunoassays er mindre kritiske end ved LA-diagnostik. På trods af den store indsats for at standardisere analyserne, er der fortsat metodologiske problemer blandet andet med betydelige inter- og intraassay variationer, som illustreret i eksterne kvalitetskontrol-programmer og sammenligningsstudier (18-20). Endelig er manglende ensartethed i det referencemateriale, som anvendes til kalibrering, fortsat et problem, hvilket er en af de væsentligste årsager til de relativt store variationer mellem assays (14, 19).

For aCL antistoffer er niveauet af IgG og / eller IgM større end 99 percentilen eller > 40 eller MPL inkluderet som diagnostiske kriterier for APS (1). En GPL/MPL unit er defineret som den cardiolipin bindingsaktivitet på 1 µg / ml af affinitetsoprenset IgG eller IgM ACL-antistof. For aβ2GPI antistoffer anvendes 99 percentilen som cutoff (1). Anvendelsen af 99 percentilen synes at være mere følsom end grænsen > 40 GPL eller MPL ved APS diagnostik (14). Resultater over cutoff-værdierne betragtes som positive, således at patienter, der også har kliniske manifestationer, får diagnosen APS. Det er derfor vigtigt at etablere egne in-house cutoff værdier baseret på 99 percentilen hos en rask population ved brug af de lokale reagenser og instrumenter. Hvis dette ikke er muligt, kan producenterne cutoff-værdier anvendes, hvis lokale målinger på mindst 20 raske personer viser lignende resultater (7).

Det anbefales at udføre dobbeltbestemmelser, når inter- og intra-assay præcision for kontrolprøverne er > 10%, hvilket ofte er tilfældet ved manuel ELISA (7).

IgM rheumafaktor samt hæmoglobin, bilirubin og tryglycerider kan interfere med aPL assays og medføre bias i resultaterne (7).

Andre aPL analyser

For nyligt er andre tests såsom IgA aCL og a β 2GPI (21), underklasser af a β 2GPI antistoffer, der er rettet mod domæne 1 af molekylet (22) og antistoffer mod phosphatidylseine / protrombin kompleks (23) blevet foreslået til diagnosticering af APS. På grund af manglende standardisering af disse analyser og lav evidens for deres kliniske anvendelighed, anbefales det ikke at inkludere disse nyere analyser i et standard testpanel endnu (7,14).

Fortolkning af resultater

Vedvarende tilstedeværelse af aPL hos en patient med trombose kan klassificere patienten som havende APS, hvilket har terapeutiske konsekvenser. Derfor er fortolkning af resultaterne et vigtigt trin ved diagnosticering af APS. Dette kræver tæt samarbejde mellem laboratoriet og klinikken, som ikke altid er opmærksom på sensitivitet og specificiteten af analyserne. Allerede i Sydney-kriterierne (1) blev der rådet til at klassificere APS patienter på baggrund af tilstedeværelse af én eller flere aPL, hvilket indebærer, at alle tre tests udføres og gentages efter 12 uger. Flere grupper støtter det synspunkt, at positive resultater af mere end én test, især trippel positivitet er et høj-risiko mønster, som er stærkt associeret med tromboemboliske tilfælde, graviditetskomplikationer og risiko for recidiv af tromboembolisk sygdom (24- 26). Tidligere studier har dog vist, at særlig IgG typen med høj titer af a β 2GPI og aCL antistoffer samt stærk positive LA øger risikoen for APS (27, 28). Det er ligeledes vist, at lavere mængder af antistoffer sandsynligvis ikke er forbundet med risiko for tromboembolisk sygdom men primært

med graviditetskomplikationer, hvor lavere antistofniveauer ofte ses (29, 30). Der er stadig diskussion af den kliniske betydning af single-positivitet status for aPL, særlig Ig M typen (14, 27,28, 31)

Tre forskellige scoringssystemer er nylig blevet foreslået til at kvantificere risikoen for trombose og/eller graviditetskomplikationer i APS. Dette sigter mod at understøtte risiko stratificering af patienterne (32-34). Men anvendelsen af disse scoringssystemer er ikke blevet valideret i prospektive kliniske studier endnu.

Konklusion og perspektiver

Et godt kendskab til styrker og svagheder ved laboratorieanalyserne er afgørende for korrekt udredning og identifikation af APS patienter. Der er allerede gjort store fremskridt vedrørende analysering af både LA og a β 2GPI og aCL antistoffer takket være de opdaterede guidelines og rekommandationer, som er publiceret i de seneste år. Igangværende bestræbelser på at reducere variation mellem forskellige assays er fortsat vigtige, selv om det er svært at opnå en absolut standardisering.

Selvom der findes flere forskellige internationale rekommandationer for analysering aPL, mangler vi stadig en national guideline i Danmark, som ville styrke standardisering og harmonisering af aPL diagnostikken. En fælles national strategi for valg af analyser og beslutningsgrænser for laboratorier i Danmark vil kunne løfte dette udfordrende område. Vi ser dette som en fælles opgave for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi i nær fremtid.

Fakta:

- Antifosfolipidsyndrom defineres som en autoimmun tilstand med kliniske manifestationer (trombose tilfælde og / eller graviditetskomplikationer) kombineret med persisterende tilstedeværelse af anti-phospholipid-antistoffer.
- De 3 typer af anti-phospholipid-antistoffer lupusantikoagulans, anti- β 2-glykoprotein I og anticardiolipin antistoffer er obligatoriske laboratorieundersøgelser ved diagnostik af antifosfolipidsyndrom.
- Tilstedeværelsen af lupusantikoagulans undersøges ved udførelse af minimum to forskellige tests med forskellige principper, helst Russell viper venom test og lupusantikoagulans følsom APTT.
- Der er fortsat betydelige inter- og intra-assay variationer ved analysering af anti- β 2-glykoprotein I og anticardiolipin antistoffer på grund af manglende referencemateriale.
- Kriterierne for diagnosticering af antifosfolipidsyndrom omfatter IgG og IgM, men der er fortsat diskussion om betydningen af IgM i antifosfolipidsyndrom diagnosen.
- Dobbelt og særlig trippel positivitet af anti-phospholipid-antistoffer indikerer et høj-risiko mønster.

Referencer:

- (1) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, deGroot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
- (2) Lockshin MD, Erkan D. Treatment of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1177
- (3) Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, Khamashta MA, Shoenfeld Y. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12:530
- (4) Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop *Arthritis Rheum*, 1999
- (5) Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, De Groot PG. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/ Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737–40
- (6) Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M, British Committee for Standards in H. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2012;157:47–58.
- (7) Devreese KM, Pierangeli SS, De Laat B, et al. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid/Dependent Antibodies. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12:792–5.
- (8) Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory testing for the Lupus Anticoagulant; Approved Guideline: CLSI document H60-A Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014
- (9) Tincani A, Filippini M, Scarsi M, Galli M, Meroni PL. European attempts for the standardisation of the antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2009;18:913–9. 61.
- (10) Willis R, Harris EN, Pierangeli SS. Current international initiatives in antiphospholipid antibody testing. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:360–74
- (11) Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, Pierangeli SS. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum* 2012;64:1–10
- (12) Wong RC, Favaloro EJ, Adelstein S, Baumgart K, Bird R, Brighton TA, Empson M, Gillis D, Hendle MJ, Laurent R, Mallon D, Pollock W, Smith S, Steele RH, Wilson RJ. Consensus guidelines on anti-beta 2 glycoprotein I testing and reporting. *Pathology* 2008;40:58–63.
- (13) Moore GW. Recent guidelines and Recommendations for Laboratory detection of Lupus anticoagulants. *SeminThromb Hemost* 2014;40:163-171

- (14) Devreese KMJ. Antiphospholipid antibody testing. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2014, 36, 352–363.
- (15) Martinuzzo ME, Barrera LH, MA DA, Otaso JC, Gimenez MI, Oyhamburu J. Frequent False-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int J Lab Hematol* 2013;36:144–55
- (16) Schouwers SM, Delanghe JR, Devreese KM. Lupus Anticoagulant (LAC) testing in patients with inflammatory status: does C-reactive protein interfere with LAC test results? *Thromb Res* 2010;125:102–4.
- (17) Persijn L, Decavele AS, Schouwers S, Devreese K. Evaluation of a new set of automated chemiluminescence assays for anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in the laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2011;128:565–9
- (18) Urbanus RT, de Groot PG. Antiphospholipid antibodies—we are not quite there yet. *Blood Rev* 2011;25:97–106.
- (19) Devreese KM. Standardization of antiphospholipid antibody assays. Where do we stand? *Lupus* 2012;21:718–21.
- (20) Favaloro EJ, Wheatland L, Jovanovich S, Roberts-Thomson P, Wong RC. Internal quality control and external quality assurance in testing for antiphospholipid antibodies: part I-Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:390–403.
- (21) Murthy V, Willis R, Romay-Penabad Z, Ruiz-Limón P, Martínez-Martínez LA, Jatwani S, Jajoria P, Seif A, Alarcón GS, Papalardo E, Liu J, Vilá LM, McGwin G Jr, McNearney TA, Maganti R, Sunkureddi P, Parekh T, Tarantino M, Akhter E, Fang H, Gonzalez EB, Binder WR, Norman GL, Shums Z, Teodorescu M, Reveille JD, Petri M, Pierangeli SS. Value of isolated IgA anti-β2-glycoprotein I positivity in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2013;65:3186–93.
- (22) Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E, Denas G, Padayattil Jose S. Antibodies to Domain 1 (Dm1) of b2-Glycoprotein 1 (b2GP1) correctly classify patients at risk of antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2015;13:782–7
- (23) Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. Antiprothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost* 2013;111:354–64
- (24) Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010;8:237–42.
- (25) Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 2011;118:4714–8.
- (26) Mustonen P, Lehtonen KV, Javela K, Puurunen M. Persistent antiphospholipid antibody (aPL) in asymptomatic carriers as a risk factor for future thrombotic events: a nationwide prospective study. *Lupus*. 2014 Dec;23(14):1468–76.
- (27) Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827–32. 64.
- (28) Galli M, Borrelli G, Jacobsen EM, Marfisi RM, Finazzi G, Marchioli R, Wisloff F, Marziali S, Morboeuf O, Barbui T. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study. *Blood* 2007;110:1178–83
- (29) Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005;93:147–52
- (30) Ruffatti A, Olivieri S, Tonello M, Bortolati M, Bison E, Salvan E, Facchinetti M, Pengo V. Influence of different IgG anticardiolipin antibody cut-off values on antiphospholipid syndrome classification. *J Thromb Haemost* 2008;6:1693–6.
- (31) Favaloro EJ, Wong RC. Laboratory testing for the antiphospholipid syndrome: making sense of antiphospholipid antibody assays. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Mar;49(3):447–61.
- (32) Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, Kuzenko A, Bertero MT. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1517–8. doi: 10.1136/ard.2010.145177. Epub 2011 Mar 14.
- (33) Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Koike T. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64(2):504–12.
- (34) Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Aug;52(8):1397–403.

PROCRIN-kursus: Kliniske blodprøvesvar i registerforskning

Tid og sted: Den 17.-18. november 2016 på Comwell Aarhus, Værkmestergade 2, 8000 Aarhus (10 min. gang fra Aarhus banegård).

Deltagerantal: Max. 40.

Målgruppe: Læger med interesse i brug af kliniske blodprøvesvar i forskning.

Kursusledere: Anette Tarp Hansen (læge i klinisk biokemi, ph.d.) og Johan Arendt (læge, ph.d.- studerende).

Pris: Kurset er fuldt finansieret af PROCRIN og er gratis for deltagerne.

Tilmelding: Tilmelding sker efter først til mølle-princippet og skal ske via dette link: <http://goo.gl/forms/7qYxXe8XI6XnGsHS2> Din tilmelding er først bekræftet, når du modtager en bekræftelsesmail fra os (inden for 2 arbejdsdage). Tilmeldingsfrist: 14. oktober 2016

Kursusbeskrivelse: Danmark har et stort udvalg af kliniske registre og databaser inden for det sundhedsvidenskabelige område. Nogle af de vigtigste er Landspatientregistret, Cancerregistret, Fødselsregistret og Lægemedeldatabasen. De senere år har der været stigende interesse for brug af parakliniske data, indsamlet som en del af hverdagens kliniske praksis i hele sundhedsvæsenet. En type parakliniske data er de biokemiske rutineblodprøvesvar, også kaldet LABKA-data. Erfaringen med anvendelsen af LABKA-data er dog sparsom, og LABKA-data har andre muligheder og begrænsninger, som man bør være opmærksom på ved brug i forskning. Derfor udbyder PROCRIN nu dette 2-dages kursus i registerforskning med anvendelse af LABKA-data. Underviserne er epidemiologer med interesse i klinisk biokemi

og klinisk biokemikere med interesse i epidemiologi. Vi ønsker at give deltagerne viden om:

- Danske registres og databasers anvendelse i forskning.
- Hvad er egentlig et godt blodprøvesvar, og hvorfor er det vigtigt i forskning?
- Blodprøvesvar i registerform – potentiale og udfordringer.
- Input fra erfarne forskere til egne projekter i master class på anden kursusdag.

Forberedelse/forudsætninger for deltagelse:

Før kurset: kursUSDeltagerne bedes sende et kort abstract (max. 1 A4 side) om et konkret

eller tænkt projekt med fokus på kliniske blodprøvedata. KursUSDeltagerne skal forberede

5-10 minutters oplæg til master class om samme påtænkte projekt som beskrevet i det

fremsendte abstract, hvor kliniske blodprøvedata skal være i fokus. Alle projekter vil blive

diskuteret i mindre grupper, hvor erfarne forskere, én epidemiolog og én klinisk biokemiker, vil lede diskussionen.

Basalt kendskab til forskningsmetode og studiedesigns forventes af KursUSDeltagerne.

Kontakt: Eventuelle spørgsmål kan rettes til Helle Vester: procrin@clin.au.dk eller 8716 8223.



Optimér din produktivitet og effektivitet *med cobas e 801*

Med **cobas e 801** til immunkemiske analyser får du den **smarte** løsning til dit laboratorium. **cobas e 801** sikrer kontinuerlig drift, høj analysekvalitet og hurtig svartid – derfor også den **smarte** løsning for patienterne.

Kontakt os på nedenstående telefonnummer
for at få yderligere oplysninger.



Roche Diagnostics A/S
Industriholmen 59, 2650 Hvidovre
Tlf. 36 39 99 52, www.roche.dk

cobas[®]
Life needs answers

Stigende forbrug af antitrombotika blandt patienter med hoftebrud



Reservelæge Christian Medom Madsen,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Herlev og Gentofte Hospital

Overlæge Henrik L. Jørgensen,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

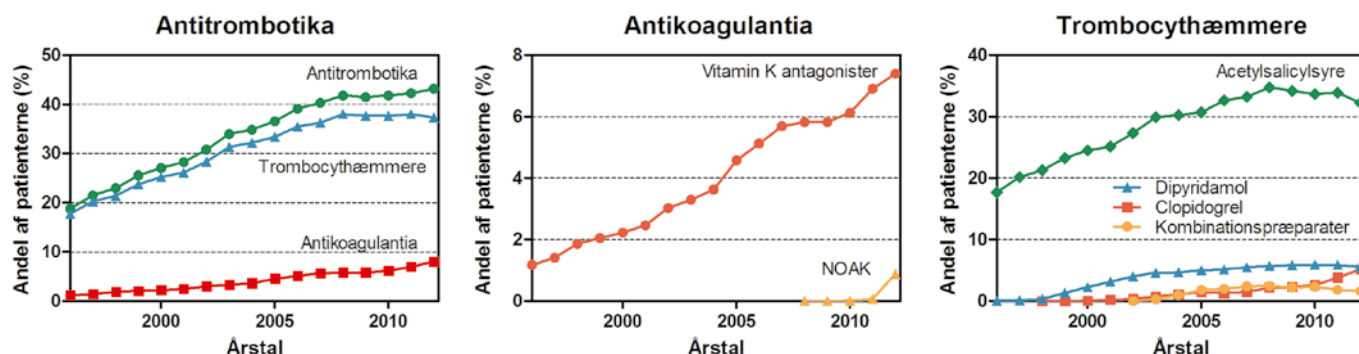
Gennem de sidste 10 til 20 år er adskillige nye former for antitrombotiske lægemidler blevet godkendt og markedsført i Danmark. Samtidig er indikationerne for brug af antitrombotika i mange tilfælde blevet udvidet, således at det må forventes, at en større fraktion af den danske befolkning nu end tidligere behandles med en eller flere former for antitrombotika. Dette stiller tiltagende krav til klinikernes viden omkring håndteringen af patienter, der bruger antitrombotika, og de biokemiske afdelingers evne til at hjælpe og rådgive omkring koagulationsstatus i disse patienter.

En specifik patientpopulation, der hyppigt giver anledning til problemer i denne sammenhæng, er patienter indlagt akut med hoftebrud. Disse patienter er oftest ældre og svage med adskillige komorbiditeter.¹ Tidligere undersøgelser har vist, at det er meget vigtigt for deres prognose, at de opereres så hurtigt som muligt.² Brug af antitrombotika kan i den forbindelse være en hindring for akut kirurgi, og der er i disse situationer behov for en grundig evaluering af patientens koagulationsstatus inden operationen. Det er klinikernes opfattelse, at dette er et tiltagende problem i denne patientgruppe. For at belyse dette, har vi med baggrund i data fra Danmarks Statistik undersøgt forbruget af antitrombotika blandt danske patienter med hoftebrud.³

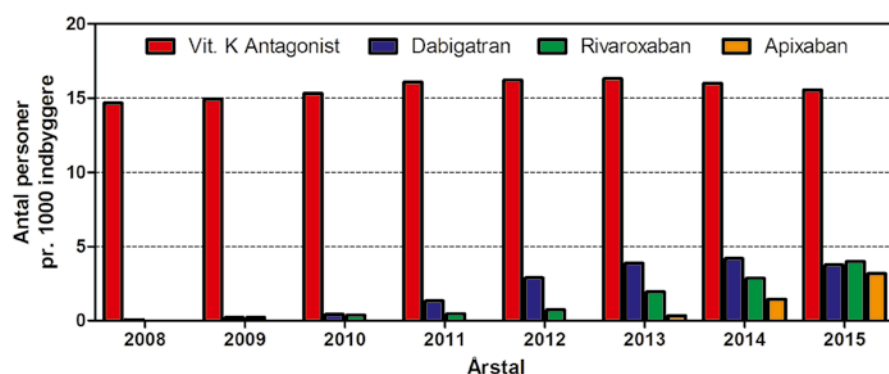
Vi inkluderede alle danske patienter med hoftebrud over 18 år indlagt i perioden 1996 til 2012 (n=154.047), og indhentede informationer om brug af antitrombotika fra Lægemiddeldatabasen. Patienterne blev klassificeret som brugere af antitrombotika, hvis de havde indløst minimum to recepter på et antitrombotisk lægemiddel

i året inden deres hoftebrud. Resultaterne viste, at andelen af patienter, der blev behandlet med en eller anden form for antitrombotika ved indlæggelse steg med en faktor på 2,3 fra 19% i 1996 til 43% i 2012. Specifikt steg andelen, der blev behandlet med antikoagulantia, med en faktor på 6,8, og andelen der blev behandlet med trombocythæmmere med en faktor på 2,1. Resultater for ændringen i andelen, der blev behandlet med de enkelte antitrombotika over tid, ses i Figur 1. Forbruget af non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAK) i det pågældende datamateriale er relativt begrænset, da follow-up stoppede i 2012, og det var først i 2011, NOAK præparaterne blev godkendt til indikationen atrieflimmer. Et nyligt dansk studie har dog vist, at en stigende andel af patienter med nydiagnosticeret atrieflimmer nu ordineres NOAK præparater i stedet for vitamin K antagonist.⁴ Det må derfor forventes, at patienter, der behandles med NOAK præparater, vil udgøre en større og større andel af dem, der benytter antitrombotika. Det ses da også, at i den generelle danske befolkning er antallet af personer, der benytter NOAK præparater, steget betragteligt, siden det første præparat blev godkendt i 2008, hvorimod udviklingen i antallet, der benytter vitamin K antagonist, i samme periode er stagneret (Figur 2).⁵

Andelen af patienter med hoftebrud, der behandles med antitrombotika ved indlæggelse, er således steget kraftigt over de sidste to årtier. Samtidig er forbruget af de nye perorale antikoagulantia steget generelt i befolkningen, siden de blev introduceret. Dette understreger vigtigheden af guidelines for, hvordan disse patienter skal koagulationsudredes og håndteres, for eksempel i forbindelse med akut kirurgi.



Figur 1. Ændring i andelen af patienter med hoftebrud i Danmark, der blev behandlet med antitrombotika ved indlæggelse fra 1996 til 2012.



Figur 2. Ændring i forbruget af vitamin K antagonist og non-vitamin K orale antagonist blandt den generelle danske befolkning fra 2008 til 2015.

Referencer:

- (1) Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int* 2009; 20(10): 1633-50.
- (2) Dagaard C L, Jørgensen H L, Riis T, Lauritzen J B, Duus B R, van der Mark S. Is mortality after hip fracture associated with surgical delay or admission during weekends and public holidays? A retrospective study of 38,020 patients. *Acta Orthop* 2012; 83(6): 609-13.
- (3) Madsen CM, Jantzen C, Lauritzen JB, Abrahamsen B, Jørgensen HL. Temporal trends in the use of antithrombotics: a nationwide population-based cohort study of 154,047 hip fracture patients. *Acta Orthopaedica*. 2016 Jun;15:1-6.
- (4) Olesen J B, Sørensen R, Hansen M L, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen A P, Køber L, Gislason G H, Torp-Pedersen C, Fosbøl E L. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naïve atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. *Europace* 2015; 17(2): 187-93.
- (5) www.medstat.dk, 26-08-2016

Plasma måling af NOACs

– er det nødvendigt, hensigtsmæssigt, hvordan kan det gøres?



Søren Risom Kristensen,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital

Der findes nu 4 indregistrerede perorale antikoagulantia i Danmark af typen NOACs "non-vitamin K dependent anti-coagulants". Det drejer sig om den direkte trombinhæmmer, Dabigatran (Pradaxa), og de tre direkte Faktor Xa-hæmmere, Rivaroxaban (Xarelto), Apixaban (Eliquis) og Edoxaban (Lixiana), som alle er indregistrerede til profylakse ved atrieflimren og behandling af venøs tromboemboli, og for de tre første stoffers vedkommende også prolyakse ved ortopædkirurgiske operationer. En oversigt over indikationer og doseringer kan ses på <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/318642>. Fordelen ved disse stoffer er, at de gives peroralt i faste doser uden monitorering. Forskellige egenskaber for stofferne er vist i tabel 1 ud fra bl.a. [1-3].

Der er således ingen behov for monitorering, men i visse situationer kan det være nødvendigt eller ønskværdigt med bestemmelse af plasmaværdier. Dette bør slet og ret kaldes plasmamålinger, så man undgår udtrykket monitorering, der antyder, at plasmaniveauet bliver systematisk fulgt. Vi har lært en del om anvendelse af sådanne plasmamålinger, men der er fortsat mange uafklarede forhold. Her vil jeg beskrive metoder til måling af disse stoffer, hvornår det er hensigtsmæssigt at måle dem, og hvordan resultaterne kan anvendes klinisk.

Hvordan måles stofferne

Af specifikke tests for Dabigatran kan nævnes fortyndet trombintid modificeret til formålet (som fx Hemoclot®, Biophen, men andre firmaer har også en tilsvarende test) eller Ecarin Clot Tid. Begge er clot-analyser, hvor den målte koagulationstid er væsentligst afhængig af Dabigatran-koncentrationen i prøven og omsættes til en koncentration heraf ud fra en kalibreringskurve. Der findes andre metoder, men de nævnte er relativt simple og gode analyser til at vurdere plasmaniveauet. Detektionsniveau er ca 20-30 µg/l.

Mht. de almindelige rutinetests i laboratoriet, så vil Dabigatran i plasma medføre en forlænget APTT, mens prothrombintiden (PT) (dvs. P-Koagulationsfaktorer II+VII+X eller INR) ikke påvirkes så meget. Påvirkning af APTT er dog meget afhængig af reagens. I kvalitetssikringsprogrammet UK-NEQAS har man oplevet 40 % forskel i responsivitet både ved lave og høje niveauer af dabigatran ved de forskellige reagenser [4]. I Aalborg bruger vi et reagens, som er sensitivt for faktormangel, og der er en klar sammenhæng mellem Dabigatranniveau og APTT forlængelse, så har man testet sit reagens og kender følsomheden, kan man bruge APTT til en hurtig vurdering af Dabigatran niveauet. Detektionsniveau for APTT afhænger også af reagens, med vores metode vil en værdi inden for øverste referencegrænse betyde at koncentrationen af Dabigatran er mindre end

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Virkning mod	FIIa	FXa	FXa	FXa
Tid til T-max	1-3 t	2-4 t	2-4 t	1-3 t
Halveringstid	12-17 t	5-13 t	8-15 t	9-14 t
Proteinbinding	35 %	95 %	87 %	54 %
Renal ekskretion	80 %	33 %*	25 %	35-50 %

Tabel 1. Basale egenskaber for NOACs

* 33 % af stoffet elimineres uomdannet i nyrerne

50- 60 µg/l, dvs. at en høj koncentration kan udelukkes, men en klinisk betydende koncentration af Dabigatran kan ikke helt udelukkes (se senere). Trombin-tid derimod er meget sensitiv for Dabigatran, så et normalt resultat med denne analyse udelukker betydende forekomst af stoffet (5,6). Det er derfor en velegnet analyse til en hurtig test heraf.

I vores laboratorium bruger vi APTT og Trombin-tid til hurtig vurdering og evt. udelukkelse af forekomst af Dabigatran, hvilket ofte er tilstrækkeligt, men ved fx intoxication, hvor der ønskes en nærmere kvantitering, bruger vi en kalibreret fortyndet Trombintid.

Som specifik test for Rivaroxaban, Apixaban og Edoxaban anvendes hyppigst en såkaldt anti-Xa metode, som er samme analyse, som anvendes til lavmolekylært heparin. Der skal dog anvendes andre specifikke kalibratorer til hver af disse analyser og den anti-Xa udtrykte aktivitet findes væsentlig højere for disse Xa-hæmmere i forhold til de kendte lavmolekylære hepariner (dvs. hvis man anvender kalibreringen for lavmolekylært heparin vil man aflæse en tilsyneladende høj koncentration). Analysen fungerer godt til formålet.

Rivaroxaban og Apixaban påvirker APTT beskedent og PT i en vis udstrækning, især ved høje koncentrationer, men dette er meget reagensafhængigt, så disse analyser er ikke velegnede til at vurdere plasmaniveauet. Edoxaban synes at påvirke de to analyser lidt mere end de øvrige Xa-hæmmere, men også reagensafhængigt, så til kvantitering kan det anbefales at bruge samme anti-Xa metode, som bruges til heparinmåling. Detektionsniveau for analyse af Rivaroxaban er ca. 20-25 µg/l, og noget tilsvarende vil formentlig være gældende for Apixaban. Vi har endnu ikke testet Edoxaban.

Det skal nævnes, at stofferne kan måles specifikt med masse spektrometri, men dette anvendes naturligvis ikke akut, og de nævnte anbefalinger for ”specifikke” tests korrelerer godt hermed. Fuldblodsanalyserne på TEG og ROTEM kan i en vis udstrækning detektere stofferne, men er generelt mindre sensitive end APTT/PT.

Hvornår behov for måling?

I visse situationer vil man gerne bedømme om plasmaniveauet hos en patient ligger højt eller lavt i forhold til de plasmaværdier, man vil forvente under behandling. Det skal understreges, at man ikke har terapeutiske intervaller, dvs. fastlagte intervaller ud fra god terapeutisk effekt uden større risiko for bivirkninger. Vi har alene nogle målte værdier fra de kliniske studier, hvor præparaterne har været sammenlignet med traditionel antikoagulationsbehandling, eller fra farmakokinetiske studier på normalpersoner, se tabel 2 baseret på ref. [7-11]. Som det fremgår er nogle af værdierne baseret

på få personer og intervallerne tydeligvis ikke normalfordelt, så jeg har valgt at vise de i artiklen angivne værdier med fx mean og SD og ikke beregnet et interval, som ikke vil blive korrekt, når værdierne ikke er normalfordelt. Tabellen kan bruges vejledende; men det er altså ikke værdier, hvor der er påvist sammenhæng mellem målt værdi og klinisk effekt med hensyn til trombose- og blødningstendens hos de enkelte, sådan som vi har for vitamin K antagonist ud fra mange tidligere kliniske studier [12]. Tillige er der betydelig variation af plasmaniveauet under behandlingen. En analyseret værdi skal vurderes i forhold til indtagelsestidspunkt og døgndosis, idet den maksimale koncentration nås efter 1-4 t efter indtagelse (se tabel 1), hvorefter niveauerne reduceres med halveringstider i størrelsesordenen 8-15 t (tabel 1), hurtigst for Rivaroxaban og langsomst for Dabigatran, men også afhængigt af nyrefunktionen. Til vurdering af behandling vil man hyppigst måle peak-værdi, evt. dal-værdi, og en prøve udtaget på et tilfældigt

	Dosis	Angivelse	C _{max} (µg/l)	C _{min} (µg/l)	Ref.
Dabigatran	220 mg qd*	Median [5-95 percentil]	183 [62-447]	37 [10-96]	7
	150 mg bid#	Median [5-95 percentil]	184 [64-443]	90 [31-225]	7
Rivaroxaban	10 mg qd*	Median [5-95 percentil]	125 [91-196]	9 (1-38)	8
	20 mg qd*	Median [5-95 percentil]	223 [160-360]	22 [4-96]	8
Apixaban	5 mg bid#	Mean (SD) α	129 (13)	50 (10)	9
	10 mg bid#	Mean (SD) α # #	330 (148)	104 (59)	9
Edoxaban	30 mg qd*	Mean(SD)		25 (23)	10
		Median (IQR)		18 (10-32)	10
	60 mg qd*	Mean(SD) # #	302 (34)		11
		Mean (SD)		49 (46)	10
		Median (IQR)		36 (19-62)	10

Tabel 2. Niveauer for plasmaværdier fundet i kliniske eller farmakokinetiske studier

* én gang dagligt

to gange dagligt

α Baseret på 6 normale personer

Baseret på enkeltdosis, 10 normale personer

tidspunkt er ikke helt nem at vurdere, men man kan se, om niveauet er meget højt eller lavt, hvilket trods alt kan være en hjælp i den enkelte kliniske situation.

I følgende situationer vil man kunne have behov for vurdering af behandlingen:

1. *I forbindelse med nødvendig akut kirurgi.*

I dag har man nu mulighed for at anvende en antidot mod Dabigatran (Idarucizumab), og dette vil også snart være muligt for Xa-hæmmerne. Det er op til lægen at vurdere, om den kliniske situation indikerer anvendelse heraf, og ved kritisk blødning vil man behandle umiddelbart uden at afvente plasma-måling. Levy et al [5] angiver dog i en guideline fra ISTH, at for andre patienter kan laboratorietests være en hjælp, også for at vurdere effekten af antidoten. For patienter med alvorlig blødning vil en Dabigatran-koncentration $> 50 \mu\text{g/L}$ formentlig være tilstrækkelig høj til at indicere behandling med antidot, mens det for patienter, hvor der kræves akut operation skal overvejes antidotbehandling allerede ved en koncentration $> 30 \mu\text{g/L}$.

Ellers har man nok i de fleste tilfælde forsøgt at udskyde operationen, så stoffet reduceres af den normale metabolisme (relativt korte halveringstider). Det rekommanderes, at for Dabigatran skal man hos patienter med normal nyrefunktion vente til 1 døgn efter sidste indtagelse, hvis der er lav blødningsrisiko ved operationen og 2 døgn ved høj blødningsrisiko. Hvis patienten har nedsat nyrefunktion, skal operationen udskydes yderligere, se fx [13]. For Rivaroxaban gælder tilsvarende, at man venter 1 henholdsvis $1\frac{1}{2}$ -2 døgn, og for Apixaban 1

og 2 døgn [13]. Der vil formentlig gælde det samme for Edoxaban. I en rekommandation fra Pernod et al [14] anbefales en fremgangsmåde afhængig af plasma-værdierne, hvor man for Dabigatran og Rivaroxaban anbefaler, at operation kan foretages hvis plasmaværdierne er $< 30 \mu\text{g/L}$ (gælder begge); ved koncentration $> 30 \mu\text{g/L}$ venter man så længe som muligt, evt. gentager måling, da blødningsproblemer må forventes med stigende sandsynlighed ved stigende koncentrationer $> 30 \mu\text{g/L}$ og ved koncentrationer $> 400 \mu\text{g/L}$ er der meget stor blødningsrisiko.

En lignende situation har man ved indikation for trombololysebehandling som fx ved akut stroke. Det er foreslået, at man kun trombolyserer, hvis antikoagulationsaktivitet er udelukket, dvs. normal trombintid resp. ingen aktivitet i et anti-Xa assay for henholdsvis Dabigatran og FXa hæmmerne [15]. På Aarhus Universitetshospital har man foreslået strategi for denne håndtering [16]

2. *Ved blødning*

Ved moderat til svær blødning kan plasmaniveau måles, især da stofferne er afhængige af nyrefunktion, så hvis denne reduceres, er der risiko for intoxication, mest for Dabigatran. Som nævnt har man dog ingen regler for sammenhæng mellem niveau og blødningsrisiko udover at der må formodes at være større risiko ved høje niveauer. Det bemærkes, at de målte niveauer i de store studier er ganske brede (tabel 2), så i praksis vil det ofte være vanskeligt at vurdere betydningen af stoffet, medmindre niveauet er meget højt. Er niveauet meget lavt kan stoffets indflydelse på blødningen udelukkes, men højere koncentrationer vil være antikoagulerende og dermed medvirke til blødning.

3. *Hvis en pt. har taget en overdosis*

Her vil man kunne estimere risiko ud fra sammenligning med værdierne i tabel 2, men igen må det pointeres, at man som nævnt under punkt 2 ikke har nogen god sammenhæng mellem effekt/risiko og plasmaniveau.

4. *Hvis en pt. har fået konstateret reduceret nyrefunktion.*

En situation der i realiteten svarer til punkt 3. Hvis ikke der er blødning og nyrefunktionen er stabiliseret på et lavere niveau, kan man reducere dosis i forhold til nyrefunktionen (se henvisning til medicin.dk forrest i denne artikel)

I en række andre situationer kan man forestille sig, at man gerne vil vurdere niveauet. Hvis en patient får en trombose trods behandling, vil man kunne ønske at kontrollere behandlingen, men på grund af stoffernes korte halveringstid, vil det være vanskeligt at vurdere behandlingsintensiteten med én måling. Det vil dog ofte blive gjort og specielt vil man kunne vurdere compliance. Nogle kunne tænkes at ville sikre sig, at en given patient ligger tilfredsstillende i intervallet. Dette kan ikke anbefales, da der ikke er nogen evidens for, at man kan indstille doseringen og få en bedre effekt. Man har rekommandation for en fast dosering, som er testet i de kliniske studier. Der er ikke foretaget studier af effekten af at indstille behandlingen til et givet niveau. Reilly et al [17] har set på sammenhæng mellem plasmaniveau af Dabigatran og blødningsrisiko henholdsvis tromboserisiko i RELY-studiet på de patienter, der fik blødning eller trombose, og der er en vis sammenhæng mellem risiko for de to komplikationer og plasmaniveau, men der er fortsat

ingen rekommandationer for, hvor patienters plasmaniveau bør ligge.

Hvis en patient er meget stor eller meget lille kunne man ønske sig at sikre behandlingens effektivitet med en plasmamåling. Man skal være forsigtig med denne anvendelse, fordi der altså ikke er nogen evidens for at man kan titrere sig til en passende effekt; men pragmatisk kunne man tænke sig, at hvis plasmaniveauet ligger rimeligt i forhold til de angivne intervaller (tabel 1), når man giver standarddosering, må det være i orden. Der findes nogle delstudier vedrørende store og overvægtige patienter, og der er for nylig kommet en guideline fra SSC subkomitéen under ISTH [18]. Her rekommanderes det, at man kan bruge standarddoser på personer op til 120 kg og BMI op til 40 kg/m², men ikke ud over disse grænser. Hvis man alligevel vil anvende det på sådanne personer, foreslås det, at man kan måle koncentrationen i plasma og ligger det i det forventede interval, er det formentlig i orden at anvende; men ligger det under intervallet rekommanderes det at anvende vitamin K antagonist i stedet for at ændre dosering.

Analogt hermed har vi her undersøgt behandling med Rivaroxaban af patienter med korttarmssygdom, hvor traditionel antikoagulationsbehandling er vanskelig. Anvendelse af et af NOACs kunne være et alternativ, hvis det absorberes. Rivaroxaban absorberes relativt proximalt i tarmen, og det viste sig, at de fleste korttarmspatienter optog stoffet til et niveau som lå inden for det angivne behandlingsinterval, og de må således formodes at være tilfredsstillende antikoagulationsbehandlet [19].

Referencer:

- (1) Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet* 2015;386:281-91.
- (2) Enriques A, Lip GYH, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace* 2016;18:955-64.
- (3) Peacock WF, Rafique Z, Singer AJ. Direct-acting oral anticoagulants: Practical considerations for emergency medicine physicians. *Emerg Med International* 2016; Article ID 1781684, 13 pages.
- (4) Baglin T. The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013;11(suppl.1):122-8
- (5) Levy JH, Ageno W, Chan NC et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:623-7
- (6) Kitchen S, Gray E, Mackie I et al. measurement of non-coumarin anticoagulants and their effects of haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;166:830-41
- (7) Van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-27.
- (8) Mueck W, Borris LC, Dahl OE et al. population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 2008;100:453-61.
- (9) Frost C, Nepal S, Wang J et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharm* 2013;76:776-86.
- (10) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomized, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288-95
- (11) Ogata K, Mendell-Harary, Tachibana M et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor Edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:743-53.
- (12) Garcia D, Barrett YC, Ramacciotti E, Weitz JI, Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013;11:245-52.
- (13) Breuer G, Weiss DR, Ringwald J. "New" direct oral anticoagulants in the perioperative setting. *Curr Opin Anesthesiol* 2014;27:409-19
- (14) Pernod G, Albaladejo P, Godier A et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) – March 2013. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:382-93.
- (15) Steiner T, Böhm M, Dichgans M et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013;102:399-412
- (16) Damgaard D, Revsholm J, Hvas A-M. Behandling af akut stroke hos patienter i antikoagulerende behandling. *DSTHForum* 2014;2:22-4.
- (17) Reilly PA, Lehr T, Haertter S et al. The effect of Dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *J Amer Coll cardiol* 2014;63:321-8.
- (18) Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb haemost* 2016;14:1308-13.
- (19) Christensen LD, Vinter-Jensen L, Rasmussen HH, Kristensen SR, Larsen TB. Rivaroxaban as anticoagulant therapy in short bowel syndrome. Report of three cases. *Thromb Res* 2015;135:568-70.

Non-vitamin K antagonist orale antikoagulantia's påvirkning af koagulationsanalyser



Jesper Revsholm¹
og Anne-Mette Hvas²

¹ 1. reservelæge,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Regionshospitalet Randers

² Professor, overlæge, ph.d.
Center for Hæmofili og Trombose,
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Baggrund

Non-vitamin K antagonist orale antikoagulantia (NOAK) blev introduceret i Danmark i 2008, og salget har siden været kraftigt stigende (figur 1). NOAK omfatter den direkte trombinhæmmer; dabigatran, og de direkte koagulationsfaktor Xa hæmmere; rivaroxaban, apixaban og edoxaban. Medikamenterne popularitet skyldes formentlig den faste dosering og minimale kontrol. Desuden har store internationale studier påvist, at antikoagulation med NOAK, på de godkendte indikationer, er lige så effektivt som den traditionelle behandling med marevan, og samtidigt at brugen af NOAK er forbundet med signifikant færre alvorlige blødningskomplikationer, særligt færre intrakranielle blødninger^{1,2}. Effektiviteten og sikkerheden af antikoagulation med NOAK hos patienter med aktiv cancer, antifosfolipidsyndrom, heparin-induceret trombocytopeni eller mekaniske hjerteklapper er endnu ikke afklaret. Brugen på disse indikationer er derfor indtil videre kontraindiceret³.

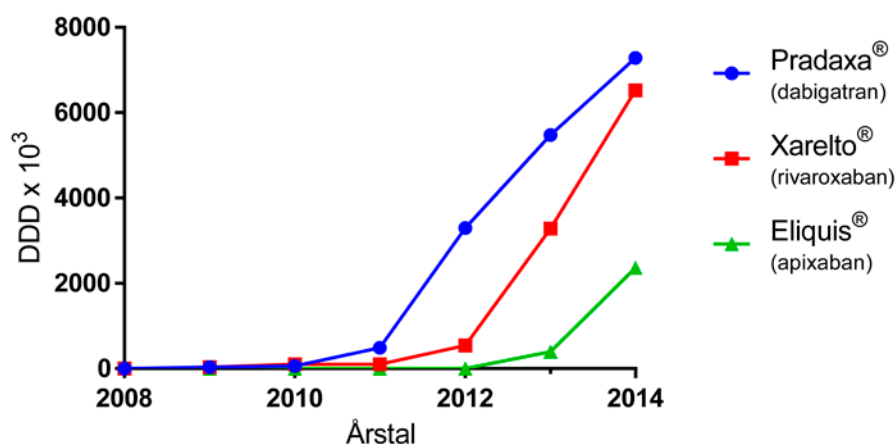
På grund af den stigende anvendelse vil læger med tiltagende hyppighed møde patienter

i behandling med et NOAK og dermed iatrogen påvirkning af koagulationen. Vi har undersøgt, hvordan 3 forskellige NOAK påvirker de hyppigst anvendte koagulationsanalyser samt analyser, der anvendes til trombofiliudredning.

Afprøvning af NOAK påvirkning af koagulationsanalyser

Vi fremstillede fortyndingsrækker af henholdsvis dabigatran, rivaroxaban og apixaban, strækkende sig fra 0-500 µg/l med 50 µg/l interval. Disse fortyndinger blev analyseret med standard koagulationsanalyserne international normaliseret ratio (INR), aktiveret partiel tromboplastin tid (APTT), fibrinogen (funktionel) og trombintid samt trombofili-markørerne antitrombin (funktionel, faktor X baseret), protein C (chromogen), protein S (frit antigen) og lupus antikoagulant (LA). LA blev udført som dilute Russell viper venom time assays (LA1 uden og LA2 med fosfolipid inkubation). LA-ratio er LA1/LA2.

Alle analyser blev foretaget på Sysmex CS2100i udstyr med Siemens reagenser, fraset APTT (Triniclot®) og INR (MediRox®).



Figur 1: Medstat.dk og eSundhed.dk udtræk (01.09.2015) over solgte definerede døgndoser (DDD) af henholdsvis dabigatran, rivaroxaban og apixaban i Danmark

Patienter i behandling med et NOAK har stor interindividuel variation i plasmaniveauerne på de fastlagte vedligeholdelses doseringer^{4,5}. Der findes ikke alment accepterede terapeutiske niveauer, og fortyndingsrækkerne er på denne baggrund designet til at dække velbehandlede patienter samt lette forgiftninger⁴⁻⁶.

Påvirkning af standard koagulationsanalyserne i projektet (figur 2):

- Samtidigt fund af normal INR og APTT var ikke foreneligt med tilstedeværelse af dabigatran, eller med tilstedeværelse af rivaroxaban i koncentrationer over 100 µg/l
 - APTT var mest påvirket af dabigatran
 - INR var mest påvirket af rivaroxaban
 - Samtidigt fund af normal INR og APTT kunne ikke udelukke tilstedeværelse af apixaban.
- Analyserne steg først over øvre referenceværdi ved plasma koncentrationer ≥ 500 µg/l
- Normal trombintid udelukkede tilstedeværelse af dabigatran

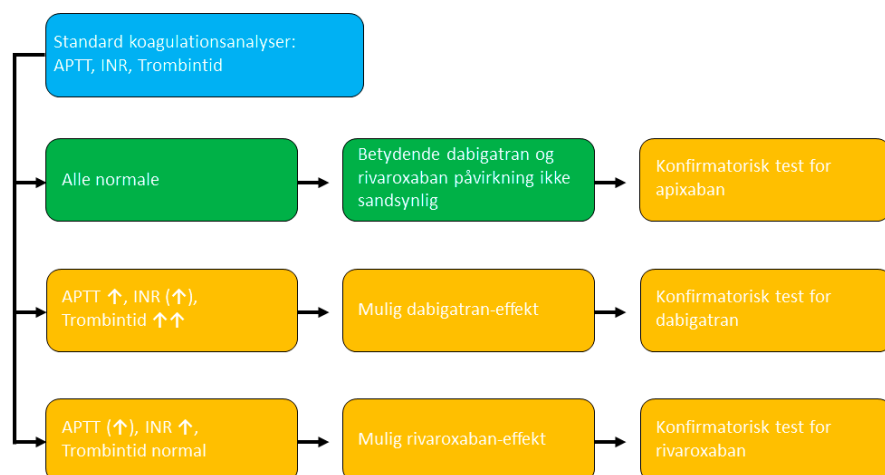
- Fibrinogen blev påvirket i forskellig grad af de tre NOAK

Påvirkning af trombofilimarkører i projektet:

- LA1 var betydeligt ($\geq 50\%$) falsk forhøjet ved alle NOAK
- Antitrombin var falsk forhøjet ved rivaroxaban og apixaban og falsk nedsat for dabigatran
- Protein C og S var falsk nedsat ved rivaroxaban

Litteraturen

En svensk gruppe publicerede i årene 2011-14 studier, som viste, hvordan NOAK påvirker forskellige koagulationsanalyser (APTT, INR, fibrinogen og antitrombin)⁷⁻⁹. I disse studier var der også fokus på de væsentligt forskellige resultater, der opstår ved brug af forskellige reagenser ved de pågældende analyser⁷⁻⁹. En nyligt publiceret oversigtsartikel om påvirkning af koagulationsanalyser under NOAK-behandling fremlægger resultater om påvirkningen af INR, APTT og Lupus antikoagulans⁶. Resultaterne fra de nævnte artikler er alle sammenlignelige med vores.



Figur 2: Konfirmatorisk test for dabigatran er fortyndet trombintid (for eksempel Hemoclot® fra Biophen), alternativt ecarin clotting time. Konfirmatorisk test for rivaroxaban og apixaban er dertil kalibrerede anti-Xa analyser (for eksempel Biophen DiXal®)

Der findes kun få beretninger om, hvordan NOAK påvirker protein C og protein S. For dabigatran er det rapporteret at protein C (chromogen) og protein S (frit antigen) ikke bliver påvirket¹⁰. Samme konklusion er rapporteret for rivaroxaban¹¹.

Konklusion

Det aktuelle in vitro studie og tidligere publikationer giver mulighed for at skabe et overblik over, hvordan laboratorieanalyserne påvirkes af NOAK (tabel 1).

Standard koagulationsanalyser bliver i meget varierende grad påvirket af NOAK. Disse analyser er derfor mindre egnede til med rimelig sikkerhed at afspejle en effekt.

Flere af trombofilimarkørerne bliver påvirket af tilstedeværelsen af NOAK. Tolkningen

af resultater fra trombofiliudredning hos NOAK-behandlede patienter skal derfor foretages med forbehold.

Det er vigtigt at være opmærksom på:

- At forskellige analysereagenser (særligt for APTT) vil afspejle forskellige påvirkningsmønstre ved NOAK-behandlede patienter. Vores konklusioner er på baggrund af det udstyr og de reagenser, som vi bruger i vores laboratorie
- At forandringerne vist i tabel 1 også kan forekomme af andre årsager end NOAK påvirkning

Ved behov for endelig afklaring bør specifikke konfirmatoriske tests rekvireres (figur 2).

Denne artikel er bragt første gang i DSTH Forum, nr 3 2015.

	Forhøjet (Mere end 20% stigning fra 0-prøven til 500 µg/l prøven)	Nedsat (Mere end 20% fald fra 0-prøven til 500 µg/l prøven)	Upåvirket (Mindre end 20% stigning/fald fra 0-prøven til 500 µg/l prøven)
Pradaxa® (dabigatran)	APTT* INR* Trombintid* LA1*	Antitrombin	Fibrinogen LA-ratio Protein C Protein S
Xarelto® (rivaroxaban)	APTT* INR* LA1* LA-ratio* Antitrombin	Fibrinogen Protein C# Protein S#	Trombintid
Eliquis® (apixaban)	Fibrinogen LA1* Antitrombin*		APTT INR Trombintid LA-ratio Protein C Protein S

Tabel 1. Overblik over hvordan de forskellige NOAK påvirker standard koagulationsanalyser og trombofilimarkører. LA1 og LA2: Lupus antikoagulans uden og med fosfolipid inkubation. LA-ratio: Lupus antikoagulans ratio, LA1/LA2.

* stiger med mere end 50% fra 0-prøven til 500 µg/l prøven

ikke overensstemmelse mellem forsøget og citeret litteratur

Referencer:

- (1) Van der Hulle, T. et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 12, 320–328 (2014).
- (2) Ruff, C. T. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383, 955–962 (2014).
- (3) Alberio, L. The New Direct Oral Anticoagulants in Special Indications: Rationale and Preliminary Data in Cancer, Mechanical Heart Valves, Anti-phospholipid Syndrome, and Heparin-Induced Thrombocytopenia and Beyond. *Semin. Hematol.* 51, 152–156 (2014).
- (4) Francart, S. J. et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. *Thromb. Haemost.* 111, 1133–1140 (2014).
- (5) Hawes, E. M. et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *J. Thromb. Haemost.* 11, 1493–1502 (2013).
- (6) Paper, O., Lippi, G. & Favaloro, E. J. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus ? Indications for laboratory. *Clin. Chem. Lab. Med.* 53, 185–197 (2015).
- (7) Hillarp, a. et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor apixaban on routine coagulation assays and anti-FXa assays. *J. Thromb. Haemost.* 12, 1545–1553 (2014).
- (8) Lindahl, T. L. et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb. Haemost.* 105, 371–378 (2011).
- (9) Hillarp, a. et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J. Thromb. Haemost.* 9, 133–139 (2011).
- (10) Adcock, D. M., Gosselin, R., Kitchen, S. & Dwyre, D. M. The effect of Dabigatran on select specialty coagulation assays. *Am. J. Clin. Pathol.* 139, 102–109 (2013).
- (11) Mani, H., Hesse, C., Stratmann, G. & Lindhoff-Last, E. Ex vivo effects of low-dose rivaroxaban on specific coagulation assays and coagulation factor activities in patients under real life conditions. *Thromb. Haemost.* 109, 127–136 (2013).

Kan TEG®/ROTEM® anvendes til detektion af non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAK)?



Jesper Revsholm¹
og Anne-Mette Hvas²

¹ 1. reservelæge,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Regionshospitalet Randers

² Professor, overlæge, ph.d.
Center for Hæmofili og Trombose,
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Baggrund

Non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAK) anvendes i stadigt stigende omfang siden introduktionen af det første NOAK-præparat i 2008. I Danmark er der markedsført 4 NOAK-præparater; faktor IIa hæmmeren dabigatran etexilate (herefter kaldt dabigatran) og faktor Xa hæmmerne rivaroxaban, apixaban og edoxaban, hvoraf sidstnævnte først er kommet til i 2016. Præparaterne er markedsført med fast dosering og uden behov for monitorering (1). Ved traumer, akut kirurgi og forgiftninger/ophobning hos patienter i behandling med et NOAK-præparat er det dog relevant at kunne afspejle den antikoagulerende effekt ved hjælp af laboratorieanalyser.

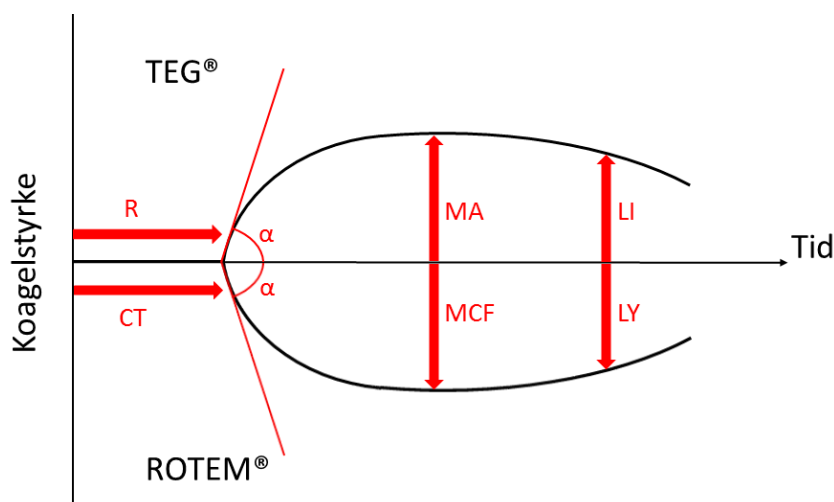
Ved traditionelle koagulationsanalyser som protrombintid (PT/INR) og aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) foreligger der oftest et akut svar efter 40-60 minutter. Dette kan være en forsinkende faktor i forhold til diagnosticering og behandling. Dertil kom-

mer at analyserne har en dårlig sensitivitet og specificitet i forhold til detektion af NOAK (2), hvilket medfører usikkerhed i forhold til fortolkningen af svaret.

Der er kommercielt tilgængelige kits til bestemmelse af den antikoagulante aktivitet af NOAK. For dabigatran kan fortynnet trombintid eller ecarin clotting time benyttes, og for rivaroxaban, apixaban og edoxaban er der specifikt kalibrerede anti-Xa aktivitetsmålinger. Ved disse analyser er sensitiviteten og specificiteten betydeligt bedre (1,2). Det er dog ikke alle laboratorier, der kan prioritere at sætte disse analyser op, da vi må forvente, at de bliver yderst lav-frekvente.

Trombelastografi og trombelastometri

I situationer med akutte store blodtab har viskoelastiske fuldblodskoagulationsanalyser vist sig at være et redskab til hurtigt at kunne vejlede i forhold til diagnostik og



Figur 1: Trombelastogram, som viser viskositeten i fuldblod som funktion af tid
TEG®: R (Reaction time: Koagelinitieringstid), α (α angle: Koagelstyrke hastighed), MA (Maximum amplitude: Maksimal koagelstyrke), LI (Lysis index: Koagellysering, til given tid)
ROTEM®: CT (Clotting time: Koagelinitieringstid), α (α angle: Koagelstyrke hastighed), MCF (Maximum clot firmness: Maksimal koagelstyrke), LY (Lysis: Koagellysering, til given tid)

målrettet hæmostasebehandling (3). Der er to ligeværdige analyser til dette formål; trombelastografi (TEG®) og rotationel trombelastometri (ROTEM®). Til begge analyser anvendes citrat-stabiliseret fuldblod, og prøverne skal derfor ikke centrifugeres før analysering. Ved TEG®/ROTEM® registreres den stigende viskositet i cuvetten i forbindelse med koageldannelsen. Resultatet rapporteres i et trombelastogram (viskositet som funktion af tid) "real time", så den behandelende læge kan aflæse de initiale resultater og påbegynde den hæmostatiske behandling 10-15 minutter efter, at prøven er taget og sat på apparatet.

De vigtigste parametre i et trombelastogram er vist i figur 1:

- Koagelinitieringstid: R/CT (Reaction time/Clotting time)
- Koagelstyrke hastighed: α (α -angle)
- Maksimal koagelstyrke: MA/MCF (Maximum amplitude/Maximum clot firmness)
- Koagellysering til given tid: LI30/LY30 (Lysis index 30 minutter efter MA/Lysis 30 minutter efter MCF)

Det er særligt koagelinitieringstiden (R og CT på figur 1), som kan aflæses meget tidligt på trombelastogrammet, der gør TEG®/ROTEM® attraktiv i forhold til diagnostik ved den NOAK-behandlede patient.

Afspejles NOAK ved TEG®/ROTEM®-analyse?

Der er lavet relativt få undersøgelser om, hvordan og hvor meget NOAK afspejles ved TEG® eller ROTEM®. 7 af de 13 publicerede studier, der indgår i dette arbejde, er udført ved, at et NOAK-præparat er tilsat prøven, en såkaldt spiket prøve. I 5 af de resterende 6 studier, hvor analysen er udført efter at præparatet har været indtaget, er der under

15 forsøgspersoner. I tabel 1 er vist en oversigt over litteraturen.

Der er endnu ikke rapporteret om edoxabans påvirkning af TEG®/ROTEM®.

Studierne antyder, at der er betydelige forskelle mellem de forskellige NOAK. Faktor Xa hæmmerne synes at påvirke TEG®/ROTEM® parametrene i mindre grad end dabigatran (4,5). I et studie med rivaroxaban-behandlede patienter var TEG® parametrene MA og α statistisk uadskillelige fra reference niveauet ($p \geq 0,05$) 18 timer efter seneste dosering (6). I et andet studie på spiket materiale fra raske personer er der rapporteret linearitet mellem dabigatran-koncentrationen og TEG® parameteren R i hele det terapeutiske område (7).

Overordnet viser tabel 1, at der i de fleste studier kun demonstreres delvis påvirkning af TEG®/ROTEM®-parametrene. Påvirkningen er tydeligere i studier der er udført ved høje/peak koncentrationer.

Konklusion

TEG®/ROTEM® vurderes med stor sandsynlighed at kunne afsløre høje NOAK koncentrationer. Dette gælder især dabigatran og i mindre grad rivaroxaban, apixaban og forventeligt også edoxaban, men hvis koncentrationen ikke er høj vil NOAK ofte overses ved TEG®/ROTEM®.

Det er således vigtigt at være opmærksom på, at en normal TEG®/ROTEM® med vores nuværende viden, ikke kan udelukke tilstedeværelsen af NOAK. Vi anbefaler derfor, at de funktionelle assays (fortyndet trombintid, ecarin clotting time og anti-Xa aktivitet) anvendes fremfor TEG®/ROTEM® til at vurdere patienter i NOAK-behandling.

	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	TEG®	ROTEM®	TEG®	ROTEM®	TEG®	ROTEM®
Spikede prøver, raske						
Dias JD, et al Arch Pathol Lab Med 2015	N=14 Påvist forlænget R.		N=14 Delvist påvist forlænget R.		N=14 Påvist forlænget R. Kun undersøgt ved høje koncentrationer.	
Dinkelaar J, et al Clin Chem Lab Med 2014		Donor pool Delvist påvist forlænget CT.				Donor pool Delvist påvist forlænget CT.
Eller T, et al Clin Chem Lab Med 2014		Donor pool Påvist forlænget CT.		Donor pool Påvist forlænget CT.		Donor pool Påvist forlænget CT.
Körber MK, et al Clin Appl Thromb Hemost 2014				N=20 Påvist forlænget CT.		
Martin AC, et al J Thromb Haemost 2015						N=16 Påvist forlænget CT. MCF ikke påvirket. Kun undersøgt ved høje koncentrationer.
Solbeck S et al Int J Cardiol 2014	N=10 Påvist forlænget R, samt reduceret α og MA. Kun undersøgt ved høj koncentration.					
Solbeck S, et al Int J Cardiol 2016	N=8 Påvist forlænget R.					
Engangsdosis NOAK, raske						
Casutt M, et al Anaesthesist 2012				N=11 Påvist forlænget CT. α og MCF upåvirket. Kun undersøgt ved peak-koncentration.		

Tabel 1: Oversigt over studier om anvendelighed af TEG®/ROTEM® til påvisning af non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAK). Påvist indikerer signifikant forskellig værdi i forhold til kontrollen (0-prøven eller referenceintervallet) ved alle undersøgte koncentrationer. Delvist påvist indikerer signifikant forskellig værdi i forhold til kontrollen (0-prøven eller referenceintervallet) ved høje koncentrationer, men ikke ved lave koncentrationer ($\leq 150 \mu\text{g/L}$).

Ovenstående er fundet i en PubMed søgning juli 2016. Kun studier, hvor der er anvendt standardreagenser, er inkluderet. Studier med modificeret TEG®/ROTEM® opsætning er således udelukket.

Fuld referenceliste kan fås ved henvendelse hos forfatterne.

N (antal personer).

TEG®: R (Reaction time: Koagelinitieringstid), α (α angle: Koagelstyrke hastighed), MA (Maximum amplitude: Maksimal koagelstyrke).

ROTEM®: CT (Clotting time: Koagelinitieringstid), α (α angle: Koagelstyrke hastighed), MCF (Maximum clot firmness: Maksimal koagelstyrke).

fortsat	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	TEG®	ROTEM®	TEG®	ROTEM®	TEG®	ROTEM®
Patienter i NOAK behandling						
Aron JL, et al J Thromb Thrombolysis 2014	N=1 Påvist forlænget R og reduceret MA. Delvist påvist for reduceret α .					
Bowry R, et al Stroke 2014			N=10 Påvist forlænget R. Delvist påvist reduceret α og MA.			
Chojnowski K, et al Adv Clin Exp Med 2015				N=13 Delvist påvist forlænget		
Davis PK, et al Thromb Haemost 2012	N=8 Påvist forlænget R. Kun undersøgt ved peak-koncentration.					
Oswald E, et al Blood Coagul Fibrinolysis 2015				N=61 Påvist forlænget CT og paradokst øget MCF. Ikke undersøgt ved dal-koncentration.		

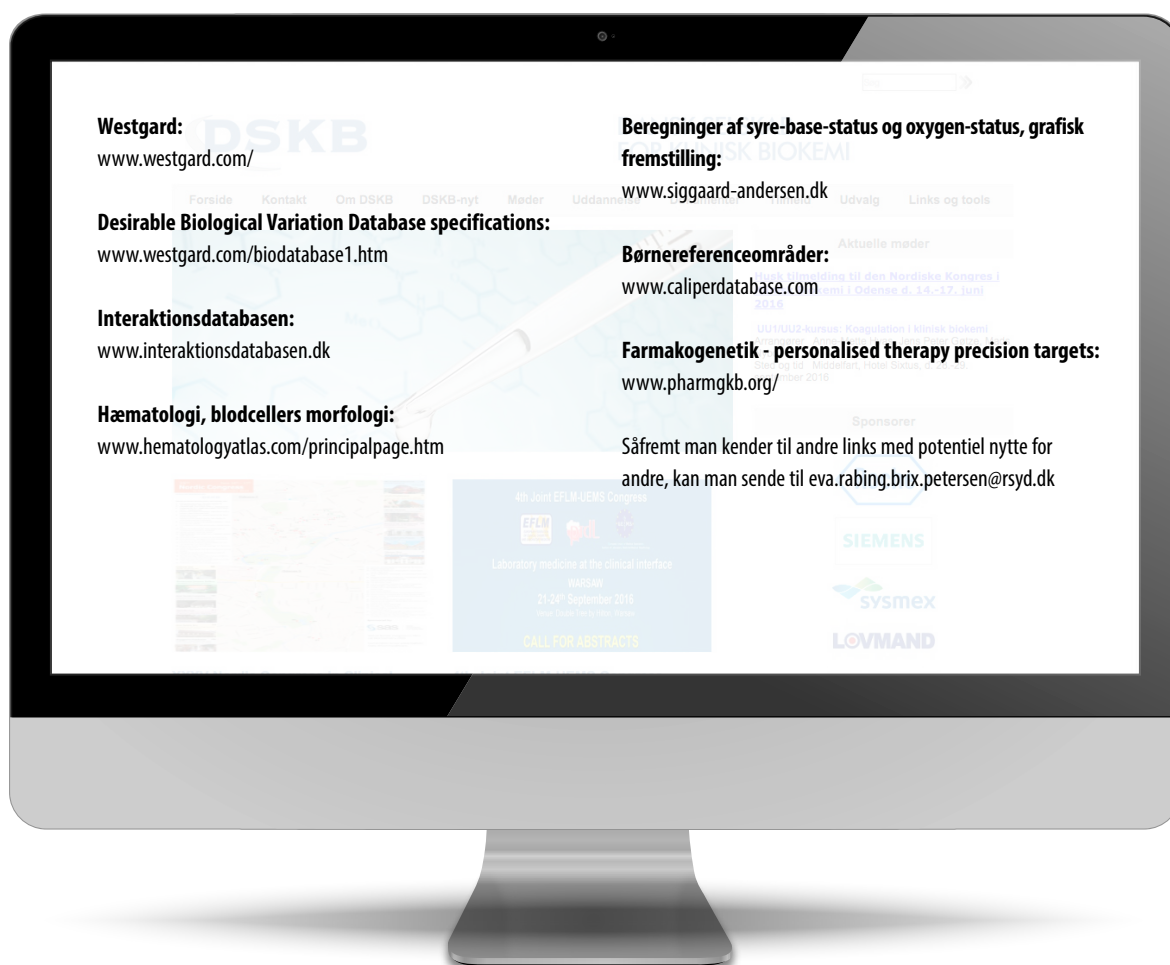
Referencer:

- (1) Garcia D, Barrett YC, Ramacciotti E, Weitz JI. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. J Thromb Haemost 2013; 11: 245-52.
- (2) Lippi G, Favaloro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? Clin Chem Lab Med 2015; 53: 185-197.
- (3) Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding (Review). Cochrane Database Syst Rev 2016; 22: CD007871. [Epub ahead of print]
- (4) Dias, JD, Norem K, Doorneweerd, DD, Thurer RL, Popovsky MA, Omert LA. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. Arch Pathol Lab Med 2015; 139: 665–673
- (5) Dinkelaar J, Patiwaal S, Harenberg J, Leyte A, Brinkman HJM. Global coagulation tests: their applicability for measuring direct factor Xa- and thrombin inhibition and reversal of anticoagulation by prothrombin complex concentrate. Clin Chem Lab Med 2014; 52: 1615–1623
- (6) Bowry R, Fraser S, Archeval-Lao JM, Parker SA, Cai C, Rahbar MH, Grotta JC. Thrombelastography Detects the Anticoagulant Effect of Rivaroxaban in Patients with Stroke. Stroke 2014; 45: 880-883.
- (7) Solbeck S, Ostrowski SR, Stensballe J, Johansson PI. Thrombelastography detects dabigatran at therapeutic concentrations in vitro to the same extent as gold-standard test. Int J Cardiol 2016; 208: 14-18



13. Kongres 14.–16. juni 2017 Konventum Helsingør

Nyttige links



Bidrag til Nyttige links kan sendes til Eva Rabing Petersen, e-mail: eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

Nyt om navne – 3 , 2016

Udnævnelser og akademiske grader

Mette Skipper er 1/11 ansat som introduktionslæge ved Afdeling for Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital.

Marianne Benn er 1/9 ansat som overlæge på Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet. Marianne kommer fra en stilling som overlæge på Klinisk Biokemisk Afdeling Herlev-Gentofte Hospital.

Faiza Qayyum er 1/8 ansat som introduktionslæge på Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet.

Peter Dahl Mark er 1/9 ansat som introduktionslæge på Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet.

Louise Helskov Jørgensen er 1/9 tiltrådt som biokemiker på Afd. for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital.

Eva Rabing Brix Petersen er 1/9 ansat i hoveduddannelsesforløb i Klinisk Biokemi på Afd. for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital.

Lennart Friis-Hansen er 1/8 ansat som ledende overlæge på klinisk biokemisk afdeling, Nordsjællands Hospital. Lennart kommer fra en overlægestilling på Klinisk Biokemisk afdeling, Næstved Sygehus.

Nye medlemmer

Torben L. Andersson, Cand. Scient, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitetshospital

Camilla J. Kobylecki, Klinisk Assistent, Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev Hospital

Kasper Brødbæk, Reservelæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet

Anne Willerslev, Reservelæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet



Møde- og kursuskalender

2016

Danske møder:

28-29 September September: UU1/UU2 – Koagulation i Klinisk biokemi, Hotel Sixtus, Middelfart.
Kursusansvarlige Anne Mette Hvas, Jens Peter Gøtze, Mads Nybo

5-7 Oktober Blødningskursus. Hotel Scandic Vejle.
Kursusledere: Anne-Mette Hvas, Knud Jepsen, Jannie S. Dalby

11-13 Oktober Ph.D.-kursus Hjertekarsygdom og den hæmostatiske balance, Esbjerg
Kursusansvarlige: Jørgen Jespersen, Johannes J. Sidelmann

17-18 November PROCIN-kursus Kliniske blodprøvesvar i registerforskning, Comwell Aarhus
Kursusansvarlige: Anette Tarp Hansen og Johan Arendt

25 november DSKB efterårsmøde, Trinity, Fredericia

Internationale møder:

21-24 September 4th Joint EFLM-UEMS Congress - Laboratory Medicine at the clinical interface, Polen

21-24 September 26th International POCT Symposium: København, Danmark
The Benefits and Challenges of Point-of-Care Testing Across the Clinical Spectrum

28-30 September Hague European Congress on Thrombosis and Haemostasis, Haag, Holland

5 Oktober AACC/MSSS: Mass Spectrometry and Separation Sciences for Laboratory Medicine, IL Chicago

20-26 Oktober Joint Meeting of the "3rd Congress on Controversies in Thrombosis & Hemostasis" together with the "8th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology, Moskva, Rusland

9-11 November EFLM Course on Test Evaluation, Leiden, Holland

17-18 November 10th International Scientific Meeting of the Centre of Metrological Traceability in Laboratory Medicine (CIRME) "Ten years after", Milano, Italien

26-29 November 14th Asia-Pacific Federation for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine Congress, Taiwan

2017

Danske møder:

18-20 Januar Specialespecifikt kursus i hæmatologi for læger, Næstved Sygehus
Kursusansvarlige: Lennart Jan Friis-Hansen, Mie Hesselund Samson

25-27 April Kursus i hæmatologi, Hotel Haraldskær Vejle
Kursusansvarlige: Trine Rennebød Larsen, Peter H. Nissen

14-17 Juni Den 13. danske kongres i klinisk biokemi, Konventum, Helsingør.

Internationale møder:

11-15 Juni IFCC-EFLM EuroMedLab 2017, Athen, Grækenland

9-10 Februar International Congress on Quality in Laboratory Medicine, Helsinki, Finland

22-25 Oktober IFCC WorldLab 2017, Durban, Sydafrika

Yderligere information om internationale møder og kongresser:

- www.dskb.dk
- www.dsth.dk
- www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences
- European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: efccim.eu/
- American Association for Clinical Chemistry: www.aacc.org



Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

www.dskb.dk

Ansvarshavende redaktører for bladets sektioner:



Redaktionsgruppe medlem
Henrik Løvendahl Jørgensen
hlj@dadlnet.dk



Nyttige Links
Eva Rabing Brix Petersen
eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk



Redaktionsgruppe medlem
Torben Breindahl
torben.breindahl@rn.dk



Nyt om navne
Aase Handberg
aaha@rn.dk



Redaktionsgruppe medlem
Emil Daniel Bartels
emil.daniel.bartels@rh.regionh.dk



Kalender
Anne Dilani
annperse@rm.dk



Redaktør
Tina Parkner
tparkner@dadlnet.dk

Annoncebestilling og yderligere information:

Overlæge, ph.d. Tina Parkner
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital
e-mail: tparkner@dadlnet.dk

Measuring high sensitivity Troponin?

Recent guidelines provides recommendations of high sensitivity Troponin assays as options for the early rule-out of non-ST-segment-elevation myocardial infarction (NSTEMI). Thermo Scientific™ MAS™ **Omni•CARDIO™** provides a QC solution for the new generation of high sensitivity Troponin I and T assays by specific targeting of levels aligned with the new cut-off demands. **Omni•CARDIO** also provides critical coverage for several non-cardiac specific analytes, including D-Dimer, hCG, Myeloperoxidase and Procalcitonin (PCT). For optional target levels, CardiImmune XL can also be offered as an alternative.

Is your cardiac QC hitting the target?

- Learn more about MAS Omni Control solutions at thermoscientific.com/QC or email info.denmark.cdd@thermofisher.com



MAS Omni•CARDIO



MAS Omni•IMMUNE Pro



MAS Omni•IMMUNE



MAS Omni•CORE



MAS Omni•CARDIO Troponin Target Levels

	Level Ultra Low	Level Low	Level 1	Level 2	Level 3
Troponin I	0.06 ng/mL	0.21 ng/mL	0.37 ng/mL	1.25 ng/mL	17.0 ng/mL
Troponin T	16.0 pg/mL	165 pg/mL	165 pg/mL	630 pg/mL	7000 pg/mL