

DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi



Den 13. Danske Kongres i Klinisk Biokemi

Nr. 3 September
2017

Generalforsamling i DSKB
Læs mere på s. 4

Indhold:

- » Lokale forskelle på screening for cøliaki i Region Midtjylland
- » Kursus i Endokrinologi for læger og biokemikere
- » Den 13. Danske Kongres i Klinisk Biokemi, Session 3a
- » Den 13. Danske Kongres i Klinisk Biokemi, Session 6a
- » Kursus i Præanalyse og POCT udstyr
- » Kursus i projektledelse og metodevalidering
- » Anmeldelse af Kursus i Farmakologi
- » Den 13. Danske Kongres i Klinisk Biokemi, Session 5b
- » Non-Invasiv Prænatal Test (NIPT)
- » DSKB Efterårsmøde nr. 536
- » Opstart med Sundhedsplatformen set fra en Klinisk Biokemisk Afdeling
- » Holdbarhed af non-vitamin K antagonist orale antikoagulantia i fuldblod og plasma

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 rutineanalyse 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. 3/2017

Udgiver:

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Ansvarshavende redaktør:

Eva Rabing Brix Petersen

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

Lise Bathum

e-mail: lise.bathum@regionh.dk

Morten Dahl

e-mail: modah@regionsjaelland.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



Eva Rabing Brix Petersen

Læge, Afdeling for
Klinisk Biokemi og
Farmakologi, Odense
Universitetshospital

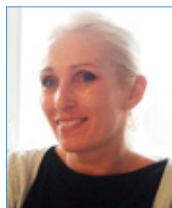
Så er efteråret kommet til os med alt, hvad dertil hører af både regn, rusk og køliger temperaturer, men også smukke solskinsdage og på træerne et væld af blade, der changerer i de mest fantastiske farver.

Dette års efterårsmøde i DSKB – nr. 536 i rækken – afholdes d. 16. november på Klarskovgaard i Korsør, og formiddagens program vil sætte fokus på akkreditering og de erfaringer, vi i laboratorierne har gjort os gennem ti år med akkreditering. Der vil være tid til debat omkring netop effekten af akkrediteringen med foredragsholderne som paneldeltagere, hvilket næppe kan undgå at blive spændende. Eftermiddagens program kommer til at stå i døgnrytmens tegn – se mere om programmet inde i bladet.

Medio juni blev den 13. Danske Kongres i Klinisk Biokemi afholdt på Konventum i Helsingør, i år arrangeret af Rigshospitalet. Bestyrelsen er enig om, at det var en yderst vellykket kongres med et højt fagligt indhold og gode muligheder for socialt samvær med kolleger fra hele landet. Det var spændende og opløftende for vores fag at blive præsenteret for det væld af forsknings- og udviklingsaktiviteter, der foregår på de klinisk biokemiske afdelinger over hele Danmark.

Under kongressen blev Generalforsamlingen i DSKB afholdt. Adskillige poster i bestyrelsen stod til udskiftning, herunder formandens. Som ny formand blev Lise Bathum valgt, og tidligere suppleant Morten Dahl afløste Jonna Skov Madsen. Som ny suppleant for lægerne blev undertegnede valgt. Bestyrelsen konstituerer sig ved kommende bestyrelsesmøde primo oktober, hvorefter man på DSKB's hjemmeside vil kunne se, hvem der fremadrettet varetager de forskellige bestyrelsesposter. I dette nummer af DSKB-Nyt kan man læse flere interessante indlæg, bl.a. en beretning om Sundhedsplatformen set fra et klinisk biokemisk perspektiv. Desuden et NOAC holdbarhedsstudie, der er nyttig viden i alle laboratorier, der har NOAC analyser opsat, en tankevækkende opgørelse om lokale forskelle på screening for cøliaki i Region Midtjylland, et spændende indlæg om Non-Invasiv Prænatal Test, NIPT, og meget mere. God læselyst og vel mødt i Korsør d. 16. november!

Generalforsamling d.15. juni 2017 på Konventum, Helsingør.



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



I forbindelse med den 13. Danske Kongres i Klinisk Biokemi i Helsingør blev Generalforsamlingen i DSKB afholdt torsdag d.15. juni sidst på eftermiddagen – og for at tiltrække flere til generalforsamlingen end sidst, blev der benyttet tricks, såsom at servere en drik herunder, hvilket gav pote, og der var ikke tvivl om, at der var en beslutningsdygtig forsamling til stede. Valg af dirigent gik traditionen 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 juni 2016 til juni 2017; beretningen kan ses i sin fulde længde i den forrige udgave af DSKB-Nyt. Formandens beretning blev herefter godkendt.

Så kom turen til meddelelser fra udvalg under DSKB's bestyrelse:

Linda Hilsted rapporterede fra Uddannelsesudvalg for Læger. Det årlige møde i Udvalget var blevet holdt lige før kongressen med deltagelse af 2 nye medlemmer, Søren Risom Kristensen og Anne Winther Larsen. Det sidste år er der afholdt 3 kurser, nemlig i koagulation, farmakologi og hæmatologi; de 2 første var fælles kurser, mens det sidste var opdelt for læger og biokemikere. De kommende kurser er i Projektledelse og metodevalidering i november i år og i endokrinologi (fælles) i februar/marts næste år, samt i molekylærbiologi (fælles) i løbet af 2018. Evalueringerne fra de allerede afholdte kurser har vist, at der fremover skal være lidt mere fokus på Klinisk Biokemi og mindre på klinik. Kursusrullet vil fremover løbe af stabelen, så kurserne afholdes i løbet af de 4 år, hoveduddannelsen tager. I løbet af de sidste 2 år har der været 7 inspektorbeføg på de klinisk biokemiske afdelinger, rapporterne er gennemgået ved mødet i Ud-

valget, og der var ingen, hvor inspektorerne har vurderet, at der var behov for andet end efterfølgende rutinebesøg.

Peter H. Nissen fortalte overordnet om Udannelsesudvalg for Biokemikere. Udvalget består af 5 biokemikere og en læge, som planlægger 2-4 kurser om året, og som behandler specialistansøgninger. På visse kurser har der været så stor søgning, at der ikke var kapacitet nok, hvorfor der er blevet afvist biokemikere på disse. Derfor er det besluttet at øge kapaciteten på kurserne, så der forhåbentligt undgås lignende afvisninger. Udvalget er ved at udvikle et nyt kursus for biokemikere: Laboratorieautomatisering og præanalyse, som afholdes i foråret 2018. Kommende kurser kan findes på DSKB's hjemmeside. I 2016 var der 7 specialistansøgninger, hvoraf 6 har fået tilkendt specialistanerkendelse.

Ivan Brandslund fortsatte herefter med at orientere fra udvalg under DSKB, nemlig VUK. Han pointerede Marianne Benn's store indsats, samt at VUK har kørt godt de sidste 15 år.

Axel Brock kunne som repræsentant for Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI) berette, at det går godt med manuskripttilgang. Det kan dog være meget svært at finde reviewers, så en stor opfordring skal lyde til at tage godt imod henvendelser, så ekspeditionstiden ikke bliver så lang som nu. Ca. 75 % af ikke-nordeuropæiske manuskripter afvises, mens tallet for nordeuropæiske manuskripter ligger på ca. 30 %. Næste år i januar vil der igen blive udbudt det populære Finse-kursus.

Mie H. Samson fremlagde et regnskab uden overraskelser. Regnskabet blev således hur-

tigt godkendt, og kontingentfastlæggelsen blev stadfæstet som uændret. Regnskabet kan findes i den forrige udgave af DSKBNyt.

Flere poster i bestyrelsen stod til udskiftning, herunder formandens egen. Som ny formand blev Lise Bathum valgt, og Jonna Skov Madsen blev udskiftet med vores suppleant Morten Dahl. Som ny suppleant for lægerne blev Eva Rabing Brix Petersen valgt.

Til sidst fortalte Fie Juhl Vojdeman om det nye underudvalg under DSKB, Yngre Læger i Klinisk Biokemi, YLKB. De valgte medlemmer af bestyrelsen er: For Region Nord: Stine Linding Andersen; Region Midt: Johanne Andersen Højbjerg; Region Syd: Charlotte Gils; Region Sjælland: Pia Bükmann Larsen og fra Region H: Fie Juhl Vojdeman. Formålet med udvalget er vidensdeling mellem yngre læger, samt hvad som helst der kan komme under yngre lægers hat, så som f.eks. rekruttering til specialet. Alle blev opfordret til at komme med forslag til YLKB. Der arbejdes aktuelt på at få lavet en hjemmeside i år.

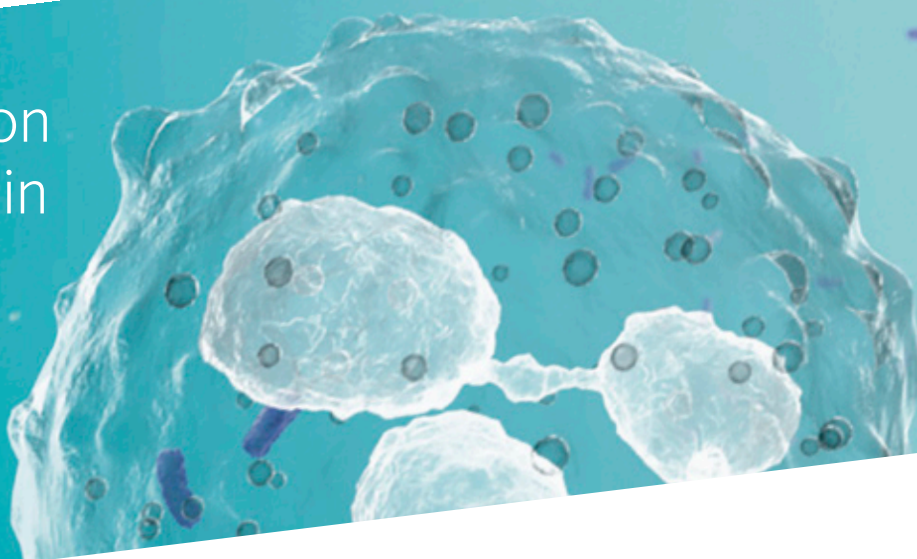




Urinalysis from Sysmex

Get closer to a sharper and
faster diagnosis

Bacteria differentiation
and UTI information in
less than a minute



DSKB Efterårsmøde nr. 536

16. november 2017

Comwell Campus Klarskovgaard, Korsør Lystskov 30, Korsør



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 dskbiokemi@gmail.com indeholdende navn, titel og tilhørsforhold.

Tilmeldingsfristen er d. 2.oktober 2017

Formiddagssession: Status på vores erfaringer gennem ti år med akkreditering.
Chairmen: Nete Hornung og Malene Pass

- | | |
|-------------|--|
| 10:00-10:30 | Akkreditering: Udviklingen gennem 10 år set fra DANAK's side
Kirsten Rosenberg, sektionsleder, DANAK |
| 10:30-11:00 | Akkreditering og IT – hvor skal laboratoriernes fokus være i dag, og har det ændret sig?
Ib Johansen, konsulent, Medcom |
| 11:00-11:15 | Kaffepause |
| 11:15-11:45 | Fordele ved akkreditering af et klinisk biokemisk laboratorium.
Linda Hilsted, Klinikchef, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet |
| 11:45-12:15 | Akkreditering gennem tiden ud fra den kritiske vinkel
Anders Kallner, Associate Professor, Department of Clinical Chemistry, Karolinska University Hospital |
| 12:15-12:45 | Paneldebat og spørgsmål til panelet. Hvordan bruger vi akkrediteringen bedst?
Panelet: Alle foredragsholdere |
| 12:45-13:45 | Frokost |

Eftermiddagssession: Døgnrytmer i biologiske systemer
Chairmen: Jan Fahrenkrug og Henrik L. Jørgensen

- | | |
|-------------|---|
| 13:45-14:30 | Peptider og det døgnrytme-genererende system
Jan Fahrenkrug, Professor, Ledende overlæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital |
| 14:30-15:00 | Døgnsvingninger af klinisk biokemiske parametre
Henriette Sennels, Overlæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet |
| 15:00-15:15 | Kaffepause |
| 15:15-16:00 | Lysreguleret døgnrytme; fotopigmentet Melanopsin's rolle ved sundhed og sygdom
Jens Hannibal, Overlæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital |
| 16:00-16:15 | Afslutning |

Lokale forskelle på screening for cøliaki i Region Midtjylland



Allan Hager Kjær Thor,
reservelæge^{1,2}

(allan.thor@rm.dk)

Cindy Søndersø Knudsen,
biokemiker¹

Anne Winther Larsen,
reservelæge¹

Tina Parkner,
overlæge¹

1: Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

2: Akutafdelingen,
Hospitalsenheden Vest

Cøliaki

Cøliaki er en autoimmun lidelse udløst af gluten hos genetisk disponerede individer. Klassisk cøliaki viser sig som symptomer på malabsorption med vægttab, oppustethed og diaré (1). Kliniske fund kan bl.a. være dårlig trivsel hos børn, anæmi, osteopeni og nedsat fertilitet (2). Screening for cøliaki er primært serologisk, men diagnosen skal i udgangspunktet stilles på baggrund af karakteristiske, histologiske fund (intra-epithelial lymfocytose, krypthyperplasi og villusatrofi) i biopsier fra duodenum. Siden introduktionen af serologisk screening for cøliaki har en stor del af diagnosticerede cøliaki-patienter haft diskrete eller ikke-klassiske symptomer (f.eks. hudlidelser dermatitis herpetiformis), og patienterne har ofte haft årelange forløb inden diagnosen stilles. Prævalensen af cøliaki blev i 2015 estimeret til 0,48 % blandt voksne i en bred, dansk population (3). Den eneste kendte, effektive behandling af cøliaki er en streng glutenfri diæt (1).

Serologisk screening for cøliaki er i dag baseret på kvantitativ bestemmelse af antistoffer mod vævs-transglutaminase (TGA) og deamiderede gliadin-peptider (DGP) vha. fluorescens-enzym-immunoassays (FEIA). Oprindeligt anvendte man direkte immunfluorescens med oesophaguspræparater fra primater til titer-bestemmelse af såkaldte anti-endomysium-antistoffer (EMA). I dag anvendes EMA relativt sjældent. Desuden anvendes PCR-baserede teknikker til at undersøge for disponerende vævstyper (HLA-DQ2/DQ8).

Guidelines

Indholdet i og kriterierne for diagnosen cøliaki har været omstridt gennem tiden. Den seneste internationale konsensus på området er beskrevet i Oslo definitionerne fra

2013 (1). I pædiatrien er den mest centrale guideline udgivet af European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition (ESPGHAN) i 2012, mens British Society of Gastroenterology and Hepatology (BSGH) i 2014 udgav en guideline, der er central for udredningen af voksne (2,4). Der findes nationale kliniske guidelines fra både Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS) og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH), der i det væsentligste afspejler ovenstående internationale guidelines (5,6). Ifølge guidelines er førstevalget til screening for cøliaki anti-TGA IgA. Denne bør, særligt på mistanke om selektiv IgA-mangel, kombineres med total IgA eller en af andetvalgsanalyserne anti-DGP IgG eller anti-TGA IgG. Cøliaki-analyserne er kun pålidelige, hvis patienten har indtaget glutenholdig kost i fire uger forud for prøvetagning. Patienter med positiv eller usikker serologi bør tilbydes endoskopi af øvre mave-tarmsystem med biopsier fra duodenum til histologisk undersøgelse. Vi mistænkte, at brugen af serologisk screening for cøliaki varierede lokalt og mellem de forskellige sektorer i sundhedsvæsenet i Region Midtjylland, og at brugen ikke altid fulgte de eksisterende guidelines. Mistanken bygger primært på erfaringer fra klinikken samt viden om, at de enkelte kliniske biokemiske laboratorier i regionen har forskellige udbud af cøliaki-analyser. Optimering af screeningen for cøliaki kunne have positiv klinisk og økonomisk betydning. Formålet med denne gennemgang var at belyse, hvorvidt den nuværende anvendelse af cøliaki-analyser i Region Midtjylland fulgte de eksisterende nationale og internationale guidelines med henblik på at finde mulige forbedringer i anvendelsen af cøliaki-analyser. Dette gjorde vi ved at undersøge anvendelsen af serologiske og genetiske

TABEL 1: Cøliaki-analyser rekvireret i Region Midtjylland arrangeret efter optageområde og sektor - pr. 1.000 indbyggere

	Aarhus Universitetshospital			Hospitalsenheden Horsens			Hospitalsenhed Midt			Hospitalsenheden Randers			Hospitalsenheden Vest			Alle
	AP	Hosp.	PPS	AP	Hosp.	PPS	AP	Hosp.	PPS	AP	Hosp.	PPS	AP	Hosp.	PPS	
Cøliaki-pakke	0,508	0,239	1,672	2,204	1,856	0,014	0,004	1,960	0,004	0,631	0,000	0,004	5,462	3,729	0,025	3,801
anti-TGA IgA	12,427	5,686	2,943	11,194	3,303	0,677	7,464	10,608	0,365	10,257	4,796	0,573	7,693	5,406	0,028	16,910
anti-DGP IgG	0,526	0,332	1,941	0,691	0,084	0,009	0,472	0,193	0,026	0,706	0,204	0,027	6,167	3,775	0,025	3,339
anti-TGA IgG	0,006	0,562	0,009	0,005	0,135	0,000	1,471	0,069	0,000	0,000	0,013	0,000	0,018	0,123	0,000	0,483
DNA-HLA-DQB1-gener	0,093	0,036	0,353	0,000	0,005	0,009	0,000	0,060	0,004	0,009	0,062	0,004	0,242	0,049	0,000	0,216
EMA IgA	0,006	0,159	0,012	0,000	0,037	0,009	0,000	0,030	0,004	0,004	0,226	0,000	0,000	0,060	0,000	0,113
Total IgA	11,084	39,456	4,435	26,522	10,707	2,811	15,515	26,320	1,325	17,668	9,995	0,644	12,906	15,162	0,025	39,787

Ekskluderet: Annullerede rekvisitioner (N=645) og mislykkede analyser (N=257). Rekvisitioner fra privathospitaler (N=558), fængsler (N=20) og rekvirenter uden for Region Midtjylland (N=546)
 AP=Almen praksis; Hosp.=Hospitaler; PPS=Privat praktiserende speciallæger

analyser med relevans for cøliaki, samt den underliggende logistik i Region Midtjylland over en periode på 12 måneder.

Materialer og metoder

Brugen af cøliaki-analyser blev undersøgt ved en retrospektiv gennemgang af alle rekvisitioner til klinisk biokemiske laboratorier i Region Midtjylland i perioden 01/06/2015 til 31/05/2016, som indeholdt mindst én serologisk eller genetisk analyse med direkte relevans for cøliaki (anti-TGA IgA/IgG, anti-DGP IgG, EMA IgA og DNA-HLA-DQB1-gener). Total IgA er taget med på rekvisitioner indeholdende førnævnte analyser, men ikke alene, da den rekvireres på flere andre indikationer. I ovenstående periode oprettede hospitaler, alment praktiserende læger (AP) og privat praktiserende speciallæger (PPS) 22.962 rekvisitioner med mindst én cøliaki-analyse i Region Midtjylland. Rekvisitioner til samme patient i perioden blev kædet sammen og maskeret for data blev udleveret til vores gennemgang. Kombinationer af analyser på de enkelte rekvisitioner blev udledt fra primærdata ved brug af pivottabeller i Microsoft Excel 2016. Øvrig datahåndtering blev udført i Microsoft Access 2016.

Resultater

Den totale brug af anti-TGA IgA per capita varierede mellem optageområderne i Region Midtjylland: 21,1 analyser per 1.000 indbyggere i Aarhus Universitetshospitals (AUH) optageområde, mod 13,1 analyser per 1.000 indbyggere i Hospitalsenheden (HE) Vests optageområde (Tabel 1). Fordelingen af anti-TGA IgA brugt af hhv. hospitaler, alment praktiserende læger og privat praktiserende speciallæger varierede mellem de forskellige optageområder (Tabel

1). Brugen af andetvalgsanalyser varierede mellem de forskellige optageområder. I HE Vest-området blev anti-DGP IgG rekvireret mere end 10 gange mere per capita end i optageområderne for henholdsvis HE Horsens, HE Midt og HE Randers (Tabel 1).

Fraktionen af anti-TGA IgA, der blev rekvireret som del af en cøliaki-pakke (NPU14503), var forskellige for hospitalerne i de forskellige optageområder. Over

TABEL 2: Rekvisitioner* med cøliaki-analyser bestilt i Region Midtjylland

anti-TGA IgA Total IgA anti-DGP IgG anti-TGA IgG	Aarhus	Horsens	Midt	Randers	Vest	Alle
X	4.060	90	1.257	331	443	6.181
X	28	16	21	12	115	192
X	89	15	34	0	13	151
X X	2.048	3.046	2.652	3.009	598	11.353
X X	20	4	52	6	2.404	2.486
X X X	736	153	47	159	273	1.368
X X	61	0	276	0	15	352
X X X	16	8	23	0	4	51
X X	5	2	6	3	36	52
X X X	15	6	7	0	3	31
X X X X	3	1	2	0	4	10
Resterende†	223	28	50	60	104	465
Alle	7.304	3.369	4.427	3.580	4.012	22.692

*: Rekvisitioner fra fængsler, privathospitaler og rekviranter udenfor Region Midtjylland blev ekskluderet.

†: Resterende analyser inkluderer: DNA-HLA-DQB 1-gener, EMA IgA og ovenstående i forskellige kombinationer.

halvdelen af anti-TGA IgA bestilt i HE Horsens (56,2 %) og HE Vest (69,0 %) var rekvireret som del af en cøliaki-pakke, mens hospitalet i Randers (0,0 %) tilsyneladende ikke brugte cøliaki-pakker. Hospitalerne i AUH (4,2 %) og HE Midt (18,5 %) brugte cøliaki-pakker mindre hyppigt (Tabel 1).

Tabel 2 viser, fordelt på optageområder, hvilke kombinationer anti-TGA IgA, total IgA, anti-DGP IgG og anti-TGA IgG blev rekvireret i. 55,6 % af rekvisitioner med cøliaki-analyser fra AUH-området indeholdt kun anti-TGA IgA. Anti-TGA IgA blev kombineret med total IgA på næsten alle rekvisitioner fra HE Horsens (92,2 %) og HE Randers (85,9 %). HE Vest kombinerede anti-TGA IgA og anti-DGP IgG på 64,9 % af rekvisitionerne, mens de øvrige hospitalsenheder primært kombinerede med total IgA. 96,3 % af rekvisitioner med anti-DGP IgG fra AUH-området indeholdt også anti-TGA IgA og total IgA.

Diskussion

Brugen af førstevalgsanalyser (anti-TGA IgA og total IgA) fulgte generelt de nationale guidelines. Vi fandt to mønstre i brugen af andetvalgsanalyser: HE Vest-området brugte mest anti-DGP IgG kombineret med førstevalgsanalysen anti-TGA IgA, mens de øvrige områder primært anvendte førstevalgsanalyserne anti-TGA IgA og total IgA i kombination og så i nogle tilfælde tilføjede anti-DGP IgG eller anti-TGA IgG. Begge mønstre følger de internationale guidelines. DSGH-guidelines anbefaler kun anti-DGP IgG som andetvalgsanalyse. Anti-TGA IgG bruges således stadigvæk på trods af lavere sensitivitet for cøliaki ift. anti-DGP IgG. Anti-DGP IgG bør være foretrukket som andetvalgsanalyse ved IgA-mangel. Den primære årsag til at bruge IgG-analyser (som anti-DGP IgG) er at identificere cøliaki hos patienter med selektiv IgA-mangel, hvilket ses hyppigere blandt cøliaki-patienter. Total IgA kan bruges til at identificere

patienter med IgA-mangel og er væsentligt billigere end IgG-analyserne. Man opnår en lidt højere sensitivitet for cøliaki ved at kombinere anti-DGP IgG med anti-TGA IgA ift. anti-TGA IgA alene, men på bekostning af en højere pris. Kombinationen af anti-TGA IgA og total IgA synes at være det mest hensigtsmæssige valg ift. pris og præstation. Anti-DGP IgG bør så tilføjes ved fund af IgA-mangel.

Tilsyneladende afhænger brugen af cøliaki-analyser af analysernes tilgængelighed internt i en hospitalsenhed, hvilket f.eks. ses ved, at anti-TGA IgG hovedsageligt blev brugt i AUH-området (AUH var eneste leverandør af anti-TGA IgG i Region Midtjylland i perioden) og anti-DGP IgG blev brugt meget mere i HE Vest-området (HE Vest var eneste leverandør af anti-DGP IgG i Region Midtjylland i perioden). Relevant screening for cøliaki bør kunne optimeres i Region Midtjylland ved at indføre en ensrettet cøliakipakke, som er baseret på nationale guidelines. Vi foreslår, at en sådan pakke skal indeholde anti-TGA IgA og total IgA. Som refleks skal anti-DGP IgG tilføjes, hvis total IgA ligger under referenceområdet.

Det vil støtte regionens klinikere i at rekvirere de rette analyser til de rette patienter og samtidigt reducere antallet af unødvendigt udførte analyser, mens det stadig sikres, at cøliaki-patienter med selektiv IgA-mangel findes og diagnosticeres.

Referenceliste

- (1) Ludvigsson, J.F., et al., The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 2013. 62(1): p. 43-52.
- (2) Husby, S., et al., European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012. 54(1): p. 136-60.
- (3) Horwitz, A., et al., Screening for celiac disease in Danish adults. *Scand J Gastroenterol*, 2015. 50(7): p. 824-31.
- (4) Ludvigsson, J.F., et al., Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, 2014. 63(8): p. 1210-28.
- (5) Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS). Coeliaki forløbsbeskrivelse. 2013. http://paediatri.dk/images/dokumenter/vejrl_2013/Gastro_Coeliaki_juni2013.pdf
- (6) Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH). Cøliaki: Diagnostik, behandling og kontrol. 2015. http://dsgh.dk/images/guidelines/pdfversion/coeliaki_guideline_endelig%20jan%202015.pdf

Kursus i Endokrinologi for læger og biokemikere

Tirsdag d. 13. marts til torsdag d. 15. marts 2018

Kursusformål

Kursets formål er at give deltagerne viden om endokrinologi med udgangspunkt i klinisk biokemi, herunder bl.a. udfordringer ved analyser i forskellige områder af endokrinologi. Undervisningsformen vil være oplæg fra personer indenfor de relevante fagområder og deltager-cases med fremlæggelser. Program følger.

Kursusansvarlige

Linda Maria Hilsted, Anders Holten Johnsen og Eva Rabing Brix Petersen.

Sted

Sinatur Hotel Haraldskær, Skibetvej 140, 7100 Vejle

Målgruppe

Kurset er for læger under uddannelse til speciallæge i klinisk biokemi og for biokemikere. Kurset er obligatorisk for læger. Kurset er valgfrit for biokemikere, der følger den postgraduate specialistuddannelse for biokemikere indenfor klinisk biokemi.

Kursusafgift

6500 Kr. Kurset er et internatkursus.

For læger i Hoveduddannelse afholdes udgifter til kurset af Sundhedsstyrelsen.

Tilmelding

Tilmelding foretages skriftligt senest 15. januar 2018 på tilmeldingsskemaet, der sendes til Connie Bundgaard, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet

E-mail: connie.bundgaard@regionh.dk



Den 13. Danske Kongres i Klinisk Biokemi, Session 3a



Tina Parkner,
Overlæge,
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Professor Holger Jon Møller holdt sessionens første indlæg med titlen "Makrofag-aktivering ved leversygdom – patofysiologi og nye biomarkører". På Holgers vanlige klare og medrivende måde blev først overordnede fællestræk ved makrofag aktivering ved inflammation gennemgået, hvorved vejen fra leverfibrose over levercirrhose til portal hypertension blev skitseret. De fleste makrofager (ca. 80 %) forekommer i leveren som Kupfferceller, og ved inflammatoriske tilstande/oxidativt stress rekrutteres og aktiveres disse. Dette resulterer i en kaskade af effekter inkl. frigivelse af cytokiner og vævsregeneration.

Holger viste in vitro data, der illustrerede, hvordan makrofager kan stimuleres til at udøve både pro- og anti-inflammatoriske funktioner. Fx kan inflammatoriske makrofager dæmpes med glucocorticoider og aktivt vitamin D. Holgers forskningsgruppe har sammen med Professor Søren Moestrup derfor rettet blikket på, at targetering af makrofager in vivo med antiinflammatoriske stoffer måske kan være en effektiv og bivirkningsfri antiinflammatorisk behandling. Ideen er, at høj-dosis 1,25 vitamin D indkapslet i liposom med konjugeret CD163-antistof målrettet makrofager vil blive endocyteret i makrofager, hvor det aktive vitamin D kan udøve sine effekter.

Herefter talte Holger om makrofagspecifikke biomarkører (sCD163, sMR), der især synes at være gode markører ved leversygdom, - både til bestemmelse af sygdomsgrad og fibrosegrad ved kroniske leversygdomme, og til monitorering og prognostisering af akutte leversygdomme. Helt nyt i denne boldgade er opmærksomheden faldet på CD163 splicevarianter (WT, AC1, AC2), og på såkaldt "Vesikel-bundet" sCD163, som måske har et potentiale indenfor differentiering af subgrupper, men det må tiden vise.

Reduce Antibiotics

Antibiotic overuse contributes to increasing antimicrobial resistance, increased risk of drug-related adverse events and higher medical costs. Antibiotic guidance with B·R·A·H·M·S PCT™ **limits antibiotic prescription** to patients with true bacterial infection, allows to **tailor the duration of antibiotic therapy** for individual patients, and **reduces significantly the antibiotic exposure** with no adverse impact on patient outcome.

B·R·A·H·M·S PCT assays



• For more information visit us at thermoscientific.com/procalcitonin

AB days without
Procalcitonin

-23%
AB days in Sepsis¹

-35%
AB days in LRTI²



Automated sensitive assays

B·R·A·H·M·S PCT™ sensitive KRYPTOR™
 ADVIA Centaur® B·R·A·H·M·S PCT™
 ELECSYS® B·R·A·H·M·S PCT™
 LIAISON® B·R·A·H·M·S PCT™ II GEN
 Lumipulse® G B·R·A·H·M·S PCT™
 VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™

Manual assay

B·R·A·H·M·S PCT™ LIA

POC tests

B·R·A·H·M·S PCT-Q™
 Samsung IB B·R·A·H·M·S PCT™

1. Bouadma L et al. Lancet 2010, 375 (9713): 463-474 2. Schuetz P et al. Expert Rev Anti Infect Ther 2010, 8 (5): 575-87.
 © 2016 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. B·R·A·H·M·S PCT™ and all other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. ADVIA Centaur® is a registered and protected trademark belonging to Siemens Healthcare Diagnostics. ADVIA Centaur® B·R·A·H·M·S PCT™ is a product of Siemens Healthcare Diagnostics licensed from Thermo Fisher Scientific. Elecsys® is a registered and protected trademark belonging to Roche or one of its subsidiaries. Elecsys® B·R·A·H·M·S PCT™ is a product of Roche licensed from Thermo Fisher Scientific. LIAISON® is a registered and protected trademark belonging to DiaSorin S.p.A. LIAISON® B·R·A·H·M·S PCT™ II GEN is a product of DiaSorin S.p.A. licensed from Thermo Fisher Scientific. Lumipulse® is a registered trademark of Fujirebio Inc. in Japan and in other countries. Lumipulse® G B·R·A·H·M·S PCT™ is a product of Fujirebio Inc. licensed from Thermo Fisher Scientific. Samsung IB B·R·A·H·M·S PCT™ is a product of Samsung C&T Corporation licensed from Thermo Fisher Scientific. VIDAS® is a registered trademark of bioMérieux S.A. or one of its subsidiaries. VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ is a product of bioMérieux licensed from Thermo Fisher Scientific. KRYPTOR is a registered trademark of CIS bio international, licensed for use by B·R·A·H·M·S, a part of Thermo Fisher Scientific. Thermo Fisher Scientific products are distributed worldwide; not all intended uses and applications mentioned in this printing are registered in every country.



Den 13. Danske Kongres i Klinisk Biokemi, Session 6a



Cindy Søndersø Knudsen,
Biokemiker,
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Ebba Nexø holdt torsdag eftermiddag foredraget: "Vitamin B12 – gammel viden i nyt lys".

Hun fortalte levende om hele vitamin B12's historie, fra opdagelse til rutinebrug – fra 1955 til 2017, og understregede de mange danske bidrag til udvikling af diagnostiske analyser.

Total plasma B12 blev indført i Danmark i 1960'erne. Men hverken den diagnostiske sensitivitet eller specificitet var overbevisende, og i løbet af 1990'erne blev B12 analysen kombineret med måling af MMA. Strategien kan forbedres med brug af en algoritme, der bygger på netop disse to analyser, 2cB12 indeks, men dette er endnu ikke indført i rutinen. Også måling af total homocystein og holoTC kan bidrage til diagnostik afklaring, og muligvis vil en algoritme, der inddrager B12, holoTC og MMA kunne føre til den bedste og billigste diagnostik i form af et 3cB12 indeks.

Kun patienter, der ikke kan optage B12, skal opstartes i livslang farmakologisk B12 behandling. Evnen til at optage B12 kan undersøges med CobaSorb testen, en test der udbydes i rutinen i Aarhus. Ebba understregede, at livslang farmakologisk B12 overbehandling kan undgås, hvis alle patienter før behandlingsstart får udført CobaSorb testen.

Ebba sluttede sit foredrag af med at opfordre alle til at ringe til Aarhus, hvis de har problemer med B12 diagnostik.

Kursus i Præanalyse og POCT udstyr

15. – 17. maj 2018



POCT cases

Hvis du har en case om POCT, vil DSKB-Nyt meget gerne høre fra dig – vi indsamler cases til et temanummer om POCT, der vil komme i løbet af det nye år.

Kursets mål er at give deltagerne overblik over og indsigt i udfordringer ved Præanalyse og POCT (Point- of Care Test) indenfor klinisk biokemi, med fokus på nuværende udfordringer, undersøgelser og udstyr.

Undervisningsformen er foredrag med nøglepersoner indenfor de relevante områder og gruppeopgaver med fremlæggelser. Kurset henvender sig til biokemikere, der følger den postgraduate specialistuddannelse for biokemikere indenfor klinisk biokemi.

Kursusarrangører og kursusledere

Betina Klint Nielsen og Pia Bükmann Larsen

Sted

Haraldskær Kursuscenter, Vejle

Målgruppe

Kurset er et valgfrit kursus for biokemikere, der følger den postgraduate specialistuddannelse for biokemikere indenfor klinisk biokemi.

Eventuelt ledige pladser tilbydes til medlemmer af DSKB samt andre med interesse for kurset.

Det maksimale deltagerantal er 35 personer, og personer der er indskrevet på den postgraduate specialistuddannelse for biokemikere har fortrinsret.

Kursusafgift

Kursusafgiften er 6500 kr. inkl. ophold og forplejning. For deltagere fra firmaer er kursuspri- sen 7500 kr.

Tilmelding

Tilmelding foretages skriftligt senest 16. marts 2018 på tilmeldingsskema til Betina Klint Nielsen, e-mail: bkn@regionsjaelland.dk, Klinisk Biokemisk Afdeling, Næstved- Nykøbing F-Slagelse, Region Sjælland.



**Personalised
Solutions**

A HEALTHIER HOSPITAL BEGINS WITH A HEALTHIER LAB



How can you help your healthcare system grow? Abbott is dedicated to partnering with you to elevate the health of your healthcare institution. With our personalised solutions consisting of resourceful advocates, harmonised systems, and intelligent insights, we are focused on helping you achieve measurably better healthcare performance.

For more information, please visit [AbbottDiagnostics.com](https://www.AbbottDiagnostics.com), ask your local Abbott Ambassador, or send an email: wired@abbott.com

CHOOSE TRANSFORMATION

Kursus i projektledelse og metodevalidering

Onsdag d. 1. til fredag d. 3. november 2017
Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital,
Palle Juul-Jensens Boulevard 99, 8200 Aarhus N

Tilmelding

Skal ske pr mail senest 10. oktober 2017 til
Nete Hornung, Klinisk Biokemisk Afdeling,
Regionshospitalet Randers, e-mail:
netehorn@rm.dk, tlf. 2240 9151 eller
Søren Ladefoged, Blodprøver og Biokemi,
Århus Universitetshospital,
e-mail: soelad@rm.dk, tlf. 4046 5965

Beskrivelse af kurset

Kursusansvarlige

Nete Hornung og Søren Ladefoged

Indhold

Kurset har to overordnede mål - 1) at give kursisterne redskaber til at gennemføre projekter effektivt og med høj kvalitet og 2) at bibringe kursister viden om og værktøjer til at gennemføre metodevalidering og kvalitetsstyring på en klinisk biokemisk afdeling. I kurset indgår forelæsninger, øvelser, gennemgang af cases og gruppearbejde.

Målgruppe

Kurset er for læger under uddannelse til speciallæge i klinisk biokemi. Kurset er obligatorisk.

Kursusafgift

Udgifter til kurset afholdes af Sundhedsstyrelsen. Kurset er et eksternatkursus.

Onsdag d. 1. november 2017: Projektledelse

09:30 – 10:00	Kaffe og brød
10:00 – 10:20	Introduktion til kurset
10:20 – 10:30	Besvarelse af multiple choice
10:30 – 18:00	Projekter og projektledelse - Projektledelse i praksis

Torsdag d. 2. november 2017: Validering

08.30 – 09.15	Valg af analyse og analyseudstyr
09.25 – 11.15	Planlægning af en validering (fortsat)
11.25 – 12.10	Hvornår er analysens kvalitet god nok?
12.10 – 12.40	Frokost
12.40 – 13.25	Hvordan finder vi ud af om en analysemetode måler sandt
13.35 – 15.15	Hvad er interne og eksterne kontroller? (fortsat)
15.35 – 16.20	Gruppearbejde: Eksternt alitetssikringsprogram
16.20 – 17.00	Fremlæggelse af gruppearbejde

Fællesspisning kl. 19.00 i byen.

Fredag d. 3. november 2017: Validering, fortsat

8.30 – 9.15	Passer referenceintervallet?
9.25 – 10.10	Akkreditering 1: Hvor kommer konceptet fra, og hvad får laboratoriet ud af det?
10.30 – 11.15	Akkreditering 2: Hvad står der i ISO15189-standarden?
11.25 – 12.10	Akkreditering 3: Monitorering af systemet og løbende forbedringer
12.10 – 12.40	Frokost
12.40 – 13.25	Formidling til laboratoriets brugere
13.25 – 13.45	Besvarelse af multiple choice
13.45 – 14.00	Afrunding, evaluering

"Men det ved I jo meget mere om end mig!"

Anmeldelse af Kursus i Farmakologi d. 30. maj – 1. juni 2017 i Vejle



Pia Bükmann Larsen,
Reservelæge, b. scient. san. publ.
Klinisk Biokemisk Afdeling
Slagelse, Næstved og
Nykøbing F. Sygehuse



I slutningen af maj mødtes de yngste læger og en håndfuld kemikere fra landets klinisk biokemiske afdelinger på Vejle Center Hotel til endnu en indlæringsetape. Emnet var farmakologi i relation til klinisk biokemi, og formålet var (citat fra dskb.dk) at give et overblik over praktisk anvendelse af farmakologi og lægemiddelanalyser inden for særlige sygdomsområder samt brug af misbrugsanalyser med særligt fokus på analysemetoder.

De tre kursusarrangører Mette Fogh Møller (MFM), Per Damkier (PD) og Birgitte Brock (BB) havde været landet og netværket rundt og inviteret et væld af vidende fagpersoner – mestendels læger inden for kliniske specialer.

Rygestop er ikke altid en god idé

Kursets første dag stod i den generelle og praktisk anvendelige farmakologiske tegn. PD fortalte indlevende om administrativ farmakologi, interaktioner, bivirkninger og

farmakokinetik og klædte os på til regneopgaver om halveringstid, eliminationskonstant, fordelingsvolumen og clearance. Der var fokus på direkte anvendelige regneredskaber. PD lærte os også, at rygeophør ikke altid er en god idé. I hvert fald bør der overvejes dosisjustering, hvis patienten er i behandling med visse typer antipsykotika.

Det sidste oplæg første dag leverede BB. Hun gjorde det klart for os, at en konfirmatorisk analyse på blod er uundværlig ved positiv urinprøve for et misbrugsstof. Risikoen for en falsk positiv screeningstest på urin er betydelig, men svaret opnås lynhurtigt: quick and dirty. Vi blev introduceret til patienters fantasifulde forsøg på manipulation af deres urinprøver, der rækker langt udover æblemost-snyderiet. En underholdende seance. Ligeså var indslaget om den alarmerende eksplosive vækst i nye illegale euforiserende stoffer. Det blev tid til middag, og vi fandt vej til vores pladser i restauranten blandt unifor-

merede og bevæbnede betjente. De ladte våben havde den repræsentant fra gruppen, jeg adspurgte, ingen meningsfuld forklaring på, men vævede rundt i noget med forventninger til autoriteter i tilfælde af en katastrofe i terrorgenren. Dér på en mark i Trekantområdet...

Vejle Centerhotel stræber ikke efter stjerner på TripAdvisor, når det kommer til det kulinariske islet. På tallerkenerne blev der lagt noget ubestemmeligt svinekød med ratatouille. Dertil kogeposeris med smørklat - uden kanelsukker dog. Desserten var en overraskende smagfuld gammeldags æblekage serveret i de af vandglassene, der ikke stod i kø ved opvaskemaskinen.

Monitorering af lægemidler og forgiftning af for stort indtag af vingummi

Dag to satte BB i gang med snak om Therapeutic Drug Monitoring (TDM), og målet at opnå den maksimale effekt ved færrest mulige bivirkninger. Målemetoder blev omtalt kort. Fokus var mere på de farmakologiske begreber og eksempler fra litteraturen på måling af plasma-/serumkoncentration for en række lægemidler.

Kim Dalhoff fra Giftlinjen lærte os, at de tre hyppigste henvendelser er om overdosering med 1) svage analgetika, 2) multivitaminpræparater og 3) antipsykotika eller antidepressiva. Paracetamolforgiftning ses fortsat hyppigt, men dog sjældnere end da større

pakker kunne fås i håndkøb. Børn har det endnu med at indtage sjove piller, der er inden for deres rækkevidde. Trangen bliver ikke mindre af, at vitaminpiller nu kan fås som (velsmagende, red.) vingummibamser.

John Teilmann Larsen talte om psykiatri, TDM og genetiske CYP-tests og deres anvendelse. I forhold til TDM blev lithium, clozapin og tricykliske antidepressiva nævnt som relevante lægemidler at monitorere. Han omtalte det satspuljemiddelfinansierede Psykiatriens Medicinrådgivning i Region Syddanmark. Kodeordet for det er, ikke overraskende, rationel og økonomisk ansvarlig anvendelse af psykofarmaka. Analysedelen blev ikke berørt udover snakken om indikation for CYP-testning.



Mogens Pheiffer Jensen (MPJ) havde fået til opgave at tale om farmakologiske analyser i reumatologi. Han indledte ordstrømmen i den sjofle boldgade med at antyde en sammenhæng mellem at være single og have overbelastningsskader i højre albue. Han holdt sig heldigvis fra flere underlødige vittigheder. Reumatoid arthrit er en dyr sygdom, påpegede MPJ. Behandlingen er i hvert fald, med mindre der kan drysses hist og her med den gamle kending methotrexat. Herefter fulgte en lang snak om biologisk behandling. MPJ interesserede sig ikke særligt for interleukiner, eller komplicerede reaktionskaskader i det hele taget. Det vidste vi også meget mere om end ham, var han sikker på. Han foretrak det helt simple. Et stik og en kontakt – og der blev lys. Omsat til kroppen og medicin forstås.

Kølig kulmule og bleg brownie

I restauranten blev der serveret festmiddag. Der var stendød, røget kulmule i rigelig mængde, frisk fra køleskabet. Den kolde fisk blev serveret med daggammelt, rundstykkelignende luftbrød. Det krummede mindre, hvis det blev smurt. Der var ikke sparet på rosinerne i råkostsalaten, men den færdigblanding, køkkenpersonalet havde brugt til brownien var der så lidt kakaobønne i, at desserten burde være blevet betegnet mulatto. Is og bær piftede den lysebrune ligegyldighed lidt op. Risene var til gengæld både med smørklat og spredt forekomst af stegte grøntsager. Lidt i stil med den type risblanding med røde og grønne stykker af peberfrugt og majs, der var populær i 1990'erne. Måske til kylletter eller indbagt mørbrad? Eller en lørdagskylling, hvis bølgene gik højt. Vi fik lov til at sidde i restauranten, lige indtil personalet lidt før klokken 21 sendte os ned i den mørke kælder, så de kunne få ryddet op og komme hjem.



Insulinresistens – også relevant for bjørne

På kursets sidste dag stod bl.a. forgiftningsanalyser og retskemi. Niels Jessen (NJ) leverede et historisk og spændende oplæg om farmakologi i specialet endokrinologi. Vi fik blandt andet repeteret opdagelsen af insulin og behandlingen af den første diabetespatient og hørte om forsøg på et skandinavisk projekt om insulinresistens hos bjørne. Analyseprincipperne blev derimod ikke berørt. Det vidste vi meget mere om end ham, mente NJ. Og med den bemærkning sprang også han hurtigt videre til et spor, han var mere på hjemmebane i.

Anne-Mette Hvas fokuserede, som i sin hverdag, på koagulation og gav en fin præsentation af antikoagulantia, primært NOACs/DOACs. Hun kom både omkring klinikken, og hvorledes behandlingen med de forholdsvist nye stoffer monitoreres, inklusiv anvendelse af ROTEM®/TEG®.

Stor viden, men den rigtige?

Alt i alt bestod kurset i farmakologi af en lang række oplæg om de kliniske specialers

anvendelse af måling af lægemidler. Fokus på den analysetekniske del var begrænset. Oplæggene kunne i mange tilfælde med fordel være holdt af biokemikere eller speciallæger i klinisk biokemi frem for klinikere. Jeg har valgt at give denne omtale af kurset overskriften ”Men det ved I jo meget mere om end mig”, da det var en sætning der gik igen, når oplægsholderne i en bisætning kom til at nævne ordet analyse. Ganske uheldigt, eftersom det er det analysetekniske kommende speciallæger i klinisk biokemi har brug for at få udpenslet og blive stærke i.

Arrangørerne skal have ros for deres engagement, for at have ilagt hyppige korte pauser i programmet og for information i god tid op til kurset. I et fremtidigt kursus vil det være gavnligt at skifte nogle klinikere ud med biokemikere eller speciallæger i klinisk biokemi og overveje at give deltagerne en opgave/et oplæg, de skal forberede inden kurset. Flere regneopgaver og mere gruppearbejde vil også kunne løfte kurset.

Den 13. Danske Kongres i Klinisk Biokemi, Session 5b



Fie Juhl Vojdeman, Læge, Ph.d.,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Bispebjerg Frederiksberg Hospital

Professor Niels Heegaard holdt et foredrag med titlen 'Biomarker development from the circulating microparticle fraction in autoimmune diseases' om et projekt med Systemisk lupus erytematosus (SLE). Projektet er et samarbejdsprojekt mellem Reumatologisk klinik på Rigshospitalet, SSI og Novo Nordisk Center for Protein Research på Københavns Universitet. Det spændende foredrag førte os ind i, at 'hallmark' markøren for SLE, anti-nukleære antistoffer (ANA) kan påvises op til 7-10 år før symptomdebut fundet i et materiale fra den amerikanske hær. Niels Heegaard fremlagde den generelle hypotese om, at sygdommen er en 'garbage disposal disease', hvor ekstracellulære vesikler med 'affald' bevirker dannelse af de auto-antistoffer, som vi kan måle i klinisk biokemi. Disse antistoffer er rettet mod apoptotiske molekyler, proteiner fra inflammation, og en krydsreaktion, hvor vores immunceller genkender egne proteiner i stedet for mikroorganismers molekyler.

Nærværende projekt omhandler undersøgelse af mikroversikler i plasma fra patienter med SLE i forhold til raske kontroller. Hypotesen bag projektet går på, at en malfunction af makrofager og/eller overproduktion af mikroversikler, som kan aktivere makrofager, kan være en del af patogenesen ved SLE. I projektet er udført isolation af mikroversikler, som er karakteriseret med flowcytometri, elektronmikroskopi og proteomics fra 45 patienter med SLE og raske kontroller. Der findes ingen forskel på antallet af vesikler mellem patienter med SLE og raske kontroller, men derimod blev vist, at en subfraktion af partiklerne (Annexin5 ikke-bindende, kaldet luposomer) er øget hos patienter med SLE. Forskellen i indhold af mikroversiklerne ses mht. immunglobuliner, hudproteiner og CD209, som udtrykkes på dermale dendritceller. Disse mikroversiklers indhold virker som benzin på bålet til udvikling af autoantistoffer, og indholdet af mikroversiklerne kan dermed være nye målstoffer for fremtidig målrettet behandling.

Non-Invasiv Prænatal Test (NIPT)

– nuværende status og fremtidige muligheder



Louise Ambye,
biokemiker, ph.d.
Steen Sørensen,
overlæge, dr.med.,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Hvidovre Hospital;
Tanja Hartwig,
læge, ph.d.-studerende
Finn Stener Jørgensen, klinikleder,
overlæge, dr.med., Ultralydklinikken,
Gynækologisk Obstetrisk Afdeling,
Hvidovre Hospital.
Hvidovre Hospitals NIPT Center

Baggrund

Non-Invasiv Prænatal Test (NIPT) er i de seneste år blevet en veletableret DNA-baseret screeningsundersøgelse for kromosomanomali og fosterkøn i mange lande (1). NIPT er en robust test med en høj detektionsrate på 99 % for Downs Syndrom (Trisomi 21, T21) ved en falsk positiv rate (FPR) på 0,09 %. Detektionsraten for Edwards Syndrom (Trisomi 18, T18) og Patau Syndrom (Trisomi 13, T13) er lidt lavere (96 % for T18 og 91 % for T13) og falsk positiv raten lidt højere (0,13 % for T18 og 0,13 % for T13) (2). Før indførelsen af NIPT i det prænatale screeningsprogram var en invasiv test (moderkage- eller fostervandsprøve), til karyotypebestemmelse eller udvidet kromosomanalyse (mikroarray (array-CGH)), eneste mulighed for nærmere at undersøge en gravid kvinde med en høj risiko ($>1:300$) for T21 hos fosteret baseret på doubletest (måling af hCG β og PAPP-A), nakkefoldstykkelser (målt ved ultralyd) og moderens alder. En moderkagebiopsi eller fostervandsprøve medfører ca. 0,5 % risiko for procedurerelateret abort.

Fordele ved NIPT som screeningstest

Fordelen ved at anvende NIPT frem for en invasiv test er, at den er uden risiko for procedurerelateret abort. Testen er baseret på en maternel blodprøve, hvorfra fragmenteret, cirkulerende celle-frit DNA (cfDNA) fra placenta og moderen analyseres. Sammenlignes NIPT med den konventionelle 1. trimester screeningstest (nakkefold, doubletest og maternel alder), vil brug af NIPT mindske falsk positiv-raten for T21 fra 5 % til 0,09 % og øge sensitiviteten fra 90 % til 99 %. Eftersom kun ca. 5 % af høj-risiko kvindernes fostre har kromosomafvigelser, vil NIPT som 1. trimester screeningstest betyde, at mange kvinder undgår angst for

abort i relation til det invasive indgreb, og at flere fostre med Downs Syndrom vil blive diagnosticeret i første trimester, hvis alle fik tilbudt testen. Den positive prædiktive værdi (PPV) for T21 med NIPT er ca. 75-80 % i høj-risiko gruppen til forskel for en PPV på 5 % for den konventionelle 1. trimester screeningstest.

Ulemper ved NIPT som screeningstest

NIPT er og vil forblive en screeningsmetode, så længe teknologien er baseret på en blanding af placentalt og maternelt DNA og ikke kun DNA fra fosterceller. Ulempen ved NIPT er derfor, at den ikke er diagnostisk. NIPT-resultatet afspejler karyotypen i apoptotiske cytotrophoblaster i placenta. I ca. 1 % af graviditeter findes hel eller delvis uoverensstemmelse mellem placental og føtal karyotype, også kaldet mosaik. Eftersom mosaikker i placenta ("Confined Placental Mosaicism (CPM)") ofte er uskadelige for fosteret, vil en NIPT test i de fleste af disse tilfælde være falsk positiv (Tabel 1). I meget få tilfælde kan der forekomme isoleret føtal mosaik (True Fetal Mosaicism (TFM)), hvor fosteret har kromosomafvigelse, der ikke ses i placenta. I de tilfælde vil NIPT være falsk negativ.

Udover DNA frigivet fra placenta bidrager moderens celler til den totale mængde af cirkulerende cfDNA, hvilket normalt udgør ca. 90 % af den totale cfDNA koncentration. Forskellige faktorer som bl.a. lav gestationsalder, høj Body Mass Index (BMI) og virus/sygdom i kroppen kan mindske forholdet mellem den føtale- og materielle cfDNA koncentration. Det kan give en øget risiko for et inkonklusivt svar. Testen vil i disse tilfælde kun afspejle det materielle DNA, som enten kan indeholde materielle DNA varianter (evt. Copy Number Variation (CNV)) eller maternel mosaik, hvorved

NIPT-resultatet bliver falsk positivt, eller medvirke til en for lav koncentration af foster cfDNA med risiko for et falsk negativt resultat. Ligeledes er det velkendt, at den føtale fraktion kan være nedsat hos T18 og T13 gravide, hvilket kan skyldes enten en lille placenta eller, at fosteret er ved at gå til grunde. Der sker en nedbrydning af cfDNA allerede en time efter frigivelsen fra apoptotiske celler, og det føtale cfDNA vil være helt forsvundet fra moderens blod 1-2 dage post partum. Af øvrige biologiske faktorer, som kan påvirke et NIPT svar, kan nævnes en tilgrunde gået tvilling (vanished twin), tidligere organtransplantation og muligvis fertilitetsbehandling (Tabel 1).

I yderst sjældne tilfælde kan et falsk positivt svar skyldes udiagnosticeret cancer hos den gravide kvinde. Ved maternal cancer vil NIPT-resultatet ofte vise multiple aneuploidier, og det skønnes, at ca. 20 % af alle NIPT-resultater med multiple aneuploidier skyldes cancer. Det er kun muligt at observere cancer, såfremt den anvendte NIPT-metode analyserer alle autosomer uden at maskere resultaterne. At NIPT kan anvendes til påvisning af cancer er bl.a. beskrevet i et Australsk studie, hvor 13 ud af 32 ikke-gravide kvinder med kendt ovariecancer (40,6 %), havde sub-kromosomale forandringer ved NIPT (3) (Tabel 1). Giver NIPT mistanke om cancer hos den gravide kvinde, vil resultatet blive rapporteret til patienten, som tilbydes yderligere undersøgelser.

På nuværende tidspunkt er det ikke muligt at anvende NIPT til at påvise atypiske kromosomanomalier hos fostre som f.eks. balancerede translokationer og mikrodeletioner/-duplikationer mindre end 5-10 Mb. I de tilfælde vil en invasiv

Tabel 1. Mulige årsager til falsk negative og falsk positive NIPT svar.

Falsk negative NIPT svar	Falsk positive NIPT svar
Lav føtal cfDNA koncentration	Isoleret placenta mosaik (CPM)
Høj maternal Body Mass Index (BMI)	Maternal mosaik
Vanished twin	Maternal Copy Number Variation (CNV)
T18 og T13	Vanished twin
Forestående spontan abort*	Organtransplantation
Isoleret føtal mosaik (TFM)**	Maternal cancer
Prøveforbytning	Prøveforbytning

* Aborterer kvinden spontant tæt på blodprøvetagningen, kan det resultere i en nedsat føtal cfDNA fraktion.

** I meget sjældne tilfælde kan trisomi hos fosteret ikke ses i placenta pga. for få celler i placenta med f.eks. T21.

CPM: Confined Placenta Mosaicism, TFM: True Fetal Mosaicism

test være mere informativ. En konventionel karyotype kan med fordel anvendes til at detektere balancerede translokationer, hvorimod en array-CGH kan anvendes til at identificere DNA deletioner/duplikationer helt ned til 200 kb, til forskel fra 5-10 Mb ved en karyotype. Det er velkendt, at hos ca. 23 % af fostre med kromosomale afvigelser, fundet på baggrund af præ- og postnatale karyotyper, findes andet end T21, T18, T13 og kønskromosom aneuploidier. Flere af disse vil være alvorlige og vil sandsynligvis ikke blive fundet med NIPT. Et NIPT-resultat, der indikerer trisomi, vil altid kræve en konfirmatorisk invasiv test, gerne en fostervandsprøve, hvor cellerne primært er føtale, inden en eventuel afslutning af graviditeten.

Retningslinjer for NIPT

Hvilken gruppe af gravide kvinder, der tilbydes den non-invasive test, samt hvor detaljeret testen er, varierer på verdensplan. I Holland er det pr. 1.4.2017 besluttet at tilbyde alle gravide kvinder, uanset risiko, NIPT testen som 1. trimester screening. Vælges NIPT, indgår en procentvis egenbetaling. Skanning ved ultralyd bibeholdes

for at kunne afgøre graviditetsuge, antal af fostre samt, om de er levende. Det er af etiske årsager ikke muligt at få oplyst fosterkøn og kønskromosomanomalier i Holland. I Danmark har Sundhedsstyrelsen nylig offentliggjort retningslinjer for det offentlige tilbud om fosterdiagnostik, herunder NIPT, gældende fra 1.3.2017. Sundhedsstyrelsen anbefaler NIPT som et alternativ til de invasive prøver til alle gravide kvinder med en øget risiko for Downs syndrom ($\geq 1:300$) og Edwards og Patau syndrom ($\geq 1:150$) ved den nuværende konventionelle 1. trimester screening. Derudover vil kvinder med et tidligere foster/barn med aneuploidi, eller som ikke ønsker en invasiv test efter ultralydsskanning med indikation på fostermisdannelser, kunne tilbydes testen. Den rådgivende læge vil som regel anbefale en kvinde med en meget høj risikovurdering ud fra den konventionelle 1. trimester screeningstest ($> 1:100$), en stor nakkefold ($> 3,5$ mm), meget høj værdi af hCG β eller meget lave værdier af PAPP-A og hCG β , synlige misdannelser set ved ultralyd, samt alder > 45 år, at vælge en invasiv diagnostisk test fremfor NIPT. Årsagen hertil skyldes, at sandsynligheden for atypiske kromo-

somafvigelser vurderes højere hos netop disse grupper af kvinder. Mange af de ca. 23 % atypiske kromosomafvigelser, som sandsynligvis ikke kan identificeres med NIPT, vil være inkluderet i denne gruppe. Kvinder i mellemrisiko-gruppen (1:300 – 1:1.000) vil p.t. ikke få tilbudt NIPT pga. de økonomiske omkostninger. Medtages denne gruppe, vil 5-8 flere tilfælde med Downs Syndrom kunne diagnosticeres om året i Danmark. Ønsker kvinder i denne gruppe NIPT, kan den for nuværende kun foretages mod egenbetaling i privat regi.

På nuværende tidspunkt er formålet med NIPT i Danmark at tilbyde højrisiko gravide kvinder et alternativ til de traditionelle invasive tests, moderkagebiopsi og fostervandsprøve.

Flere studier har vist, at mange gravide kvinder generelt lægger størst vægt på at undgå risikoen for abort ved det invasive indgreb, fremfor at NIPT er en screenings-test og ikke en detaljeret diagnostisk, invasiv test. Fra Aalborg Universitetshospital har man netop publiceret en undersøgelse, hvor antallet af invasive indgreb faldt fra 70 % til 48 %, efter at NIPT blev et tilbud til højrisiko gravide kvinder. Samtidig valgte flere højrisiko kvinder, som normalt fravælger en invasiv test pga. abortrisiko, at lade sig teste med NIPT (4).

NIPT på Hvidovre Hospital

På Klinisk Biokemisk Afdeling på Hvidovre Hospital har vi etableret NIPT analysen. Den er opsat med teknologien Massive Parallel Sequencing (MPS), hvor hele genomet fra både foster og den gravide kvinde sekventeres samtidig ved Next Generation Sequencing (NGS). Der anvendes bibliotekskemi (TruSeqNano), sekventeringsudstyr (HiSeq1500) og sekventeringskemi fra firmaet Illumina. Analysemetoden er

automatiseret og effektiviseret ved brug af robotter, og databehandlingen til test for aneuploidi og fosterkøn sker ved brug af WISECONDOR og CLCwork-bench (Qiagen) (5). Dataprogrammet SeqFF anvendes til at bestemme den føtale fraktion af cfDNA i prøven. Laboratorieprocessen fra modtagelse af blodprøve til sekventering tager to dage efterfulgt af en dag til dataanalyse og fortolkning. Sammenlagt kan NIPT foretages på tre dage. Vi har dog indlagt en svartid på maks. 10 arbejdsdage. Detektion af trisomier er baseret på en kvantitativ bestemmelse af sekventeret cfDNA hos den gravide kvinde sammenholdt med mængden af sekventeret cfDNA fra en referencegruppe af gravide kvinder med raske euploide fostre. Observeres en overrepræsentation af cfDNA sekvenser fra f.eks. kromosom 21, er der høj sandsynlighed for, at fosteret har Downs Syndrom (Figur 1).

Siden 2012 har afdelingen i projektsamarbejde med Ultralydklinikken, Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Hvidovre Hospital, indsamlet blodprøver fra gravide kvinder primært i første trimester med højrisiko for et foster med kromosomafvigelser. Alle kvinder har fået foretaget invasiv test til karyotypebestemmelse eller kromosomanalyse.

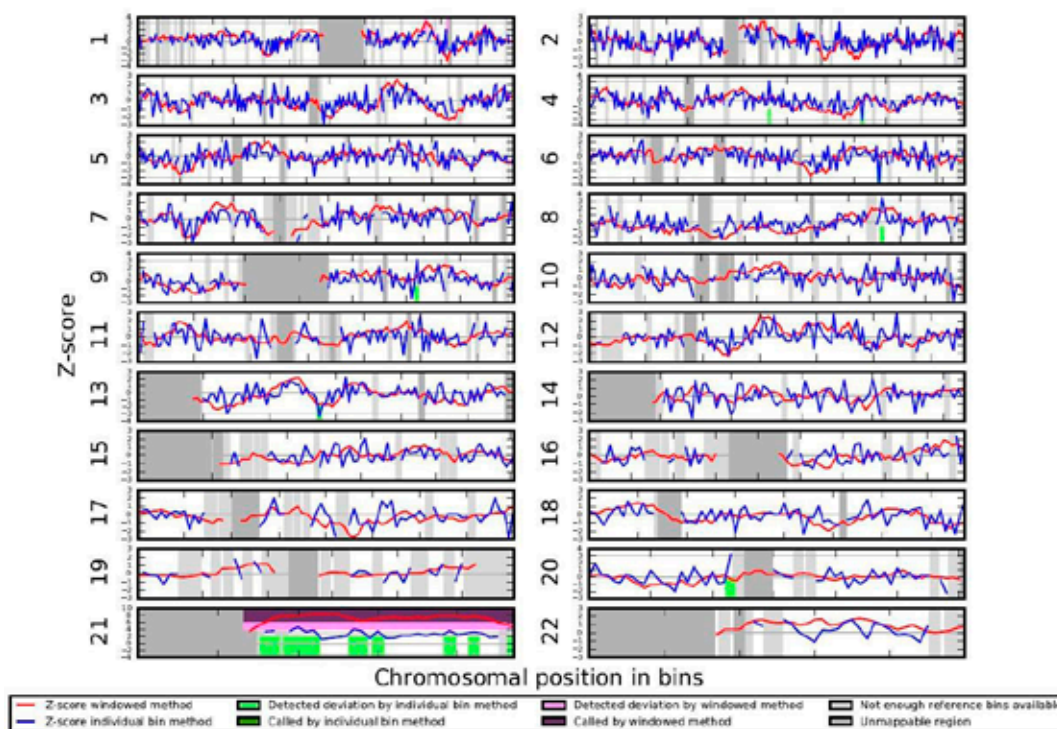
I dag tilbydes NIPT på Hvidovre Hospital i henhold til Sundhedsstyrelsens retningslinjer. Analysen anvendes til screening for autosomale trisomier (T21, T18, T13), tidligst fra 11 fulde graviditetsuger, med mulighed for oplysning af fosterkøn. Testen kan i øjeblikket ikke med sikkerhed påvise mosaicisme, triploidi, partiel mono/trisomi, balancerede translokationer, mikrodeletioner/-duplikationer eller monogene sygdomme hos fosteret.

Hvor udføres NIPT i Danmark

I Danmark er der etableret NIPT-laboratorier på Hvidovre Hospital, Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital Skejby og Aalborg Universitetshospital. Derudover tilbyder flere privatklinikker NIPT, der udføres af udenlandske firmaer f.eks. Natera (Panorama test), Ariosa (Harmony test), BGI (NIFTY test), Centogene (VeriSeq test) og Premaitha (IONAtest). Sundhedsstyrelsen anbefaler dog, at NIPT udføres i Danmark, således at DNA materialet kan forblive i landet.

NIPT i fremtiden

Den teknologiske udvikling af fosterdiagnostik baseret på en maternel blodprøve går hurtigt. Mest lovende er metoden, hvor DNA fra fosterceller kan isoleres direkte fra en blodprøve og anvendes til genanalysering. Flere udenlandske firmaer har allerede udvidet deres eksisterende NIPT analyse (bl.a. Natera) og tilbyder nu yderligere undersøgelser for monosomi X, kønskromosom trisomi, triploidi, 22q11.2 deletion syndrom (DiGeorge Syndrom) og andre syndromer med mikrodeletioner (Angelman, Cri-du-chat, 1p36 og Prader-Willi). De fleste NIPT tests, der udføres i Danmark, tilbydes primært med henblik på screening for T21, T18 og T13 inklusiv oplysning om fosterkøn. Hos de laboratorier, der sekventerer alle kromosomerne (MPS-metoden), vil det være muligt at undersøge for andre kromosomanomalier end T21, T18 og T13. Det er vigtigt at informere de gravide og deres partnere om fordele og ulemper ved den anvendte NIPT metode samt om den lille risiko for at finde kromosomafvigelser hos moderen, som hun ikke er bekendt med. I takt med at testen udvides, er det vigtigt at diskutere de etiske aspekter især, hvis det bliver muligt at forudsige risiko for sygdomme senere i livet.



Figur 1. Grafisk plot af en NIPT test analyseret med WISECONDOR, fra en gravid kvinde med et foster med Downs syndrom (T21). Hver række repræsenterer et af de 22 autosomale kromosomer. Kønskromosomer er ikke medtaget. Lilla og grøn markering viser områder med en over- eller underrepræsentation af kromosommateriale i forhold til en referencegruppe af gravide kvinder med raske fostre. De to farver fremkommer på baggrund af to forskellige beregningsmodeller. X-aksen afspejler afstanden langs kromosomerne opdelt i bins (1bin=1Mb). De mørkegrå områder er centromerer, hvor DNA sekventering ikke er mulig. Langs y-aksen er angivet z-score værdier for de forskellige kromosomer. En z-score > 3 angiver en signifikant forskel.

Referenceliste

- (1) Hornstrup LS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Noninvasiv prænatal test er et gennembrud inden for prænatal screening. Ugeskr Læger 2015;177:V09140465.
- (2) Gil MM, Quezada MS, Revello R et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:249-266.
- (3) Cohen PA, Flowers N, Tong S et al. Abnormal plasma DNA profiles in early ovarian cancer using a non-invasive prenatal testing platform: implications for cancer screening. BMC Medicine 2016;14:126.
- (4) Bjerregaard L, Stenbakken AB, Andersen CS et al. The rate of invasive testing for trisomy 21 is reduced after implementation of NIPT. Dan Med J 2017;64(4):A5359.
- (5) Straver R, Sistermans AE, Holstege H et al. WISECONDOR: detection of fetal aberrations from shallow sequencing maternal plasma based on a within-sample comparison scheme. Nucleic Acids Res 2014;42(5):e31.

Opstart med Sundhedsplatformen set fra en Klinisk Biokemisk Afdeling



Lise Bathum,
Ledende overlæge,
Amager og Hvidovre Hospital

Alle har vist hørt om Sundhedsplatformen (SP), som er ved at blive implementeret i Region Hovedstaden og også snart i Region Sjælland. Implementeringen startede maj, 2016 på Herlev-Gentofte og slutter november, 2017 i Region Sjælland. SP er blevet kaldt mange voldsomme ting som den sorte død, manipulation og et politisk uansvarligt projekt. Jeg kan stadig ikke beslutte mig for, hvad jeg skal mene, men udfordrende – det kan man godt kalde SP.

Min oplevelse med overgangen til SP var, at tæppet blev revet fuldstændig væk under fødderne på klinikerne. Alle kliniske arbejds gange blev ændret. Systemet ser ud på og fungerer på én måde for en faggruppe og på en anden måde for en anden faggruppe. Dermed kunne faggrupperne ikke hjælpe hinanden, og vi så en tsunami af frustrationer. Forandringerne var ikke helt så voldsomme i klinisk biokemi, men telefonerne kimede hos os. Der var bare så uendelig lidt, vi reelt kunne hjælpe med.

En kliniker sagde til mig, at det værste er, at vi slet ikke snakker sammen mere. Alle ordinationer gøres elektronisk, de sendes på andres arbejds lister, og man spørger ikke en sygeplejerske, om hun lige vil lave en undersøgelse. Nej, den bestilles elektronisk, og man kan være meget i tvivl, om nogen ser ordinationen, eller om den forsvinder et sted i Cyberspace.

Fra min beskyttede udkigspost i et laboratorium ser jeg 3 hovedproblemer i klinikken:

- » Manglende overblik over aktivitet, patientstrømme, ventelister og ventetider
- » Store problemer med integrationen med det fælles medicin kort (FMK) og diagnosekodning

» Store problemer med at få SP tilpasset de nuværende (tidligere) arbejds gange. Der er ikke en villighed til eller mulighed for at tilpasse arbejds gangene til SP, der er et standard system tilpasset amerikanske arbejds gange

Mit indtryk er, at klinikerne, der har udviklet til SP, i mange tilfælde har været meget ambitiøse og lavet udredningsprogrammerne - ikke som de blev udført - men som de i den bedste af alle verdener burde udføres. Og nu bliver udfyldelse af alle disse felter obligatorisk. Derfor føler mange, at de er blevet pålagt et langt større arbejde, og at de ikke længere må tænke selv.

Men der er bestemt mange gode ting ved SP. Den giver f.eks. mulighed for mobile enheder så som Wow (work-station on wheel) og Rover (PDA). Her kan især sygeplejerskerne dokumentere mange ting sammen med patienten ved sengen. Det er mange glade for. Der er mulighed for at lave "klinisk byg", hvor man kan strømline en udrednings- og behandlingsstrategi til det specifikke patientforløb på den enkelte afdeling. Dermed kan man samtidig f.eks. ordinere støttestrømper, genoptræning, ultralyds undersøgelse og målrettede blodprøver. Al registrering er tidstro, og der er ikke længere uskrevede notater. Der er en funktion "Min Sundhedsplatform", hvor patienten får adgang til journalen og f.eks. selv kan indtaste stamoplysninger, symptomer, booke undersøgelser eller svare på spørgeskemaer.

For Klinisk Biokemi har indførsel af SP også været temmelig udfordrende. En del af øvelsen har været et nærmest hysterisk ønske om harmonisering og forenkling. Det blev meldt ud, at der samlet højst måtte være 200

blodprøveprofiler til at dække begge regioner. Det ønske er nu heldigvis fraveget, og ”man” accepterer, at det simpelthen ikke er muligt. Men blodprøveprofilerne skal være ens i de 2 regioner. Klinisk Biokemi har lavet generelle profiler så som levertal, væsketal osv. Men de speciale-specifikke profiler er lavet af de faglige eksperter tilknyttet de enkelte specialer. De bærer præg af at indeholde fællesmængden af analyser, der har været i profiler nogetsteds i regionerne. På Amager-Hvidovre har det ført til en analysestigning på hospitalsrekvirerede analyser på 30 %. Og det på trods af at afdelingerne slet ikke er oppe på fuld produktion. Der ses langt flere dyre sendeanalyser. F.eks. vil regningen til Unilabs stige med omkring ½ million kr. i år, såfremt rekvireringsmønsteret fortsætter. Pludselig er interleukin 2, selen og vitamin A blevet populære analyser. Klinisk Biokemi har ikke adgang til at tilpasse profilerne. De skal tilrettes af de enkelte kliniske specialer, og ændringer gælder i begge regioner. Så der resterer et tungt oprydningsarbejde, som KBA indtil videre ikke har fået lov til at bidrage til.

De kliniske afdelinger føler sig ikke dækket af de speciale-specifikke profiler. De skal derfor rekvirere mange enkeltanalyser. Og når de søger på f.eks. hæmoglobin, så kommer mere end 30 analyser op. Vi har set en voldsom stigning i P-Hæmoglobin (hvor de ønsker B-Hæmoglobin), 1,25 dihydroxycholecalciferol (hvor de ønsker D-vitamin) og vitamin B1 (hvor de ønsker Cobalamin).

Der er mange rundeproblemer, som kræver work-arounds. F.eks. lukker en runde 45 min., før den skal begynde. Så en akutafdeling, der hos os har runde hver time, kan ikke rekvirere de sidste 45 min. før næste runde. Der kan ikke rekvireres prøver til en indlagt mor til at blive taget hos hendes ind-

lagte nyfødte. Og der bliver ikke orienteret om, at der er en fejl – vi opdager bare ikke rekvisitionen, før afdelingerne ringer og rykker for svar.

Svar-overblikket i SP er ikke helt nemt. Differentialtællingen er splittet op med størstedelen af svarene under fanen hæmatologi. Men udføres en manuel differentialtælling og suppleres med f.eks. metamyelocyter – så kommer de svar nederst i svaroversigten løsrevet fra resten af differentialtællingen. Syre-base analyser står flere steder spredt i det kumulerede svar. Ved svarafgivelse på analyserne i en doubletest bliver rækkefølgen bestemt af, hvilken rækkefølge analyserne afgives i. Så nogen gang står PAPP-A øverst, andre gange er det hCGβ. Der er ikke mulighed for testpersoner i SP. Så når vi laver ændringer, er vi nødt til at gætte os frem og vente på, at klinikerne ringer, såfremt det, vi havde tænkt, ikke virker efter hensigten.

Min helt store frygt er, at SP vil skabe et tungt bureaukratisk system, hvor alle ønskede ændringer skal behandles, prioriteres, godkendes og udføres af administrative medarbejdere langt væk fra klinikken. Sådan ser udviklingen desværre ud for nuværende. Det er tidskrævende at skulle behandle alle ændringsforslag i regionale fora og at skulle forklare personer langt væk fra klinikken om, hvorfor dit eller dat er henholdsvis en god eller dårlig ide. Min kalender er i hvert fald tæt pakket med møder og opgaver relateret til SP. Jeg mener, at vores danske system er så stærkt og effektivt, fordi vi har udtalt uddelegering og en flad struktur, hvor beslutningerne tages tæt på dem, der skal leve med dem. Og det støtter den nuværende struktur omkring SP ikke helt op om.

Og så er jeg stadig forundret over, at man vælger at give den dyreste ressource i ”væsenet”, nemlig overlægerne, flere administrative opgaver så som kodning og rekvirering af undersøgelser. Desuden fratages de muligheden for at diktere journalnotater ved at pålægge dem selv at skrive i journalen. For mig virker det som en dårlig prioritering.

Men jeg er fortsat optimistisk og tror på, at SP kan blive et godt redskab. Men der er lang, lang vej at gå. Spillereglerne er helt ændret for os i SP-land. Og faktisk kender vi dem ikke endnu, men famler os frem og prøver at få løst de største problemer.

Jeg tror, at vi i Klinisk Biokemi kan vælge at læne os tilbage og lave de analyser, der nu engang rekvireres. Og så sørge for, at kvaliteten af dem er i orden, og at vi har de rette varer på hylderne. Eller vi kan supplere med at blive langt mere proaktive. Vi kan mase os ind på andre specialer og blive en tæt samarbejdspartner, der fortsat insisterer på at rådgive om evidensbaseret brug af laboratorieydelser, opsætning af profiler og optimal biokemisk udredning. De kliniske afdelinger efterspørger det. Vi kan også intensivere arbejdet med udvikling af biokemiske udredningsalgoritmer/programmer, så den kliniske rekvirent rekvirerer et udredningsprogram i stedet for enkelte analyser.

SP er kommet for at blive i Region Hovedstaden og Sjælland. Så vi skal finde konstruktive løsninger og lære at anvende systemet. Og mon ikke lignende (eller samme) systemer vil blive udrullet i de resterende 3 regioner indenfor få år? Ordet paradigmeskift er lettere misbrugt. Men her tror jeg, at det er på sin plads. Det kan jeg godt beslutte mig for at mene – SP er udfordrende og et paradigmeskift!

Holdbarhed af non-vitamin K antagonist orale antikoagulantia i fuldblod og plasma



Rie McGrail¹,
Jesper Revsholm²,
Peter H. Nissen³,
Erik L. Grove⁴,
Anne-Mette Hvas³

1) Klinisk Biokemisk Afdeling,
Regionshospitalet Randers

2) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi,
Odense Universitetshospital

3) Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

4) Hjertesygdomme,
Aarhus Universitetshospital

Indledning

Nærværende indlæg er en sammenskrivning og tilpasning af et arbejde publiceret i Thrombosis Research (1). Det er udført på Aarhus Universitetshospital og kan forhåbentligt komme flere klinisk biokemiske afdelinger til gavn.

Baggrund

Non-vitamin K antagonist orale antikoagulantia (NOAK) inkluderer den direkte trombinhæmmer dabigatran etexilat (dabigatran) og de direkte faktor Xa-hæmmere rivaroxaban, apixaban og edoxaban (2). Monitorering af NOAK-behandling anbefales ikke (2,3), men ved traumer, mistanke om forgiftning eller forud for akut kirurgi kan det være afgørende at kende den antikoagulerende aktivitet (3,4).

Formålet med studiet var at undersøge, hvordan opbevaringstid og temperatur påvirker NOAK-koncentrationen, bestemt med funktionelle assays, hos patienter i vedvarende NOAK-behandling.

Materiale og metode

Vi inkluderede i alt 60 patienter i vedvarende NOAK-behandling; 20 patienter i dabigatran-behandling, 20 patienter i rivaroxaban-behandling og 20 patienter i apixaban-behandling. Dabigatran-aktiviteten blev bestemt med Hemoclot®, som er et fortyndet trombintids-assay. Rivaroxaban- og apixaban-aktiviteten blev bestemt med Biophen Heparin (LRT)® anti-Xa assays, specifikt kalibreret til hhv. rivaroxaban eller apixaban. Aktiviteten blev omsat til en koncentration ved hjælp af kalibreringskurverne. Alle analyser blev foretaget på Sysmex CS2100i. Den maksimale intermediære imprecision i vores laboratorium havde en variationskoefficient på 10 %. Resultater uden for måleområdet blev ekskluderet. Acceptabel holdbarhed blev defineret som 80-120 % af baselineværdien.

Holdbarhed i fuldblod

Holdbarhed af NOAK i citratstabiliseret fuldblod ved stuetemperatur blev undersøgt ved hjælp af blodprøver fra patienter i behandling med dabigatran (n=5), rivaroxaban (n=5) eller apixaban (n=5). Prøver fra hver patient blev opbevaret i 30 minutter (baseline), 1 time og 2 timer ved 20-25 °C forud for centrifugering og analysering.

Holdbarhed i plasma

Holdbarhed af NOAK i citratstabiliseret plasma ved stuetemperatur (20-25 °C), køleskabstemperatur (5 °C) og frost (-20 °C) blev undersøgt ved hjælp af blodprøver fra patienter i behandling med dabigatran (n=10), rivaroxaban (n=10) eller apixaban (n=10). Prøverne blev opbevaret ved stuetemperatur i 1 time forud for centrifugering. Plasma fra hver patient blev samlet og derefter fordelt i 9 rør. Rør 1 blev analyseret med det samme og udgjorde baseline. Rør 2-5 forblev urørt ved 20-25 °C i 2 timer, 4 timer, 6 timer eller 8 timer før analysering. Rør 6-8 forblev urørt ved 5 °C i 8 timer, 24 timer eller 48 timer før analysering. Rør 9 blev opbevaret ved -20 °C i 1 måned, optøet og analyseret.

Fryse-tø holdbarhed

Fryse-tø holdbarhed af NOAK i citratstabiliseret plasma blev undersøgt ved hjælp af blodprøver fra patienter i behandling med dabigatran (n=5), rivaroxaban (n=5) eller apixaban (n=5). Prøverne blev opbevaret ved stuetemperatur i 1 time forud for centrifugering. Plasma fra hver patient blev samlet og derefter fordelt i 4 rør. Rør 1 blev analyseret med det samme og udgjorde baseline. Rør 2-4 blev nedfrosset og opbevaret ved -20 °C. På dag 3-5 blev rør 2-4 optøet, rør 2 blev analyseret, og rør 3 og 4 blev nedfrosset på ny. På dag 8 blev rør 3

Tabel 1. Holdbarhed af dabigatran, rivaroxaban og apixaban i citratstabiliseret fuldblod og plasma fra patienter i vedvarende behandling(1)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Fuldblod			
Opbevaret ved 20-25 °C	2 timer	2 timer	2 timer
Plasma			
Opbevaret ved 20-25 °C	2 timer	8 timer	8 timer
Opbevaret ved 5 °C	Ikke holdbart	48 timer	48 timer
Opbevaret ved -20 °C	30 dage	30 dage	30 dage
3 fryse-tø cykler	Ikke holdbart	Holdbart	Ikke holdbart

C: Celsius

og 4 optøet, rør 3 blev analyseret, og rør 4 blev igen nedfrosset. På dag 10-12 blev rør 4 optøet og analyseret.

Statistik

Idet data ikke var normalfordelt, er der brugt non-parametrisk statistik. Data er præsenteret som median med 95 % konfidensinterval.

Resultater

Koncentrationerne af de 3 NOAK-præparater var fordelt jævnt over måleområdet for de enkelte assays. De samlede holdbarhedsresultater kan ses i Tabel 1.

Holdbarhed i fuldblod

For fuldblod opbevaret ved 20-25 °C i 2 timer var 95 % konfidensintervallet for dabigatran-, rivaroxaban- og apixaban-analyserne indenfor det acceptable holdbarhedsinterval på 80-120 % af baselineværdien (Figur 1A, side 30).

Holdbarhed i plasma

For plasma opbevaret ved 20-25 °C var 95 % konfidensintervallet for dabigatran-analysen indenfor det acceptable holdbarhedsinterval i 2 timer. 95 % konfidensintervallet for rivaroxaban- og apixaban-analyserne var

indenfor det acceptable holdbarhedsinterval i 8 timer ved 20-25 °C og 48 timer ved 5 °C. For opbevaring ved -20 °C i en måned var 95 % konfidensintervallet for alle 3 NOAK-analyser indenfor det acceptable holdbarhedsinterval (Figur 1B).

Fryse-tø holdbarhed

95 % konfidensintervallet for rivaroxaban-analysen var indenfor det acceptable holdbarhedsinterval efter alle 3 fryse-tø cykler (Figur 1C). For dabigatran- og apixaban-analyserne var 95 % konfidensintervallet ikke inden for det acceptable holdbarhedsinterval efter de 3 fryse-tø cykler (Figur 1C).

Diskussion

Massespektrometri (LC-MSMS) er generelt accepteret som guldstandard til bestemmelse af NOAK-koncentrationen (5,6), men metoden er teknisk krævende og er ikke tilgængelig døgnet rundt i Danmark. I modsætning til LC-MSMS metoden er de funktionelle NOAK-assays kommercielt tilgængelige og lettere at håndtere. Resultater opnået med de funktionelle NOAK-assays er vist at korrelere godt med LC-MSMS resultater (5,6).

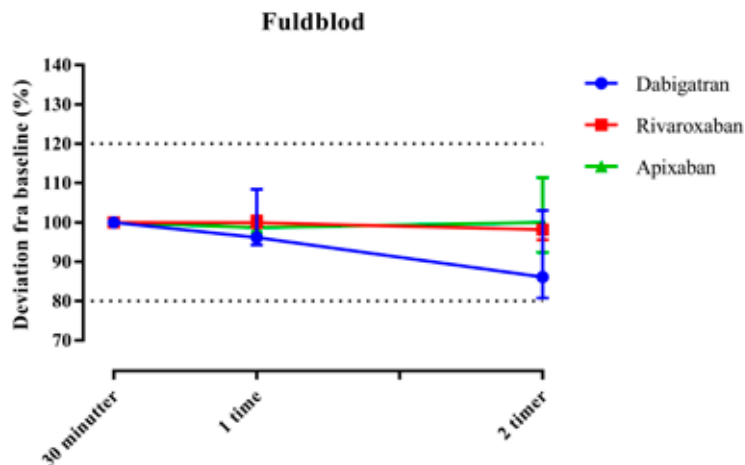
Med hensyn til rutine hæmostase-assays har Kemkes-Metthes konkluderet, at sporadiske ændringer fra baseline skal betragtes som klinisk betydende, hvis de overstiger 15 % i >10 % af prøverne (7). Der er ikke lavet en tilsvarende distinktion for NOAK-assays. Da der er vist at være stor inter-individuel variation af NOAK-koncentrationen blandt behandlede (8,9), og den analytiske usikkerhed i vores laboratorium havde en variationskoefficient på op til 10 %, valgte vi, at den acceptable holdbarhed skulle være 80-120 % af baselineværdien.

De primære styrker ved dette studie var brugen af fuldblod og plasma fra NOAK-behandlede patienter fremfor spikede prøver, samt anvendelsen af kommercielt tilgængelige funktionelle assays til måling af NOAK-aktiviteten. Resultaterne kan derfor anvendes umiddelbart i den danske laboratoriepraksis. Begrænsningerne var det relativt lille antal patienter og brugen af forskellig metodologi med clot assay til bestemmelse af dabigatran-aktivitet og kromogene assays til bestemmelse af rivaroxaban- og apixaban-aktivitet.

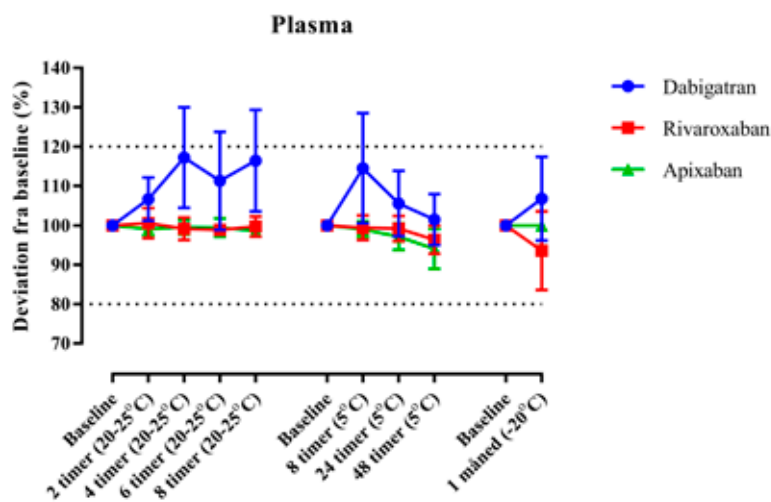
Konklusion

Der var ingen forskel i holdbarhed for fuldblod fra patienter behandlet med dabigatran, rivaroxaban eller apixaban, hvorimod der var signifikant forskel hvad angår holdbarhed i plasma. Laboratorier bør medtage dette i deres overvejelser og retningslinjer for prøvehåndtering, analyse og opbevaring.

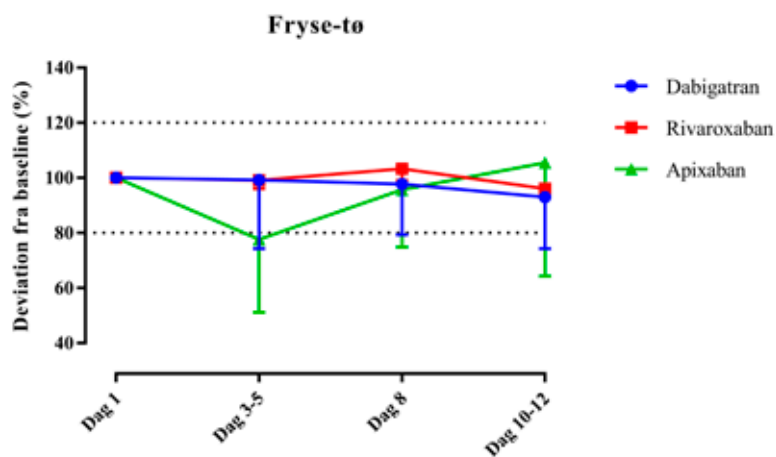
A



B



C



Referenceliste

- (1) McGrail R, Revsholm J, Nissen PH, Grove EL, Hvas AM. Stability of direct oral anticoagulants in whole blood and plasma from patients in steady state treatment. *Thromb Res* 2016 Dec;148:107-110.
- (2) Wang Y, Bajorek B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014 Jun;14(3):175-189.
- (3) 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 Feb;11(2):245-252.
- (4) Breuer G, Weiss DR, Ringwald J. 'New' direct oral anticoagulants in the perioperative setting. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014 Aug;27(4):409-419.
- (5) Douxfils J, Dogne JM, Mullier F, Chatelain B, Ronquist-Nii Y, Malmstrom RE, et al. Comparison of calibrated dilute thrombin time and aPTT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2013 Sep;110(3):543-549.
- (6) Skeppholm M, Al-Aieshy F, Berndtsson M, Al-Khalili F, Ronquist-Nii Y, Soderblom L, et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor apixaban treatment in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 2015 Jul;136(1):148-153.
- (7) Kemkes-Matthes B, Fischer R, Peetz D. Influence of 8 and 24-h storage of whole blood at ambient temperature on prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, thrombin time, antithrombin and D-dimer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011 Apr;22(3):215-220.
- (8) Francart SJ, Hawes EM, Deal AM, Adcock DM, Gosselin R, Jeanneret C, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *Thromb Haemost* 2014 Jun;111(6):1133-1140.
- (9) Hawes EM, Deal AM, Funk-Adcock D, Gosselin R, Jeanneret C, Cook AM, 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* 2013 Aug;11(8):1493-1502.



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

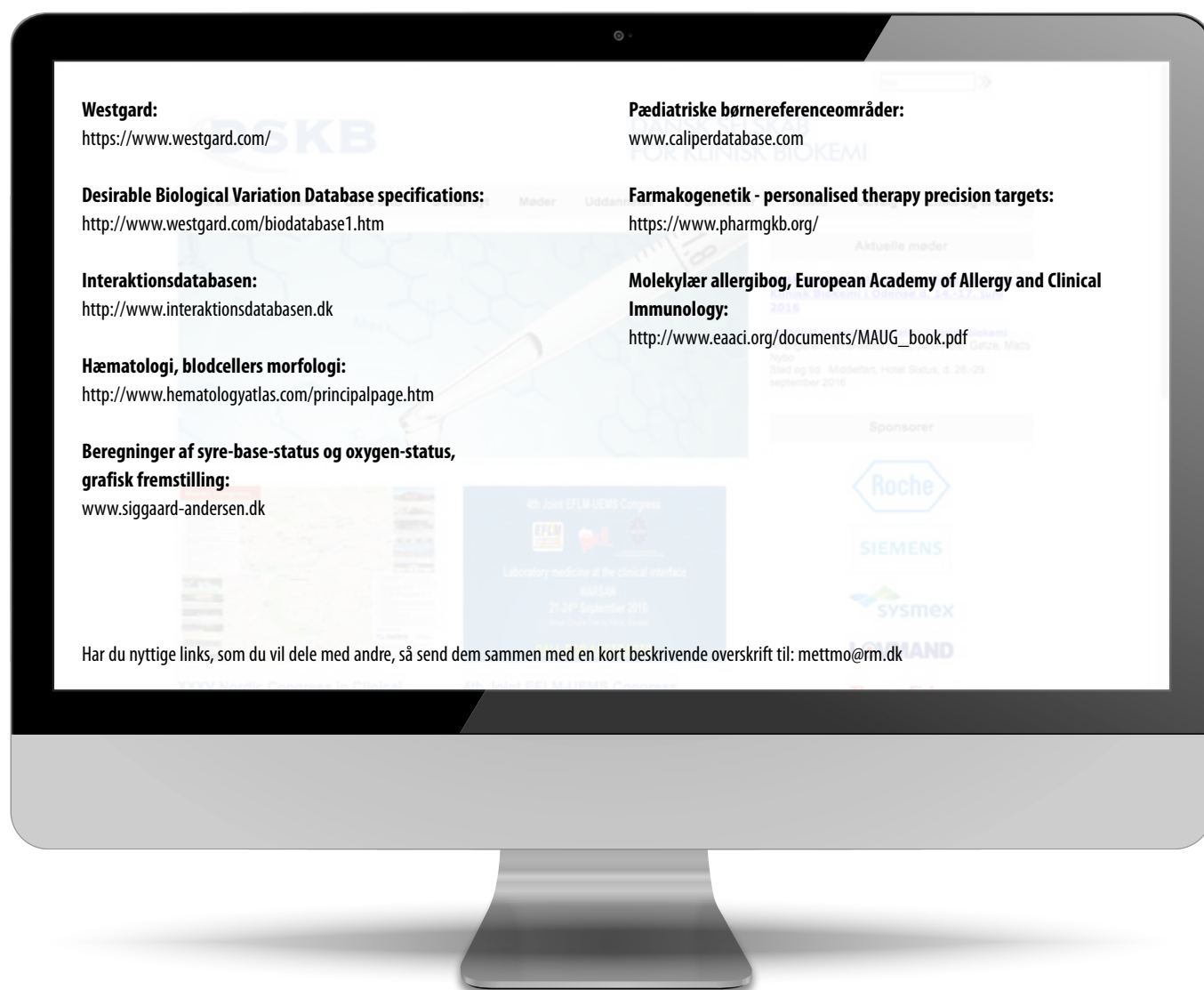
- Excellent correlation to reference methods
- Minimum lot-to-lot variability
- High performance methodologies
- Range of speciality tests available

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

Nyttige links



Westgard:

<https://www.westgard.com/>

Desirable Biological Variation Database specifications:

<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

Interaktionsdatabasen:

<http://www.interaktionsdatabasen.dk>

Hæmatologi, blodcellers morfologi:

<http://www.hematologyatlas.com/principalpage.htm>

Beregninger af syre-base-status og oxygen-status, grafisk fremstilling:

www.siggaard-andersen.dk

Pædiatriske børnerferenceområder:

www.caliperdatabase.com

Farmakogenetik - personalised therapy precision targets:

<https://www.pharmgkb.org/>

Molekylær allergibog, European Academy of Allergy and Clinical Immunology:

http://www.eaaci.org/documents/MAUG_book.pdf

Har du nyttige links, som du vil dele med andre, så send dem sammen med en kort beskrivende overskrift til: mettmo@rm.dk

Nyt om navne – 3, 2017

Udnævnelser og akademiske grader

Morten Mørk er 1. april 2017 blevet speciallæge i klinisk biokemi og ansat som 1. reservelæge på Klinisk Biokemi på Aalborg Universitetshospital.

Birgitte Sandfeld Paulsen og Agnes Ziobrowska Bech er 1. maj 2017 ansat i introduktionsstilling på Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital.

Helle Pilgaard Kristiansen er 1. maj 2017 ansat som biokemiker på Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital.

Sidsel Rødgaard-Hansen blev 18. maj 2017 tildelt Ph.d. graden på afhandlingen ”Macrophage biomarkers in liver disease and the soluble mannose receptor”.

Ida Marie Ziethen er 1. juni ansat som introduktionslæge ved Klinisk Biokemi på Aalborg Universitetshospital.

Louise Knøsgaard er 1. september ansat som introduktionslæge ved Klinisk Biokemi på Aalborg Universitetshospital.

Stefan Stender er startet i hoveduddannelse på Klinisk Biokemisk afdeling, Rigshospitalet pr. 1. sept. 2017.

Jan Nybo er 1. september ansat på Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital som sidste del af speciallægeuddannelsen i klinisk biokemi.

Overlæge dr. med. Lars Ødum gik på pension fra Klinisk Biokemisk afdeling Roskilde 1. august 2017.

Overlæge Pierre Bouchelouche går på pension fra Klinisk Biokemisk afdeling Køge 15. september 2017.



Møde- og kursuskalender

2017

Danske møder:

- 13.-14. september: DEKS Brugermøde, Odense
1.-3. november: Kursus i projektledelse og metodevalidering (Læger), Aarhus
Delkursusledere: Nete Hornung og Søren Ladefoged
16. november: DSKBs efterårsmøde, Hotel Comwell, Korsør
Session 1: Status på vores erfaringer gennem ti år med akkreditering.
Session 2: Kronobiologi med fokus på døgnrytmer i humane, biologiske systemer.
28. november: Kursus i kvalitetssikring hos DEKS på Rigshospitalet, Glostrup
30. november: Kursus i kvalitetssikring afholdt af DEKS, Aalborg

Internationale møder:

- 19.-23. september: 28th National/international Biochemistry Congress, Erzurum, Tyrkiet
20.-22. oktober: XIV International Congress of Paediatric Laboratory Medicine, Durban, Sydafrika
22.-25. oktober: XXIII IFCC WorldLab 2017, Durban, Sydafrika
26. oktober: International Conference on Laboratory Medicine "Uncertainty, Quality, Safety And Accreditation in Laboratory Medicine", Padova, Italien
19.-21. december: The First International Congress on Biomedicine, Tehran, Iran

2018

Danske møder:

- 13.-15. marts: Kursus i endokrinologi (Læger og Biokemikere), Hotel Haraldskær, Vejle
Delkursusledere: Anders Johnsen, Linda Hilsted, Eva Rabing Brix Petersen
15.-17. maj: Kursus i præanalyse, laboratorieautomatisering og POCT udstyr (Biokemikere), Hotel Haraldskær, Vejle
Delkursusledere: Betina Klint Nielsen og Pia Bükmann Larsen
29.-31. maj: Kursus i molekylærbiologi i Klinisk Biokemi (Læger og Biokemikere), Hotel Haraldskær, Vejle
Delkursusledere: Stig Bojesen og Peter H. Nissen
30. oktober-1. november: Kursus i organisation og ledelse (Biokemikere), Hotel Haraldskær, Vejle
Delkursusledere: Thomas Broeng Ejning og Jonna Skov

Internationale møder:

- 8.-9. februar: International Congress on Quality in Laboratory Medicine, Helsinki, Finland
12.-15. juni: XXXVI Nordic Congress in Clinical Chemistry, Helsinki, Finland

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: efccm.eu/
- American Association for Clinical Chemistry: www.aacc.org



Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

www.dskb.dk

Ansvarshavende redaktører for bladets sektioner:



Redaktionsgruppe medlem
Tina Parkner
tinapark@auh.rm.dk



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



Redaktionsgruppe medlem
Aase Handberg
aaha@rn.dk



Nyttige Links
Mette Fogh Møller
mette.fogh.moeller@vest.rm.dk



Formand
Lise Bathum
lise.bathum@regionh.dk



Nyt om navne
Fie Juhl Vojdeman
fie.juhl.voideman01@regionh.dk



Webredaktør
Emil Daniel Bartels
emil.daniel.bartels@rh.regionh.dk



Kalender
Cindy Søndersø Knudsen
cindy.knudsen@aarhus.rm.dk

Annoncebestilling og yderligere information:

Eva Rabing Brix Petersen,
Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi,
Odense Universitetshospital,
e-mail: eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk



Hvordan sikrer du patienten det optimale prøveresultat?

*- og hvordan sikrer du kvaliteten i hele processen
fra prøvemodtagelse til resultat?*

Vil du vide mere om, hvordan du på en **smart** måde sikrer korrekte resultater til patienterne og sparer tid, reagenser og ressourcer?

Kontakt os på nedenstående telefonnummer.
Og book et møde.



Roche Diagnostics A/S
Industriholmen 59, 2650 Hvidovre
Tlf. 36 39 98 98, www.roche.dk

cobas[®]
Life needs answers