

DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi



Indvielse af nyt laboratorium i Sygehus Sønderjylland, Aabenraa

Kreditering: Sygehus Sønderjylland, Bjørn Sørensen

Nr. 3 September
2020

DSKB Efterårsmøde 540 og generalforsamling
Læs mere på side 4

Indhold:

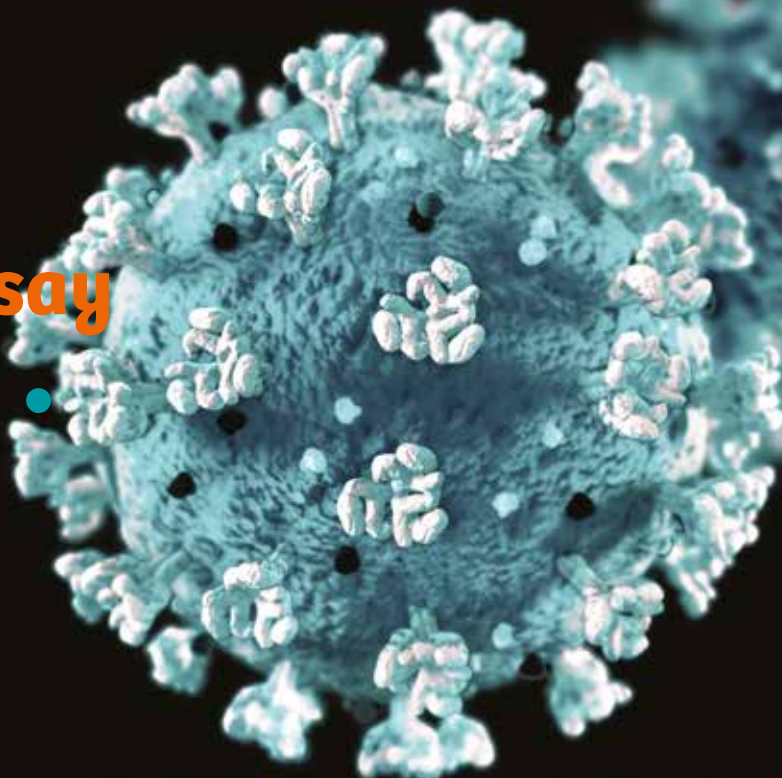
- » Nyt fra Bestyrelsen
- » DSKB Efterårsmøde nr. 540: Rationel diagnostik, nyt IVD-direktiv samt foredragskonkurrence.
- » Generalforsamling.
- » 15. Danske Kongres i Klinisk Biokemi. 2021
- » Kromatografisk fraktionering af konjugeret bilirubin hos spædbørn med prolongeret icterus

- » Holdbarhed af 5-HIAA og HVA i urin – fjern syren fra opsamlingsdunken!
- » DSKB-kursus i hæmostasens tegn
- » En undersøgelse af de fysiologiske og biokemiske effekter af lange computerspilssessioner
- » Oplæg til harmonisering af graviditetsspecifikke referenceintervaller i Danmark

- » Kreatinin på ABL – en historie om værdien af kvalitetssikring
- » YLKB-Siden – siden sidst
- » YLKB-Case: Pseudohyperkalziæmi hos patient med hyperleukocytose
- » Nyt om navne

ISSN 1902-1526

SARS-CoV-2 Antibody Assay



To aid in the COVID-19 pandemic we are proud to launch an assay for testing SARS-CoV-2 antibodies.

Siemens Healthineers total antibody assay has been designed to provide outstanding specificity and sensitivity, both greater than 99%. The test will be available on our Atellica® IM analyzers, ADVIA Centaur® XP/XPT and ADVIA Centaur® CP Immunoassay systems.

Only 10 minutes to first result

The test has demonstrated an initial time-to-first-result of 10 minutes on the Atellica IM analyzers. An Atellica® Solution IM analyzer can run up to 440 tests per hour. The ADVIA Centaur® XP and XPT systems time-to-first-result has been demonstrated to be 18 minutes, which can run up to 240 tests per hour. Availability of this test on these industry-leading high-throughput platforms ensures more patients are tested in a shorter

Visit our [COVID-19 serology testing webpage](#) for more information, or contact your local Siemens Healthineers representative:



www.siemens-healthineers.dk

Kolofon

DSKB-Nyt nr. 3/2020

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

Eva Rabing Brix Petersen

e-mail: eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

Cindy Søndersø Knudsen

e-mail: cindy.knudsen@aarhus.rm.dk

Trine Rennebød Larsen

e-mail: trine.rennobod.larsen@rsyd.dk

Fie Juhl Vojdeman

e-mail: fiv@regionsjaelland.dk

Annebirthe Bo Hansen

e-mail: annebirthe.bo@rn.dk

Pernille Just Vinholdt

e-mail: pernille.vinholdt@rsyd.dk

Nyt fra Bestyrelsen



Eva Rabing Brix Petersen

Ledende overlæge

Blodprøver, Biokemi og Immunologi

Sygehus Sønderjylland

eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

Efterårsmedlemsmødet nærmer sig hastigt, og denne gang er formiddagens program sammensat af indlæg om rationel brug af klinisk biokemisk diagnostik ved ældre og nyere analyser samt et bud på klinisk biokemi i fremtiden.

Eftermiddagens session er dedikeret til den nye IVD forordning og hvilken betydning, den får for laboratorierne rundt om i landet.

Vi har inviteret Morten Sichlau Bruun fra Lægemiddelstyrelsen til at komme og fortælle og besvare spørgsmål undervejs. Morten Sichlau Bruun vil gerne have mulighed for at forberede sig på spørgsmålene til IVDR og indarbejde det i sin præsentation. Derfor opfordrer vi fortsat til at sende eventuelle spørgsmål vedr. IVDR til: lise.bathum@regionh.dk forud for Medlemsmødet.

Formandens beretning og DSKBs regnskab, der blev bragt i sidste nummer af DSKB-Nyt (2020, nr. 2), bliver fremlagt under den efterfølgende generalforsamling, hvor alle er meget velkomne.

Dette nummer af DSKB-Nyt byder på mange spændende indlæg, læs bl.a. om hvorfor vi skal fjerne syren fra opsamlingsdunken til 5-HIAA og HVA i urin, hvilke udfordringer der kan være, når en analyse, her Kreatinin på ABL, skrider og få et indblik i den rapport, som arbejdsgruppen til harmonisering af graviditetsspecifikke referenceintervaller i Danmark har udarbejdet – den findes også på dskb.dk.

Vi introduceres til Kromatografisk fraktionering af konjugeret bilirubin hos spædbørn med prolongeret icterus, og til en undersøgelse af de fysiologiske og biokemiske effekter af lange computerspilssessioner – jeg er sikker på, at mange forældre spændt vil afvente resultaterne fra sidstnævnte.

DSKB-kongressen 2021 arrangeres af og afholdes i Esbjerg, se mere information fra arrangørerne inde i bladet.

God læselyst!

DSKB Efterårsmøde nr. 540

Rationel diagnostik, nyt IVD-direktiv samt foredragskonkurrence.

Generalforsamling.

Fredag den 9. oktober 2020, Hotel Trinity, Gl. Færgevej 30, 7000 Fredericia

Formiddagssession:

Rationel brug af klinisk biokemisk diagnostik: fokus på et par gamle travere - og et par nye

Chairmen: Annebirthe Bo Hansen og Trine Rennebød Larsen

- | | |
|--------------|---|
| 10:00-10:05 | Velkomst og introduktion til forårsmødet
<i>Lise Bathum, ledende overlæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Amager og Hvidovre hospital</i> |
| 10:05-10:30 | Xantokromi
<i>Anders Berg Wulff, Afdelingslæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital</i> |
| 10:30-10:50 | Klinisk Biokemi i Fremtidens Sundhedsvæsen.
<i>Ivan Brandslund, professor, Klinisk Biokemisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle (Foredraget blev holdt på DiaXpoLab2019)</i> |
| 10:50-11:10 | Kaffepause |
| 11:10-11:35 | Deltabilirubin – opsætning af en ny HPLC-metode
<i>Morten Mørk, Afdelingslæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital</i> |
| 11:35-12:00: | D-laktat, metode og kliniske forhold
<i>Peter Astrup Christensen, Biokemiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital</i> |
| 12:00-13:00: | Frokost |

Eftermiddagssession:

IVDR – betydning for Klinisk Biokemi

Chairmen: Lise Bathum og Eva Rabing Brix Petersen

- | | |
|-------------|--|
| 13:00-14:00 | Gennemgang af IVDR
<i>Morten Sichlau Bruun, specialkonsulent, Lægemiddelstyrelsen</i> |
| 14:00-14:30 | Besvarelse af spørgsmål og drøftelser om IVDR
<i>(Send gerne spørgsmål, se nederst)</i> |
| 14:30-14:45 | Kaffepause |

Foredragskonkurrence

Chairmen: Henrik Løvendahl Jørgensen og Holger Jon Møller

- | | |
|-------------|---|
| 14:45-15:45 | Præsentation af indlæg ved foredragsholdere |
| 15:45-16:00 | Kaffepause |

16:00-17:00: DSKB Generalforsamling 2020

Morten Sichlau Bruun vil gerne have mulighed for at forberede sig på spørgsmålene til IVDR og indarbejde det i sin præsentation. Derfor opfordrer vi til at sende eventuelle spørgsmål vedr. IVDR til: lise.bathum@regionh.dk.

Ikke-DSKB-medlemmer er meget velkomne.
Pris for ikke-DSKB medlemmer: 600 kr. (gratis for DSKB-medlemmer).

Firmamedlemsskaber giver ret til én gratis deltager.

15. Danske Kongres i Klinisk Biokemi

15.-17. juni 2021 i Esbjerg

Klinisk Biokemisk Afsnit ved Klinisk Diagnostik Afdeling, Sydvestjysk Sygehus, har æren af at arrangere DSKB Kongres 2021.



Klinisk Biokemi er som tværgående lægeligt speciale en vigtig brik for den stadige udvikling af forbedret diagnostik og behandling af patienter i sygehusvæsenet. Forskningen på de klinisk biokemiske afdelinger foregår inden for en bred vifte af både kliniske og biokemiske områder. Forskningen er en forudsætning for løsning af kerneopgaverne og et afgørende element i en forbedring af diagnostik og behandling. DSKB kongresserne har altid været en vigtig anledning til opdatering af den nyeste faglige udvikling samt styrkelse af netværk og gode relationer mellem afdelinger og fagpersoner. Deltagelse i DSKB kongres 2021 vil desuden give rig anledning til at møde vores leverandører og nye teknologiske løsninger.

Musikhuset i Esbjerg vil give det faglige indhold af kongressen de smukkeste rammer. Ikke mindst pga. det imponerende smukke musikhus, som Utzon-arkitekterne har tegnet. Huset er samtidigt et tag for flere andre af Esbjergs betydeligste kulturinstitutioner såsom Esbjerg Kunstmuseum og Den Nye Opera.

Vi har til DSKB kongres 2021 valgt at lave et fagligt program i fælleskab med de klinisk biokemiske afdelinger i Region Syddanmark. DSKB Kongres 2021 vil derfor forventeligt give et bredt overblik over de mange-facetterede projekter og ideer, som bærer den klinisk biokemiske hverdag i Danmark. Specielt er vi glade for at invitere vores yngre kolleger - læger, biokemikere og bioanalytikere - til at præsentere deres forskning og projekter som posters og i en foredragskonkurrence.

Vi vil bestræbe os på at lave en hyggelig kongres med et højt fagligt indhold og gode muligheder for social interaktion.

Vi i kongreskomitéen (Vakur Bor, Jørgen Gram, Ulrik Gerdes og Lene Rosenberg) glæder os til at byde jer velkommen til Esbjerg d.15.-17. juni 2021.

*På kongreskomitéens vegne,
Vakur Bor, overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Sydvestjysk Sygehus*



Kromatografisk fraktionering af konjugeret bilirubin hos spædbørn med prolongeret icterus



Morten Mørk, afdelingslæge
e-mail: morten.moerk@rn.dk
Morten Hjuler Nielsen, kemiker
Axel Brock, overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital

Synlig gulsot (icterus) er almindeligt forekommende hos spædbørn i den første leveage. Oftest drejer det sig om nonkolestatisk fysiologisk icterus med høj plasmakonzentration af ukonjugeret bilirubin, som i de fleste tilfælde forsvinder i løbet af mindre end 14 dage^[1]. I langt sjældnere tilfælde, cirka 1:2500 spædbørn født til term og hyppigere blandt præmature børn, ses icterus forårsaget af kolestase, defineret som hæmmet galdeproduktion eller -flow^[2], hvilket fører til, at konjugeret bilirubin optages i blodet. En række alvorlige tilstande kan forårsage neonatal kolestase, og ifølge nationale og internationale guidelines bør spædbørn med prolongeret icterus, det vil sige icterus 2 uger efter fødslen (3 uger ved præterm fødsel), udredes for mulig kolestase, herunder bør der foretages fraktioneret bilirubinmåling^[2,3]. Mens den totale bilirubinkonzentration i plasma er forhøjet ved både kolestatisk og nonkolestatisk icterus, er måling af konjugeret bilirubin central, når man ønsker at differentiere mellem de to tilstande, da konjugeret hyperbilirubinæmi er markør for kolestase. I henhold til Dansk Pædiatrisk Selskabs retningslinje for udredning af neonatal kolestase skal spædbørn med P-Bilirubin(konjugeret) $\geq 17 \mu\text{mol/l}$ henvises akut til en børneafdeling for videre udredning^[3], og i tilfælde af gentaget måling af P-Bilirubin(konjugeret) $\geq 17 \mu\text{mol/l}$ henvises barnet til galdevejsscintigrafisk undersøgelse for galdevejsatresi (3), som er den hyppigste identificerbare årsag til neonatal kolestatisk icterus^[2].

Det er imidlertid klinisk relevant yderligere at fraktionere den konjugerede bilirubin, således at der skelnes mellem bilirubinglucuronid (konjugeret bilirubin, som ikke er kovalent bundet til albumin) og bilirubin-

albumin (konjugeret bilirubin, som er kovalent bundet til albumin, også kaldet "delta-bilirubin")^[2]. Bilirubinalbumin, som dannes under kolestase, formentlig ved en spontan reaktion mellem albumin og bilirubinglucuronid i plasma^[4], har en markant længere halveringstid (12-24 dage) end bilirubinglucuronid, som udskilles i urinen og har en halveringstid på cirka 4 timer^[5]. Hos spædbørn, der har haft midlertidig hepatobiliær dysfunktion med kolestase, for eksempel på grund af infektion eller parenteral ernæring^[2], kan den samlede koncentration af konjugeret bilirubin, det vil sige summen af koncentrationerne af bilirubinglucuronid og bilirubinalbumin, derfor forblive forhøjet i en periode på grund af den langsomme udskillelse af bilirubinalbumin^[5]. I vurderingen af, om et barn har vedvarende kolestase med mistanke om galdevejsatresi, kan bilirubinalbumin opfattes som "støj", mens den relevante analyt i den sammenhæng er bilirubinglucuronid. Ved fraktionering af konjugeret bilirubin vil man kunne lade det indbyrdes forhold mellem koncentrationerne af bilirubinglucuronid og bilirubinalbumin indgå i vurderingen og potentielt kunne undgå unødige galdevejsscintigrافي hos børn med P-Bilirubin(konjugeret) $\geq 17 \mu\text{mol/l}$ men P-Bilirubinglucuronid $< 17 \mu\text{mol/l}$.

De mest udbredte rutinemetoder til måling af konjugeret bilirubin er diazoreaktionsbaserede metoder^[1], der ikke kan skelne mellem bilirubinglucuronid og bilirubinalbumin, så ved anvendelse af disse metoder afgives svar på den samlede konjugerede bilirubin, også kaldet "direkte bilirubin"^[1]. På Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, anvendes en sådan 'diazometode' i form af Bilirubin Direct gen.2

(Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz). Til videre udredning af spædbørn med prolongeret icterus har man i Region Nordjylland indtil den 1. januar 2020 kunnet rekvirere fraktioneret måling af konjugeret bilirubin, som blev udført på et nu udfaset tørkemistyr på Klinisk Biokemisk Afsnit, Aalborg Universitetshospital, Thisted. Da rekvirenter af denne analyse fortsat ønskede at kunne bestille fraktioneret konjugeret bilirubin, blev der samtidig med nedlæggelsen af tørkemimetoden åbnet for bestilling af fraktioneret bilirubin udført med en nyetableret high-performance liquid chromatography (HPLC)-baseret metode, som udføres på Aalborg Universitetshospital på et Hitachi Chromaster-udstyr med en Shodex Asahi-pak GF-320HQ-søjle (Showa Denko, Tokyo, Japan), hvor adskillelse af bilirubintyperne sker ved kombineret størrelses-, ionbytnings- og hydrofob interaktionskromatografi. Ved etableringen af metoden manglede kommercielt tilgængelige standarder for de enkelte bilirubinfraktioner og viden om molare absorptionskoefficienter relateret til egenskaberne for den anvendte mobile fase i den aktuelle HPLC-opsætning. Dette gav udfordringer med hensyn til at tilrettelægge koncentrationsbestemmelse af hver af de kromatografisk adskilte bilirubinfraktioner. Med den aktuelle fremgangsmåde foretages i forlængelse af den kromatografiske adskillelse af fraktionerne fotometrisk baseret estimering af, hvor stor en procentvis andel hver af bilirubinfraktionerne udgør af den samlede mængde bilirubin i prøven. Dette gøres ved hjælp af lys med en bølglængde på 470 nm, som er demonstreret at være et isobestisk punkt for konjugeret og ukonjugeret bilirubin^[6], det vil sige, at de ved denne bølglængde har sammenlignelig molar absorptions. Derefter multipliceres

disse procentvise andele med den totale bilirubinkoncentration målt i samme prøve med rutinemetoden (Bilirubin Total gen.3, Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) med henblik på at kunne aflevere resultaterne som koncentrationer. Fremgangsmåden er illustreret med et regneeksempel i teksten til Figur 1, hvor det også fremgår, at bilirubinglucuronid er en samlebetegnelse for bilirubindiglucuronid og bilirubinmonoglucuronid, der har forskellige retentions-tider ved den anvendte HPLC-metode.

Analysen er oprettet under NPU10022 (P-Bilirubintype; stofk.(liste; proc.)) med det nationale kortnavn Bilirubintype gruppe;P. I den aktuelle opsætning afgives ved bestilling af denne gruppe svar på:

P-Bilirubinglucuronid (NPU01368)
P-Bilirubinalbumin (NPU01367)
P-Bilirubin, ukonjugeret (NPU01366)
P-Bilirubiner (NPU01370)

Summen af koncentrationerne af de tre førstnævnte er i sagens natur identisk med koncentrationen af sidstnævnte (målt med rutinemetoden), da denne er anvendt i koncentrationsberegningen af disse. Derimod vil summen af koncentrationerne af P-Bilirubinglucuronid og P-Bilirubinalbumin ikke nødvendigvis være identisk med koncentrationen af P-Bilirubin, konjugeret (NPU17194) målt med rutinemetoden, da dette resultat ikke indgår i beregningen.

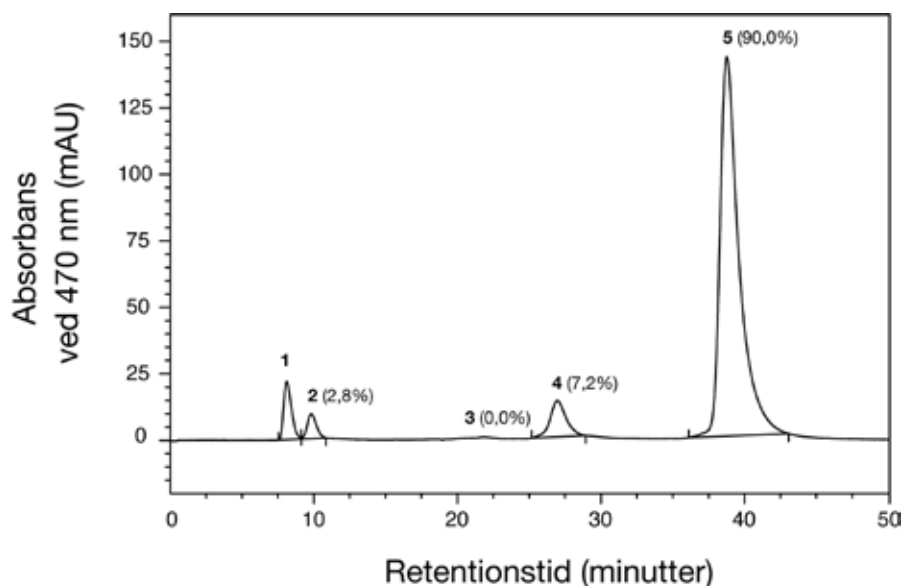
Hvad angår rutinemetoder til bilirubinmåling kan der være betydelige metoderelaterede interlaboratorielle forskelle mellem de målte niveauer af såvel total bilirubin som konjugeret bilirubin, hvilket er en omstændighed, som komplicerer diagnostikken af

Referencer

1. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, redaktører. Kapitel 32: Hemoglobin, Iron, and Bilirubin. I: Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Saunders; 2011. s. 985–1029.
2. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(1):154–68.
3. Dalby K, Johansen LS, Rasmussen A, Jørgensen MH, Knudsen MM, Holm SK, et al. Neonatal kolestase/Konjugeret neonatal hyperbilirubinæmi [Internet]. 2018.
4. Reed RG, Davidson LK, Burrington CM, Peters T. Non-resolving jaundice: Bilirubin covalently attached to serum albumin circulates with the same metabolic half-life as albumin. Clin Chem. 1988;34(10):1992–4.
5. Friedman LS. Clinical aspects of serum bilirubin determination. UpToDate [Internet]. 2020.
6. Hertz H, Dybkaer R. Molar absorption coefficients for bilirubin in adult and infant serum with determination of an isosbestic point. Scand J Clin Lab Invest 1972;29(2):217–30.

prolongeret icterus hos spædbørn, og som det kan være gavnligt at have kendskab til for de klinikere, der skal bruge analysesvarene diagnostisk og til- eller fravælge yderligere udredningstiltag såsom galdevejsscintigrafi. Hensigten med etableringen af den her beskrevne HPLC-baserede metode til måling af fraktioneret konjugeret bilirubin

er at styrke beslutningsgrundlaget for klinikere ved udredning af kolestatisk icterus. Som det fremgår af ovenstående, er der særligt fokus på anvendelsen af metoden ved udredning af spædbørn, men den kan potentielt også have værdi ved diagnostik og monitorering af kolestatiske tilstande hos andre patientgrupper.



Figur 1. Kromatogram for blodplasmaprøve fra godt 2 uger gammelt spædbarn med gulsot.

Til fotometrisk detektion af bilirubinfraktionerne er anvendt lys med en bølglængde på 470 nm. mAU: milliabsorbansenheder. Toppene repræsenterer: 1, immunglobuliner; 2, bilirubinalbumin; 3, bilirubindiglucuronid; 4, bilirubinmonoglucuronid; 5, ukonjugeret bilirubin. Bilirubindiglucuronid og bilirubinmonoglucuronid (hvoraf førstnævnte knapt er repræsenteret i dette kromatogram) benævnes under ét bilirubinglucuronid. For hver af bilirubinfraktionerne er i parentes angivet dennes procentvis andel af den samlede mængde bilirubin målt i prøven (svarende til den procentvis andel af bilirubintoppenes samlede areal under kurven). I samme prøve, som den kromatogrammet er baseret på, er der med laboratoriets rutinemetode målt en total bilirubinkoncentration på 195 $\mu\text{mol/l}$. Således estimeres følgende koncentrationer af bilirubinfraktionerne:

[Bilirubinglucuronid]: $0,028 \times 195 \mu\text{mol/l} \approx 5 \mu\text{mol/l}$

[Bilirubinalbumin]: $0,072 \times 195 \mu\text{mol/l} \approx 14 \mu\text{mol/l}$

[Bilirubin, ukonjugeret]: $0,90 \times 195 \mu\text{mol/l} \approx 176 \mu\text{mol/l}$

Holdbarhed af 5-HIAA og HVA i urin – fjern syren fra opsamlingsdunken!

Baggrund

5-hydroxyindolacetat (5-HIAA) er en metabolit af serotonin, og bestemmelse af 5-HIAA i døgnurin udføres for at diagnosticere carcinoide tumorer. Homovanillat (HVA) analyseres ved mistanke om neuroblastom og behandlingskontrol ved denne. Der er ikke enighed blandt de kliniske biokemiske afdelinger i Danmark om, hvordan døgnuriner skal opsamles med henblik på at sikre stabiliteten af 5-HIAA i urin. Derfor anvendes opsamling i enten fortyndede opløsninger af saltsyre, svovlsyre, eddikesyre eller ingen tilsætning på hospitalerne i Danmark. Det er tidligere publiceret, at 5-HIAA ikke er stabilt, hvis pH er mindre end 2,0, hvilket kan forekomme, hvis der er anvendt stærke syrer (saltsyre eller svovlsyre) og diuresen er lav^[1]. Desuden vil syremængden i forhold til urinmængden jo være høj i starten af opsamlingsperioden og slutkoncentrationen variere fra prøve til prøve.

Opsamling af urin til HVA analyse foregår traditionelt også ved tilsætning af syre, men selv en meget grundig Pubmed søgning har ikke kunnet finde dokumentation for forbedring af stabiliteten ved tilsætning af syre i dunken. Vi formoder, at syre har været anvendt, fordi man så kunne analysere for begge metabolitter i samme urinopsamling. Vi udførte tilbage i 2016 en grundig undersøgelse af stabiliteten af 5-HIAA under forskellige opbevaringsbetingelser^[2]. Resultaterne bekræftede, at ved pH < 1,0 var 5-HIAA ustabil ved stuetemperatur, hvilket er problematisk, da urin opsamlet i en dunk til døgnurin jo nemt kan komme til at stå nogle døgn ved stuetemperatur. Undersøgelsen i 2016 var dog ikke designet til at fastlægge holdbarheden ved specifikke pH-værdier, men derimod til at fastlægge holdbarheden ved tilsætning af forskellige mængder saltsyre eller eddikesyre, som

model for opsamling af døgnurin med varierende diurese. Vi har derfor gentaget undersøgelsen med uriner, der blev justeret til faste pH-værdier før opbevaring, og hvor 5-HIAA blev analyseret løbende i op til 14 dage. Desuden har vi udført en helt tilsvarende undersøgelse for at vurdere holdbarheden af HVA i urin.

Prøver og metoder

Forsøgene beskrevet i det nedenstående blev udført i 2 omgange, som en undersøgelse for holdbarhed af henholdsvis 5-HIAA og HVA. Urin pools fra 6 forskellige frivillige forsøgspersoner blev spiket med 100 µmol/L af enten 5-HIAA eller HVA og dernæst justeret til 5 forskellige pH-værdier; 1,0; 2,5; 4,0; 5,5 og 8,0. Dernæst blev alikvoter af disse i alt 30 pools opbevaret i op til 14 dage i enten køleskab eller ved stuetemperatur. For alle personer og alle opbevaringsbetingelser blev analysen udført i ægte dobbeltbestemmelse, det vil sige, at to rør for hver betingelse blev opbevaret.

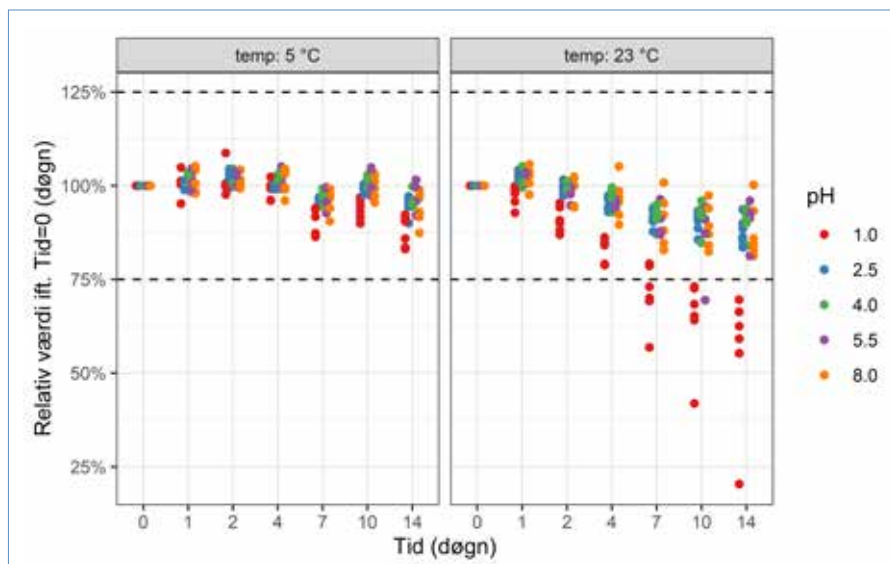
Analyserne for 5-HIAA og HVA blev udført med LC-MS/MS. Kravet til den intermedie præcision ($CV\%_{\max}$) for 5-HIAA analysen er fastsat til 10 % ud fra opslag i Westgard databasen^[3]. Kravet til maksimal bias ($bias\%_{\max}$) er sat til 8,5 % ud fra afdelingens procedure for analyser med et åbent referenceinterval. Her vælges to værdier, a og b, som det er klinisk relevant at kunne skelne. Krav til bias fastsættes ud fra den maksimalt tilladelige "total error" (TE), som sættes svarende til differensen mellem de 2 værdier ($TE=b-a$).

$$\text{Absolut } bias\%_{\max} \leq TE - 1,65 \times (CV\%_{\max} \times (a+b)/2/100)$$

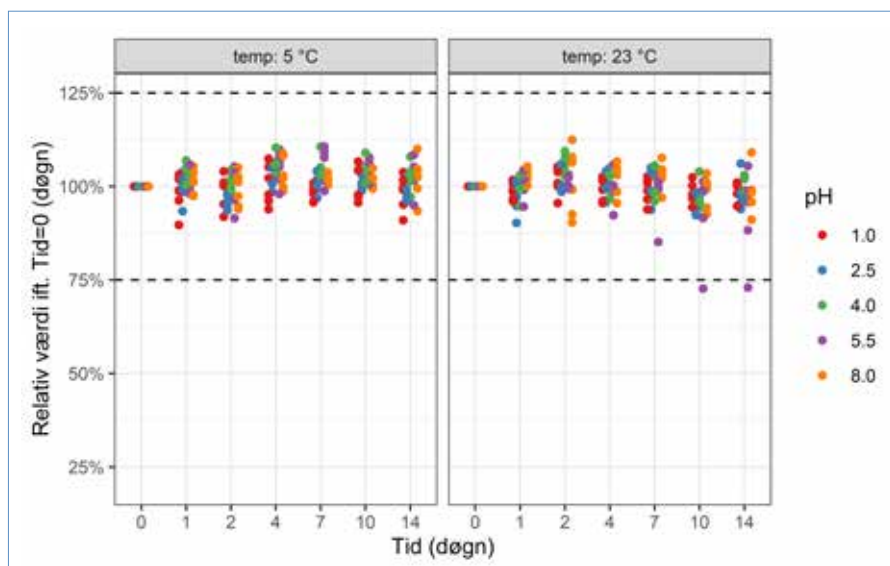
For 5-HIAA ønskes det, at 35 µmol/L kan skelnes fra 45 µmol/L (referenceområde: < 40 µmol/døgn). $CV\%_{\max}$ er 10 %, og det absolutte biaskrav kan derfor udregnes til



Anne Schmedes, biokemiker
Henry Christensen, bioinformatiker
Biokemi og Immunologi
Sygehus Lillebælt, Vejle



Figur 1:
Vurdering af 5-HIAA holdbarhed ved hjælp af de enkelte analysesvar og den tilladte totalfejl. De relative analysesvar i forhold til udgangsværdien er vist for alle personers prøver efter opbevaringer. Grænserne, som er defineret af den tilladte totalfejl for analyserne, er indtegnet som stiplede linjer.



Figur 2:
Vurdering af HVA holdbarhed ved hjælp af de enkelte analysesvar og den tilladte totalfejl. De relative analysesvar i forhold til udgangsværdien er vist for alle personers prøver efter opbevaringer. Grænserne, som er defineret af den tilladte totalfejl for analyserne, er indtegnet som stiplede linjer.

3,4 $\mu\text{mol/L}$, idet værdierne indsat i formelen bliver:

$$10 - (1,65 \times (10 \times (35+45)/2/100)) = 3,4.$$

Det relative biaskrav udregnet ud fra midten af intervallet 35 - 45 $\mu\text{mol/L}$ (dvs. 40 $\mu\text{mol/L}$) bliver derfor: $3,4/40 \times 100 \% = 8,5 \%$

Den biologiske variation for HVA er ifølge EFLM databasen fundet til 41 %^[4]. Vi har valgt at sætte et mere snævert krav til analysen og benytter derfor samme krav som til 5-HIAA.

Ved vurdering af prøvernes holdbarhed anvendes de enkelte analysesvar og den tilladte totalfejl^[5]. Den tilladte totalfejl beregnes som $1,65 \times \text{CV\%}_{\text{max}} + \text{bias\%}_{\text{max}}$, dvs. med de ovenfor beskrevne krav fås $1,65 \times 10 \% + 8,5 \% = 25 \%$.

Resultater

Holdbarheden af 5-HIAA fremgår af Figur 1 og holdbarheden af HVA af Figur 2.

Køleskab:

Såvel 5-HIAA som HVA viste sig at være stabile i køleskab i 14 døgn uanset pH-værdi i prøven.

Stuetemperatur:

5-HIAA:

Ved stuetemperatur bekræftede resultaterne vores tidligere undersøgelse, det vil sige, at 5-HIAA ikke er stabilt ved pH 1,0, men ved de øvrige pH-værdier er det stabilt i mindst 7 dage. For en enkelt af forsøgspersonerne var resultatet lavere end acceptgrænsen ved dag 10, pH 5,5, men ved dag 14 var alle prøver igen inden for acceptområdet. Vi har desværre ikke fundet en forklaring på dette ene afvigende resultat. Hvis det betragtes som en outlier, er 5-HIAA stabilt i 14 dage ved stuetemperatur, så længe prøven har pH

≥2,5. Under alle omstændigheder vil opbevaring af uriner ved stuetemperatur i mere end 7 dage dog næppe finde sted.

HVA:

HVA er stabilt ved alle de undersøgte pH-værdier i mindst 7 dage. Dog kan man se af data, at en enkelt forsøgsperson har et faldende niveau af HVA over tid, og ved dag 10 og dag 14 ses for samme forsøgsperson et resultat, der er uden for acceptområdet.

Interne kontroller

Præstationer for de interne kontroller i perioden, hvor holdbarhedsforsøget foregik, er vist i tabellen nedenfor.

Konklusion

Opbevaringsbetingelserne viste sig at have en meget lille indflydelse på stabiliteten af 5-HIAA og HVA, og begge analytter er stabile i urin uden nogen form for tilsætning i mindst 7 dage ved stuetemperatur og mindst 14 dage i køleskab. Tilsætning af

syre skal derfor ikke anvendes af følgende grunde:

- Syre mindsker holdbarheden af 5-HIAA
- Syre udgør en risiko for patienten under urinopsamlingen
- Det er en ekstra omkostning af fremstille dunke med syre

Vi foreslår, at der fremover opnås enighed i hele landet om at afskaffe procedurer, hvor syretilsætning anvendes til opsamling af døgnsurin, som skal analyseres for 5-HIAA eller HVA.

Tak

En stor tak skal lyde til bioanalytikerne Janne Leonhard og Maha Sakr Alamed-dine samt laborant Louise Bogh-Nielsen. Selvom det ikke lyder som et meget stort eksperiment, når det bliver beskrevet, er det rent faktisk i alt 1680 prøverør, der er blevet fremstillet, opbevaret, holdt styr på og analyseret.

Referencer

- 1) van Haard PM, Wielders JP, Wikkerink JB. Direct concurrent measurement of urinary vanillylmandelic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid by HPLC. Three methodologies compared. Biomed Chromatogr. 1987;2(5):209-15
- 2) Zaroni L, Sørensen SP, Schmedes A. Holdbarhed af 5-HIAA og VMA i urin. Danske Bioanalytikere 05/16
- 3) Westgard, Desirable Biological Variation Database specifications, <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
- 4) EFLM Biological Variation Database (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) <https://biologicalvariation.eu>
- 5) Wind T, Vurdering af holdbarhed ud fra de kliniske krav til analysens nøjagtighed, Noter I statistik <https://statnoter.dk/?pageID=207>

	5-HIAA Lav	5-HIAA Høj	HVA Lav	HVA Høj
Middelværdi	18,1 µmol/L	138 µmol/L	8,0 µmol/L	83 µmol/L
CV	4,7 %	4,5 %	10,2 %	3,4 %
Antal bestemmelser	15	15	14	14

DSKB-kursus i hæmostasens tegn



Anne Winther Larsen, 1. reservelæge
Blodprøver og Biokemi
Hospitalsenhed Midt
anlarsen@rm.dk

To varme dage i august mødtes yngre læger og biokemikere ved Haraldskær i Vejle til DSKB-kurset Hæmostase: Fra biokemiske analyser til molekylær diagnostik. Kurset var udskudt fra marts måned grundet COVID-19, men trods dette var det også i august således, at ansatte ved Aarhus Universitetshospital ikke måtte deltage. Kursets program var sammensat med en grundig gennemgang af det hæmostatiske system. Den første dag var der fokus på INR, APTT og trombocytter, og vi fik en dybdegående viden om analysemetoder samt analytiske og præanalytiske udfordringer. Søren Risom Kristensen var tilmed så venlig at give os en grundig forklaring på, hvorfor der ikke eksisterer nogen faktor VI. Eftermiddagen bød også på et spændende oplæg omkring blødningsudredning ved Eva Funding fra Hæmofilicenteret ved Rigshospitalet. Oplægget blev afsluttet med en diskussion omkring fordele og ulemper ved brugen af genetisk udredning hos patienter med trombocytdfejekter som erstatning for trombocytfunktionsmålinger.

På dag to fortalte Mads Nybo om DSTHs opdaterede anbefalinger til trombofili-udredning. De reviderede anbefalinger vil medføre, at færre end tidligere skal udredes, og Mads pointerede vigtigheden af, at de ressourcer, som dermed bliver frigivet, ikke må "tabes" ud af specialet, men i stedet skal

benyttes til udvikling af området og til bedre og hurtigere forløb for de patienter, som fortsat skal udredes. Dagen bød også på en gennemgang af lupus antikoagulans og antiphospholipid syndrom samt trombotisk trombocytopenisk purpura og den hertil koblede analyse ADAMTS13. Dette ledte op til en spændende diskussion af, hvordan vi, i dette forholdsvis lille land, skal organisere udbuddet af sjældne analyser.

Kurset var spændende, relevant og veltilrettelagt med et program, som indeholdt en rigtig god blanding af metodespecifik undervisning og spændende kliniske problemstillinger.



IgA

IgG

IgM

Standardiseret autoimmun test – på en robust automatiseret platform

Med autoantistof test mod mere end 20 kliniske indikationer på et fuldautomatiseret system, lader EliA™ assays dig måle autoantistoffer som en hjælp til diagnostisering af autoimmune sygdomme samt reducere arbejdet for laboratorie personalet.

EliA™ Autoimmunity tests



Connective tissue diseases

CTD Screen, Symphony®, dsDNA, ssDNA, U1RNP, RNP70, Ro, Ro52, Ro60, La, CENP, Scl-70®, Jo-1, SmD⁺-S, Rib-P, PCNA, RNA Pol III, Fibrillarin, PM-Scl, Mi-2, DFS70



Inflammatory bowel diseases

Calprotectin 2, ASCA IgG, ASCA IgA



Rheumatoid arthritis

CCP IgG, CCP IgA, RF IgM, RF IgA, RF IgG



Pernicious anemia

Intrinsic Factor, Parietal Cell



Vasculitis and goodpasture syndrome

PR3®, MPO®, GBM



Thyroid diseases

Anti-TG, anti-TPO, anti-TSH-R



Antiphospholipid syndrome

Cardiolipin IgG, IgM, IgA, β2-Glycoprotein I IgG, IgM, IgA



Liver diseases

Primary biliary cholangitis Mitochondria M2, Autoimmune Hepatitis LKM-1



Celiac disease

Celikey IgA, Celikey IgG (tissue transglutaminase), Gliadin^{DP} IgA, Gliadin^{DP} IgG, Gliadin IgA, Gliadin IgG



Immunodeficiency

Anti-IgA

Find ud af mere på thermofisher.com/phadia

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Thermo Fisher Diagnostics AS. Gydevang 33, 3450 Allerød, Telefon 7023 3306, Mail dk.idd@thermofisher.com

© 2020 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. 107493.AI.EU6.DK.V1.2020

En undersøgelse af de fysiologiske og biokemiske effekter af lange computerspilssessioner



Kasper Bygum Krarup, reservelæge
Geriatrisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital
Kasper.krarup@rn.dk

Henrik Bygum Krarup, ledende overlæge
Afdeling for Molekylær Diagnostik
Aalborg Universitetshospital

Baggrund

Gaming har indenfor få år udviklet sig fra at være en niche-aktivitet for de få, indviede, til at være allemandsje^[1]. Vores interesse for gaming i en videnskabelig kontekst startede i efteråret 2016. Det stod hurtigt klart, at der udover en massiv litteratur om spilafhængighed var meget lidt viden om andre aspekter af gaming. Ved en relativ grundig litteraturgennemgang i PubMed med alle de søgetermer, vi kunne komme i tanker om, var det åbenbart, at der var få relevante studier af biokemiske og fysiologiske effekter af gaming. I alt var der ved de første søgninger mindre end 10 studier, der havde indsamling af biologisk materiale som en del af forsøgsdesignet, og ofte var det sekundære undersøgelser. Studierne havde bl.a. fokus på fødeindtaget^[2] og energiforbruget ved gaming^[3]. Derudover havde de fleste studier relativt korte forsøgsperioder, ofte 15 minutter til én time. Altså, langt fra den virkelighed, der udspiller sig på børne- og ungdomsværelserne, hvor gaming foregår i mange timer i træk. Vi begyndte derfor at lege med tanken om at lave et ambitiøst biokemisk studie med gentagne blodprøvetagninger under lange gaming-sessioner for at undersøge, hvordan gamernes biokemi og fysiologi påvirkes.

Forberedelser

Efter modne overvejelser blev den første udgave af protokollen indsendt til den Videnskabetiske Komité 2. januar 2018. Grundtanken i projektet var, at seks unge mænd over en periode på 48 timer skulle spille så meget som muligt, som de typisk ville gøre i weekenderne. Undervejs skulle der tages blodprøver hver sjette time samt før og efter eventuel søvn. Der var i udgangspunktet ikke en plan for, hvor lange sessionerne skulle være. De praktiske omstændigheder gjorde, at det endte med at være to gaming-sessioner af hver 18 timers varighed.

Under udarbejdelsen af protokollen blev der afholdt forskningsmøder med forskellige forskergrupper m.h.p. at sikre prøvemateriale til forskellige studier. I alt bestod hele forsøget af 7 delstudier (work packages), hvor der blev taget forskelligt prøvemateriale fra til specifikke analyser. Noget prøvemateriale skulle fryses meget hurtigt, der var forskellige centrifugeringsprotokoller etc. Det blev til i alt 28 fraktioner til indfrysning pr. person pr. prøvetagning. I foråret 2018 blev den første protokol godkendt efter nogle forhandlinger frem og tilbage med den Videnskabetiske Komité. Det blev nødvendigt at indsende en tillægsprotokol for at få tilladelse til at øge blodmængden pr. prøvetagning. I alt donerede hver prøvedeltager ca. 320 ml blod i forbindelse med selve forsøget og yderligere 30 ml blod ved den afsluttende blodprøve fem dage efter forsøgsafslutningen. Ni unge mænd gennemførte forsøget. Før forsøget kunne løbe af stablen, havde vi tre indledende møder med potentielle deltagere. Målet med disse møder var at informere om forsøget og få indsigt i de tanker, som spillerne selv havde. På den måde blev forsøgsdeltagerne aktive i udviklingen af forsøget. Bl.a. var det på deltageres opfordring, at alt indtag af mad og drikke blev noteret minutøst.

Et andet punkt, hvor forsøgsdeltageres input var afgørende, var i udvælgelsen af blodprøvetagningsmetode. Vi havde i forskergruppen tænkt, at det letteste var at lægge en stor venflon og tage blodprøver løbende fra denne, men det viste sig at være uhensigtsmæssigt. I samarbejde med anæstesiologerne blev det vurderet, at anlæggelsen af et Midline kateter, i den non-dominante arm, var den bedste løsning. Midline anlægges i en af de større vener på overarmen. De to muligheder, der blev fremlagt på et af møderne, var et Mid-

line kateter eller almindelig venepunktur. I løbet af forklaringen om kateteranlæggelse besvime en af forsøgsdeltagerne, mens en anden oplevede nærbesvimelse. Det blev derefter, enstemmigt, vedtaget, at venepunktur var den bedste strategi, til trods for de mange stik i løbet af forsøgsperioden. Under forsøget sørgede vi for, at der var lokalbedøvelse klar ved blodprøvetagningsstationen (Billede 1), men den kom aldrig i brug.

Rekrutteringsprocessen blev besværliggjort af, at potentielle deltagere meldte sig til og faldt fra i grupper af 3-5. Derudover var populationen af computerspillere ikke nem at lave formelle aftaler med. Det var derfor først, da vi fik besked fra fire spillere fra Sjælland om, at de sad på færgen mod Jylland, at vi var sikre på deres fremmøde.

Afvikling af forsøget

På forsøgsdagen mødte deltagerne ind senest kl. 16 på Afdeling for Molekylær Diagnostik. I ugen op til havde de afholdt sig fra hårdt fysisk arbejde, træning, fastfood og alkohol. Deltagerne udfyldte ved ankomsten et spørgeskema om sundhedsstatus og gaming, blev målt og vejede, fik påsat Holtermonitorer og fik taget det første sæt blod-, spyt- og urinprøver. Herefter satte de deres computere op og gjorde klar til forsøgsstart kl. 18.

Forsøgsstarten satte gang i to ting; gaming og et voldsomt indtag af mad og drikke. I ugerne op til forsøget havde deltagerne sendt udførlige lister over de mad- og drikkevarer, som de ønskede at indtage under forsøget. Specifikke chips, varianter af energidrik, sodavand, is og slik. Listerne var i de fleste tilfælde meget overskuelige, mens enkelte forsøgsdeltagere havde meget specifikke ønsker. En ville være sikker på, at der var billig vaniljeis, han kunne blande

med kakaomælk, en anden ville sikre sig, at han kunne få havregryn med mælk til morgenmad. En deltager ville kun spise én bestemt Haribo-slik variant, mens en anden sendte en liste med ni lokale restauranter og take-out køkkener, som han gerne ville have sine måltider fra.

For at sikre, at deltagerne med sikkerhed fik nogle "ordentlige" måltider, blev der hver aften serveret et varmt måltid. Første aften var det pizza (en familiepizza, nordjyske størrelser, pr. mand), den anden aften var det en burgermenu. Udover slik og sodavand var der hjemmebagte boller med pålæg, frikadeller og frugt, så deltagerne kunne få noget "rigtig" mad at spise, hvis de fik behov. Alt mad og drikke var samlet i en snackbar, som deltagerne havde ubegrænset adgang til (Billede 2). De skulle blot sørge for at veje alting af og notere det i en "mad-dagbog", inden de tog det med ind til computeren.

Selve forsøget forløb uden tekniske vanskeligheder. Fra start var humøret højt, og der blev spillet alene, i mindre grupper og alle ni



Billede 1: Prøvetagningsstationen.



Billede 2: Snackbaren.



Billede 3 Gaming-lokalet og deltagerne i fuld gang.

Referencer

1. Lenhart A, Kahne J, Middaugh E, Macgill AR, Evans C, Vitak J. Teens, Video Games, and Civics. Pew Internet & American Life Project [Internet]. 2008.
2. Chaput JP, Visby T, Nyby S, Klingenberg L, Gregersen NT, Tremblay A, et al. Video game playing increases food intake in adolescents: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(6):1196-203.
3. Wang X, Perry AC. Metabolic and physiologic responses to video game play in 7- to 10-year-old boys. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(4):411-5.
4. Krarup KB, Krarup HB. The physiological and biochemical effects of gaming: A review. *Environmental Research*. 2020;184:109344.

deltagere i samme spil på én gang (*Billede 3*). Deltagerne havde gjort en stor indsats for at koordinere bl.a., hvilke spil de ville spille, samt udveksle LAN-erfaringer. En deltager havde taget sin PlayStation med og den nyeste udgave af fodboldspillet FIFA, som var udkommet på dagen for forsøget, hvilket gav et hyggeligt afbræk fra at sidde med hovedtelefoner på foran sin egen skærm.

Hver 6. time blev der samlet blod-, spyt- og urinprøver, blodtryk blev taget hver 3. time. Det tog ca. en time at indsamle prøverne fra alle deltagere. Deltagerne forlod gaming-lokalet i mindre grupper, så tiden, hvor der ikke blev spillet, blev minimeret. Flaskehal-sen på prøvetagningen var blodprøverne. Ventetiden blev brugt på at indsamle spyt- og urinprøverne. Derudover blev der taget tre blodtryk, så tiden blev benyttet effektivt. Deltagerne havde ofte glæde af at komme op at stå, og specielt mod slutningen af forsøget var luften i gaming-lokalet meget tæt. For at indsamle alt prøvematerialet var der til alle tider tre bioanalytikere på arbejde. Én til at tage prøverne og to til at håndtere dem i laboratoriet.

Efter starten fredag aften blev de første 18 timers gaming kun afbrudt af aftensmåltidet og prøvetagning. Lørdag til middag blev spilleriet indstillet, da alle deltagere ønskede at hvile sig. Kl. 18 lørdag var deltagere klar til at tage endnu en tårn med gaming. De næste 18 timer var væsentligt hårdere at komme igennem for deltagere, de var trætte fra start og med tiden blev de mere udkørte. Den sidste prøve i forsøgsperioden blev taget søndag kl. 12. I mellemtiden var

flere deltagere og medlemmer af forskergruppen blevet interviewet til radioavisen, TV2 Regionerne og TV Avisen søndag aften på DR1, hvilket lavede stemningen betydeligt op. En uge efter forsøgsafslutningen blev der taget en sidste opfølgende prøve.

Opfølgning

Forsøget blev båret igennem af en høj grad af opofrelse og samarbejdsvilje. Hospitalsledelsen tillod, at hele den øverste etage på Aalborg Sygehus Nord kunne bruges til forsøget i hele weekenden. Den tekniske afdeling og IT-afdelingen sørgede for strøm, netværk og en hurtig internetforbindelse. Derudover gjorde bioanalytikerne på Afdeling for Molekylær Diagnostik et altafgørende arbejde i forberedelsen, så alle rør til alle prøver var lagt klar i rækkefølge, for hver enkelt forsøgsdeltager.

Målet med dette forsøg var aldrig at lave retningslinjer for gaming adfærd (på baggrund af ni forsøgsdeltagere ville dette i bedste fald være modigt), men derimod at finde ud af, på hvilke områder de næste, større studier skal laves. Dette skal mere ses som det første studie, der åbner det bio-kemiske felt i gaming videnskaben. Der er indtil videre publiceret et litteraturstudie^[4], mens fem manuskripter med resultater fra forsøget er et sted mellem peer-review og cirkulation i forfattergruppen. Det er vores håb med dette studie at åbne et helt nyt forskningsfelt, der kan give stof til debatten om computerspil, og med tiden være med til at nuancere billedet af sundhedseffekterne ved computerspil.

Oplæg til harmonisering af graviditetsspecifikke referenceintervaller i Danmark

Rapportering fra DSKB's arbejdsgruppe for graviditetsspecifikke referenceintervaller

Baggrund

Referenceintervaller for gravide er en udfordring inden for klinisk biokemi og i klinisk praksis. De fysiologiske forandringer under graviditeten bidrager til ændringer i de hyppigst anvendte klinisk biokemiske analyser. Således kan brug af eksisterende referenceintervaller baseret på ikke-gravide resultere i fejldiagnosticering samt heraf følgende over- eller underbehandling. Der er således behov for særskilte referenceintervaller under graviditeten for de hyppigst anvendte relevante biokemiske analyser.

Kommissorium

Opgaven med at etablere graviditetsspecifikke referenceintervaller har tidligere bl.a. været løftet af et udvalg under Specialrådet for Klinisk Biokemi i Region Midtjylland. Resultatet af dette arbejde er bredt implementeret i Region Midtjylland og Region Nordjylland.

I 2017 udpegede bestyrelsen i Dansk Selskab for Klinisk Biokemi et nationalt lægefagligt udvalg, der fik til opgave at vurdere, hvorvidt det ovennævnte regionale forslag kunne udbredes til hele Danmark.

Udvalgets medlemmer fremgår af forfatternavne til den nærværende artikel.

Gruppen har i vurderingssager konfereret med lægefaglige ressourcepersoner internt i specialet. Desuden har en lægelig repræsentant fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) været brugt til faglig sparring, og den færdige rapport har været i høring hos DSOG.

Arbejdsgang

Udvalget har arbejdet i følgende proces:

- Kortlægning pr. 1. marts 2018 af apparatur og metoder inden for almen kemi, immunkemi, hæmatologi og rutinekoagulation dækkende klinisk biokemiske afdelinger for de fem regioner i Danmark
- Vurdering af hvorvidt det samlede forslag til graviditetsspecifikke referenceintervaller fra Region Midtjylland og Region Nordjylland var repræsentativt metode- og apparaturmæssigt for hele Danmark
- Udarbejdelse af et færdigt forslag til graviditetsspecifikke referenceintervaller på nationalt plan med udgangspunkt i referenceintervall-studierne fra Gentofte Hospital og supplerende litteratur^[1,2]. Kernen heri var at vurdere, om det på analyt-niveau kunne appliceres på nationalt plan i kontekst af nuværende analysemetoder, reagenser og udstyr i Danmark
- Vurdering af hvorvidt det for udvalgte analyser var nødvendigt at etablere metodespecifikke referenceintervaller
- Sammenligning med referenceintervaller for ikke-gravide
- Fremlæggelse af det færdige forslag for en lægelig repræsentant fra DSOG mhp. at bidrage med faglig sparring
- Kommunikation af de graviditetsspecifikke referenceintervaller ud til de klinisk biokemiske afdelinger, kliniske afdelinger og praksis.

Udvalget har taget følgende overordnede beslutninger for rammerne af opgaven:

- Apparatur og metoder:



Jesper Revsholm (Korresponderende forfatter), overlæge
Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi
Odense Universitetshospital
Jesper.Farup.Revsholm@rsyd.dk
Anette Tarp Hansen (Formand for udvalget), afdelingslæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital
Pia Bükmann Larsen, speciallæge i klinisk biokemi, læge i introduktionsstilling
Afdeling for Patologi
Herlev Hospital
Rie McGrail, overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Hospitalsenheden Vest

- Vi har valgt at kortlægge apparatur og metoder pr. 1. marts 2018
- Fusion af referenceinterval ved fødsel og efterfødselsperiode:
I forslaget fra Region Midtjylland og Region Nordjylland anvendtes terminologien "partus", "partus +1" og "partus+2". Dette refererer til referenceintervaller for fødselstidspunktet (partus) og de efterfølgende 2 dage (partus +1 og partus+2). I arbejdsgruppen er referenceintervallerne til disse 3 meget tætliggende tidspunkter fusioneret i ét referenceinterval ved at anvende nederste og øverste referencegrænse for de 3 dage
 - Fusion af underinddelte referenceintervaller inden for de enkelte trimestre:
I udgangspunktet ønskes kun ét referenceinterval pr. trimester. Sammenlægning af uddifferentierede referenceintervaller inden for det enkelte trimester blev udført efter følgende kriterier (gælder særligt for 1. trimester):
 - o Det vurderes, hvorvidt der er kliniske eller metode-/apparatur-specifikke vigtige forskelle
 - o I de tilfælde, hvor der kan fusioneres, sammenlægges ved at anvende nederste og øverste referencegrænse
 - Referenceintervaller for 1. trimester:
Der foreligger i litteraturen meget sjældent referenceintervaller for 1. trimester før 7. gestationsuge, og derfor defineres 1. trimester som 7. til 12. gestationsuge. For de analytter, hvor der ikke foreligger fastlagte referenceintervaller ved decideret afprøvning og/eller angivelse af reference, angives "Ikke fastlagt" for den pågældende analyt

Kriterier for udvalg af kilder

Følgende beslutninger i udvalget ligger til grund for udvælgelse af kilder (listen er ikke vægtet):

- Publikationer i peer reviewed-tidsskrifter
- Angivelse af analysemetode, reagens og analyseudstyr
- Angivelse af sporbarhed
- Nyere studier (2005-)
- Skandinavisk population, hvor det er muligt
- Stor sample size med relevant fordeling mellem trimestre og postpartum-perioder
- Metodelighed med metode anvendt i vores laboratorier (med mindre der er metodeafhængighed for den enkelte analyt)

Resultater

Denne rapport og skemaer for anbefalede nationale graviditetsspecifikke referenceintervaller findes på dskb.dk

Rapporten er desuden sendt til DSOG, Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) og til de biokemiske redaktører på sundhed.dk

For følgende analyser/analysegrupper har arbejdsgruppen vurderet, at det ikke er muligt eller klinisk relevant at etablere nationale graviditetsspecifikke referenceintervaller:

- Lipider (total kolesterol, triglycerid, HDL, LDL):
DSKB har nationalt understøttet brug af opmærksomhedsgrænser frem for referenceintervaller^[3]
- Thyroidea-parametre (specifikt frit T4 og frit T3, TBG, TRAB, TBK (thyroxin-bindings kapacitet)):
På baggrund af betydelige metodeforskelle vurderes det ikke rimeligt at etablere fælles nationale referenceintervaller for gravide

- **APTT:**
Store reagensforskelle og forskelle i referenceintervaller på tværs af laboratorier. Generelt lavere værdier sammenlignet med ikke-gravide
- **Ferritin:**
Vi anbefaler den af WHO bestemte diagnostiske grænse på 15 mikrogram/liter også for gravide, velvidende at op imod 30% af gravide ligger under denne grænse^[4]. Dette understøttes af Sandbjerg guidelines^[5].
- **Vitamin B12:**
Læge, ph.d. Johan Arendt, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital har kritisk gennemgået litteraturen og venligst lavet oplæg til arbejdsgruppen. Niveauerne af P-Vitamin B12 falder med stigende gestationsalder – i enkelte studier er der rapporteret op til 50 % fald fra 1. til 3. trimester. Den patologiske cut-off under graviditet i forhold til moderen og risiko for negative graviditetsudfald mangler dog at blive fastlagt, og der vurderes at være betydelige metodeforskelle på tværs af immunkemiske vitamin B12-analyser. P-Vitamin B12-analysen er derfor vanskelig at anvende til diagnostisk brug under graviditet. P-Methylmalonat vurderes at være en robust metode til første diagnostiske skridt ved behov for vitamin B12-mangel-udredning under graviditet. Niveauerne af P-Methylmalonat er stort set uændrede under graviditet. Der er stor metodelighed for P-Methylmalonat på tværs af landet (LC-MS-MS) med ensartede ikke-gravide referenceintervaller. Det vurderes ikke klinisk relevant at etablere et særskilt graviditetsspecifikt referenceinterval for P-Methylmalonat. Arbejdsgruppen foreslår, at man i lokale laboratorievejledninger/analysefortegnelser anfører anbefaling om brug

at P-Methylmalonat frem for P-Vitamin B12 i de tilfælde, hvor udredning er relevant under svangerskab.

Særligt vedrørende brug af fibrin D-dimer under graviditet

- Anvendelse af fibrin D-dimer under graviditet er endnu uafklaret i relation til den akutte diagnostik af dyb venøs trombose. På nuværende tidspunkt foreligger således ikke nogen veletableret diagnostisk cut-off til brug under graviditet. Arbejdsgruppen rapporterer derfor trimester-specifikke referenceintervaller for Fibrin D-dimer frem for diagnostiske cut-off grænser

Implementering

Arbejdsgruppen håber, at de kliniske biokemiske afdelinger i Danmark vil tage positivt imod anbefalingerne og dermed fremme en national harmonisering af graviditetsspecifikke referenceintervaller.

Før implementering anbefales en lokal vurdering af behov for verificering.

Referencer

Referencer

- 1 Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost* 2010;103:718-27
- 2 Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP, Andersen MR, Jørgensen M, Bjørngaard B, Barfoed A, Haahr K, Stender S. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:237-48
- 3 Nordestgaard BG, Hilsted L, Stender S. Plasmalipider hos ikkefastende patienter og signalværdier på laboratoriesvar. *Ugeskr Læger* 2009;171:1093
- 4 WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations, 2011. WHO/NMH/NHD/MNM/11.2
- 5 DSOG. DSOG guideline. Anæmi og jernmangel under graviditet og puerperium. 2016

Kreatinin på ABL – en historie om værdien af kvalitetssikring



Cindy Søndersø Knudsen, biokemiker
Søren Ladefoged, overlæge
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital

Mange hospitaler supplerer rutinemetoden til P-Kreatinin med en metode, der sikrer korte svartider i de situationer, hvor de billeddiagnostiske afdelinger af den ene eller anden grund står uden en aktuel eGFR umiddelbart før en akut eller planlagt undersøgelse med kontrastindgivelse. Der findes en del udstyr på markedet til at løse denne opgave. Med udgangspunkt i krav til analysekvalitet^[1,2] og økonomi har vi på Aarhus Universitetshospital (AUH) valgt Radiometer ABL837 (ABL) til dette.

Analyseniveauet skrider

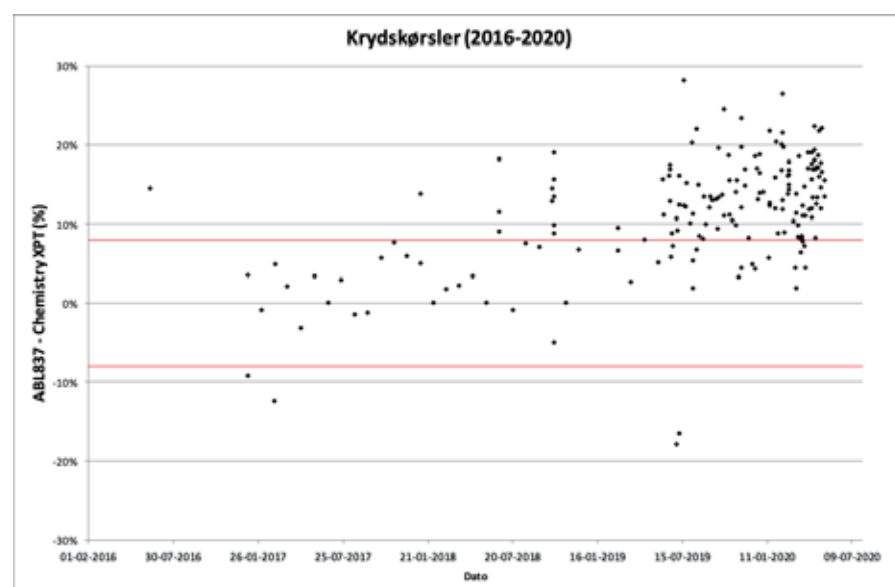
Efter et par år, hvor dette set-up havde fungeret tilfredsstillende, oplevede vi i efteråret 2018 problemer med analyseniveauet. Vurderet på basis af månedlige krydskørsler med vores rutinemetode (Chemistry XPT, Siemens Healthineers) fandt vi stigende kreatininniveauer på ABL (Figur 1). Kreatinin på Chemistry XPT lå i perioden stabilt vurderet på basis af det eksterne kontrolprogram (General Clinical Chemistry, Labquality) og patientgennemsnit.

Interne og eksterne kontroller er ikke retvisende

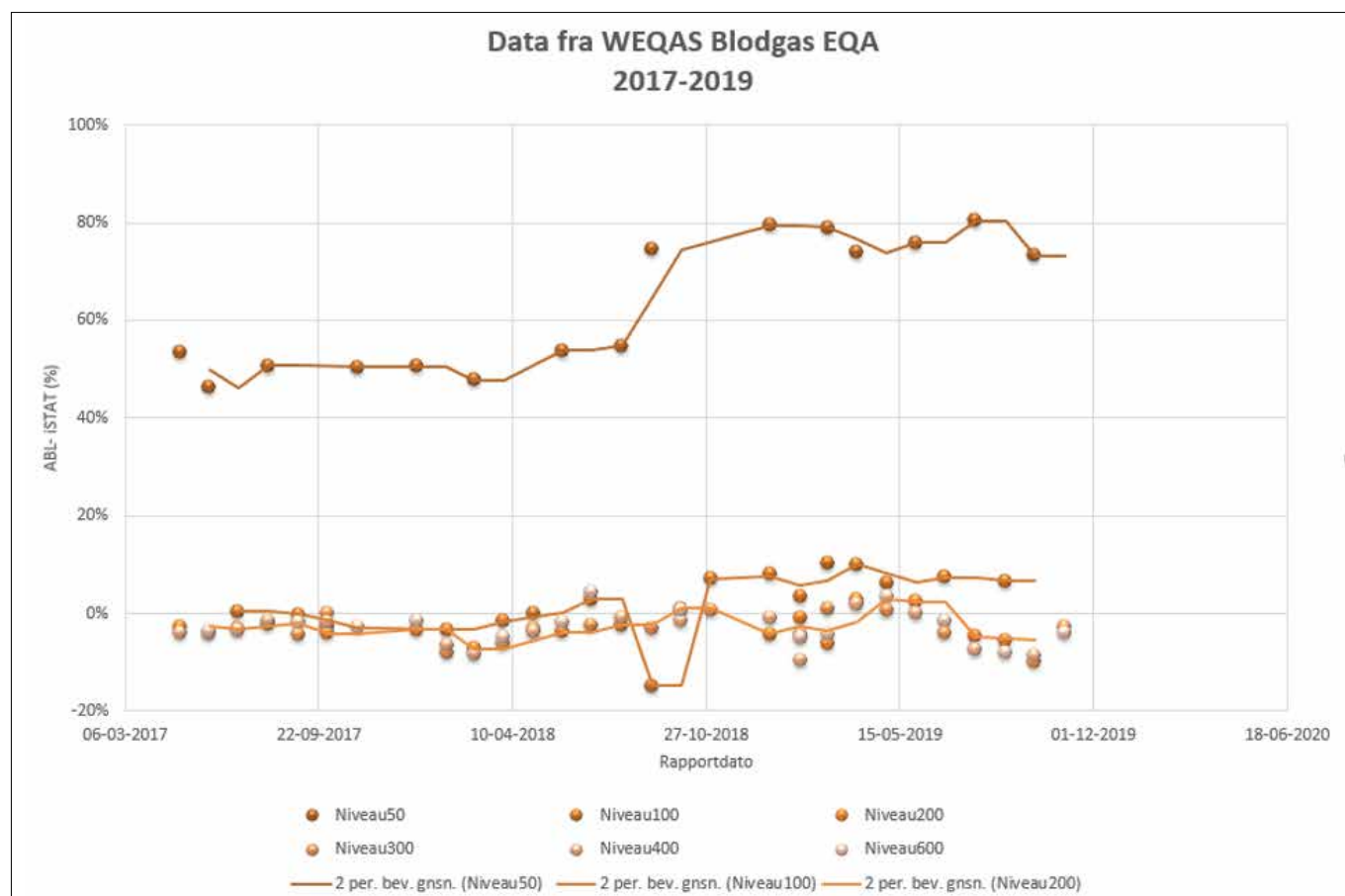
Det stigende niveau blev ikke fanget af vores interne kontrolsystem, hvor vi anvendte Radiometers standard set-up med vandigt kontrolmateriale eller af vores eksterne kontrolsystem, hvor kreatinin sammenholdes med andre ABL af samme type (Blodgas, WEQAS).

Ved forespørgsel til kolleger på andre laboratorier viste det sig, at man flere steder havde oplevet tiltagende problemer med høj imprecision og/eller bias på ABL. Vi gik ret hurtigt i dialog med leverandøren, og det forlød, at man havde problemer med fremstilling af elektrodemembranerne og arbejdede på at løse dem.

I forlængelse af dette indførte vi på AUH en procedure, hvor vi kasserede elektrodemembraner, når krydskørslerne lå uden for visse grænser (initialt det oprindelige biaskrav på $\pm 8\%$, som dog ikke kunne overholdes og måtte slækkes til -8% til $+15\%$). Det var normalt, at membraner blev skiftet 2-3 gange, før de kunne godkendes. Det gav mange timers ekstra arbejde og usikkerhed omkring kvaliteten af analysen.



Figur 1.
Figuren illustrerer ændringen i P-Kreatinin målt på patientmateriale analyseret med ABL837 i forhold til Chemistry XPT. De to linjer svarende til $\pm 8\%$ er maksimal tilladt forskel.



Vores forventninger til analysekvaliteten var for store

I forløbet gennemførte leverandøren nogle forbedringstiltag på analysen, men meddelte samtidig, at vores oprindelige forventninger til analysekvaliteten baseret på de første par års anvendelse var urealistiske. I forløbet blev det luftet, at vores procedure for krydskørsler kunne give systematiske forskelle. Det undersøgte vi nærmere i tre små studier, der havde til formål at belyse, hvor stor indflydelse valg af prøvemateriale og rækkefølge af analysering havde på krydskørslerne.

Vi undersøgte:

- Li-heparin plasma (ABL) vs. Li-heparin plasma (Chemistry XPT), n=50
- Li-heparin blod (ABL) vs. Li-heparin plasma (Chemistry XPT), n=50
- Kreatinin først målt på ABL, herefter på Chemistry XPT og igen på ABL, n=10

Studierne viste, at ingen af forholdene havde betydelig indflydelse på målingerne.

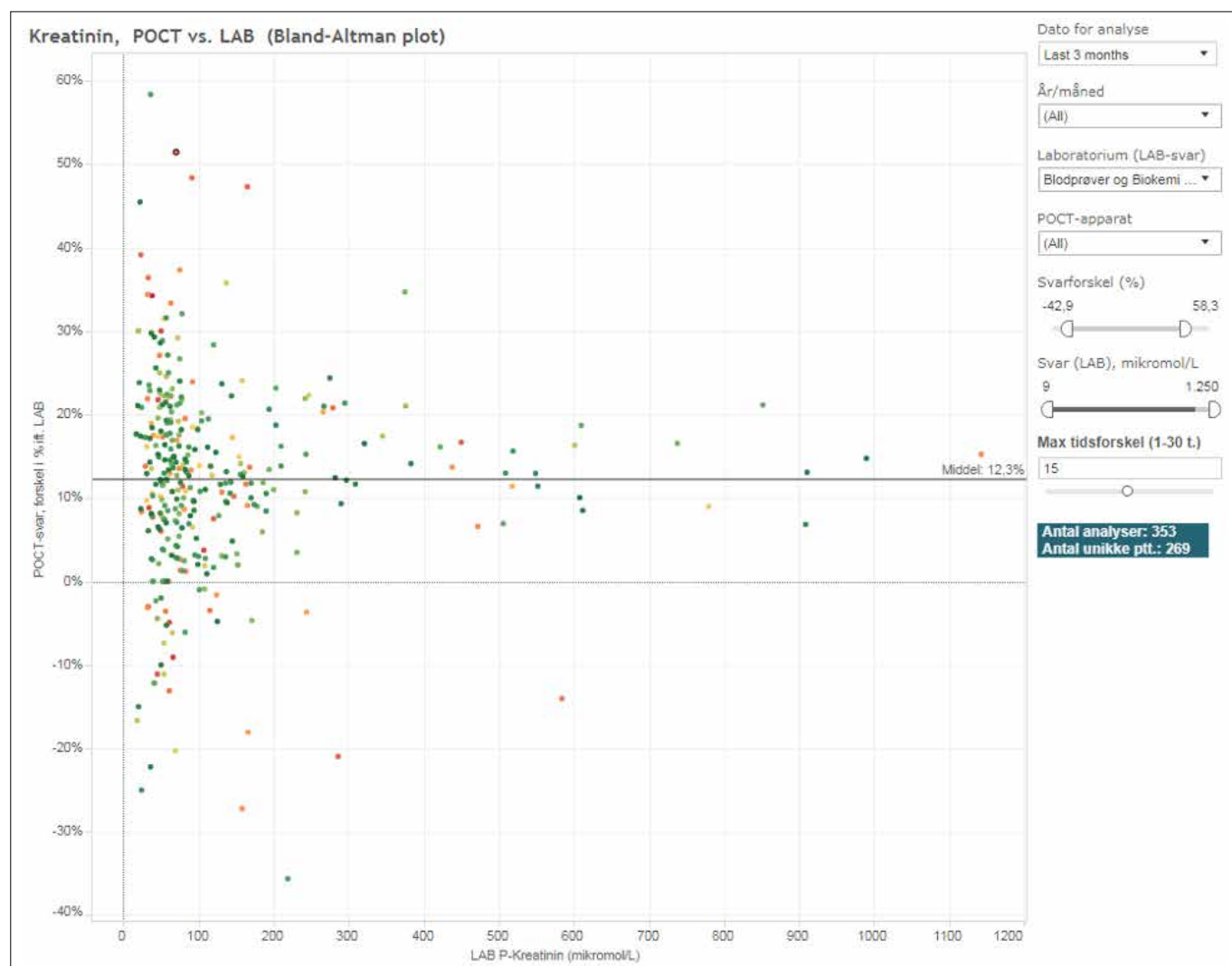
ABL (plasma) vs. Chemistry XPT (plasma) gav en median afvigelse på 13,9% (interval 4,4% til 21,6%), ABL (blod) vs. Chemistry XPT (plasma) gav en median afvigelse på

12,2% (interval -1,4% til 19,2%) og ABL (blod) vs. ABL (plasma) en median afvigelse på -1,2% (interval -14,6% til 6,1%) svarende til de tidligere fund. ABL (før Chemistry XPT) vs. ABL (efter Chemistry XPT) gav en median afvigelse på 0,0% (interval -3,8% til 1,9%). Plasma analyseret på ABL blev i alle tilfælde multipliceret med den af leverandøren anbefalede korrektion fra blod til plasma ($\times 0,95 - 0,4$). De benyttede prøver lå i intervallet 48 – 719 $\mu\text{mol/L}$.

Ved en grundigere gennemgang af det eksterne kontrolprogram til P-Kreatinin fra WEQAS fandt vi fin overensstemmelse mellem ABL og i-STAT (Abbott) i niveauer mellem 200 og 600 $\mu\text{mol/L}$ for perioden maj 2017 til april 2020 (Figur 2). I niveauet omkring 50 $\mu\text{mol/L}$ var der i hele perioden ringe overensstemmelse mellem metoderne, men forskellene blev accentueret omkring september 2018 samtidig med, at der som noget nyt opstod betydende forskelle i niveauet omkring 100 $\mu\text{mol/L}$. Dette var sammenfaldende med det tidspunkt, hvor vi begyndte at opleve forskelle i vores krydskørsler mellem ABL og Chemistry XPT.

Figur 2.

Figuren viser forskellen i metodemiddel mellem ABL837 og I-STAT i det eksterne kontrolprogram WEQAS Blodgas i perioden 2017 til 2019.



Figur 3.

Bland-Altman plot baseret på data fra i BI-portalen i Region Midtjylland. Y-aksen angiver den procentvise forskel mellem ABL (POCT) og Chemistry XPT (laboratoriemetoden) for prøver taget på samme patient inden for 15 timer på Aarhus Universitetshospital. Grafen dækker 3 måneder i 2020. Farverne på punkterne afspejler, hvor langt tid der er mellem de enkelte målinger på ABL og Chemistry XPT stigende fra 0-1 time (mørkgrøn) til 14-15 timer (rød).

- 1) Hansen et al. Ny P-Kreatinin-baseret eGFR formel – fastsættelse af krav til maksimal variation for P-Kreatinin. DSKB-nyt 2016; 2: 22-23.
- 2) Snaith et al. Point-of-care creatinine testing for kidney function measurement prior to contrast-enhanced diagnostic imaging: evaluation of the performance of three systems for clinical utility. Clin Chem Lab Med. 2018;56(8):1269-1276.

Sammenligning af patientprøver

Forløbet bekræftede, hvad vi nok godt vidste i forvejen, at internt og eksternt kontrolmateriale til blodgasudstyr lader noget tilbage at ønske. Vi har derfor suppleret med et kontrolsystem, der er baseret på patientsvar på P-Kreatinin. Region Midtjylland (RM) har en Business-Intelligence-portal, hvor en lang række kliniske data, herunder LIS-data, er tilgængelige i et format, så vi lokalt kan generere rapporter, der visualiserer data (<https://www.rm.dk/om-os/organisation/it/business-intelligence/>). Kontrolsystemet består af en rapport i portalen, der trækker data fra patienter, som har fået målt P-Kreatinin både med ABL og Chemistry XPT indenfor et nærmere defineret tidsinterval. Man kan endvidere specifikt udvælge de tidsperioder, hospitaler i RM og ABL-apparater, som man vil kigge på. Data kan vises i forskellige formater, bl.a. som et Bland-Altman plot (Figur 3).

Konklusion

Det er ikke lykkedes os at overbevise Radiometer om, at de har fået et biasproblem på ABL i forlængelse af deres problemer med membranerne. Vi har derfor indtil videre valgt at løse dette problem ved at faktorisere P-Kreatinin på ABL. Da vi i forløbet har erfaret, at biasproblemer ikke nødvendigvis fanges af det almindelige interne og eksterne kontrolsystem, har vi valgt at supplere vores kontrolsystem med rutinemæssige vurderinger af mean-forskel mellem ABL og Chemistry XPT på patientdata og samtidig analysere af HK19 kontrolmaterialet (DEKS) rutinemæssigt hver 4. uge og ved membranskift, idet HK19 har vist sig velegnet til at følge analyseniveauet på ABL.

sFlt-1
PlGF
PAPP-A

Complete pre-eclampsia portfolio

Reliable first trimester screening and improved diagnosis
and short-term prognosis >20 weeks of gestation



**B·R·A·H·M·S KRYPTOR assays for the
biomarkers PAPP-A, PlGF plus and sFlt-1**

Outstanding precision and
long-term stability



B·R·A·H·M·S Fast Screen pre I plus

CE marked software for risk
assessments



B·R·A·H·M·S KRYPTOR systems

Fast, precise and easy biomarker
measurements

**Your ACCESS to an
interactive e-detail**

**Get more information on
pre-eclampsia management
throughout pregnancy**



**prenatal.world-of-
biomarkers.com**
Pin code: **ratio01**



YLKB-Siden – siden sidst

Det var planlagt, at YLKB's bestyrelse skulle mødes til det udskudte hoveduddannelseskursus i Hæmostase i august 2020. Pandemiens lange skygge hvilede dog fortsat over gruppen, så det kun var Nikki og Agnes, der havde mulighed for at stikke hovederne sammen.

Status er, at vi fortsat mangler at få valgt nye medlemmer til vores bestyrelse i tråd med en rokade i regionstilknytning og uddannelsesforløb blandt de nuværende medlemmer.

Aktuelt er Nikki Have Mitchell repræsentant for Region Hovedstaden, og Agnes Ziobrowska Bech vil pr. 1. november 2020 repræsentere Region Midtjylland. Nye medlemmer skal derfor findes for Region Nordjylland og Region Syddanmark. Region Sjælland har p.t. ingen hoveduddannelseslæger.

Der vil blive afholdt valg til YLKB-bestyrelsen i slutningen af oktober 2020 i forbindelse med hoveduddannelseskursus i Hæmatologi. Hvis en post i YLKB's bestyrelse kunne have interesse, så kontakt os endelig.



Supporting fast treatment decisions

Discover our
modular urinalysis
solution

www.sysmex-nordic.com



YLKB-Case:

Pseudohyperkaliami hos patient med hyperleukocytose

Klinisk problemstilling

Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, modtager en blodprøve fra en pige på 3 år med klinisk mistanke om leukæmi. Der findes en svært forhøjet værdi for B-Leukocytter på $698 \times 10^9/L$ (reference-interval 2 - 12 år: $4,5 - 12,5 \times 10^9/L$), og den efterfølgende manuelle differentieltælling viser overvejende blaster.

I samme omgang bliver der analyseret P-Kalium på Cobas 8000, som giver en svært forhøjet værdi på $20,0 \text{ mmol/L}$. Der analyseres endvidere P-Kalium på ABL800, som viser normal værdi på $4,5 \text{ mmol/L}$ (reference interval 1-18 år: $3,5-4,6 \text{ mmol/L}$).

Baggrund

Kalium er den mest udbredte kation i kroppen og findes primært intracellulært, hvor koncentrationen er omkring $140-150 \text{ mmol/L}$ ^[1].

Forhøjet P-Kalium kan have flere årsager og skyldes som regel nedsat elimination, forskydninger mellem intra- og ekstracellulært kalium eller øget tilførsel, hvor de to første er de hyppigste årsager^[1].

Hyperkaliami er en alvorlig elektrolytforstyrrelse associeret med livstruende kardielle arytmier og hjerrestop, og skal derfor håndteres akut^[1].

Falsk forhøjet P-Kalium kan ses hos patienter med svær hyperleukocytose, f.eks. hos patienter med leukæmi. Det skyldes en kombination af skrøbelige leukocytter og mekanisk stress ved transport og centrifugering, hvilket resulterer i leukolyse, hvor det intracellulære kalium bliver frisat fra de destruerede celler^[1-5].

Det er netop dette, der sker ved analyseringen på Cobas 8000, hvor blodet gennemgår centrifugering. Når man i stedet måler P-Kalium på ABL800, er det på fuldblod (ingen centrifugering), hvilket ikke giver destruktion af de skrøbelige celler og derfor heller ikke giver forhøjet P-Kalium. Dette fænomen med falsk forhøjet P-Kalium i forbindelse med hyperleukocytose er således et in-vitro fænomen og kaldes pseudohyperkaliami.



Jesper Strandberg, introduktionslæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital

Referencer:

1. Foss NB, Larsen EP, Hansen-Nord G. Hyperkaliami. Lægehåndbogen.
2. Šálek T. Pseudohyperkalemia - Potassium released from cells due to clotting and centrifugation - a case report. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018;28(1):011002.
3. Merritt M, Kline H, Siegler R. Pseudohyperkalemia in a Patient with T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Hyperleukocytosis. *J Pediatr Intensive Care*. 2018;7(3):166-168.
4. Chan JS, Baker SL, Bernard AW. Pseudohyperkalemia without reported haemolysis in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *BMJ Case Rep* 2012.
5. Asirvatham JR, Moses V, Bjornson L. Errors in potassium measurement: a laboratory perspective for the clinician. *N Am J Med Sci* 2013;5:255-9.



Nyt om navne – 3, 2020

Ansættelser og udnævnelser

Henrik Krarup

1. juni 2020

Klinisk professor ved Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aalborg Universitet

Charlotte Gils

1. september 2020

Speciallæge ved Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

Fie Juhl Vojdeman

1. september 2020

1. reservelæge ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, og efterfølgende afdelingslæge pr. 1. marts 2021

Johanne Andersen Højbjerg

1. september 2020

1. reservelæge ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Søs Neergaard-Petersen

1. september 2020

Reservelæge i hoveduddannelse, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Nye medlemmer af DSKB

Christian Hussing

Molekylærbiolog

Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital

Kathrine Sofia Glavind

Læge

Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital

Christina Dahl Lindengren

Læge

Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Pia Fauerskov

Læge

Klinisk Biokemisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Amanda Lassen

Biokemiker

Biokemi og Immunologi, Vejle Sygehus

Dår Kristian Kur

Biokemiker

DEKS

Hanna Bertoli

Læge

Sinar Mohammed

Bioanalytiker

Tua Strehle Gyldenholm

Læge

Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital



Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
www.dskb.dk

Ansvarshavende redaktører for bladets sektioner:



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



Redaktionsgruppemedlem
Louise Lylloff
louise.lylloff@vest.rm.dk



Redaktionsgruppemedlem
Stine Linding Andersen
stine.a@rn.dk



Redaktionsgruppemedlem
Mette Fogh Møller
mette.fogh.moeller@vest.rm.dk



Formand
Lise Bathum
lise.bathum@regionh.dk



Nyt om navne
Fie Juhl Vojdeman
fiv@regionsjaelland.dk



Webredaktør
Elke Hoffmann-Lücke
elkehoff@rm.dk



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

[Annoncebestilling og yderligere information](#)

Eva Rabing Brix Petersen
Blodprøver, Biokemi og Immunologi
Sygehus Sønderjylland
e-mail: eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

cobas[®] pro integrated solutions

Simplicity meets Excellence



**Automated
maintenance**



**Predictive
loading list**



**cobas
SonicWash**



**Loading
on the fly**



**cobas
AutoCal**