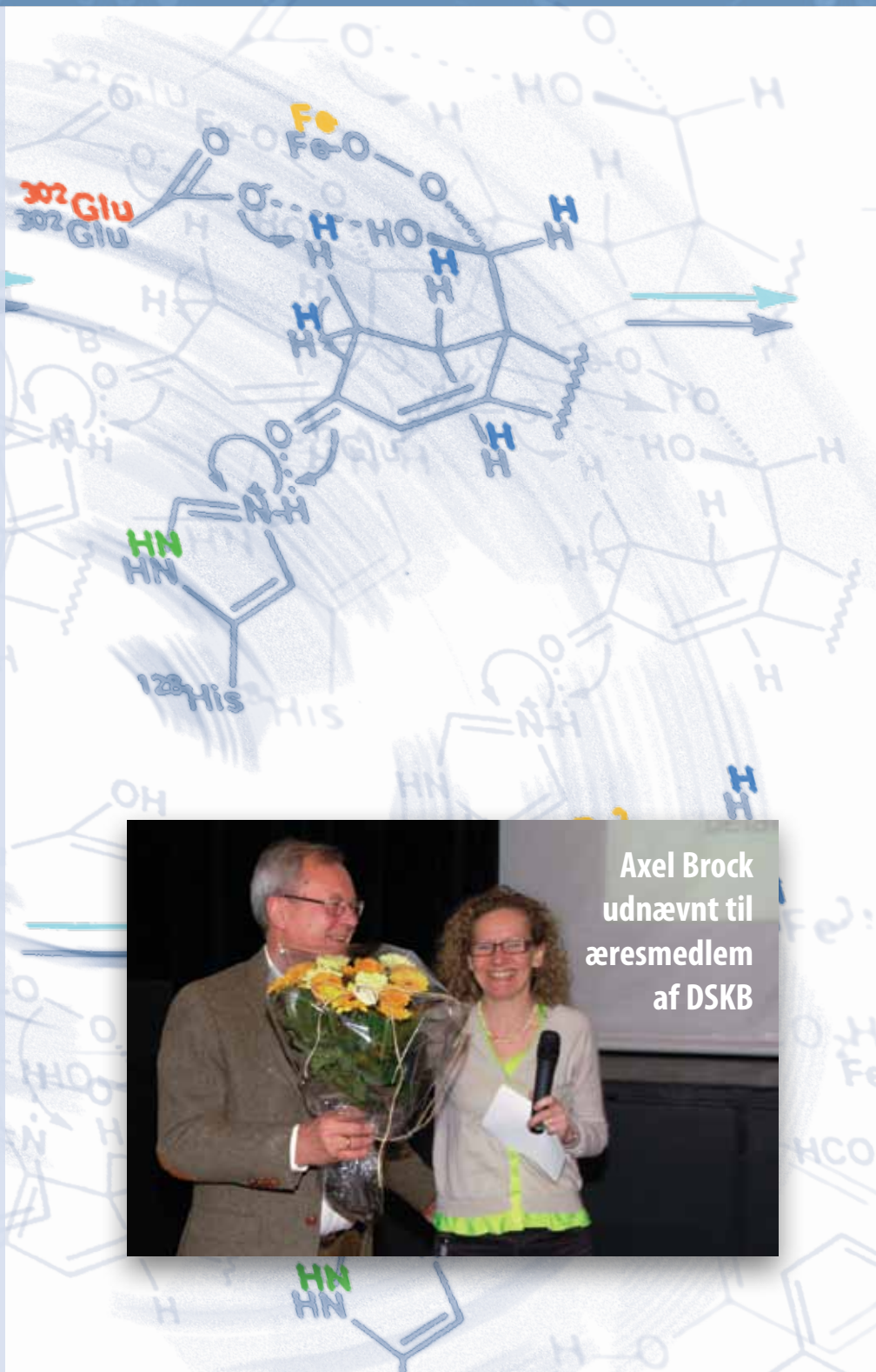


Indhold

- » Nyt fra Bestyrelsen
- » Referat Generalforsamling 28/3 2012.
- » DSKBs regnskab for 2011
- » Serum HER-2
- » Ude er godt, hjemme er bedst – men hvad er egentlig billigst?
- » Terapeutisk monitorering af antibiotika med UPLC
- » Infektionsbiomarkøren procalcitonin til behandlingsvejledning hos intensivpatienter
- » Neonatal hyperbilirubinæmi
- » Mødekalender
- » Nyt om Navne



Axel Brock
udnævnt til
æresmedlem
af DSKB

Statusartikel: Neonatal hyperbilirubinæmi, se side 20

Beckman Coulter Nyheder



Nye kemi instrumenter med op til 9800 test/time



**Præanalytisk båndsystem med 4 baner
som håndterer op til 1200 rør/time.**

**Automatisering
Kemi
Immunkemi
Hæmatologi
Proteinkemi**

Beckman Coulter Danmark
Email : Denmarkcustomersupport@beckman.com
Tlf. 7022 8816



Kolofon

DSKB-Nyt nr. 2/2012

Udgiver:

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Ansvarlig redaktør:

Emil Daniel Bartels

Layout og redaktionel tilrettelæggelse:

Tuen-media as

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

Nete Hornung

e-mail: netehorn@rm.dk

Lars Ødum

e-mail: laod@regionsjaelland.dk

Stig E. Bojesen

e-mail: stebo@heh.regionh.dk

Carsten Højskov

e-mail: carshoej@rm.dk

Emil Daniel Bartels

e-mail: emil.daniel.bartels@rh.regionh.dk

Erik Dalsgaard Lund

e-mail: erik.dalsgaard.lund@slb.regionsyddanmark.dk

Lars Melholt Rasmussen

e-mail: lars.melholt.rasmussen@ouh.regionsyddanmark.dk



Nete Hornung

Nyt fra Bestyrelsen

Nu hvor sommerferien står for døren, er det en stor fornøjelse at kunne udsende dette fyldige nummer af DSKB-Nyt. DSKB-Nyt har eksisteret i sin nuværende form i nogle år, og det er heldigvis muligt at finde forfattere, der vil bidrage med spændende og interessante artikler til bladet. Selvfølgelig udover de tilbagevendende indlæg, som eksempelvis referatet fra generalforsamlingen og DSKB's regnskab i dette blad.

Siden sidst har bestyrelsen lagt et stort stykke arbejde i afholdelsen af generalforsamlingen. Desværre var det heller ikke i år muligt at tiltrække mange deltagere, selvom der denne gang var arrangeret både en interessant videnskabelig session om cancer og en foredragskonkurrence for yngre medlemmer af selskabet i forbindelse med generalforsamlingen. Næste generalforsamling planlægges i forbindelse med Den Danske Kongres, og fremadrettet vil bestyrelsen prøve at ændre formatet i håb om, at det vil kunne trække lidt flere deltagere til. Bestyrelsen følger i øvrigt med i tilrettelæggelsen af den Danske Kongres og har planlagt møde med Lise Bathum om samme. Mange praktiske ting er på plads samt en god del af det faglige indhold.

Ellers er planlægning af DSKB's efterårsmøde også i fuld gang. Det vil foregå på Hotel Nyborg Strand d. 31. oktober og bl.a. omhandle kliniske og biokemiske implikationer af nye AK behandlinger, så sæt kryds i kalenderen allerede nu.

Aktuelt er Sundhedsstyrelsen (SST) i færd med at indsamle statusrapporter fra regionerne og private udbydere om opfyldelsen af fastsatte krav for udførelsen af specialfunktioner.

Som der står på SST's hjemmeside, er målet med statusrapporterne, at SST kan overvåge udviklingen og vurdere væsentlige mangler og afgivelser i udførelsen. Samtidigt er statusrapporterne anvendelige som selvevalueringsinstrument i sygehusenes kvalitetsarbejde. Alle specialer skal i princippet afrapportere til SST, men det er besluttet at tage det i etaper med udvalgte funktioner og specialer. Årsagen til det er, at der skal udvikles en model for statusrapporterne, der sikrer balance mellem arbejdsindsats og brugbarhed. Så indtil videre har der ikke været formelt krav til afrapportering fra Klinisk Biokemi. Bestyrelsen overvejer dog forskellige løsningsmodeller, da der helt sikkert vil komme et krav om rapportering snart. Det er ikke helt let, da det både skal være sammenligneligt fra sted til sted og afspejle reelle funktioner og ikke blot et analyse-antal på en given analyse. Man kan læse mere om det på <http://www.sst.dk/Planlaegning%20og%20kvalitet/Specialplanlaegning/statusrapporter.aspx>

Bestyrelsen forsøger løbende at forny hjemmesiden og har i den forbindelse drøftet værdien af rulletekst-nyhederne på hjemmesiden. Kommentarer fra medlemmerne om denne funktionalitet vil være meget velkomne, idet bestyrelsen skal tage stilling til om kontrakten med leverandøren skal fornyes indenfor det næste år.

Til sidst kan nævnes, at der udkommer en 2012 version af "Trombokardiologirapporten" snart. Rapporten er resultatet af et fremragende samarbejde mellem en lang række relevante selskaber og med værdsat engagement fra DSKB's side. Rapporten vil blive lagt på DSKB's hjemmeside, så snart den er endelig godkendt efter endt høringsfase.

Referat Generalforsamling 28/3 2012.



Emil D. Bartels

1. DSKBs formand Nete Hornung bød velkommen og foreslog Ebba Nexø som dirigent.
Ebba blev valgt med applaus. Dirigenten konstaterede at generalforsamlingen var indkaldt rettidigt.
2. Formandens beretning: Nete Hornung berettede om det forgangne år i bestyrelsen, og takkede alle, der havde ydet en indsats for selskabet og specialet i årets løb. Den fulde beretning kan læses i DSKBnyt nr. 1/2012, som findes som pdf-fil på www.DSKB.dk
Generalforsamlingen godkendte beretningen uden spørgsmål.
3. Meddelelser fra udvalg, dannet i henhold til §§ 7-9
 - A. Lars Melholt Rasmussen aflagde rapport fra UU1 på vegne af formand Holger Jon Møller:
 - Der har været udskiftning i UU1 så udvalget nu består af: Lars Bo Nielsen (Rigshospitalet), Søren Ladefoged (Aarhus), Mads Nybo (Odense), Lars Melholt Rasmussen (Odense), Linda Hilsted (Rigshospitalet) og Formand: Holger Jon Møller (Aarhus).
 - Der er afholdt 2 A-kurser (fælles med UU2) i 2011 og planlagt 1 i 2012 (hæmatologi).
 - UU1 påbegyndte i oktober en revision af kursusrækken, samt udarbejdelse af en kursusmanual med målsætning for læringsmål for de enkelte kurser. Næste møde om dette i september 2012.
 - B. Carsten Højskov orienterede om arbejdet i UU2 på vegne af formand Anders Johnsen:
Der er nu udarbejdet retningslinjer for udpegning af medlemmer til UU2, med

henblik på at sikre flow og fornyelse i udvalget. Retningslinjerne for medlemskab af UU2 ligger tæt op ad retningslinjerne for UU1.

UU2 består nu af Anders H. Johnsen (Rigshospitalet), Peter H. Nissen (Aarhus), Mette Fogh Møller (Herning), Søren Ladefoged (Aarhus), Betina Klint Nielsen (Nykøbing Falster) og Trine Rennebød Larsen (Svenborg).

Der er afholdt 3 UU2 kurser i 2011. 1 udelukkende UU2 og 2 fælles. Der er planlagt to rene UU2 kurser i 2012.

Thor Skovsted (Frederiksberg) er godkendt som specialist. Anne Schmedes og Steen Strange Holm Schmedes er blevet godkendt i EC4 som "European Specialist in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine".

C. Fra VUK-udvalget berettede Ivan Brandslund på vegne af formand Peter Felding om arbejdet med VUK-rapporten om anvendeligheden af HbA1c i diabetes-diagnostik.

Ivan påpegede, at markøren var OGTT og faste-glucose overlegen i korrekt klassifikation af patienter med diabetes, men gjorde samtidigt opmærksom på, at selv en lille bias i analysen kunne få store konsekvenser i form af over- eller underdiagnostik. Vigtigheden af høj analysekvalitet blev understreget i denne sammenhæng.

4. Meddelelser fra repræsentanter, valgt i henhold til § 6:
Nete Hornung orienterede fra SJCLI på vegne af Holger Jon Møller: Stigende antal indsendte manuskripter. 317 i 2011, hvoraf 97 blev accepteret (accept %:35). Antallet af nordiske bidrag udgør 28 %, hvoraf 70 % accepteres. Impact faktoren



Velkendte DSKB-medlemmer i dialog med det nyudnævnte æresmedlem.

er nået op på 1,6, og den gennemsnitlige behandlingstid fra modtagelse til afgørelse ligger på 110 dage.

Det årlige Finsekursus i scientific writing havde været en succes, og man kan læse om det i næste nummer af SJCLI.

5. Erik Lund gennemgik foreningens reviderede regnskab for 2011, og takkede Jan Borg Rasmussen, som har varetager regnskabet frem til denne generalforsamling.

Generalforsamlingen godkendte regnskabet med den kommentar, at overskuddet på kongressen i 2011 var lovligt stort, og at selskabet skulle indskærpe over for kommende arrangører, at sådanne arrangementer tilnærmelsesvis skal gå i nul.

6. Erik fremlagde kontingentsatser for 2012 på 150 kr. for korresponderende, 450 kr. for ordinære og 1500 kr. for firmamed-

lemmer. GF tilsluttede sig disse satser. Erik varslede, at bestyrelsen fremover vil opkræve et symbolsk kontingent fra ikke-erhvervsaktive medlemmer af foreningen (på samme niveau som de korresponderende medlemmers kontingent). Dette vil blive bragt til beslutning ved GF i 2013.

7. Valg af formand: Ikke på valg.

8. Valg af bestyrelsesmedlemmer og -suppleanter: Ingen på valg.

9. Valg af interne revisorer: Anders Johnsen fortsætter mens Jørn Dyerberg har ønsket at stoppe. Palle Wang afløser Jørn Dyerberg. Generalforsamlingen tilsluttede sig dette.

10. Eventuelt valg i henhold til § 6: Ikke på valg.

11. Eventuelt: Formanden meddelte at bestyrelsen havde besluttet at udnævne Axel Brock som æresmedlem af DSKB. Begrundelsen for udnævnelsen var, at Axel altid har været "fagets mand", som har været en god og fagligt stærk kollega. Axel har haft en stor rolle for selskabets udvikling, og har været dybt involveret i arbejdet omkring speciallægeuddannelsen både som formand for bestyrelsen og UU1 såvel som veldid underviser på A-kurserne. Axel har også ydet en stor indsats som redaktør for SJCLI.

Axel takkede for hæderen. Formanden takkede derefter Ebba Nexø for hendes store indsats i forbindelse med specialeplanen, og overrakte en gave fra bestyrelsen som påskyndelse af hendes indsats. Ebba takkede for gaven, og takkede generalforsamlingen for god ro og orden.



Erik Dalsgård Lund,
Kassierer

DSKBs regnskab for 2011

Regnskabet er godkendt af DSKB's bestyrelse og DSKB's interne revisorer.

Kassereren havde følgende bemærkninger til resultatopgørelsen:

Resultatopgørelsen for perioden 1.1.2011-31.12.2011 er +88.101 kr, hvilket cirka svarer til overskuddet fra d. 10. Danske Kongres i Klinisk Biokemi. Uden indtægten fra kongressen ville der have været et lille underskud, og det er tilfredsstillende i forhold til sidste år, hvor underskuddet var -108.572 kr.

På indtægtssiden har annonceindtægterne været stigende, så de nu balancerer med omkostningerne til DSKB-Nyt og hjemmesiden. Kursusaktiviteterne har også i 2011 givet overskud. De samlede indtægter uden den ekstraordinære kongresindtægt er steget med omkring 20.000 kr i forhold til sidste år.

På udgiftssiden er udgifter til medlemsmøder, udvalgsmøder og specielt administrationsomkostninger faldet. Samlet er der som det foregående år igen sket et fald i udgifterne. Faldet er på omkring 85.000 kr, men specielt udgifterne til medlemsmøder og udvalgsmøder varierer meget fra år til år og må forventes at stige i år 2012.

Resultatopgørelse 1. januar – 31. december 2011

INDTÆGTER	2011	2010 i 1.000 kr.
Kontingent	113.250	127
Annonceindtægter	199.460	166
Overskud, kursusafdelingen	18.223	24
Kongresindtægter	92.176	0
Diverse indtægter	2.016	0
Renteindtægter mv.	69.480	64
Udbytte	0	0
Indtægter i alt	494.611	381

UDGIFTER	2011	2010 i 1.000 kr.
Bestyrelsesmøder	44.231	48
Ordinære møder	1.019	56
Udvalgsmøder	42.359	79
Redaktionsudvalgsudgifter	0	19
Tilbagebetalt sponsorbidrag 2009 (opkrævet dobbelt)	14.709	14
Internationale og nordiske møder	17.537	7
Kontingent NFKK	0	0
Kontingenter internationale sammenslutninger	11.136	14
Speciale-folder	4.381	0
Tilskud til kongresser	3.950	0
Fremstillingsomkostninger, DSKBnyt/hjemmeside	201.704	182
Administrationsomkostninger	40.312	71
Udgifter i alt	406.510	490

REGNSKAB 2011

Balance pr. 31. december 2011	AKTIVER	
Andre tilgodehavender	2011	31/12 2010 i 1.000 kr.
Tilgodehavender vedr. annoncer/kurser/sponsorbidrag	61.750	53
Andre tilgodehavender i alt	61.750	53
Værdipapirer		
Aktier		
Investeringsbeviser (obligationsbaseret)	83.163	163
	1.384.068	1.386
Værdipapirer i alt	1.467.231	1.549
Likvide beholdninger		
Indestående i pengeinstitut		
UDGIFTER	846.234	742
Aktiver i alt	2.375.215	2.344

Balance pr. 31. december 2011	PASSIVER	
Egenkapital	2011	31/12 2010 i 1.000 kr.
Overfør resultat fra tidligere år	2.187.057	2.283
Værdiregulering af værdipapirer	-82.012	13
Overførsel af årets resultat	88.101	(109)
	2.193.146	2.187
Henlæggelse til uddeling vedrørende foredragskonkurrence	84.759	85
Egenkapital i alt	2.277.905	2.272
Kortfristede gældsforpligtelser		
Leverandører af varer og tjenesteydelser	60.352	353
A-skat og bruttoskat	0	2
Skyldig moms	36.958	35
Kortfristede gældsforpligtelser i alt	97.310	72
Passiver i alt	2.375.215	2.344

Serum HER-2:

sensitivitet, specificitet og prædiktive værdier
for detektion af metastatisk sygdom hos brystcancerpatienter



Patricia Diana Sørensen,
ph.d. studerende,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Sygehus Lillebælt, Vejle
E mail:
Patricia.Diana.Soerensen@slb.
regionsyddanmark.dk

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder i Danmark (ca. 4000 tilfælde årligt), ca. én ud af 9 kvinder udvikler sygdommen. Efter en operation for brystkræft plager tanken om tilbagefald mange patienter. Der er behov for markører til monitorering af efterforløbet samt til vurdering af behandlingens effekt. Målet er at opdage tilbagefaldet på et tidligere tidspunkt inden det giver symptomer, således at målrettet behandling kan sættes hurtigere i værk. Det forventes at patienten vil forblive symptomfri en længere periode, og som konsekvens heraf bevare livskvaliteten, forudsat at patienten har acceptable bivirkninger af behandlingen. Samtidig forventes også en øget overlevelse, men flere studier er nødvendige for at afklare dette.

Ca. 20-30 % af alle brystkræft tilfælde klassificeres som HER-2 positive baseret på immunohistokemi (IHC)/fluorescens in situ hybridisering (FISH). HER-2 status vurderes i væv, sædvanligvis fra primærtumor med IHC/FISH. HER-2 genamplifikation/protein overekspression er forbundet med dårlig prognose, men udgør samtidig indikation for målrettet terapi med det monoklonale antistof mod HER-2 receptoren (Trastuzumab) eller en inhibitor af tyrosinkinase (Tykerb).

Det ekstracellulære domæne af HER-2 proteinet (HER-2/ECD) kan spaltes fra brystcancercellernes overflade og frigives til kredsløbet, hvor det kan måles i serum. Mens vævsbestemmelse for HER-2 ved hjælp af IHC/FISH er en "one time event", kan serum HER-2 måles på et hvilket som

helst tidspunkt i patientforløbet. Analysens anvendelighed er søgt belyst i en række studier, dog uden at opnå en endelig konklusion på området. Dette kan formentlig tilskrives at der de forskellige studier imellem er en betydende heterogenitet i forhold til studiepopulationer, anvendte assays og cut-off niveauer. Adskillige undersøgelser beskriver en værdi i at detektere sygdoms tilbagefald og i behandlings overvågning. I relation til rutine kontrol på Onkologisk Afdeling i Vejle, blev 841 brystcancerpatienter fulgt med serum HER-2 målinger over en 6 års periode. Serum HER-2 blev målt med et ADVIA Centaur HER-2 assay, som er et automatiseret sandwich immunoassay under anvendelse af direkte kemiluminescens teknologi og 2 monoklonale antistoffer specifikke for unikke epitoper på ECD af HER-2 receptoren. Værdier over 15 mikrogram/L blev betragtet som positive. Serum HER-2 test med ADVIA Centaur er godkendt af Food and Drug Administration (FDA) til monitorering af patienter med metastatisk brystkræft men analysens brugbarhed som markør for tidlig recidiv efter primær brystkræft og til overvågning af patienter i immunterapi rettet mod HER-2 receptoren er ikke fuldt fastlagt. Lave HER-2 protein niveauer kan påvises i serum fra raske individer (ca. 97,5 % har værdier under 15 mikrogram/L). Koncentrationen er blevet vist til at blive forhøjet over cut-off værdien i adskillige patienter med cancer sygdom, især i patienter med metastatisk brystcancer, men også i nogle patienter med leversygdom.

I et tidligere pilotprojekt på Vejle Sygehus blev fundet at serum HER-2 værdier over 32 mikrogram/L kunne prædikere metastatisk sygdom hos 100 % af den undersøgte patientpopulation. Dette studie kunne samtidig bekræfte et fald i serum HER-2 koncentration ved god/gunstig behandlingseffekt.

Vores næste mål var at bestemme serum HER-2's sensitivitet, specificitet og prædiktive værdier til at detektere metastaserende sygdom hos brystcancerpatienter i en større og ikke-selektet patientpopulation.

Blodprøver før metastatisk tilbagefald var til rådighed hos 159 vævs HER-2 positive og hos 391 vævs HER-2 negative patienter.

Blandt de 159 vævs positive patienter fik 47 patienter metastatisk recidiv, 33 var serum HER-2 positive før recidivet, hvilket giver en sensitivitet på 70 %. Af de 112 vævs positive patienter uden metastaser, var 80 serum HER-2 negative, hvilket giver en specificitet på 71 %. Den positive prædiktive værdi hos vævs positive patienter er 50 %, den negative prædiktive værdi 85 %.

Blandt de 391 vævsnegative patienter fik 55 patienter metastatisk recidiv, af disse var 18 serum HER-2 positive før recidivet, hvilket giver en sensitivitet på 32 %. Af de 336 vævsnegative patienter uden metastaser var 261 serum HER-2 negative, hvilket giver en specificitet på 77 %. Den positive prædiktive værdi hos vævsnegative patienter er 19 %, og den negative prædiktive værdi er 87 %.

Yderligere statistisk analyse viste signifikant association mellem stigning i serum HER-2 og udvikling af metastaser hos de vævs

HER-2 positive patienter, men ikke hos de vævs HER-2 negative patienter. Lead-time mellem serum HER-2 stigning og diagnosen af symptomatiske metastaser kunne beregnes i 23 vævs HER-2 positive patienter og viste her en spændvidde på 0-38 måneder (gennemsnitligt 7 måneder).

Vi kan hermed konkludere, at serum HER-2 er en nyttig markør til monitorering af HER-2 vævspositive brystcancerpatienter. HER-2 serum niveauet stiger flere måneder før metastaser påvises ved konventionelle kliniske fremgangsmåder og giver således mulighed for en tidligere detektion af metastatisk sygdom.

Serum HER-2 kan ikke erstatte vævsbestemmelse for HER-2 i den primære klassifikation af tumor, men kan bruges som en "opfølgings markør" i forbindelse med den kliniske kontrol og i tillæg til vævs HER-2 bestemmelse fra den primære tumor eller metastaser.

Ude er godt, hjemme er bedst – men hvad er egentlig billigst?

Når outsourcete analyser hjemtages til en klinisk biokemisk afdeling, kan et simpelt regnestykke dokumentere besparelsen – eller det modsatte. Alligevel gør de færreste afdelingsledere sig ulejligheden.



Af Ivan Brandslund, Professor, overlæge, dr. med., Klinisk Biokemisk afdeling, Sygehus Lillebælt Vejle, og Hans Birk, økonomidirektør, Unilabs a.s.



Princippet om at 'ude er godt, men hjemme er bedst og billigst' har over en årrække sneget sig ind i tankegangen rundt om på landets sygehuse og afdelingsledelser. Inden for klinisk biokemi indebærer det, at en lang række afdelinger har foretaget store investeringer i udstyr med henblik på at kunne producere alle slags analyser som efterspørges i klinikken og forskningen, og det indebærer også, at de derved hjemtager analyser, som tidligere er blevet produceret ude af huset. Det sker typisk i en forventning om, at det indebærer en besparelse for afdelingen. Som en klinisk serviceafdeling skal en klinisk biokemisk afdeling selvsagt fungere som en sådan. Men økonomien skal også løbe rundt, og budgetterne skal holde, uagtet den service der skal leveres, og som er afdelingernes kerneydelse over for lokale og regionale kunder.

Direkte og indirekte omkostninger

Beregningen af omkostningen til at producere en given analyse omfatter både direkte og indirekte omkostninger. Dette virker umiddelbart ganske indlysende, men alligevel viser det sig, at der er forhold i denne beregning, som mange klinisk biokemiske afdelinger ikke tager højde for, når de beregner deres udgifter til at producere en analyse. Derved får de et forkert grundlag at træffe beslutninger på. Konsekvensen er, at der hvor man troede, man havde hentet en besparelse hjem til afdelingen, ved fx at hjemtage en analyse fra at blive analyseret ude af huset, i stedet for kan sidde tilbage med en regning, man ikke helt forstår, hvor kommer fra.

Det er ikke altid givet, at det er billigere at producere en analyse i eget laboratorium, og i hvert fald skal man gøre sig klart, hvilke reelle udgifter der indgår for at få et sandfærdigt billede af produktionen. Når det vurderes, om det kan betale sig at hjemtage en analyse, skal beregningen reflektere de reelle omkostninger, der er forbundet med at lave analysen. Der skelnes i et laboratorium imellem analyser, der kører ofte (høj volumen) og sjældent (lav volumen 50-500 om året), og i de eksempler der gives i de næste afsnit sondres der netop imellem analysernes karakter som høj og lav volumen.

Pengekassernes automatik

I det offentlige sygehusvæsen ansøges Regionen om indkøb af alle former for apparatur, der overstiger en værdi af DKK 200.000. Det opfattes af mange afdelingsledere som en udgift, der derved dækkes af en ekstern kasse. Men udstyret udgør fortsat en udgift, som skal afskrives over en årrække. Ved beregning af omkostningen ved at køre en analyse skal udgiften til apparaturet medtages i beregningen. Det simple regneeksempel i tabel 1 tjener det formål at understrege, at apparatur er en fast omkostning, som skal indgå i den reelle omkostningsberegning af en analyse.

I regneeksemplet i tabel 1 er der lagt op til en investering i apparatur til en værdi af 750.000 kroner med afskrivning over 5 år. Dertil kommer udgifter til husleje og service. Ved beregning af udgifter til personale, forholder regneeksemplet sig til udgiften til en laborant, hvor der er tillagt

udgifter til sociale ydelser samt indregnet tidsforbrug til møder mv. svarende til en effektivitet på 80 %. For lav volumen analyser, hvilket vil sige mere end 50 men mindre end 500 analyser om året, vil produktionen af analysen blive tilpasset til enten at køre en enkelt gang eller maksimalt to gange om ugen. Regneeksemplet viser altså, at udgiften til lav volumen analyser i en konservativ beregning beløber sig til en udgift mellem 600-800 kroner. At beregningen er konservativ skyldes det forhold, at der ikke er tillagt indirekte omkostninger omfattende udgifter til reagenser og øvrigt forbrugsmateriale, kvalitetssikring, vedligeholdelse af analyse, el, varme, særindretninger, rengøring eller overheadomkostninger.

Generelt må det forventes, at jo sjældnere en analyse kører, desto dyrere vil omkostningen til reagenser være. Det sker som følge af, at der opstår behov for at køre flere kontrolanalyser og kalibrere apparaturet hyppigere, end hvis analysen kører jævnligt. Dertil kommer, at enkelte analyser kan være særligt vanskelige at sætte op eller at fortolke. Det må derfor påregnes, at visse analyser skal tillægges ekstra omkostninger på den tid, personalet skal bruge for at lave den og/eller fortolke svaret, og denne udgift vil typisk indgå i et overhead.

Det komplekse i det enkle

Det kræver ingen større økonomisk indsigt at regne sig frem til, hvornår en analyse, der køres så sjældent, at man kan klassificere den som lavvolumen, kan betale sig at outsource eller ej. Har man en gang lavet regnestykket, er det tilmed enkelt at skru

Tabel 1:

Forenklet regneeksempel	Omkostninger i DKK
Faste omkostninger:	
Instrument (Pris DKK 750.000, som afskrives over 5 år)	150.000
Service 20 % om året	30.000
Husleje 10 m2	13.500
Faste omkostninger i alt	193.500
Løn	
Månedsløn	30.000
Sociale ydelser 20 %	6.000
I alt løn	36.000
Effektivitet 80 %	45.000
Omkostning ved 10 analyser / uge - 1 produktionsdag	
Faste omkostninger	3.870
Løn 1 dag	2.250
I alt	6.120
Omkostning per analyse	612
Omkostning ved 10 analyser / uge - 2 produktionsdage	
Faste omkostninger	3.870
Løn 2 dage	4.500
I alt	8.370
Omkostning per analyse	837

Tabel 1: Af det simple regneeksempel fremgår omkostningen ved at køre en lav volumen analyse (ca. 500 analyser om året) med svarafgivelse henholdsvis 1 eller 2 gange om ugen. Beregningen er forsimplet, idet den ikke indeholder udgifter til reagenser og øvrigt forbrugsmateriale, kvalitetssikring, vedligeholdelse af analyse i form af læge-/kemikertid, el, varme, særindretninger, rengøring eller overheadomkostninger.

KBA's totale antal analyser: 2.200.000

Indirekte omkostninger	Kr.	Kr. pr. svar
IT-systemer (afskrivning, service)	2.200.000	1,00
Fælles produktions-/støttepersonale	5.565.028	2,53
Inventar, bøger m.m.	640.783	0,29
Tjenesteydelser, kurser m.m.	1.715.256	0,78
Indtægter	1.815.136	0,83
Sygehusadministration	893.882	0,41
Teknisk afdeling	1.561.613	0,71
Byggeteknisk	575.844	0,26
Rengøring	622.699	0,28
Fælles for område	2.532.070	1,15
IT-center, fælles	625.705	0,28
El v/200 personer /65 personer/2.200.000 analyser	2.200.000	0,33
Vand og varme	500.000	0,23
Uforudsete omkostninger, diverse	10 % af ovenstående indirekte omkostninger	0,81
I alt		8,23

Tabel 2: Af denne tabel fremgår det, hvorledes de indirekte omkostninger beregnes for Klinisk Biokemisk Afdeling på Sygehus Lillebælt Vejle, som på beregningstidspunktet producerede 2.2 millioner analyser om året. De indirekte omkostninger beløber sig DKK 8,23 for hver enkelt analyse.

Direkte omkostninger – analyseeksempel	Kr. pr. svar
Reagenser, kontroller og utensilier pr. svar afsendt	11,40
Apparatur (afskrivning 7 år, service pr. år) per svar produceret på apparat 628.000/40.000 Apparatur 3 mio. + 200.000 i service	16,40
Personale: I alt i Medikamentafd. 0,8 kemiker (555.000 kr.) 444.000 kr. 1 afd. Bioanalytiker (390.0100 kr.) 390.000 kr. 2 bioanalytikere (350.000 kr.) 700.000 kr. 3,8 1.534.000 kr. (Ved 50.000 analyser i alt i Medikamentafd.) se speciel udregning	30,60
<u>Areal:</u> Husleje 45 m ² á 1.000 kr/m ² /år 45.000 kr. ved 23.799 analyser	0,60
Direkte omkostninger i alt	60,09
Indirekte omkostninger fra tabel 2	8,23
Interne omkostninger i alt	68,32
Validering, dokumentation Udvikling, uddannelse, møder m.m. 33 % af interne omkostninger	20,50
Salgspris	88,82
Vagt-/hastetillæg (hverdag 8-15: 500 kr. – øvrige tider: 2.000 kr. pr. svar)	

Tabel 3: Et regneeksempel der indeholder direkte og indirekte omkostninger forbundet med at køre en analyse.

op og ned for analyseantallet og dermed illustrere, hvornår der er balance i regnskabet. Det er derfor ikke svært at foretage regnestykket. Det svære består i at erkende, at der ikke altid er belæg for at 'ude er godt og hjemme bedst – og billigst.'

På Klinisk Biokemisk Afdeling, Sygehus Lillebælt Vejle, køres ingen lavvolumen analyser, fordi de ikke er økonomisk holdbare at producere i eget laboratorium.

Godkendte retningslinjer danner grundlag for beregning

Omkostningen på højvolumen analyser kan naturligvis også beregnes på kroner og ører. Den reelle omkostning på alle analyser på Klinisk Biokemisk Afdeling, Sygehus Lillebælt Vejle, beregnes efter NCCLS' godkendte retningslinjer for omkostningsberegning af kliniske serviceydelser.^{1, 2} Denne metode omfatter indregning af direkte (apparat, husleje, løn mv.) og indirekte omkostninger (kvalitetssikring, el, varme, IT m.v.). Samlet giver beregningen det fulde billede af den reelle udgift til at køre en højvolumen analyse. Se tabel 2 og 3. Af tabel 3 fremgår hvorledes man sammenlagt beregner de direkte og de indirekte omkostninger til en analyse, der køres i et højt volumen (50.000 om året i eksemplet i tabel 3). Med i beregningen hører udgifter til apparatur, husleje, personale, reagenser, validering og udvikling.

Træf beslutning på et informeret grundlag

Ressourcernes knaphed fordrer, at økonomi indflettes i dagligdagen på ethvert sygehus og enhver afdeling. Det gælder også de klinisk biokemiske afdelinger. Ved investeringer af udstyr til klinisk biokemiske afdelinger bør det ske under nøje overvejelse af de fagligt kliniske og eventuelle forskningsmæssige behov, laboratoriets lokale eller regionale kunder har. Men når spørgsmålet kommer til at træffe strategiske beslutninger for hvor en given analyse skal køres, kan det kun forsvares på baggrund af reelle omkostningsberegninger af, hvad det koster at producere analysen. Denne omkostningsberegning omfatter udgiften til både apparatur, udstyr, personale, reagenser, validering og udvikling. Med en reel omkostningsberegning af klinisk biokemisk serviceydelser giver man sig selv som afdelingsleder og som indkøber et informeret grundlag at træffe beslutninger på og en fornuftig tilgang til at håndtere og overholde sit budget.

Referencer

1. Magid E, Bartels PD, Brandslund I et al. Laboratory costs and prices. Ugeskr Læger 1991;153(39):2730-2733.
2. Travers EM, Delahunty DC, Hunter LL, McClatchey KD, Rudar JM. Basic Cost Accounting for Clinical Services; Approved Guideline 1998. GP11A CSLI org Shop 2011

Terapeutisk monitorering af antibiotika med UPLC



Kemiker Tore Hardlei, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Hvorfor monitorere antibiotika?

Patienter på danske hospitaler indlægges ofte med en bakteriel infektion eller pådrager sig en infektion under hospitalsopholdet. Således har ca. hver 5 patient brug for antibiotikaterapi [1]. I Danmark er det kun ganske få antibiotikatyper der monitoreres gennem koncentrationsmålinger i blodet. Disse tæller bl.a. vancomycin, tobramycin og gentamycin, der på grund af stoffernes smalle terapeutiske vindue bliver analyseret på de fleste store kemiplatforme. For den mest anvendte gruppe af antibiotika, nemlig beta-laktamerne, som bl.a. tæller meronem og cefuroxim, sker der for nuværende ingen monitorering i Danmark.

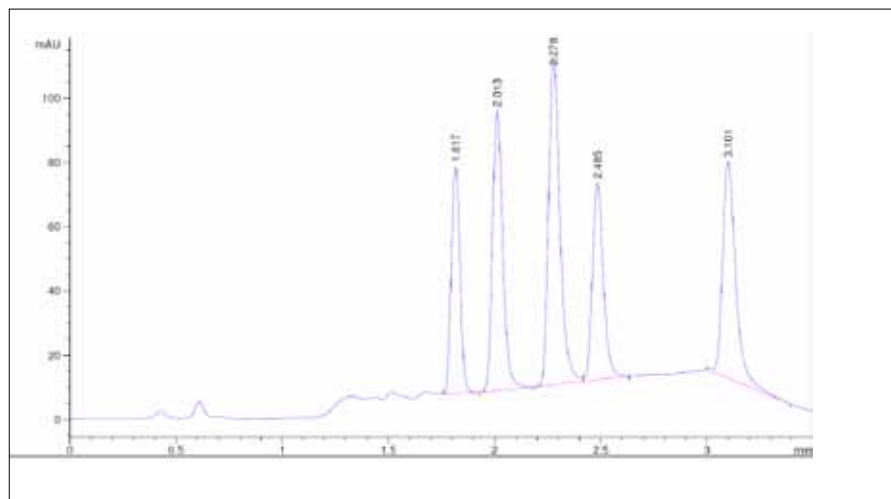
For betalaktamantibiotika er der konsensus om at den mest optimale behandling sikres ved at antibiotikakonzentrationen i blodcirkulationen er større end MIC (minimum inhibitory concentration). MIC er et kvantitativt mål for bakteriernes følsomhed, og for en effektiv antibiotikabehandling skal koncentrationen af antibiotika i mindst 50 % af behandlingstiden være over MIC-værdien [2]. Da de fleste betalaktam antibiotika efter optag i blodcirkulationen har en kort halveringstid (< 2 timer), er det mest effektivt at dosere enten hyppigt med små doser eller ved kontinuerlig infusion med

automatiserede pumper. I bl.a. Holland har man for en stor del af patienter i langvarig antibiotikaterapi omlagt behandlingen fra indlæggelse til ambulat hjemmebehandling med kontinuerlig infusion med hjemmepumper, som sikrer at antibiotikakonzentrationen i blodet er over MIC-værdien [3]. Dette kræver dog en stram styring af antibiotikainfusionen ved hjælp af koncentrationsmålinger. En reel kvalitetssikring af antibiotikabehandlingen vil derfor kun være mulig ved at monitorere antibiotikakonzentrationen i blodet.

Manglende viden om antibiotikadosering

I et australsk studie fra Royal Brisbane and Womens Hospital, blev der gennemført Terapeutisk Drug Monitoring (TDM) af antibiotika på 236 patienter, som var indlagt på hospitalets intensivafdeling [4]. Blandt disse patienter viste det sig at plasma-konzentrationen hos over 50 % af patienterne lå under target-konzentrationen for de monitorerede betalaktamer. Hos 25 % af patienterne fandt man en langt højere plasmakonzentration end den anbefalede. Dette betyder at over 75 % af de indlagte patienter ikke var medicineret korrekt med antibiotika. På grund af den store inter-individuelle farmakokinetiske variation

Figur 1



Separation af betalaktamer

Fem forskellige betalaktamerer i vandig opløsning. Piperacillin (RT = 1,8), benzylpenicillin (RT = 2,0), phenoxymethylpenicillin (RT = 2,3), oxacillin, anvendes som intern standard (RT = 2,5) og dicloxacillin (RT = 3,1). Koncentrationen af hver betalaktam er 50 µg/mL.

hos intensivpatienter er dette kritisk. Der foreligger pt. ingen ny viden om problemets omfang på danske hospitaler, men der er grund til at antage at det er lige så stort, som det australske studie viste. Dette skyldes at antibiotika doseres efter vægt, og der tages derfor ikke højde for forskelle i lever/nyrefunktion, ændringer i fordelingsvolumen og forskelle i optag af antibiotika. Det har også vist sig at biomarkører for sepsis, som f.eks. procalcitonin, ikke kan stå alene som indikation for korrekt antibiotikadosering [5]. Dette taler yderligere for at indføre TDM af antibiotika på danske hospitaler.

Nyt tiltag på Aarhus Universitetshospital

På Aarhus Universitetshospital iværksættes der nu et tiltag for at gennemføre TDM af en række antibiotikatyper. Projektet er et samarbejde mellem Klinisk Biokemisk Afdeling og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling. De to afdelinger har etableret Center for Terapeutisk Antibiotikamonitorering og Optimering (CETAMO). Formålet er at udvikle assays til måling af antibiotika med henblik på TDM af disse, samt at dokumentere den kliniske effekt af antibiotikabehandling ved kontinuerlig infusion. Der vil blive tilbudt koncentrationsbestemmelse og behandlingsvejledning af de mest anvendte

betalaktamer, så som piperacillin (findes i medikamentet tazocin) meronem, cefuroxim, ceftriaxon, benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, dicloxacillin, samt quinolonerne ciprofloxacin og moxifloxacin.

UPLC, en effektiv analyse til antibiotika

Klinisk Biokemisk Afdeling anskaffede sig i februar 2011 det nødvendige apparatur til analyserne. Koncentrationsbestemmelserne af antibiotika sker med Ultra High Performance Liquid Chromatography (UPLC) med UV-detektion. UPLC er en forbedring af HPLC-teknikken, men sker dog med mindre partikelstørrelser i de analytiske søjler, og kræver derfor eluentpumper der kan levere højere tryk end for HPLC. I UPLC arbejdes der med bagtryk på helt op til 1200 bar, mens man i HPLC typisk analyserer under 300 bar. De mindre partikelstørrelser sikrer hurtigere analysetider og skarpere toppe i kromatografien. Figur 1 og figur 2 viser UPLC-kromatografier for hhv. betalaktamer og quinoloner.

Tidsperspektiv.

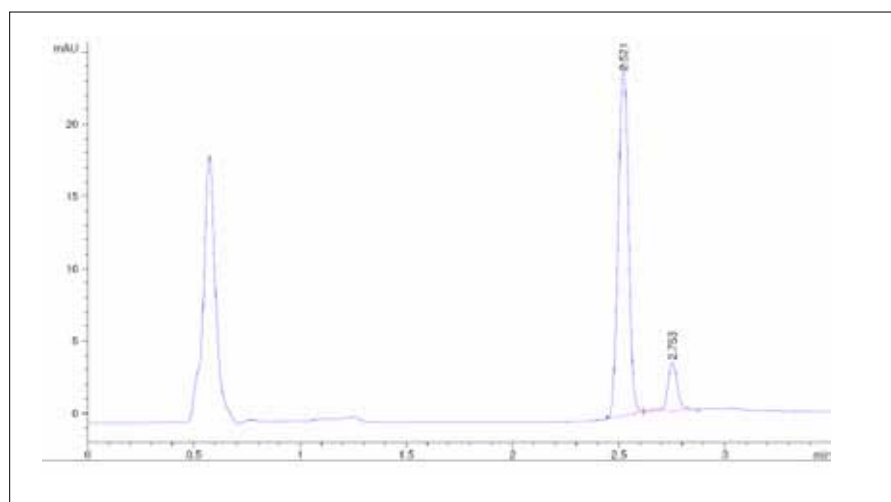
De første forskningsprojekter indenfor området er igangsat. På en af Aarhus Universitetshospitals intensivafdelinger, afdeling I på Skejby, har vi gennemført en screening

af alle indlagte patienter, for at kortlægge omfanget af under- og overmedicinering med antibiotika. Sammen med Kardiologisk Afdeling B på Rigshospitalet gennemfører vi et multicenterstudie for at undersøge om peroral behandling med visse antibiotikatyper kan erstatte intravenøs antibiotikabehandling hos patienter med endocarditis. De kliniske afdelinger på Aarhus Universitetshospital har vist stor interesse for at anvende antibiotikaanalyserne, og vi arbejder derfor med at få disse analyser kvalitetssikret og sat i drift. Hvis alt går som planlagt, vil analyserne kunne blive tilbudt til afdelingerne medio april 2012.

Referencer

1. Årsberetning 2009, Infektionshygiejnisk Afsnit, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby.
2. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998;26:1
3. Mouton JW, Vinks AA. Continuous infusion of beta-lactams. Curr Opin Crit Care. 2007;13:598-606
4. Roberts JA et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: proof of concept. Int J Antimicrob Agents. 2010;36:332-339
5. Jensen JU et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. Crit Care Med. 2011;39:2048-2058

Figur 2



Koncentrationsbestemmelse af ciprofloxacin i EDTA-plasma.

Til analysen anvendes moxifloxacin (RT = 2,5) som intern standard. Koncentrationen af ciprofloxacin (RT = 2,7) er her 3 $\mu\text{g/mL}$.

Infektionsbiomarkøren procalcitonin til behandlingsvejledning hos intensivpatienter



Maria Egede Johansen¹
og Jens-Ulrik Stæhr Jensen^{1, 2}

1. Copenhagen HIV Programme, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

2. Klinisk mikrobiologisk afdeling 445, Københavns Universitetshospital, Hvidovre

Korresponderende forfatter: Jens-Ulrik Jensen MD, Ph.d. Email: juj@cphiv.dk

Dødeligheden blandt patienter på intensivafdeling er forsat overordentlig høj og er op til 50 % hos inficerede patienter(1). Jo længere tid der går inden relevant antibiotisk behandling påbegyndes, jo større risiko er der for at patienten ikke overlever (2, 3). I de seneste ti år er vores viden omkring de patofysiologiske mekanismer ved sepsis øget. På baggrund af denne viden, er nye behandlingsstrategier blevet indført, f.eks. implementering af Surviving Sepsis kampagnens guidelines (4).

I behandlingen af infektioner hos intensivpatienter synes det derfor afgørende med tidlig diagnosticering og kontrol af infektionskilde, samt hurtig justering af behandlingen. Biomarkøren procalcitonin har været genstand for en lang række kliniske og laboratorieorienterede studier gennem de seneste to årtier.

Etablerede infektionsmarkører på intensivafdelingen

C-reaktivt protein (CRP) og leukocytter har i mange år været anvendt til diagnosticering af infektioner på intensivafdeling, men har flere ulemper heriblandt langsom kinetik, både ved stigning og fald, samt en langt fra perfekt sensitivitet og specificitet for diagnosen sepsis (5, 6). Intensivpatienten

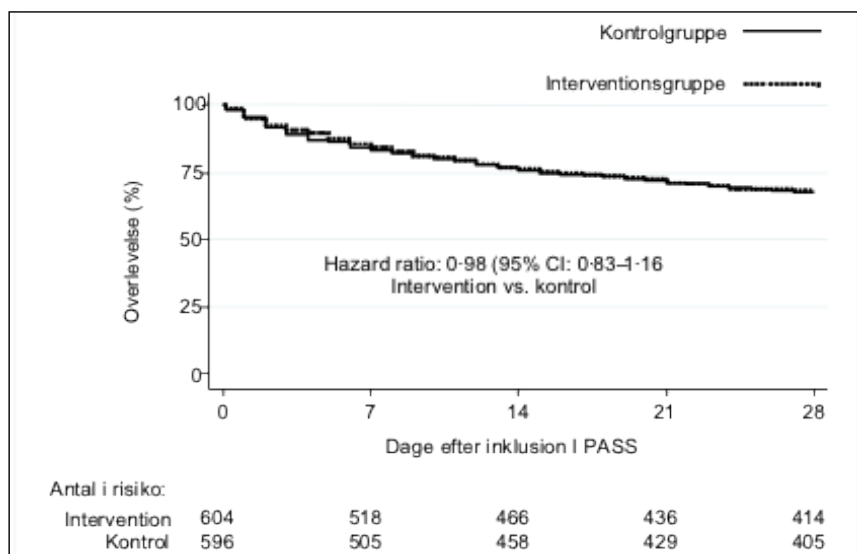
ter har, uanset sygdommens sværhedsgrad, ofte stigning af CRP til patologisk niveau (7). For både CRP, leukocytter samt de nyligt opdagede High mobility group box-1 protein og Lipopolysaccharide Binding Protein har det vist sig, at der ikke er væsentlig forskel i koncentrationen i blodet hos patienter med alvorlig infektion (bakteriæmi) og patienter med mildere eller ingen infektion (non-bakteriæmi) (8). Behandlingsteamet på intensivafdelingen mangler derfor fortsat en effektiv metode til at afgøre: 1) Hvornår en patient har en alvorlig bakteriel infektion, og 2) hvornår der er behandlingssvigt, således at den antimikrobielle behandling skal ændres. Procalcitonin (PCT) har været foreslået som en sepsismarkør til brug i diagnostik og behandling af infektioner hos intensivpatienter (9).

Procalcitonins biologi, fysiologi og kinetik

PCT, et prohormon for calcitonin, er et 12,6 kDa-protein som består af 114 aminosyrer, der produceres i C-celler i glandula thyroidea (10), PCT blev første gang beskrevet i 1984 i forbindelse med medullær thyroideacancer (11) og blev i 1993 første gang påvist som markør for bakteriel sepsis (12). Efterfølgende er PCT i dyreforsøg blevet isoleret i næsten alle vævstyper bl.a. milt, lunge, lever og hjerne (13). Calcitonins mRNA (CALC-I gen på kromosom 11) opreguleres mere specifikt end mRNA fra andre inflammatoriske cytokiner, såsom tumor nekrose faktor (TNF- α), interleukin-1 β og interleukin-6, som kan opreguleres uden tilstedeværelsen af infektion (13).

PCT's fysiologiske rolle er forsat ikke fuldt klarlagt, dog er en intracellulær cAMP-produktion observeret (14). Monneret et al. (15) har vist, at PCT påvirker reguleringen af integrin CD 11b, ligesom det er vist, at PCT kan ændre monocytters kemotaksi (16). PCT har en halveringstid på cirka 24 timer in vivo (17) og stigningen i koncentrationen, inden der er opnået kontrol

Figur 1. Kaplan-Meier kurver over 28 dages død af alle årsager i de to randomiserede grupper; kontrol gruppen samt interventionsgruppen. Analysen er baseret på intention-to-treat princippet. Log-rank test 0.80. Ikke-justeret hazard ratio fremgår.



med den bakterielle infektion, er generelt højere end eliminationshastigheden (9). Eliminationen af PCT fra blodbanen er på nuværende tidspunkt ikke helt afklaret, men foregår formentlig ved hhv. proteolyse samt renal clearance (18). Flere studier tyder på, at PCT-målinger kan anvendes hos patienter med forskellige grader af nyresvigt samt under hæmodialyse og kontinuert veno-venøs hæmofiltration (CVVH), til diagnosticering af bakterielle infektioner (19-21), om end disse er baseret på små patientpopulationer.

Procalcitonin analysemetoder

Der findes på nuværende tidspunkt flere forskellige PCT-analysemetoder (assays) fra forskellige virksomheder, mest udbredt er 'PCT sensitive, KRYPTOR[®]', fra Brahms Diagnostica.

Det mest anvendte assay indtil ~ 2003 var 'BRAHMS Lumitest[®]'. Interassay variationen er 9-82 % i intervallet 0,0 µg/l - 1,0 µg/l, men <6,5 % over 1,0 µg/l (9). Dette gør Lumitest[®] assay'et uanvendeligt i måleintervallet op til 1,0 µg/l, dvs. ved værdier, der oftest forekommer ved lokaliserede infektioner (22, 23). I modsætning hertil har det nu mere benyttede assay, 'Brahms PCT sensitive, KRYPTOR[®]', en analytisk sensitivitet på 0,019 µg/l og en funktionel sensitivitet på 0,06 µg/l (25). En anden fordel i forhold til Lumitest[®] er, at 'PCT sensitive analysen, KRYPTOR[®]' er fuldt automatiseret. Interassay variation er lav i det klinisk relevante interval; for 'PCT sensitive KRYPTOR[®]' er CV < 8 %, hvilket i de fleste tilfælde ikke påvirker tolkningen af resultatet (25).

PCT-analysen er tilgængelig på nogle af de mest udbredte laboratorieplatforme: Vidas[®]/mini-Vidas[®] (Biomérieux), Elecsys og Cobas (begge Roche Diagnostics).

Præanalytisk og analytiske forhold for PCT-måling

Præanalytisk

PCT er stabilt ved 40 °C i op til 96 timer og

der kan til analyser anvendes både vene- og arterieblod i glas med eller uden antikoagulant (24).

Som beskrevet har visse patientgrupper uden bakteriel infektion, en PCT-stigning til patologiske niveauer, men koncentrationen falder hurtigt i døgnet efter hændelsen. Kortikosteroider er kendt for at påvirke inflammatoriske markører som fx leukocytkoncentrationen. Dette gør sig dog ikke gældende for PCT-koncentrationen, som ikke påvirkes i væsentlig grad (25).

Analytisk

PCT-koncentrationen kan påvirkes af andre blodkomponenter, bla. forhøjede niveauer af bilirubin og triglycerid (26). Ved bilirubin koncentration under 10 g/L samt triglycerid-koncentration under 4 mmol/L, genfindes > 90% af PCT i blodprøven. Brahms PCT sensitive KRYPTOR[®] er i stand til at detektere en sådan interferens og prøven vil derfor ikke blive analyseret. Interassay variationen for 'PCT sensitive KRYPTOR[®]' er beskrevet ovenfor.

Procalcitonin og mortalitet – The Procalcitonin And Survival Study (PASS)

PCT stigning fra dag-til-dag er en stærk prædikator for død blandt intensivpatienter (9). I et randomiseret kontrolleret interventionsstudie, The Procalcitonin And Survival Study (PASS) blev det, med 1200 patienter på 9 intensiv afdelinger i Danmark, undersøgt om en PCT-vejledt antimikrobiel behandlingsstrategi, kunne forbedre overlevelsen blandt inficerede patienter (27).

Patienter over 18 år, blev inkluderet i studiet indenfor de første 24 timer efter indlæggelse på intensiv afdeling, såfremt de ikke var diagnosticeret med hyperbilirubinæmi (>0.4 mg/ml) eller hypertriglyceridæmi (>10 g/l). Deltagere blev efter inklusion randomiseret til at modtage enten "standard-of-care", dvs. behandling efter internationale retningslinjer (kontrol gruppe), eller "standard-of-care" samt PCT-vejledt antimikrobiel behandlingsstrategi (interventions gruppe).

For patienterne i interventionsgruppen gjaldt det, at for hver dag PCT ikke faldt mindst 10 % i niveau fra dagen før, blev 1) patienten dyrket fra blod, urin, luftveje og andre suspekter foci, 2) antibiotikaterapien udvidet empirisk jf. en progressiv algoritme, 3) tilskyndet til supplerende billeddiagnostik. Studiet blev gennemført med en vellykket balanceret randomisering (baselinedata var ens i de to grupper) samt at interventionen var gennemført som planlagt, idet patienter i interventionsgruppen havde fået antibiotika med et bredere spektrum, og i flere dage per person.

Resultatet var at det primære effektmål (28-dages død af alle årsager) blev opnået for 31.5 % (190 of 604) patienter i interventionsgruppen og 32.0 % i kontrolgruppen. Den absolutte risikoreduktion var 0.6 % (95 % CI; 4.7 % to 5.9 %) og den relative risiko var 0.98 (95 % CI; 0.83–1.16; P = .83). Vedr. sekundære effektmål havde patienterne i interventionsgruppen 3569 dage (65.5 %) med mekanisk ventilation i forhold til kontrolgruppen som havde 2861 dage (60.7 %) (p < .001)

Ydermere blev det observeret, at i interventionsgruppen var indlæggelsestiden øget med 1 dag i gennemsnit (p=.004) og den relative risiko for dage med estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m² var 1.21 (95 % CI, 1.15–1.27) (28). Ved udskrivelse var der ingen forskel i frekvensen af organsvigt mellem de to grupper.

Således er det for første gang vist, i et randomiseret studiedesign med 1200 patienter, at en procalcitonin-guided antibiotika strategi ikke kan forbedre overlevelsen og at en denne form for intervention samtidig medfører øget organ-relateret skade og øget indlæggelsestid på intensiv afdeling. På baggrund af dette studie kan en procalcitonin-vejledt strategi til at styre antibiotika således ikke anbefales.

► Infektionsbiomarkøren procalcitonin til behandlingsvejledning hos intensivpatienter

Referencer

1. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002 Feb;28(2):108-21.
2. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999 Feb;115(2):462-74.
3. Kumar A, Haery C, Paladugu B, Symeonides S, Taiberg L, Osman J, et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of *Escherichia coli* septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis.* 2006 Jan 15;193(2):251-8.
4. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008 Jan;34(1):17-60.
5. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, Tsotsolis N, Koumis J, Kyriazis G, et al. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? *Burns.* 2007 Mar;33(2):189-94.
6. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuardi A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol.* 2006 Jan-Feb;72(1-2):69-80.
7. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med.* 2006 Oct;34(10):2596-602.
8. Gaini S, Koldjaer OG, Moller HJ, Pedersen C, Pedersen SS. A comparison of high-mobility group-box 1 protein, lipopolysaccharide-binding protein and procalcitonin in severe community-acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *Crit Care.* 2007;11(4):R76.
9. Ventetuo CE, Levy MM. Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. *Clin Chest Med.* 2008 Dec;29(4):591-603, vii.
10. Weglohner W, Struck J, Fischer-Schulz C, Morgenthaler NG, Otto A, Bohuon C, et al. Isolation and characterization of serum procalcitonin from patients with sepsis. *Peptides.* 2001 Dec;22(12):2099-103.
11. Birnbaum RS, Mahoney WC, Burns DM, O'Neil JA, Miller RE, Roos BA. Identification of procalcitonin in a rat medullary thyroid carcinoma cell line. *J Biol Chem.* 1984 Mar 10;259(5):2870-4.
12. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993 Feb 27;341(8844):515-8.
13. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):396-404.
14. Burns DM, Forstrom JM, Friday KE, Howard GA, Roos BA. Procalcitonin's amino-terminal cleavage peptide is a bone-cell mitogen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Dec;86(23):9519-23.
15. Monneret G, Arpin M, Venet F, Maghni K, Debard AL, Pachot A, et al. Calcitonin gene related peptide and N-procalcitonin modulate CD11b upregulation in lipopolysaccharide activated monocytes and neutrophils. *Intensive Care Med.* 2003 Jun;29(6):923-8.
16. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, Lindner KH, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med.* 2002 May;30(5):1112-7.
17. Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH, Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1512-25.
18. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol.* 2001 Feb;18(2):79-87.
19. Level C, Chauveau P, Guisset O, Cazin MC, Lasseur C, Gabinsky C, et al. Mass transfer, clearance and plasma concentration of procalcitonin during continuous venovenous hemofiltration in patients with septic shock and acute oliguric renal failure. *Crit Care.* 2003 Dec;7(6):R160-6.
20. Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffel H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol.* 2002 May-Jun;15(3):297-301.
21. Bauhofer A, Lorenz W, Stinner B, Rothmund M, Koller M, Sitter H, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in the prevention of postoperative infectious complications and sub-optimal recovery from operation in patients with colorectal cancer and increased preoperative risk (ASA 3 and 4). Protocol for a controlled clinical trial developed by consensus of an international study group. Part two: design of the study. *Inflamm Res.* 2001 Apr;50(4):187-205.
22. Gurgoz MK, Akarsu S, Yilmaz E, Godekmerdan A, Akca Z, Ciftci I, et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2005 Oct;20(10):1445-8.
23. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2010;14(1):203.
24. Meisner M, Tschakowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schuttler J. Procalcitonin--influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997 Aug;35(8):597-601.
25. de Kruijff MD, Lemaire LC, Giebelen IA, Struck J, Morgenthaler NG, Papassotiropoulos J, et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med.* 2008 Mar;34(3):518-22.
26. Steinbach G, Rau B, Debard AL, Javourez JF, Bienvenu J, Ponzio A, et al. Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor System. *Clin Chem Lab Med.* 2004 Apr;42(4):440-9.
27. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med.* 2011 Sep;39(9):2048-58.
28. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr T, Andersen MH, et al. Kidney failure related to broad-spectrum antibiotics in critically ill patients: secondary end point results from a 1200 patient randomised trial. *BMJ Open.* 2012;2(2):e000635.

Er du klar til ultra-integrering?



Vi giver dig én patientprøve, ét rør og ét system.

Med Dimension Vista® får du ultra-integrering med 4 analyseprincipper i ét og samme system, der arbejder simultant og uafhængigt af hinanden. Fotometri/Turbidimetri, Nefelometri, V-LYTE® (ISE) og LOCI® (Luminiscence Oxygen Channeling Immunoassay). Skal Dimension Vista være din fremtidssikrede partner? Læs mere på www.siemens.dk/diagnostics.

Answers for life.

SIEMENS

Neonatal hyperbilirubinæmi

Højt niveau af ukonjugeret bilirubin kan skade den nyfødtes hjerne



Torleif Trydal, overlæge, dr.med.;
Jan F. Pedersen, bioanalytiker fagspecialist;
og Finn Ebbesen*, professor, overlæge.
Klinisk biokemisk afdeling og
*Børneafdelingen, Aalborg Sygehus,
Aarhus Universitetshospital.

Måske var indføring af anti-Rhesus (RhogamTM) profylaksen i 1968 for de 15 % af mødrene, som er Rhesus negative, næsten ligeså stort et medicinsk fremskridt som opdagelsen af antibiotikas effekt (1). Alvorlig intrauterin hæmolytisk sygdom medfører anæmi, hydrops foetalis, og måske fosterdød samtidig med at der også er en høj risiko for mor. Og efter fødselen

tielt alvorlige skade på den nyfødte gør, at bilirubintoksicitet fortsat er et signifikant sundhedsproblem.

I 50-60 år har der været rutiner for diagnostik og behandling. Behandlingen neonatalt, og også intrauterint, er meget effektiv og er et af de store medicinske fremskridt. Men værktøjet til diagnostik af hyperbilirubinæmi er fortsat ikke godt nok.

DAGENS MÅL FOR BILIRUBINSCREENING

- Ingen børn skal tage skade på grund af neonatal hyperbilirubinæmi.
- Effektiv prædiktion af bilirubin-niveauet ved udskrivelse fra fødeafdeling eller barselsgang, og ved tidspunktet for PKU-screening.
- Nødvendige kundskaber for læger, jordemødre, sygeplejersker, sundhedsplejersker og bioanalytikere, som har kontakt med den nyfødte.

HYPPIGSTE ÅRSAGER I DAG TIL NEONATAL UKONJUGERET HYPERBILIRUBINÆMI

- Fysiologisk nedbrydning af føtale erythrocytter.
- AB0 blodtype uforlidelighed.
- Andre blodtype uforlideligheder (Rhesus c, C, e, E).
- Præmaturitet.
- Medfødt hæmolytisk sygdom.
- Sepsis eller andre alvorlige sygdomme.

øges plasma bilirubin hos nyfødte som har betydende hæmolyse med 80 µmol/l eller mere per døgn efter adskillelse fra placenta-cirkulationen. I alvorlige tilfælde kan plasma bilirubin niveauet, typisk 2.-5. dag, være over 500 µmol/l med betydelig risiko for kronisk bilirubin encefalopati (kernicterus) i form af høreskade, cerebral parese og psykomotorisk retardering. Jo senere barnet er født i søskenderækken, des større negativ effekt.

I dag er situationen totalt forandret. I 1970'erne var akut avanceret og kronisk bilirubinencefalopati nærmest ikke-eksisterende. Efter 1994 har der dog været en vis ændring. Trods intensiv opsporing er der nu en nyfødt hvert år, som får akut avanceret og kronisk bilirubin encefalopati i Danmark (2). Billedet er det samme i resten af den vestlige verden. Den poten-

Synlig ikterus ses hos 60 % af de nyfødte, 10 % i så høj grad at det bliver undersøgt, mens 2 % skal behandles. Risikoen er knyttet til serum bilirubin niveau, men også risikogruppe. Ved ordinær ukompliceret hyperbilirubinæmi (60 % af de aktuelle) får mindre end 1 af 100 000 akut avanceret og kronisk bilirubin encefalopati. Blandt de præmature er det 1 %. Hæmolytisk sygdom er en vigtig risikofaktor. I nogle tilfælde er der børn med akut bilirubin encefalopati ved uventet lav serum total bilirubin koncentration. Traditionelt har blodtype uforlidelighed været den mest betydende årsag til bilirubinstigning. Imidlertid må man også have in mente, at hyperbilirubinæmi hos nyfødte kan være et tegn på anden sygdom end en hæmolytisk tilstand.

ALVORLIGE SYGDOMME KNYTTET TIL KONJUGERET HYPERBILIRUBINÆMI.*

- Hypo-/aplasi af galdegange.**
- Neonatal hepatitis.
- Metaboliske sygdomme.

* Undersøges altid ved prolongeret ikterus, dvs. over 2 uger hos mature nyfødte børn og 3 uger hos præmature børn. Konjugeret serum bilirubin koncentration over 20 $\mu\text{mol/l}$ (eller 20 % af total koncentrationen) skal udredes.

** Skal påvises så tidligt som muligt. Hvis operation vælges (Kasai's procedure), skal den udføres før 8-ugersalderen for at opnå et godt resultat.

Standard for screening og behandling

For over 50 år siden publiceredes flere studier som viste, at risikoen for kronisk bilirubin encefalopati var knyttet til niveauet af serum total bilirubin. Det blev vist, at hos fuldbårne børn var risikoen først og fremmest ved total bilirubin over 20 mg/100 ml ("ikke over 20!" - "vigintifobia"), dvs. 342 $\mu\text{mol/l}$ (4).

Akut avanceret og kronisk bilirubin encefalopati bør i dag ikke forekomme. Man har måttet basere sig på studier fra 1950'erne samt kasuistikker for at anvende hensigtsmæssige grænser.

Diazometoden for bilirubinmåling har været den hyppigst anvendte metode. Men standardiseringen har været usikker - "bilirubin measurement is probably the most uncertain measurement in clinical chemistry" (5). Kontroller fra College of

American Pathologists (CAP), for eksempel i 1969, viste bias på 20-25 %, som var vurderet som uacceptabelt (6). Tilsvarende forskelle ses også i dag.

Senere er andre metoder kommet til. Men det har ikke været muligt at etablere en god standardisering og gode tærskelværdier, som effektivt skelner mellem høj og lav risikogruppe. Desuden er serum total bilirubin ikke den variabel, som er bedst relateret til CNS-påvirkning. Formodentlig er den koncentrationen af frit bilirubin i plasma. Frit bilirubin og den tilhørende bindingsaffinitet (Kd) til albumin synes i en given klinisk situation at være den mest betydende faktor for transporten af bilirubin fra plasma til den fedtløselige substans i CNS (7).

Bhutani's risikozone diagram (Figur 1) for serum total bilirubin relateret til postnatal alder er den almindeligste fremgangsmåde

BILIRUBINFRAKTIONER I PLASMA

Fraktioner	Transport i plasma	Metode
Bilirubin ukonjugeret	Bundet reversibelt til albumin, kun en meget lille del er frit. Lipidopløselig. Påvirker CNS.	"Indirekte" bilirubin
Bilirubin konjugeret	Bilirubin bundet til glukoronid. Vandløselig. Påvirker ikke CNS.	"Direkte" metode
"Delta" bilirubin*	Bilirubin bundet irreversibelt til albumin. Dannes ved længerevarende konjugeret hyperbilirubinæmi, f.eks. galdestase.	

* Sparsom relevans den første måned. Den kovalent bundne fraktion til albumin har en halveringstid på 2-3 uger. Da de fleste laboratorier kun har metoder til måling af total og direkte bilirubin, er "direkte bilirubin" ofte blevet synonymt med konjugeret bilirubin (3). Det er korrekt i den kemiske betydning, hvor "direkte bilirubin" betyder bilirubin bundet til glukoronid og bilirubin kovalent bundet til albumin. Alpha, beta, gamma og delta er beskrivelse af position i HPLC-kromatogrammet. "Direkte" og "indirekte" bilirubin er i laboratoriets terminologi knyttet til reaktionsmønstret i metoden.

internationalt til klassificering af patienter i høj, intermediaer og lav risiko (8). Høj risiko zone blev defineret som over 95-percentilen. Ved 3. døgn er det bilirubin 300 $\mu\text{mol/l}$. Studiet er fra en population på 2800 nyfødte ved Pennsylvania Hospital i perioden 1993-1997. Bilirubin blev undersøgt med diazometoden (DTD) på Hitachi 747. Ingen havde akut avanceret bilirubin encefalopati.

Der er i Danmark i 2011 kommet forslag til nye interventionsgrænser. Grænsen for fuldbårne > 2,5 kg barn er 175 $\mu\text{mol/l}$ ved 24 timer og 350 $\mu\text{mol/l}$ ved 72 timer og derefter. Altså en typisk stigning på 80-90 $\mu\text{mol/l}$ per døgn efter 1.-3. levedøgn. Serum bilirubin bestemmes altid ved synlig ikterus i første levedøgn.

Det må have in mente, at serum total bilirubin i sig selv er en dårlig prædiktør. Dog synes kroniske skader ikke at forekomme hos mature børn med total bilirubin koncentration under 340 $\mu\text{mol/l}$. Det ses næsten udelukkende ved niveauer over 430 $\mu\text{mol/l}$ (9). Og 2/3 af patienterne med kronisk bilirubin encefalopati har haft bilirubin niveauer over 600 $\mu\text{mol/l}$.

I Danmark er der siden 1994 registreret 10 børn med akut avanceret bilirubinencefalopati, hvoraf 9 har udviklet kronisk bilirubin encefalopati (10). Alle havde en serum total bilirubin værdi over 500 $\mu\text{mol/l}$.

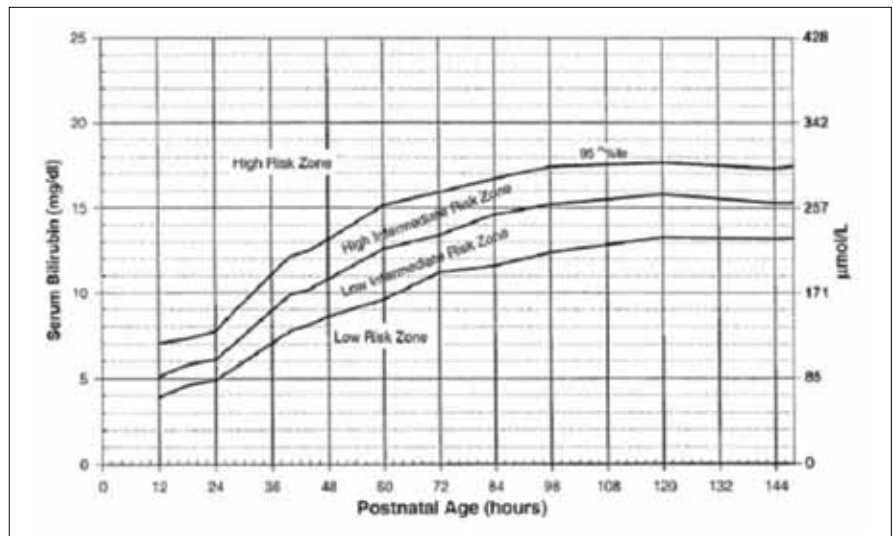
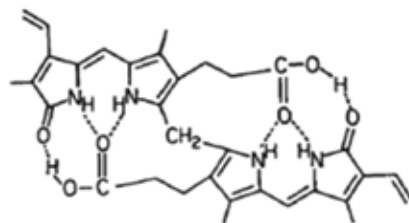


Fig 1: Bhutani's nomogram. De undersøgte børn havde gestations alder og vægt ≥ 36 uger og 2000 gram eller ≥ 35 uger og 2500 gram. Børnene fik målt TsB ved udskrivelsen. Zonen i hvilken TsB lige forudsiger sandsynligheden for at følgende bilirubin værdi overskrider 95 percentilen (høj risiko zonen). Tsb= total bilirubin i serum.

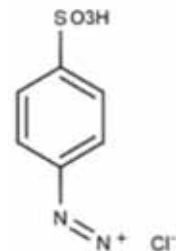
FOTOMETRI, MÅLING AF AZOBILIRUBIN.

Reaktion imellem bilirubin og diazoreagens, Ehrlich (1883). Modifikationer ved Jendrassik-Grof (1938) og Doumas (1985).

Bilirubin (11)



Diazoreagens



STANDARD BILIRUBINMETODER

Fotometri, plasma

- Diazo-reaktionen:
Tilsat accelerator: Total bilirubin.
Uden accelerator: Direkte bilirubin.

Spektrofotometri, plasma

- Total bilirubin (f. eks. blodgasinstrumenter og Unistat, Leica Inc.)
- Reflektometri. Måler ukonjugeret og konjugeret bilirubinfraktion (BuBc, Vitros TM, Ortho Clinical Diagnostics).

Spektrofotometri, kutan måling

- BiliCheck TM, Respironics. Måler ved 137 bølglængder.
- Minolta JM-103 TM Air-Shields jaundice meter, Dräger. Måler ved 2 bølglængder.

Det er stadig betydelig bias imellem metoderne

Det er påvist betydelig variation i serum bilirubin niveauet imellem forskellige metoder (Fig. 2 og 3). Og dette er fortsat et tilbagevendende tema ved bilirubinmåling hos neonatale. Det klinisk biokemiske miljø har ikke håndteret dette på en tilfredsstillende måde (12). Mange har negligeret problemet, da der har været refereret til irrelevante data for biologisk variation hos voksne. Nogle leverandører har også for få år siden måttet korrigere bilirubin standardiseringen (13).

Kvalitetskontrol

Der er en årlig udsendelse fra DEKS/La-bquality af udvejet bilirubin i bovin albumin opløsning. Fra 2009 til 2011 er niveauet faldet med over 10 % i fotometrigruppen, tilsvarende for de andre grupper. I denne periode har middelværdien for forskellige metodegrupper været fra -15 % til +25 % i forhold til udvejet standard. BuBc Vitros har altid været et niveau højere end fotometri og blodgas-grupperne. Der er grund til at tro, at denne kontrolleren har minimal nytte, dels på grund af brug af ikke anbefalet materiale og mulig matrikseffekt (14), dels på grund af, at det ikke er sandsynliggjort, at leverandørerne virkelig har haft så varierende og fejlagtig standardisering. Vedrørende den interne langtidskontrol har mange laboratorier kun kontroller i det lave koncentrationsområde uden relevans for neonatal undersøgelse.

Bilirubin-standardisering

Bilirubin er umulig at opløse i vand. Det er nødvendigt med en opløsning indeholdende albumin, plasma, NaOH, DMSO eller andre passende midler. Mange faktorer kan påvirke materialet, både opløsningsmidlet og proteinet i opløsningen. I tillæg vil de fleste udvejede materialer ikke kun have den fysiologiske isomer (4,5Z - 15,16Z). Der er heller ikke defineret en endelig standardmetode. HPLC kan heller ikke betragtes som standardmetode (15).

Kutan måling

To metoder er tilgængelige. I flere studier er det vist, at Minolta måler signifikant lavere end BiliCheck. I et internt studie på præmature var Minoltaværdierne hele 35 % lavere end BiliCheck værdierne. I forhold til BuBc (Vitros) underestimerer både BiliCheck

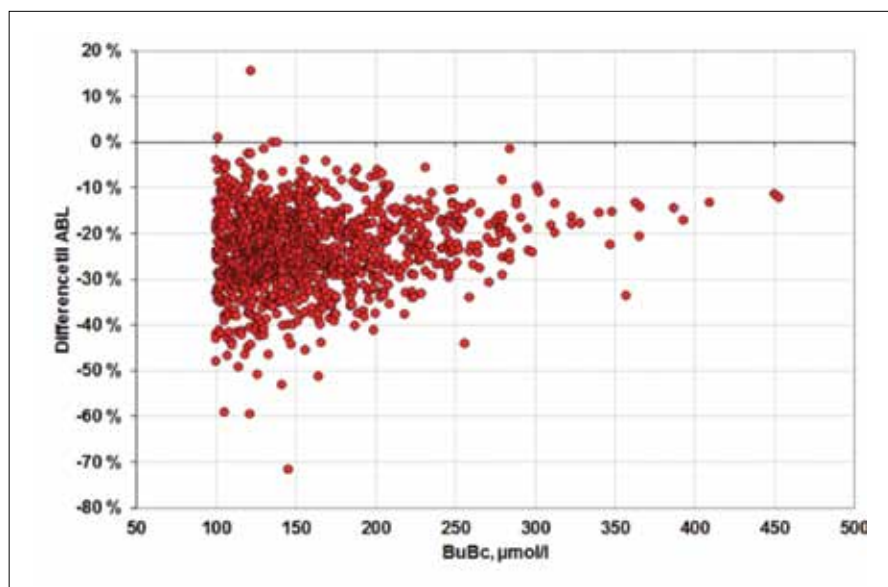


FIG 2: DIFFERENCEPLOT. UNDERSØGELSE AF VITROS™

(ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS) OG ABL™ (RADIOMETER).

Total bilirubin koncentration på ABL var i gennemsnit 23 % lavere sammenlignet med BuBc, Vitros. N=1166 (Neonatalafsnittet, Aalborg Sygehus 2008-2011).

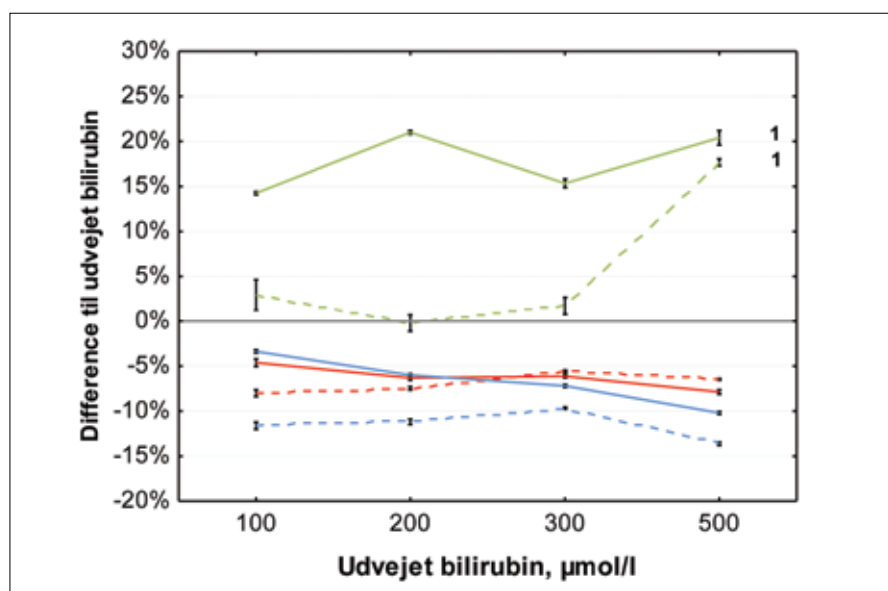


FIG. 3, DIFFERENS PLOT. UNDERSØGELSE AF OPVEJET BILIRUBIN MED VITROS (ORTHO), MODULAR (ROCHE) OG ABL (RADIOMETER).

Middelværdier (SEM); Grøn = Vitros (høj værdi (1) er Vitros' automatiske fortyndingsfunktion), rød = ABL, og blå = Modular. Udvejet bilirubin (Sigma-Aldrich) er først opløst i NaOH; derefter opløst i humant plasma (fuldt optrukket linje), eller opløst i buffer med albuminopløsning (punkteret linje). Bilirubinopløsningen indeholder også ikke fysiologiske isomerer. Udvejningen er derfor ikke nødvendigvis den korrekte fysiologiske værdi (Internt forsøg, Madsen P et al 2011).

og Minolta plasmabilirubin værdien med henholdsvis 8 % og 40 % i denne population. Underestimering af serum bilirubinværdien er uheldigt. Derfor har man internationalt reduceret screeningsgrænsen (f.eks. med 30 %) for trygt at kunne udelukke dem, som ikke skal have behandling (16).

Konklusion

- Der ydes en betydelig indsats for at opspore de få nyfødte, som er i risiko for bilirubin encefalopati.
- Mødre og de nyfødte udskrives efter få timer. Derefter bør der være en kontakt med sundhedspersonale efter 2 døgn. Bilirubinmåling på dette tidspunktet kan prædiktere betydende hyperbilirubinæmi.
- Kravet til præcis bilirubinmåling er større end nogensinde på grund af de få kontakter sundhedspersonalet har med de nyfødte.
- Forskning og etablering af tærskelværdier til effektiv opsporing og tryk udelukkelse af alvorlig hyperbilirubinæmi vanskeliggøres af en ikke tilfredsstillende bilirubin standardisering.

Referencer

1. Bowman J. Thirty-five years of Rh prophylaxis. *Transfusion*. 2003;43:1661–6.
2. Bjerre JV, Ebbesen F. Genoptræden af kernikterus hos nyfødte børn i Danmark. *Ugeskr. Laeg*. 2006;168:686–91.
3. Wu A. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests Fourth Edition. 4. udg. Saunders; 2006.
4. Hsia DY, Allen FH Jr, Gellis SS, Diamond LK. Erythroblastosis fetalis. VIII. Studies of serum bilirubin in relation to Kernicterus. *N. Engl. J. Med*. 1952;247:668–71.
5. Mather A. Reliability of bilirubin determinations in icterus of the newborn infant. *Pediatrics*. 1960;26:350–4.
6. Doumas BT, Perry BW, Sasse EA, Straumfjord JV. Standardization in Bilirubin Assays: Evaluation of Selected Methods and Stability of Bilirubin Solutions. *Clinical Chemistry*. 1973;19:984–993.
7. Ahlfors CE, Wennberg RP, Ostrow JD, Tiribelli C. Unbound (Free) Bilirubin: Improving the Paradigm for Evaluating Neonatal Jaundice. *Clinical Chemistry*. 2009;55:1288–99.
8. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103:6.
9. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297–316.
10. Ebbesen F. Fra Landspatientregisteret (1977 til nu). Personlig meddelelse.
11. Doumas BT, Wu TW. The measurement of bilirubin fractions in serum. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 1991;28:415–45.
12. Kirk JM. Neonatal jaundice: a critical review of the role and practice of bilirubin analysis. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2008;45:452–62.
13. Cobbaert C, Weykamp C, Hulzebos CV. Bilirubin Standardization in the Netherlands: Alignment within and between Manufacturers. *Clinical Chemistry*. 2010;56:872–3.
14. Lo S, Jendrzczak B, Doumas BT. Bovine Serum-Based Bilirubin Calibrators Are Inappropriate for Some Diazo Methods. *Clinical Chemistry*. 2010;56:869–72.
15. Higgins T, Beutler, E, Doumas BT. Hemoglobin, iron, and bilirubin. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Missouri: Elsevier Saunders; 2006. p. 837–901.
16. Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PD. A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatrica*. 2002;91:203–11.



Science connects the dots.
Great science connects minds.

Making the connections requires a unified view. With Abbott Diagnostics, it's easy for you to link leading edge instruments and reliable results with education and services that help support your team. It all ties to a quality of testing and medical knowledge that elevates your lab's impact throughout the entire hospital. By eliminating everyday frustrations, together we can advance everyday science. Ask your Abbott representative about our growing portfolio or visit abbottdiagnostics.com.

Put science on your side.

 **Abbott**
Diagnostics

Become best practice in cell morphology



Using manual microscopy for cell differentials is time-consuming and inconsistent. And when a consultation is needed, your answer may be days away.

These drawbacks can be quickly eliminated by a CellaVision® DM digital cell morphology system that pre-classifies cells and displays them in sharp focus ready for analysis or real-time consultation with your expert.

Invest in CellaVision® digital cell morphology and:

- Compensate for labor you may not have in the future
- Create a lab full of experts
- Reduce patient waiting time

Take a step to becoming best practice in cell morphology by downloading our free CellAtlas Smartphone App for your iPhone or Android.



CELLAVISION 

CellaVision AB Lund, Sweden
Phone: +46 46 286 44 00
info@cellavision.com, blog.cellavision.com

Mødekalender

2012

Nationale møder

20. – 23. august 2012 - 19th International Symposium on Regulatory Peptides - Copenhagen, Denmark.

12. – 13. september 2012 - DEKS Brugermøde, Comwell Kolding

3.-4. september - International Workshop on Small RNA in Cancer, Inflammation, and Aging. Eigtveds Pakhus, Copenhagen, Denmark. . <http://indico.conferences.dtu.dk/conferenceDisplay.py?confId=114>

23.-25. oktober - UU2 kursus i organisation, administration og ledelse - Hotel Haraldskær, Vejle. Kursusledere er Anders Holten Johnsen og Mette Fogh Møller.

31. oktober DSKB-møde, Hotel Nyborg Strand.

Internationale møder

11.-12. juni - NFKK Pre-congress Course in Evidence Based Laboratory Medicine, Reykjavik, Island

12.-15. juni - XXXIII Nordic Congress in Clinical Chemistry, Reykjavik, Iceland - www.nfkk2012.is

15.-19. juli - AACC Annual meeting, Los Angeles, California

18.-22. august - 30th World Congress of Biomedical Laboratory Science, Berlin, Germany

1.-2. oktober - Clinical Chemistry Conference on “Impact of Biomarkers in Cardiovascular Disease” American Association for Clinical Chemistry, Singapore.

12.-13. oktober - 2nd EFCC-UEMS European Joint Congress - Laboratory Medicine at the Clinical Interface, Dubrovnik, Croatia - www.dubrovnik2012.com

2013

20.-23. januar - 15th Nordic Conference in Mass Spectrometry, Hafjell Norway

1.-2. marts 2013 - 2nd EFLM-BD Conference on Preanalytical Phase Zagreb, Croatia (<http://www.preanalytical-phase.org>)

19.-23. maj - EuroMedLab 2013 - 21th IFCC-EFCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – 45th Congress of the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology, Milano, Italy

28. juli - 1. august - AACC Annual meeting, Huston, Texas

6.-9. oktober 2013 - APCCB 2013 - 13th Congress of the Asia-Pacific Federation for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine, Bali, Indonesia



En **stærk** kombination til måling af akutparametre

AQT90 FLEX

- Analyse af hjerte-, koagulations-, infektions- og graviditetsmarkører fra en enkelt prøve
- Alle prøver bliver udført parallelt – op til 30 prøver i timen
- Overlegen analytisk præcision
- Måler på fuldblood eller plasma – ingen prøveforberedelse
- Automatiseret opblanding og måling
- Ingen kontakt med blod eller affald
- Fuld dataudveksling

ABL90 FLEX

- 17 målte parametre inklusiv laktat og bilirubin
- Op til 30 prøver i timen
- Måler på kun 65 µl blod
- Prøveresultat på bare 35 sekunder
- 2 forbrugsvarer, ingen rutinemæssig vedligeholdelse
- Maksimal opetid - altid klar
- Fuld dataudveksling
- Fuld remote support i POC

Simpler, faster, better

Foredragspris til tre yngre forskere

Ved DSKBs forårsmøde d. 28. marts i Torve hallerne i Vejle blev der afholdt foredragskonkurrence for yngre medlemmer af selskabet. **Cand scient, phd, Christina Munch Jensen** (Klinisk Biokemisk Afdeling, Frederiksberg Hospital) deltog med foredraget: Fra tørre tal til hurtige blodprøvesvar på KBA, Frederiksberg Hospital. **Læge, phd-studerende Patricia Diana Sørensen** (Klinisk Biokemisk Afdeling Vejle, Sygehus Lillebælt) deltog med foredraget: Serum HER-2/ECD - sensitivitet, specificitet og prædiktive værdier for detektion af metastaserende sygdom hos brystcancerpatienter, og **Læge, phd, Christina Christoffersen** (Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet) deltog med foredraget: Endothelium-protective sphingosine-1-phosphate provided by HDL-associated apolipoprotein M.

De tre foredragsholdere modtog alle DSKBs foredragspris for yngre forskere. De ønskes stort tillykke fra DSKB.



Prisvinderne Christina Munch Jensen, Christina Christoffersen og Patricia Diana Sørensen.

Nyt om navne

Ved Aase Handberg

Nyansættelser

Cand scient, phd **Peter Astrup Christensen** er fra 1. april 2012 ansat som kemiker med ansvar for akkreditering på FBE Klinisk Biokemi Syd, Aalborg Sygehus.

Læge, phd **Kasper Brødbæk** er ansat pr. 1. juni som introduktionsreservelæge på Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet.

Overlæge **Arne Bo Bremmelgaard**, Klinisk Biokemi, Næstved går på pension 1. juni, 2012. Arne har gennem en årrække været ansvarlig for Trombose og Hæmostase Centret og AK-skolen i Næstved.

Nyudnævnelser

Overlæge **Maja Jørgensen**, Klinisk Biokemi, Slagelse bliver fra 1. juni ansvarlig for Trombose og Hæmostase Centret samt AK-skolen i Næstved/Slagelse.

Overlæge **Jens Peter Gøtze**, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, er udnævnt til adjungeret professor i Kardiovaskulær Endokrinologi ved Aarhus Universitet. Jens Peter Gøtze fortsætter som overlæge på Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet.

Pensioneret overlæge **Axel Brock** er blevet udnævnt til æresmedlem af DSKB.

EFCC ændrer navn til EFLM

EFCC (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) er ofte blevet forvekslet med IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) af internationale organisationer og nationale selskaber. EFCC's bestyrelse har derfor vedtaget at ændre navn til EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) efter en rundspørge til de nationale selskaber under det tidligere EFCC. Navneændringen trådte i kraft sidst i marts 2012.

Bidrag til 'Nyt om navne' kan sendes til Aase Handberg, e-mail: aaha@rn.dk

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi www.dskb.dk

Ansvarshavende redaktører for bladets sektioner:



Cases
Jørgen Hjelm Poulsen
joergen.hjelm.poulsen@hvh.regionh.dk



DSKB informerer
Nete Hornung
netehorn@rm.dk



Nyt om navne
Aase Handberg
aaha@rn.dk



Kalender
Niels Tørring
nieltoer@rm.dk



Rundt i klinisk biokemi
Torben Breindahl
torben.breindahl@rn.dk



Quiz
Mads Nybo
mads.nybo@ouh.regionsyddanmark.dk



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

Annoncebestilling og yderligere information:

1.reservelæge, ph.d. Emil Daniel Bartels
Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Tlf: 35453946, Fax: 35452524
e-mail: emil.daniel.bartels@rh.regionh.dk



cobas® 8000 modular analyzer series

*Intelligent LabPower -
fordi udfordrende jobs kræver intelligente og effektive
løsninger, nu og i fremtiden*



cobas® 8000 modular analyzer series



Roche Diagnostics A/S
Industriholmen 59
2650 Hvidovre
Tlf. 36 39 99 64
www.roche.dk

COBAS and LIFE NEEDS ANSWERS
are trademarks of Roche.
© 2012 Roche

cobas®

Life needs answers