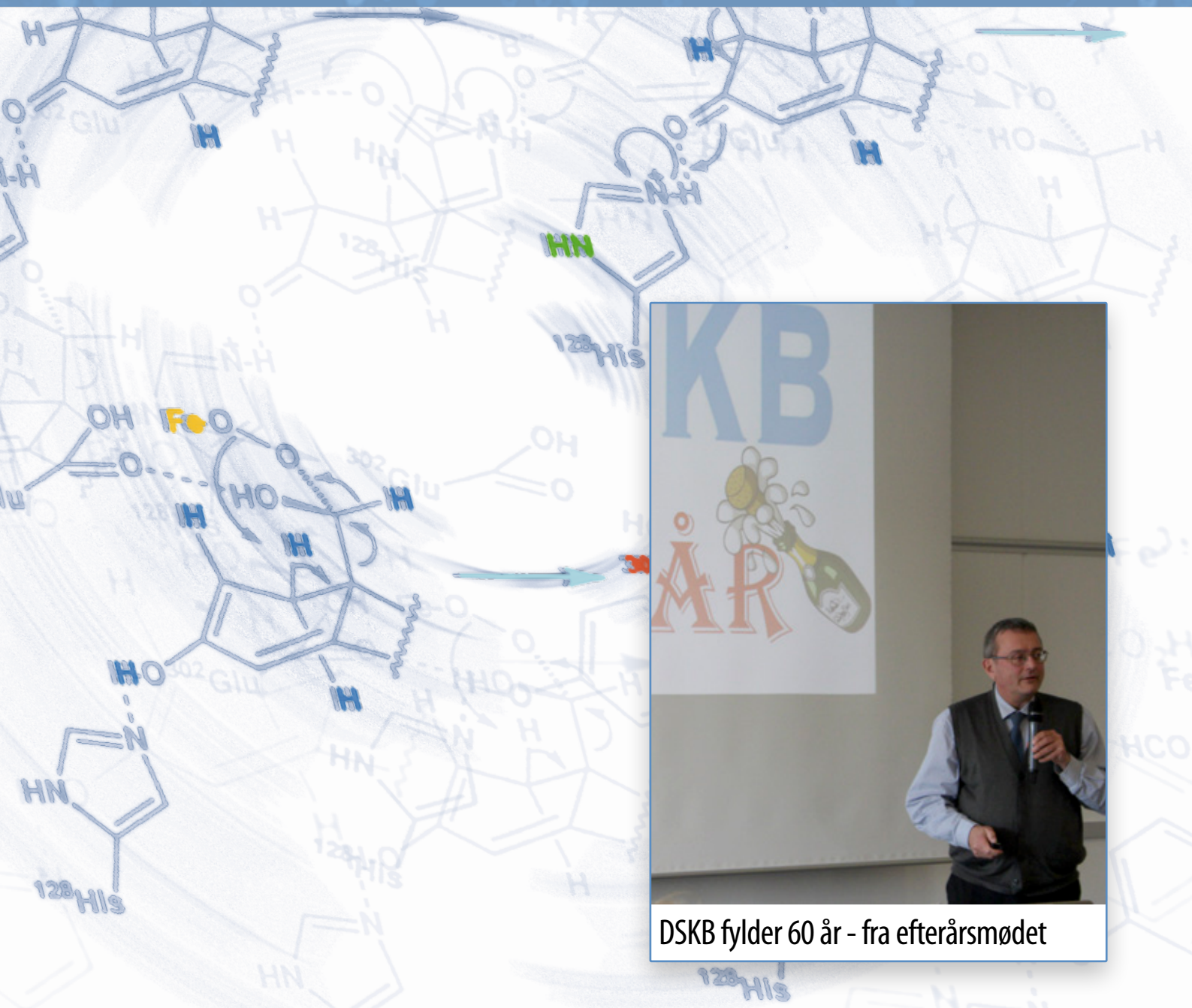


DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi



DSKB fylder 60 år - fra efterårsmødet

Nr. 1 Marts
2017

Verificering af referenceintervaller
Læs mere på s. 15

Indhold:

- » Ethylglucuronid: Specifik urin biomarkør for nylig indtagelse af alkohol
- » PEth er den bedste markør for alkoholindtagelse
- » Om kalibrering - albumin, cortisol, creatinin og glucose
- » Indirekte metode til verificering af referenceintervaller
- » Biomarkører i lungekræft
- » Koagulationssessionen ved DSKBs efterårsmøde
- » Diabetessessionen ved DSKBs efterårsmøde
- » Læreri hæmatologiske dage på toppen af Sydsjællands skyomsvøbte Olympos
- » Anmeldelse af "Statistics and quality assessment in laboratory medicine"

ISSN 1902-1526



Skræddersyet automatisering

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

www.healthcare.siemens.dk

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

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

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

Optimal rutineanalyse 24-7-365

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

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

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

Kolofon

DSKB-Nyt nr. 1/2017

Udgiver:

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Ansvarlig redaktør:

Tina Parkner

Layout og redaktionel tilrettelæggelse:

tuen

Bladet udgives 4 gange årligt

Indlæg til DSKB-Nyt

Se bagerst i bladet

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



DSKB Bestyrelse

Henrik Løvendahl Jørgensen

e-mail: hlj@dadlnet.dk

Jonna Skov Madsen

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

Mie Hessellund Samson

e-mail: miesamso@rm.dk

Martin Overgaard

e-mail: martin.overgaard@rsyd.dk

Tina Parkner

e-mail: tinapark@auh.rm.dk

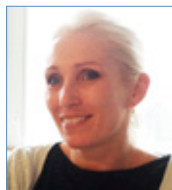
Vakur Bor

e-mail: vakur.bor@rsyd.dk

Malene Bjerregaard Pass

e-mail: mbpa@regionsjaelland.dk

Nyt fra Bestyrelsen



Tina Parkner

Dette er sidste gang, at jeg skriver forordet til vores blad, da læge Eva Rabing Brix Petersen vil afløse mig som redaktør for bladet fra og med næste nummer. Jeg forsætter dog i redaktionsgruppen, og jeg er helt sikker på, at Eva fremover vil styre bladet med sikker hånd.

Derudover er der stor udskiftning i løbet af foråret i redaktionsgruppen, da hele 4 af de 7 medlemmer i redaktionsgruppen står til udskiftning. Kemiker Torben Breindahl afløses af kemiker Mette Fogh Møller, kemiker Anne Dilani Schrøder afløses af kemiker Cindy Søndersø Knudsen, læge Emil Bartels afløses af læge Fie Juhl Vojdeman, og formanden Henrik Jørgensen skal afløses af den kommende, nye DSKB formand. Til stor glæde for os alle har Emil dog indvilliget i at forsætte som webredaktør på DSKB hjemmesiden - tusind tak Emil! Også en stor tak til de øvrige afgående, som har gjort et stort stykke frivilligt arbejde gennem flere år for, at bladet har kunnet bestå og endda vokse i omfang.

Forsidebillede viser denne gang Henrik Jørgensen til DSKB efterårsmøde i færd med et rigtig fint indlæg i anledningen af, at DSKB blev dannet for nu 60 år siden. Indlæg-

get omhandlede den historiske udvikling indenfor Klinisk Biokemi med blandt andet forevisning af en film lavet af Poul Astrup om laboratoriet på Rigshospitalet fra starten af 1960'erne. Rigtig meget er sket siden da, men man kunne alligevel genkende mange principper, der stadigvæk bruges i dag.

Måske meget passende her efter jul og nytår har vi to indlæg i denne omgang om nye, specifikke biomarkører for ethanol: Fosfatidylethanol (fuldblod) og ethylglucuronid (urin). Det bliver spændende at se, hvordan disse vil vinde indpas og blive brugt fremover.

Herudover kan også nævnes indlæggene om kalibrering og referenceintervaller, som er to emner, der på alle Klinisk Biokemiske afdelinger fylder i hverdagen. Det er derfor vigtigt, om vi evt. kunne få en debat om sådanne emner, hvorfor man skal være velkommen til at give sit besyv med omkring emner, der tages op her i bladet.

Til sidst vil jeg opfordre jer alle til at sætte et stort kryds i dette års kalender, idet der den 14.-17. juni 2017 afholdes den 13. danske kongres i klinisk biokemi i Helsingør. Program herfor finder I inde i bladet.

Ethylglucuronid: Specifik urin biomarkør for nylig indtagelse af alkohol



Torben Breindahl,
Hospitalskemiker,
Klinisk Biokemisk Afsnit,
Regionshospital Nordjylland

”Danskernes alkoholforbrug koster kommunerne milliarder”, skrev Sundhedsstyrelsen i en ny rapport offentliggjort januar i år. Det anslås at knap 147.000 danskere er afhængige af alkohol, heraf er ca. 14.000 i behandling. Andelen af befolkningen (>15 år), der drikker over højrisikogrænsen, blev i 2013 estimeret til 8,5%, og man skønner, at 500.000-600.000 danskere indtager alkohol over genstandsgrænserne. Der er nær sammenhæng mellem alkohol og en række sygdomme, og et overforbrug af alkohol kan også være ødelæggende for familieliv, relationer og arbejdsevne.

Selvrapportering fremfor testning

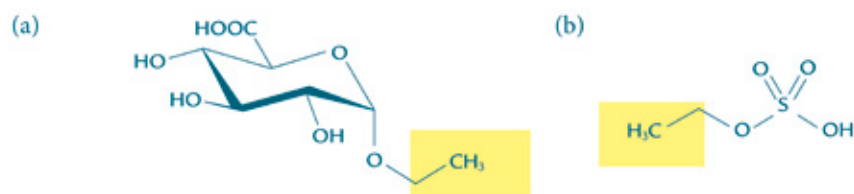
Set i dette lys, kan man undre sig over at klinisk biokemiske analyser for alkoholisme begrænser sig til brugen af uspecifikke, indirekte biomarkører, som f.eks. CDT, GGT, ASAT eller ALAT. Brug af laboratorieanalyser eller klinisk diagnostiske tests er heller ikke beskrevet i Den nationale kliniske retningslinje for behandling af alkoholafhængighed (2015). Skadelige bivirkninger på fostre/børn fra gravides indtag af ethanol er et alvorligt problem i mange europæiske lande, og Sundhedsstyrelsen anbefaler abstinens for både gravide, og kvinder der ønsker graviditet. Derfor er det forbløffende at Sundhedsstyrelsen, herunder også Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG), i deres seneste guideline om håndtering af ”Alkohol og graviditet” (2016), ikke anbefaler - og end ikke nævner eksistensen af højspecifikke og sensitive kliniske biokemiske analyser for alkoholbiomarkører (1). I stedet benyttes diverse strategier, herunder selvrapportering, der kan indebære en meget høj bias, når det drejer sig om rusmidler. Forfattergruppen bag DSOGs guideline er også enige om, at ”... alkoholforbrug under graviditet formodentlig er underrapporteret” (2).

Nye biomarkører

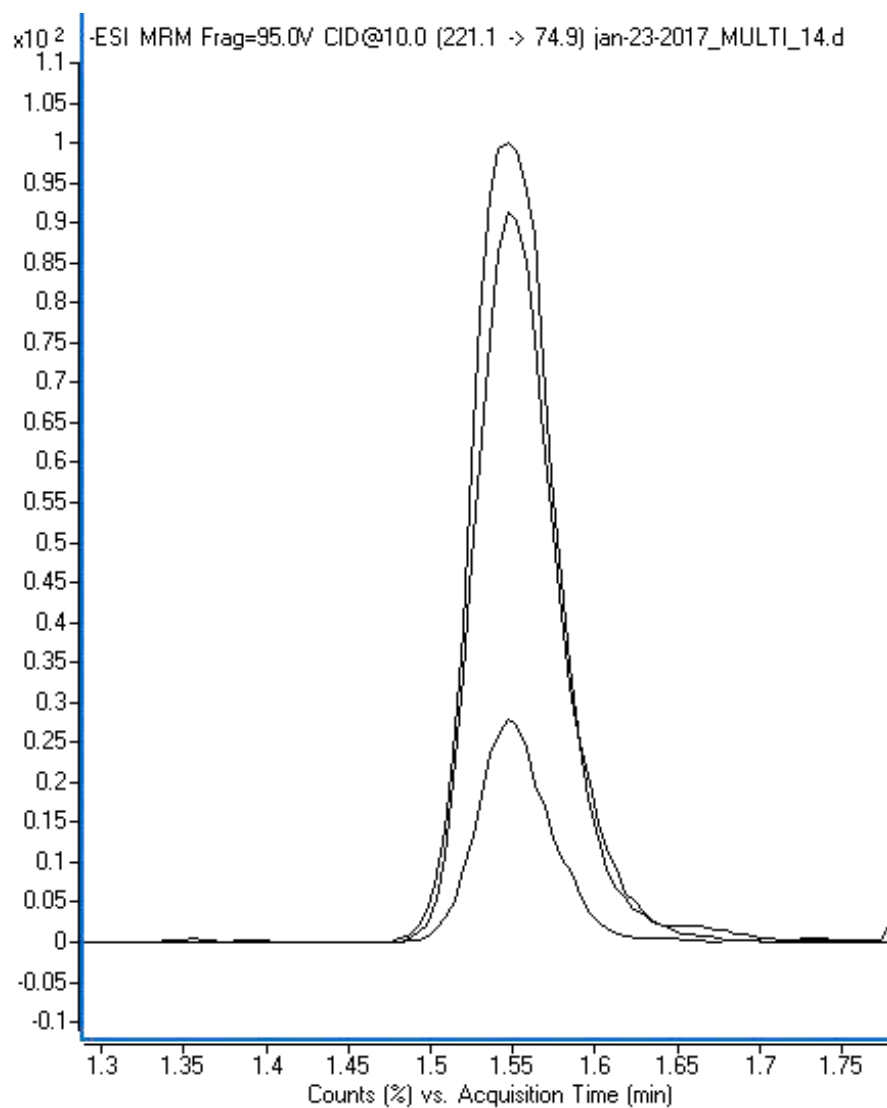
I de seneste år er anvendelsen (i udlandet) steget markant for to nye, specifikke biomarkører for ethanol: Fosfatidylethanol (fuldblod) og ethylglucuronid (urin) (Fig. 1), hvor fosfatidylethanol er en langtidsmarkør og ethylglucuronid en (akut) korttidsmarkør. P-ethanol har en kortere påvisningstid, og denne analyse kan fortolkes med hensyn til forgiftninger og rusmiddelvirkning, og sammenholdes med politisk fastlagte værdier i forhold til færdselsloven. Fosfatidylethanol og ethylglucuronid giver derimod en mulighed for at bestemme ethanol fra dage op til uger efter indtagelsestidspunktet. I nyere litteratur om emnet, der er ganske omfattende, har man konkluderet, at de nye biomarkører er mere anvendelige og mere sikre at fortolke end f.eks. CDT. Herudover anvendes ethylglucuronid også i retskemiske analyser, når alkohol er en faktor i kriminelle handlinger, f.eks. kan tidspunktet for indtagelse estimeres fra håranalyser.

Det skal nævnes, at når jeg bruger udtrykket ’nye biomarkører’, så hentyder det til den fulde validering af stofferne som specifikke biomarkører og implementeringen af analyser i klinisk toksikologi og retskemi. Ser man på det historiske perspektiv, så blev ethylglucuronid allerede identificeret og rapporteret i 1952, men der skulle gå et halv århundrede inden man både kunne syntetisere stoffet, forstå dets farmakokinetiske egenskaber og erkende relevansen af kliniske tests for ethylglucuronid i biologiske prøver (blod, urin, hår).

Klinisk Biokemisk Afsnit (Regionshospital Nordjylland) indførte i 2016 rutineanalyse af ethylglucuronid i urin. Analysen er primært udbudt i forbindelse med misbrugsanalyser, men kan i øvrigt rekvireres af



Figur 1. Kemiske strukturer for (a) ethylglucuronid; (b) ethylsulfat. De farvede områder angiver ethyl-gruppen i molekylerne, der stammer fra ethanol.



Figur 2. LC-MS/MS kromatogram af patientprøve med positiv ethylglucuronid (koncentration: 1713 ng/mL). Der ses tre specifikke ionspor fra stoffet (overlagt visning) med samme retentionstid.

alle klinikere gennem Webreq og LABKA. Metoden er 'dilute & shoot' væsekromatografi og massespektrometri (LC-MS/MS) elektrospray med brug af en deutereret intern standard (d5-ethylglucuronid) til korrektion af eventuelle matrixeffekter under målingen. Der måles på tre fragmenter fra kollisionsaktivering af den negativt ladede pseudomolekylarion $[M-H]^-$ med m/z 221). Identifikationskriterier er retentionstid, og de tre specifikke ionspor fra den massespektrometriske bestemmelse med korrekt responsforhold (Fig. 2).

Falske negative tests: Brug af ethylsulfat

I litteraturen beskrives brug af både 100 ng/mL og 500 ng/mL som rapporteringsgrænser (cutoff). Vi har valgt at bruge 500 ng/mL, idet man med stor sandsynlighed kan udelukke positive testresultater som følge af passiv eksponering for alkohol fra f.eks. kosmetik, håndsprit og mundskyllemidler, der kan optages gennem hud/slimhinder og (i 'worst case') detekteres i koncentrerede urinprøver (med høj U-kreatinin).

Bakterier i urinen kan medføre 'falske negative' resultater, idet ethylglucuronid kan nedbrydes bakterielt. Derfor anbefales, at man - med brug af LC-MS/MS - også monitorerer stoffet ethylsulfat (Fig. 1), der ligeledes er en specifik ethanol-metabolit. Ethylsulfat er stabilt ved tilstedeværelse af bakterier i prøven (urinprøver til disse analyser sendes ofte med posten ved stuetemperatur).

Analyser for U-ethanol: In vitro dannelse

In vitro dannelse af analytter som præ-analytisk fejl er meget vigtigt at holde sig for øje. Indhold af ethanol i urinprøver kan i sjældne tilfælde stige som følge af mikrobiel syntese. Der er i litteraturen rapporteret kliniske testresultater med 'falsk forhøjede'

koncentrationer af ethanol i urin som følge af bakterievækst - de fundne koncentrationer repræsenterede urealistisk høje værdier. Der er ikke viden om, at evt. *in vitro* dannelse af ethanol i urinprøver kan påvirke resultatet af ethylglucuronid. Analysen U-ethanol udføres ikke længere i Region Nordjylland, og jeg skønner at analysen er blevet udfaset landet over.

Kan man vurdere mængden af indtaget ethanol?

Vejledende påvisningstid for ethylglucuronid (ved 500 ng/mL) er 1-2 døgn (maks. 3 døgn for meget koncentrerede prøver). Det giver ikke mening at rapportere et kvantitativt resultat, selvom der er forsket i brug af kreatinin-korrigerede værdier til vurdering af den indtagne mængde af ethanol. Data fra disse forsøg er desværre ikke entydige at fortolke. Bemærk dog at NPU 53652 er defineret som ethylglucuronid/creatininium (mg/mol) og måske relevant at benytte ved forskningsprojekter og lignende. Vi rapporterer 'positiv' eller 'negativ' i forhold til 500 ng/ml cutoff. Positive prøver med meget højt estimerede værdier ud over det lineære måleområde har vi valgt ikke at reanalysere efter fortynding.

Indikation for brug af analysen

Analysen for U-ethylglucuronid (U-EtG) er velegnet som biomarkør for indtagelse af alkohol i følgende situationer:

- » når fuldstændig abstinens er påkrævet, f.eks. ved alkoholafvænning
- » når der er '0'-tolerance for alkohol i en tidsperiode (arbejdspladstestning, afsoning af fængselsdomme med 'fodlænke' m.m.)
- » for børn og unge < 16 år, hvor Sundhedsstyrelsen ikke anbefaler indtagelse af alkohol, og man vælger en klinisk test (og ikke kun selvrapportering)
- » ved graviditet, hvor indtagelse af alkohol

kan skade fosteret (risiko for Føtal Alkoholsyndrom (FAS))

- » hvor den testedes eget udsagn om alkoholforbrug kan drages i tvivl, og hvor det har betydning for en klinisk behandling (operation/organmodtagelse)
- » som 'objektiv' oplysning om patienters alkoholforbrug
- » som 'objektiv' oplysning og redskab i afvænnning for alkoholisme
- » Det er vigtigt at påpege, at analysen for ethylglucuronid ikke kan afgøre, hvorvidt den testede var påvirket af alkohol på tidspunktet for prøvetagning af urinprøven.

Testning for de nye alkohol-biomarkører har ikke vundet terræn i Danmark endnu, måske på grund af danskernes liberale holdning til brug af alkohol, men også fordi laboratorieanalyser ikke har været til rådighed. Hvorvidt det er etisk korrekt at teste, må den enkelte vurdere i hvert tilfælde. Man kan også argumentere for, at der kan være situationer, hvor det er etisk problematisk *ikke* at benytte de specifikke biomarkører som fosfatidylethanol og ethylglucuronid.

Fremtidsperspektiver

Vi kan konstatere at de nye alkoholbiomarkører er blevet meget populære i udlandet. Foruden rent rutinemæssig brug, er der stort potentiale for forskning med brug af biomarkørerne. I Danmark er viden om f.eks. graviditet og alkohol præget af mangel på pålidelige data. Anvendelsen af de nye alkoholbiomarkører ville kunne bringe den ønskede evidens ind i forskningen til gavn for hele området. I skrivende stund har en dansk forfattergruppe lige publiceret en oversigtsartikel om alkohol biomarkører og prænatal alkoholeksponering (4), som også inkluderer væsentlige analysetekniske

detaljer. Her understreges muligheden for at kombinere forskellige alkohol biomarkører, herunder også ethylestre af fedtsyrer (FAEE).

Immunkemiske metoder

Der findes også immunkemiske metoder til screening for ethylglucuronid i urin. Immunkemisk præ-analyse bruges f.eks. på Karolinska Universitetssjukhuset (3). Dog kan et positivt svar aldrig stå alene uden konfirmatorisk analyse, analogt med andre screeningsteknikker og urinstix, der fortsat giver kolossale problemer i forhold til patientsikkerheden. Jeg kan heller ikke rigtigt få øje på en åbenlys økonomisk eller svar-tidsmæssig gevinst ved brug af screening, da det ikke er en relevant vagtanalyse.

Ved LC-MS/MS kan man inkludere ethylglucuronid i eksisterende multimetoder sammen med hundredvis af andre analytter/signaler, og dermed opnå både en logistisk og økonomisk gevinst. Der findes eksterne kvalitetskontrolmaterialer for ethylglucuronid (f.eks. UTAK laboratories, USA) og eksterne kvalitetssikringsprogrammer i udlandet (f.eks. RfB, Tyskland) eller via DEKS (3975 SE).

Referenceliste

- (1) Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG): Alkohol og graviditet - guideline (2016). <http://www.dsog.dk/obstetrik/>
- (2) Marcel Broccia m.m. (forfattergruppen bag DSOGs guideline). Alkoholindtag i graviditeten og den praktiserende læges opgave. Månedsskrift for Praktisk Lægegering (oktober, 2016). <http://www.maanedsskriftet.dk/files/pdf/11663.pdf>
- (3) <http://www.karolinska.se/KUL/Alla-anvisningar/Anvisning/9445>
- (4) Bager H, Christensen LP, Husby S, Bjerregaard L. Biomarkers of the detection of prenatal alcohol exposure: A review. Alcohol Clin Exp Res. (2017). doi: 10.1111/acer.13309 (Epub ahead of print, Jan 18).

Fosfatidylethanol (PEth) er den bedste markør for alkoholindtagelse



Marianne L. Bergmann,
Biokemiker, cand. pharm. og

Anne Schmedes,
Biokemiker, cand. pharm, ph.d.,
Klinisk Biokemi og Immunologi,
Sygehus Lillebælt, Vejle



Baggrund

Danmark har ikke stor tradition for misbrugstestning sammenlignet med de øvrige nordiske lande. Til misbrug hører også alkohol, og i Danmark anvendes relativt få analyser for at fastslå, om en patient overforbruger alkohol. Indtil nu er det især gamma-Glutamyltransferase (GGT) og Carbohydrate deficient transferrin (CDT), der anvendes.

I Svenske Läkertidningen publiceredes i 2009 artiklen ”Fosfatidyletanol i blod (B-PEth) – ny markör för alkoholmissbruk” (1), hvor det fremgår, at man allerede i 2006 tog PEth i brug som markør for alkoholmisbrug. I dag udføres analysen mange steder i Sverige, bl.a. i Lund, Halmstad og Stockholm, og alene i Lund udførtes sidste år mere end 50.000 af disse analyser.

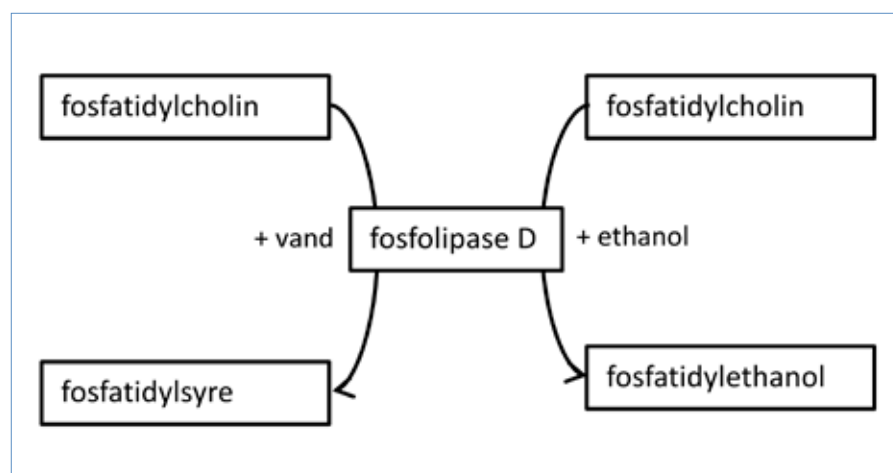
Hvad er PEth?

PEth er et abnormt fosfolipid, som kun dannes i humane cellemembraner, når der er ethanol tilstede. Dannelsen af PEth er katalyseret af enzymet fosfolipase D, som normalt katalyserer hydrolyseringen af fosfatidylcholin til fosfatidylsyre (Figur 1). Når

ethanol er til stede, dannes i stedet PEth, som herefter inkorporeres i cellemembranen. Vedvarende alkoholforbrug medfører ophobning af PEth i cellemembranerne overalt i kroppen. I blodet findes PEth dog hovedsagelig i erythrocytterne, og analysen foretages derfor på fuldblod.

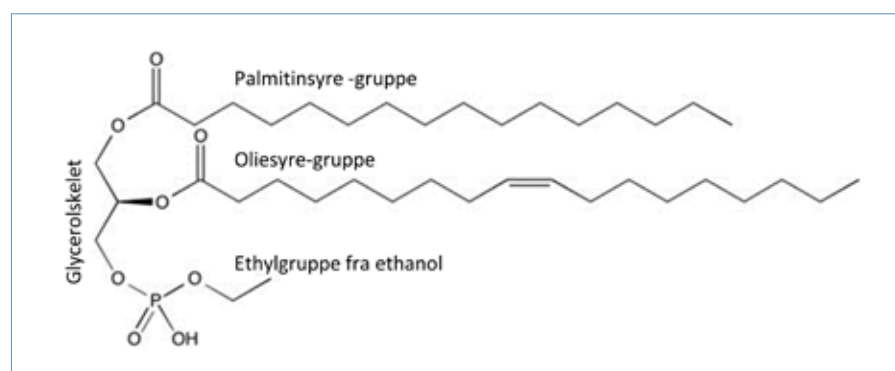
Egentlig er PEth en gruppe af phospholipider, hvoraf PEth(16:0/18:1) normalt er den homolog, der findes i højeste koncentration (2). Nomenklaturen henviser til hvilke fedtsyrer, der er bundet til glycerolskelettet af PEth. Betegnelsen PEth(16:0/18:1) betyder således, at der i position 1 på glycerolskelettet er bundet en fedtsyre med 16 kulstofatomer (palmitinsyre) og ingen dobbeltbinding, mens der til position 2 er bundet en fedtsyre med 18 kulstofatomer (oliesyre) med en dobbeltbinding (Figur 2).

Eliminationen af PEth er ikke klarlagt, men flere studier har vist, at PEth har en lang halveringstid på omkring 4 dage. Dette betyder, at man kan måle PEth i alkoholikeres blod i op mod en måned efter indlæggelse til afvænning.



Figur 1. Biosyntese af PEth

Figur 2. PEth(16:0/18:1) molekyle.



Hvorfor er PEth bedre end andre alkoholmarkører?

På Vejle Sygehus har vi valgt at opsætte analysen for PEth, idet det er en bedre markør for alkoholindtagelse end de hidtil anvendte markører. GGT er traditionelt blevet anvendt som markør, men eftersom GGT er forhøjet ved en række tilstande, som ikke har relation til alkoholindtagelse, er det en dårlig markør. En anden, nyere markør er CDT, som er mere specifik, men stadig forekommer falsk positive resultater, hvilket jo kan være katastrofalt for en patient, der får påhæftet en uretfærdig mistanke.

PEth er derimod en direkte markør på alkoholindtag, og den diagnostiske specificitet er teoretisk 100%, idet PEth kun dannes, når man indtager alkohol. Således har flere studier også vist, at PEth er en bedre biomarkør for alkoholindtag end de indirekte mål, CDT og GGT (3, 4). Desuden har disse studier vist signifikant korrelation mellem selvrapporтерet alkoholindtag og PEth niveau bestemt i fuldblod.

I Sverige har man igennem Equalis (Extern Kvalitetssikring inom Laboratiemedicin i Sverige) valgt at harmonisere svargivningen, således at alle laboratorier anvender

samme LC-MS/MS-metode og referenceinterval (5). Referenceintervallet foreskriver, at et PEth(16:0/18:1) niveau på mindre end 0,05 $\mu\text{mol/L}$ betyder intet eller lavt forbrug af alkohol; 0,05–0,30 $\mu\text{mol/L}$ betyder et moderat forbrug af alkohol; mens et niveau større end 0,30 $\mu\text{mol/L}$ betyder et omfattende og regelmæssigt overforbrug.

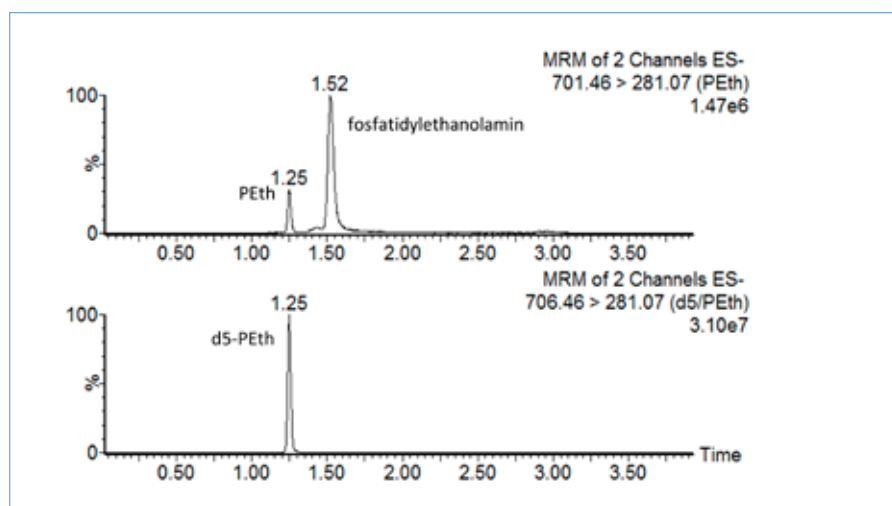
Helander og Zheng (2) beskriver i en artikel, hvordan den svenske cut-off værdi først blev fastsat til 0,7 $\mu\text{mol/L}$ på baggrund af et studie af Varga et al. fra 1998. På dette tidspunkt analyseredes ikke for PEth(16:0/18:1), men et total PEth, da analysemetoden ikke kunne skelne de forskellige PEth varianter. I Vargas studie deltog 12 frivillige personer og 4 af disse personer havde en total-PEth værdi under detektionsgrænsen, som var 0,7 $\mu\text{mol/L}$. De 4 personer havde et selvrapporтерet alkoholforbrug på op til 47 g/dag. De resterende 8 personer havde en total-PEth værdi over 0,7 $\mu\text{mol/L}$, og disse havde alle et alkoholforbrug på mere end 48 g/dag. I 2013 er alle svenske laboratorier gået over til at analysere PEth (16:0/18:1), og Helander beskriver i Läkertidningen, hvordan man vil harmonisere tolkningen af PEth analyser (5). Derfor nedskrives cut-off værdien for

PEth til 0,3 $\mu\text{mol/L}$, da dette svarer til at PEth(16:0/18:1) udgør ca. 45 % af total PEth. Niveauet for det svenske referenceinterval bekræftes af to andre studier af Walter og Kip. Walter et al. viser at 54 personer med et selvrapporтерet alkoholforbrug på 0-4 genstande om dagen har et gennemsnitligt PEth (16:0/18:1) niveau på 0,32 $\mu\text{mol/L}$, mens Kips studie viser at en gruppe på 52 personer med et alkoholforbrug på op til 3,5 genstande pr. dag har en PEth koncentration på op til 0,26 $\mu\text{mol/L}$ (estimeret 95% konfidensinterval).

Da 48 g alkohol svarer til 4 genstande, vil det sige, at cut-off værdien svarer til 4 genstande pr. dag, hvilket er en del mere end Sundhedsstyrelsens anbefalinger på maksimum en genstand om dagen for kvinder og maksimum to for mænd. Sammenhængen mellem PEth niveau og alkoholforbrug omkring anbefalingerne er dog ikke veldokumenteret. Således rapporterer et studie fra 2009 på 17 personer, at et selvrapporтерet alkoholforbrug på mindre end 1 genstand pr. dag giver en PEth koncentration på op til 0,06 $\mu\text{mol/L}$ (estimeret 95% konfidensinterval). I 2010 rapporterede den samme forfatter, at et studie med 80 kvinder med et gennemsnit alkoholforbrug på 2 genstande om dagen havde et PEth niveau op til 0,24 $\mu\text{mol/L}$ (estimeret 95% konfidensinterval).

I Vejle anvendes et referenceinterval som er en kombination af de ovenstående studier. Her anfører vi, at et PEth(16:0/18:1) niveau på mindre end 0,05 $\mu\text{mol/L}$ tyder på, at man indtager 0-5 genstande om ugen; 0,05–0,30 $\mu\text{mol/L}$ tyder på at man indtager 6–25 genstande om ugen; mens et niveau større end 0,30 $\mu\text{mol/L}$ tyder på at man indtager mere end 25 genstande om ugen.

Figur 3. Kromatogram af patientprøve indeholdende 0,08 µmol/L PEth(16:0/18:1).



Hvordan analyseres PEth i fuldblod?

PEth er som nævnt bundet i cellemembranen af erythrocytterne, og fuldblodsprøven hæmolyses derfor vha. frysnings ved -80°C. Herefter ekstraheres PEth ved hjælp af isopropanol. Samtidig foranlediger isopropanol at proteinerne i blodet udfældes. Efter centrifugering analyseres supernatanten ved hjælp af LC-MS/MS med d5-PEth som intern standard (Figur 3).

PEth kan dannes in vitro i humane erythrocytter, hvis der er ethanol tilstede, og opbevaringen af fuldblodsprøverne er derfor vigtig for korrekt tolkning af resultatet. Holdbarheden af PEth ved -80°C er mindst 12 måneder, men ved -20°C kan PEth dannes, og prøven må derfor ikke fryses i en almindelig fryser (2). På samme måde kan PEth dannes ved stuetemperatur, og prøven skal derfor indenfor 24 timer fryses eller på køl ved 4°C, hvor PEth er stabilt i minimum 3 uger (2).

Sluttelig

Klinisk Biokemi og Immunologi i Vejle startede 1. februar med analysen og er spændt på at følge udbredelsen. Som beskrevet er analysen den bedst anvendelige biomarkør for alkoholforbrug, og den er også billigere end andre brugte analyser. Det forventes, at Region Syddanmark kan spare mere end en halv million om året, hvis alle CDT analyser skiftes ud med PEth analyser.

Ydermere planlægges en forbedring af analysen, idet vi gerne vil etablere et nyt referenceområde, som korrelerer PEth niveau med det gennemsnitlige antal genstande, som patienten indtager. Vi har således planlagt analyse af PEth i omkring 1200 prøver fra kontrolpersoner, der har bidraget med blandt andet fuldblod til en biobank. Disse kontrolpersoner har samtidig med prøvetagningen oplyst deres gennemsnitlige alkoholforbrug, der ligger fordelt fra intet alkohol indtag til mere end 21 genstande pr. uge.

Referencer:

- (1) Isaksson A, Walther L, Alling C, Hansson T. [Phosphatidylethanol in blood (B-PEth)--a new marker of alcohol abuse]. *Läkartidningen*. 2009;106:1094–8.
- (2) Helander A, Zheng Y. Molecular species of the alcohol biomarker phosphatidylethanol in human blood measured by LC-MS. *Clin Chem*. 2009;55(7):1395–405.
- (3) Aradottir S, Asanovska G, Gjerss S, Hansson P, Alling C. Phosphatidylethanol (PEth) concentrations in blood are correlated to reported alcohol intake in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*. 2006;41(4):431–7.
- (4) Hartmann S, Aradottir S, Graf M, Wiesbeck G, Lesch O, Ramskogler K, et al. Phosphatidylethanol as a sensitive and specific biomarker: comparison with gamma-glutamyl transpeptidase, mean corpuscular volume and carbohydrate-deficient transferrin. *Addict Biol*. 2007;12(1):81–4.
- (5) Helander A, Hansson T. [National harmonization of the alcohol biomarker PEth]. *Läkartidningen*. 2013; 110: 1747–8.

Interesserede kan få yderligere referencer ved henvendelse til marianne.bergmann@rsyd.dk

Om kalibrering - albumin, cortisol, creatinin og glucose



Inger Plum,
(inger.plum@deks.dk),
Kemiker,
Rigshospitalet – Glostrup

Indledning

Diverse kalibratorer er CE-mærkede. Er det garanti for tilstrækkelig godt kalibreringsniveau? Nedenfor følger nogle eksempler hvor der ved hjælp af ekstern kvalitetssikring bliver rejst spørgsmål om kvaliteten af kalibreringsniveauer.

I rapporterne over forskellige eksterne kvalitetssikrings-(EQA-)programmer er der påvist længerevarende, systematisk forkerte kalibreringsniveauer på flere komponenter, hvoraf albumin, cortisol, creatinin og glucose vil blive omtalt nedenfor.

Nogle EQA-programmer har referenceværdier på forskellige komponenter, som de ovennævnte. Ekstern kvalitetssikring med referenceværdier på komponenter kan være et stærkt værktøj til vurdering af en metodes bias.

I EQA-programmet "Almen Klinisk Biokemi, 2 niveauer" (Serum B og C), er der tre metodegrupper kaldet Brom Cresol Grøn (BCG), Brom Cresol Purpur (BCP) og den immunkemiske bestemmelse af albumin. BCG har i årevis ligget systematisk højere end metoderne BCP og den immunkemiske bestemmelse af albumin i EQA-programmet til almen klinisk biokemi.

Roche tilbyder alle tre analysemetoder til deres instrumenter og anfører tre forskellige referenceintervaller i pakningsvedlæggene, hvilket kunne være i overensstemmelse med de observerede to-tre forskellige kalibreringsniveauer. Men forskellige kalibreringsniveauer kan ikke samtidig være i overensstemmelse med den fælles referenceramme for sporbarheden, som er det samme primære referencemateriale, se tabel 1.

Analysemetode	Referenceinterval angivet af Roche	Enhed	Sporbarhed
Immunkemisk bestemmelse	35,6 – 46,1	g/L	ERM DA470k
BCP	35 – 52	g/L	ERM DA470k
BCG	39,7 – 49,4	g/L	ERM DA470k
Referenceinterval fra NORIP			
Alle	36 – 48	g/L	ERM DA470k

Tabel 1. Analysemetoder til albumin på Roche Cobas 701/2 og tilhørende referenceintervaller anført af Roche i pakningsvedlægget. Danske laboratorier bruger det fælles nordiske referenceinterval fra NORIP.

Albumin

Til definition af koncentrationsniveauet af albumin findes det primære internationale referencemateriale ERM DA470k, og dermed er kalibreringsniveauet givet for diverse kommercielle kalibratorer. NFKK Reference Serum X (Reference Serum X) er direkte sporbart til ERM DA470k og er således et sekundært, lettilgængeligt referencemateriale.

BCG og BCP er mindre specifikke analysemetoder, men for normale personer må det forventes at kalibreringen tillempes til at stemme overens med kalibreringsniveauet defineret ved sporbarheden til det primære referencemateriale. EQA-programmet Serum B og C viser, at det ikke er tilfældet.

Cortisol

Til cortisol findes det primære referencemateriale, ERM-DA451/IFCC cortisol

Analysemetode	Middel	Enhed	% afvigelse fra LC-MS-værdien	Antal resultater	Antal outliers
Abbott Architect	269	nmol/L	-4	12	1
Beckman Coulter	270	nmol/L	-4	4	0
LC-MS	280	nmol/L	0	1	0
Roche Cobas e411	353	nmol/L	26	6	1
Roche Cobas e601/2	354	nmol/L	26	43	4
Siemens Advia	339	nmol/L	21	12	1
Siemens Immulite	302	nmol/L	8	10	1

Tabel 2. EQA-programmet *Hormoner B* fra Labquality, udsendelse 2 2015. Forskellige analysemetoders robuste middelværdi, Middel, af alle indberettede resultater undtagen outliers og afvigelsen fra LC-MS-værdien, % afvigelse fra LC-MS-værdien.

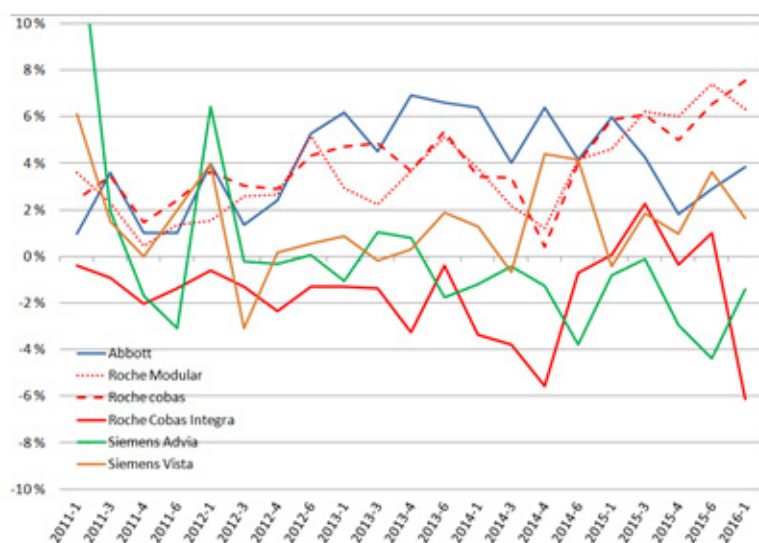
referencepanel. I EQA-programmet "Hormoner B" er der overførte referenceværdier på EQA-prøver fra dette referencemateriale. Endvidere er der indberetning fra en LC-MS-metode med påvist høj specificitet (personlig kommunikation), hvis kalibrators niveau er fastlagt med referencematerialet. Mange immunkemiske analysemetoder ligger ca. 20 % højere end den overførte referenceværdi og denne LC-MS-metode, se tabel 2. De viser, at de fleste analyseresultater giver højere værdier end LC-MS.

Afviselserne fra LC-MS-metoden tyder på, at nogle af de immunkemiske analysemetoder er uspecifikke eller er kalibreret forkert. Kalibreringen kan fx korrigeres til at give et korrekt analysesvar på normale personer med et "normalt" steroidspejl. EQA-programmet afslører, at der ikke korrigeres. Cortisolanalyser benyttes bl.a. i forbindelse med en ACTH-test (Kort Synacthen®test) på patienter. Derfor er det vigtigt, at der er overensstemmelse mellem analyseniveauet for cortisol og den benyttede cut-off værdi til ACTH-testen.

Dette er igen et eksempel på EQA-programmer som et stærkt værktøj til vurdering af, om bias er acceptabel eller ikke.

Creatinin

Analyseniveauet for creatinin har ligesom for albumin ligget systematisk for højt siden 2011 i forhold til referenceværdien på EQA-prøverne bestemt ved overførsel fra Reference Serum X. Især Roche og Abbotts enzymatiske analysemetoder har et for højt analyseniveau, ca. 5 %, jævnfør figur 1, mens Siemens niveauer svinger omkring referenceværdien.



Figur 1. Afvigelsen fra referenceværdien ses som funktion af tiden for forskellige instrumentgrupper i EQA-programmet "Serum B og C" for den kommutabile prøve 1.

Da ethvert patientresultat på creatinin er ledsaget af en beregnet glomerulær filtrationshastighed (eGFR), betyder det at den totale fejl (TE) på en bestemmelse af creatininkoncentrationen højst må være 8 % (Reference 1). Hvis imprecisionen arbitrært sættes til 3%, bliver den maksimalt tilladelige bias på 3 % beregnet efter ligningen $TE = \text{bias} + 1,65 \times \text{impræcision}$. Altså er den systematiske fejl på 5 % ikke acceptabel i forhold til de internationalt foreslåede krav til eGFR.

Abbott og Roche cobas og Modular har ca. 5 % afvigelse fra referenceværdien i tiden fra 2011 til 2016, mens Siemens Advia og Vista svinger omkring 0 % afvigelse.

Det betyder at samfundet og et travlt sundhedsvæsen skal udrede patienter som fejlagtigt er blevet klassificeret som potentielt nyresyge, og desuden påføres den enkelte patient ulemper og frygt.

Hvad mon det koster?

Glucose

Kalibratører og referencematerialer til glucose rummer udfordringer. NIST har gennem tiden produceret mange referencematerialer til glucose, men alle tidligere referencematerialer har fået tilbagekaldt deres certificerede værdier for glucose. Tilbage er nu et referencemateriale, som er ren glucose, og et andet som er serum opbevaret ved -70°C , SRM 965. Så snart glucose forekom i en serummatrice, blev der observeret et tidsafhængigt tab af fri glucose ved temperaturer $> -70^{\circ}\text{C}$. En hypotese er, at den frie glucose bruges til glycosylering af proteiner i serum.

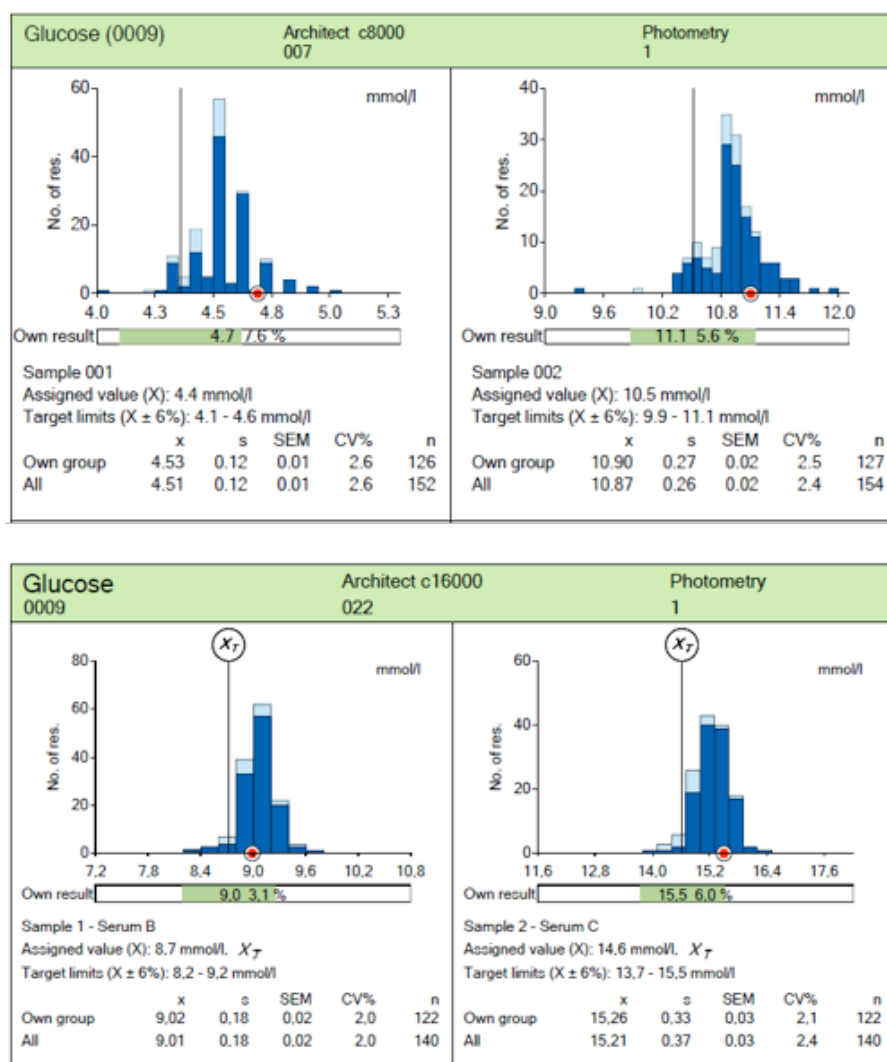
Som konsekvens heraf anfører Siemens en tidsafhængig koncentration af glucose i deres kalibrator til Dimension. En af Beckman Coulters kalibratører er stabiliseret med 30 % ethylenglycol, som formentlig kan hindre uønsket glycosylering af proteiner i matricen.

Andre producenter har ikke taget højde for denne viden om glucose i en serummatrice. Roche og Abbott har en fast, tidsafhængig værdi på koncentrationen af glucose i deres kalibratører. Siemens Advias kalibrator anfører sporbarhed til NIST SRM 909 som ikke længere indeholder en certificeret værdi.

Alt i alt medfører udfordringen for producenterne med at fastlægge en aktuell, korrekt værdi for glucose i deres kalibratører, at de målte glucosekoncentrationer i EQA-prøverne i "Serum B og C" gennem mange år i gennemsnit for alle spektrofotometriske metoder har ligget ca. 3 % for højt i forhold til referenceværdien, som er overført fra Reference Serum X, se figur 2.

Selv om HbA1c er blevet diagnostisk markør for diabetes har glucosekoncentrationen fortsat betydning fx ved diagnose af

Figur 2. "Serum B og C" fra Labquality. Runde 1 2011 øverst og runde 6 2016 nedenunder. De målte koncentrationer af glucose i EQA-prøverne fremgår af søjlerne, mens referenceværdien er markeret med en lodret streg. Det ses at fotometrimetoderne med mørkeblå markering finder højere værdier end referenceværdien.



patienter med abnormale hæmoglobintyper, ved diagnose fra almen praksis samt ved monitorering af "blodsukker" hos patienter, som tager blodsukkerregulerende lægemidler.

Diskussion

Kan man stole på at EQA-prøverne opfører sig som patientprøver på analyseinstrumenterne? DEKS er leverandør af flere EQA-materiale herunder til den finske EQA-organisation, Labquality. DEKS' prø-

vematerialer er fremstillet af poolet serum fra patienter og må i kraft af fremstillings-proceduren forventes være kommutabilt. Det er en nøgleopgave for DEKS at levere kommutabile EQA-materialer, fordi man kan sammenligne resultater på tværs af analysemetoder med sådanne materialer. Kan man stole på referenceværdierne, som er blevet tillagt EQA-materialerne? Ved tvivl om en certificeret værdi i Reference Serum X har været rigtig, er Reference Serum X blevet bestemt igen med en primær referencemethode, og endnu har der ikke været signifikant forskel på de oprindelige certificerede værdier og de nye. Reference Serum X er humant, poolet serum, som opbevares ved - 80 °C. Producenternes kalibratorværdier kan forventes at svinge lidt i forhold til deres sporbare referencematerialers niveau. Ja, lidt over og lidt under, men når der i årevis ses systematiske fejl som i de fire ovenstående eksempler, må man forvente at forholdet bunder i egentlige fejl, som kan og bør rettes. Selv mindre systematiske fejl er ikke acceptable, de samfundsmæssige og personlige konsekvenser taget i betragtning, især ikke når de har en kendt forklaring og en løsning.

Kalibreringsniveau og referenceintervaller hænger uløseligt sammen. De fælles nordiske referenceintervaller, kaldet NORIPs referenceintervaller (reference 2), som de danske laboratorier benytter, er forankret i sporbarheden til Reference Serum X. For albumin for eksempel bliver kalibrerings-niveauet derfor nødt til at være i overens-stemmelse med Reference Serum X og bliver derigennem sporbart til det primære referencemateriale ERM DA470k uanset analysemetode. Men EQA-programmet "Serum B og C" viser, at der ikke er fælles

kalibreringsniveau for de forskellige ana-lysemetoder for albumin. Dette forhold gør sig også gældende for andre komponenter. Cortisol er et andet eksempel. EQA-pro-grammer viser også, at der er en generel og årelang bias for visse metoder sammenholdt med referenceværdier på EQA-prøver. Ekstern kvalitetssikring bliver derved et redskab til at vurdere om korrektion af et kalibreringsniveau er nødvendigt med hen-blik på at få det til at stemme bedre overens med kalibreringsniveauet svarende til et referencemateriale eller -metode.

Konklusion

Eksemplerne med de fire komponenter, albumin, cortisol, creatinin og glucose viser, at der er afledte effekter af at have et kalibre-ringsniveau, som med stor sandsynlighed har en systematisk bias. Selv om produc-terne hævder en sporbarhed, viser ekstern kvalitetssikring, at analyseniveauerne for visse metoder er systematisk forskellige fra niveauet i de certificerede referencemateria-ler. Derved er de heller ikke i overensstem-melse med de i Norden benyttede NORIP referenceintervaller eller fx med niveauet for cut-off værdien i en ACTH-test. De afledte effekter af systematisk forkerte analyseniveauer er kendt at have omkost-ninger for sygehusene samt menneskelige omkostninger for patienterne. Ekstern kvalitetssikring er et godt værktøj til påvisning af analysemetoders bias, og især når EQA-materialerne har fået til-skrevet referenceværdier. NFKK Reference Serum X kan være et nyttigt og praktisk redskab til korrektion af bias for mange komponenter og sikrer samtidig overens-stemmelse med de nordiske referenceinter-valler på de samme komponenter. Som eksempler på systematiske bias påvist i ekstern kvalitetssikring er

- kalibrering af creatinin, som ikke kan overholde den internationalt foreslåede maksimale fejl for eGFR,
- når der ved en uspecifik metodes kalibre-ring ikke er taget højde for dens manglende specificitet, som ved cortisol og albumin, eller
- når stabiliteten af en komponent i en kali-brator ikke er stabil som ved glucose. DEKS arbejder selv og i samarbejde med andre EQA-organisationer på at påvirke producenterne. Det har vist sig ofte at være et årelangt træk.

Referenceliste

- (1) Reference 1. Anette Tarp Hansen, DSKB-nyt 2016, 2: 22-23.
- (2) Reference 2. Pål Rustad et al. Scand J Clin Lab Invest 2004; 64(4):271-284

Indirekte metode til verificering af referenceintervaller



Simon Lykkeboe og
Peter Astrup Christensen,
(e-mail: Peter.christensen@rn.dk),
Klinisk Biokemi,
Aalborg Universitetshospital

Baggrund

Angivelse af referenceintervallet er en vigtig del af svarafgivelsen, da referenceintervaller gør det muligt hurtigt at skelne mellem normale og unormale værdier. En korrekt angivelse af referenceintervallet er derfor lige så vigtigt som det korrekte svar. I mange nordiske laboratorier bruges referenceintervallerne fra The Nordic Reference Interval Project 2000 (NORIP) [1]. De regionale forskelle i Danmark eller Norden på de enkelte referenceintervaller er måske ikke så store, men for at tage hensyn til metodeforskelle er det stadig god skik, at referenceintervallet verificeres, inden det overføres og tages i brug. Den internationale guideline fra CLSI og IFCC (EP28-A3C) giver en grundig indføring i opgaverne både med at etablere et referenceinterval og med at verificere overførslen af allerede etablerede referenceintervaller [2]. En situation kunne være, når et laboratorium udskifter en metode. Her beskriver guidelinen, at metodesammenligning godt kan bruges som udgangspunkt for overførslen af referenceintervaller. Overvejelserne for brugerne er her, at der kræves 50-250 prøver i metodesammenligningen. Fordelingen af prøverne i intervallet er her meget vigtig. Trods det omfattende arbejde med metodesammenligningen anbefales det alligevel, at overførslen af referenceintervallet verificeres med et mindre antal prøver (n=20) fra reference-individer. Den anden situation er, når en ny metode sættes op. Laboratoriet skal her undersøge om et givent referenceinterval passer til ens egen population. Det kan gøres på tre måder: (1) En grundigt gennemgang af baggrundsdata for det referenceinterval, der ønskes overført. Dette gøres for subjektivt at vurdere, om referenceintervallet kan overføres; (2) Testning af 20 reference-individer uden outliers. Hvis 1 eller 2 falder udenfor referenceintervallet kan det accepteres; (3) Der kan også

bruges en mere omfattende metode med ≥ 60 reference-individer, hvilket laboratoriet kan vælge at gøre på kritiske analyser. Problemet for et klinisk biokemisk laboratorium er, at det ikke altid er let, at få de ønskede reference-individer fra laboratoriets egen population. Oftest viser det sig at være et stort, dyrt og besværligt arbejde at identificere reference-individer [2-4]. Derfor har flere forsøgt at udvikle en indirekte metode til verificering eller etablering af referenceintervaller. Metoderne gør brug af analyseresultater fra store patientdatasæt opsamlet i laboratorieinformationssystemer (Labka) [5-9]. En typisk metode antager, at individer med god sundhedstilstand kan identificeres via lavfrekvent bestilling af biokemiske analyser, evt. suppleret med andre udvælgelseskriterier så som demografi, kliniske data eller kontakt med hospitalsafdelinger. Metoderne er desværre retrospektive, fordi inkluderede individer kun må have fået lavet en given analyse indenfor f.eks. en treårig periode.

En prospektiv metode vil være at foretrække særligt med henblik på at evaluere laboratoriets aktuelle metoder ved f.eks. indførelse af en ny metode med et leverandør opgivet referenceinterval, der skal verificeres ved overførsel. Vi har derfor udviklet en simpel metode til nær-prospektiv referenceintervalls verificering. Vi har her brugt den til at eftervise overførslen af NORIPs referenceintervaller.

Metode

Biokemiske analyseresultater rekvireret af hospitaler, praksislæger og speciallæger blev gradvist opsamlet i Region Nordjyllands Labka system fra år 1990, med fuld regional dækning i 1997, indeholdende analyseresultater, på mere end 900.000 personer. Idet Labka dækker et stort geografisk område, er

Tabel 1. Sammenligning af NORIPs og lokale referenceintervaller, med refenceintervaller opnået med indirekte metode.

Analyse	Stratificering	NORIP	Lokal	Indirekte	Sammenfald	N (Antal outliers)
P-Albumin (g/L)	18-40 år 40-70 år 70-200 år	36-48 36-45 34-45	36-48 36-45 34-45	34-46 34-43 31-42		1169 (15) 1509 (32) 297 (11)
P-Cholesterol (mmol/L)	18-30 år 30-50 år 50-200 år	2,9-6,1 3,3-6,9 3,9-7,8	3-6,7 3,6-7,5 4,3-8,5	2,9-6,1 3,5-7,1 3,3-7,5	1,2 1,2	311 (4) 948 (10) 1355 (16)
P-LDL-Cholesterol (mmol/L)	18-30 år 30-50 år 50-200 år	1,2-4,3 1,4-4,7 2-5,3	1,8-4,5 1,4-4,7 2-5,3	1,2-4,0 1,5-4,7 1,5-5,0	1 1,2	302 (3) 914 (15) 1328 (15)
P-Kreatinin (µmol/L)	Kvinder 18-200 år Mænd 18-200 år	50-90 60-100	45-90 60-105	46-85 61-107	1 1	2125 (46) 2022 (50)
P-Calcium (mmol/L)	18-200 år	2,15-2,51	2,2-2,55	2,23-2,54		2399 (28)
P-Kalium (mmol/L)	18-200 år	3,5-4,4	3,5-4,6	3,5-4,6	1	4005 (78)
P-Lactatdehydrogenase (U/L)	18-70 år 70-200 år	105-205 115-255	105-205 115-255	128-229 130-246	1	1267 (41) 138 (5)
P-Natrium (mmol/L)	18-200 år	137-144	137-145	137-144	1,2	3972 (95)
P-Magnesium (mmol/L)	18-200 år	0,71-0,94	0,7-1,1	0,71-0,91	1	78 (3)
P-Fosfat (mmol/L)	Kvinder 18-200 år Mænd 18-50 år Mænd 50-200 år	0,76-1,41 0,71-1,53 0,71-1,23	0,76-1,41 0,71-1,53 0,71-1,23	0,61-1,27 0,55-1,25 0,56-1,16		177 (2) 101 (3) 67 (1)
P-Urat (mmol/L)	Kvinder 18-50 år Kvinder 50-200 år Mænd 18-200 år	0,16-0,35 0,16-0,40 0,23-0,48	0,16-0,35 0,16-0,40 0,23-0,48	0,14-0,35 0,16-0,41 0,21-0,50	1,2 1,2	221 (8) 143 (5) 327 (4)
P-Jern (µmol/L)	18-200 år	9-34	9-34	4,3-30,2		1012 (13)
P-Glukose (mmol/L)	18-200 år	4,2-6,3	4,2-7,8	4,4-7,0		230 (19)
P-Alanintransaminase (U/L)	Mænd 18-200 år Kvinder 18-200 år	10-70 10-45	10-50 10-35	12-71 9-42	2	1907 (42) 1928 (59)
P-Basisk fosfatase (U/L)	18-200 år	35-105	35-105	38-110		2639 (42)
P-Triglycerid (mmol/L)	18-200 år	0,45-2,6	0,45-2,6	0,5-3,8		2599 (33)
P-gamma-Glutamyltransferase (U/L)	Kvinder 18-40 år Kvinder 40-200 år Mænd 18-40 år Mænd 40-200 år	10-45 10-75 10-80 15-115	10-45 10-75 10-80 15-115	7-45 9-80 10-81 13-131	2 1,2 1,2 2	164 (6) 208 (7) 154 (3) 223 (14)
P-Bilirubiner (µmol/L)	17-120 år	5-25	5-25	3-20		1711 (30)
P-Amylase, pancreastype (U/L)	18-200 år	10-65	10-65	12-52		1322 (31)
P-Kreatinkinase (U/L)	Mænd 18-50 år Mænd 50-60 år Mænd 60-200 år Kvinder 35-210 år	50-400 40-280 40-280 35-210	50-270 50-270 50-200 50-150	53-394 49-336 40-345 38-155	2 1	418 (12) 202 (4) 288 (0) 820 (38)
P-HDL-Cholesterol (mmol/L)	0-200 år	1-2,7	0,8-2,0	0,8-2,3		2607 (55)

(1) Kolonnen sammenfald angiver om en NORIP grænser ligger i indirektemetodes konfidensinterval:

1-Nedre grænse indenfor konfidensinterval; 2-Øvre grænse indenfor konfidensinterval

(2) Bemærk P-Kreatinkinase stratificering er forskellig mellem NORIP og Lokalt anvendt referenceinterval

registrerede patienters sundhedskontakter overvejende foregået i Region Nordjylland. Derfor er det forventeligt, at Labka indeholder en fuldstændig laboratorie-historik for den enkelte patient.

Indirekte verificering af referenceintervaller.

Patientresultater blev trukket ud af Labka med metoder, der er tilsvarende andre publicerede metoder [6-8]. Resultaterne i studiet her har alle en resultat-dato i intervallet (01-10-2016 til 30-11-2016). Der er brugt følgende filtre i rekvisitionsmønstret:

(1) Inkluderede analyseresultater stammer fra individer hvor der, i forhold til resultat-dato, ikke er rekvireret analyser 1,5 år bagud i tid. Dette for at undgå patienter med årlige kontrolbesøg og for at fokusere selektionen på individer, hvor der har været begrænset indikation for biokemisk testning.

(2) Yderligere vælges kun analyser rekvireret af Region Nordjyllands alment praktiserende læger med henblik på at ekskludere bestillinger foretaget af hospitalsafdelinger eller speciallæger indikerende behandlingskrævende sygdom. Prøverne kan være taget hos praksislægen og derfra være bragt til sygehuset med henteordning (21°C) eller taget i vores ambulatorie. Prøver fra praksispatienter er de mest homogene og udgør laboratoriets mest raske population;

Biokemisk analyse. Alle test blev udført på plasma i et rutine klinisk biokemisk laboratorie på ISE/c502/c702/e602 Cobas 8000 klinisk biokemiske og immunkemiske moduler. LDL-Chol beregnes med Friedewalds formel [10].

Evaluering af referenceintervaller. Beregninger og statistik blev lavet i Rstudio. Outlier definition følger Tukey's regel, som beskrevet i [4, 11]. Nedre grænse defineres ved 1. kvartil - 1,5 x (3. kvartil - 1. kvartil), og øvre grænse defineres ved 3. kvartil + 1,5

x (3. kvartil - 1. kvartil). Data visualiseres i histogrammer og vurderes for validiteten af outlier definitionen og stillingtagen til eventuel transformering. Efterfølgende evalueres resultaterne på tre måder:

(1) Stratificeringer, der indeholder <60 resultater efter eliminering af outliers. De øvrige resultater vurderes i forhold til de 20-40 prøver for verificering med få prøver. Hvis $\leq 10\%$ ligger uden for det definerede referenceinterval, så kan referenceintervallet accepteres. Gruppen her tæller analysen P-Karbamid;

(2) Stratificeringer, der indeholder ≥ 60 resultater, og fordelingen er normal. Efter outlier eliminering udregnes referenceintervalgrænserne med konfidensinterval;

(3) Stratificeringer, der indeholder ≥ 60 resultater, og fordelingen er ikke normal. Resultaterne transformeres med naturlig logaritme, og outliers elimineres. Gruppen her tæller analyserne P-Alanintransaminase, P-Basisk fosfatase, P-gamma-Glutamyltransferase og P-Triglycerid, P-Kreatinkinaase, P-Bilirubiner, P-Amylase, pancreastype. De resterende resultater bruges til at verificere referenceintervalgrænserne med konfidensinterval.

Referenceintervalgrænserne (95%) bestemmes med den non-parametriske metode via 2,5% og 97,5% percentilerne direkte på populationen. For at finde 90% konfidensintervallerne på grænserne laves der bootstrap resampling med replacement som beskrevet i [12, 13]. 1000 resamplings per fordeling blev lavet. Herfra findes 1000 bestemmelse af referenceintervalgrænserne. 5% og 95% percentilerne herfra udgør 90% konfidensintervallet på en grænse.

Resultater og diskussion

Helt overordnet set viser metoden sig at fungere godt. For alle analyser er der et

tilstrækkeligt antal resultater, der muliggør en eventuel verificering af referenceintervallerne med alle stratificeringer (Tabel 1, 2 og Figur 1).

Nogle af resultaterne kræver her lidt forklaring.

Carbamid vurderes efter reglen for 20 eller 20+20 prøver uden outliers. For alle stratificeringer ses $<10\%$ uden for grænserne.

Albumin resultaterne ligger tydeligt under nuværende referenceinterval. Vi er her klar over, at NORIP referenceintervallerne ikke passer. Det har vi undersøgt med en tilsvarende metode, og artiklen er submitted til *sjcli* (januar 2017).

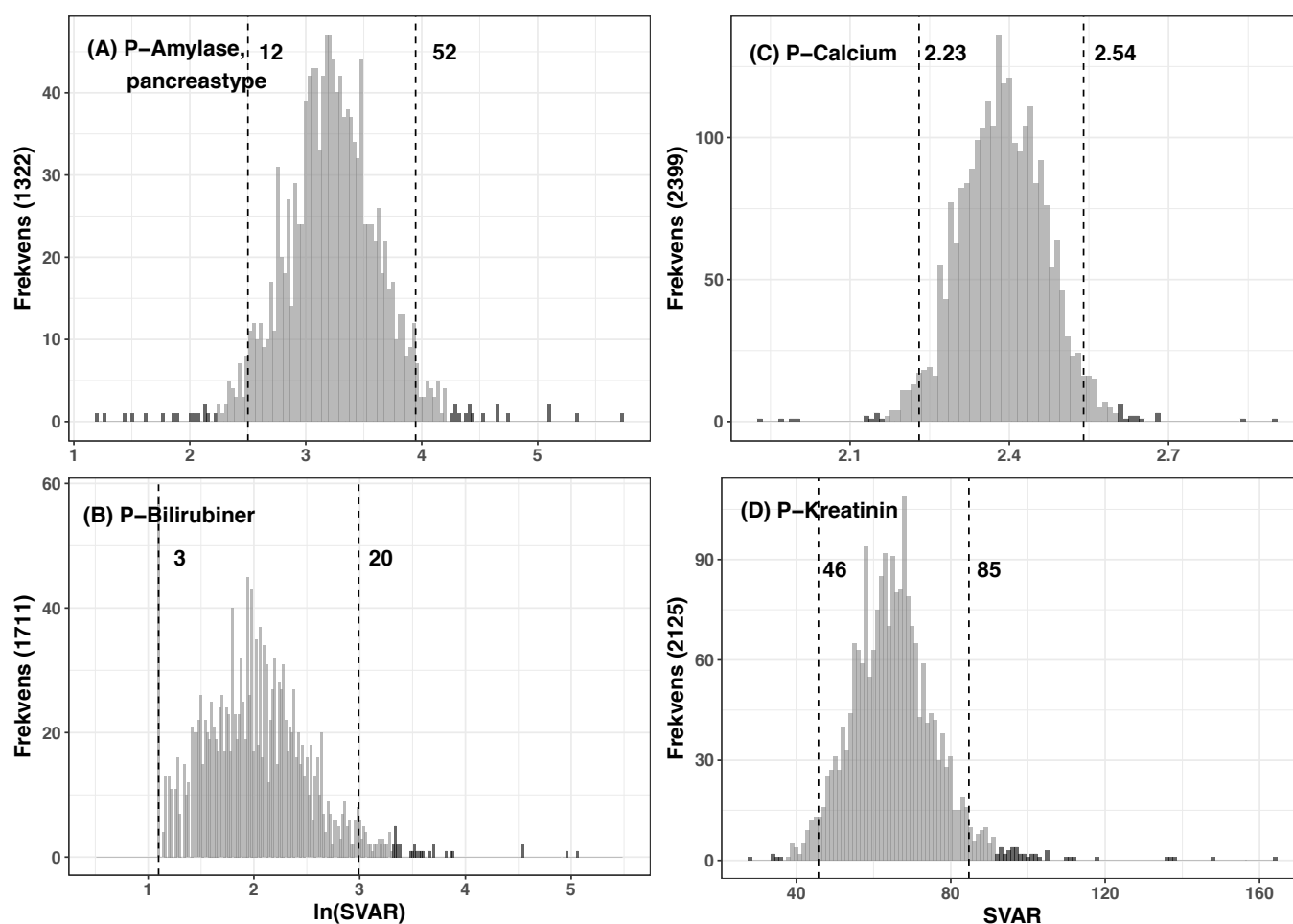
Kreatinin analysen er i Aalborg faktoriseret med $(0.98x-3)$ på baggrund af eksterne kontroller. Dette er gjort for at passe med referenceintervallet angivet i Region Nordjylland.

Lactatedehydrogenase er steget med ca. 20 U/L i forbindelse med indføring af henteordningen, og da 90% af praksisrekvirerede prøver kommer ind med henteordningen, slår det kraftigt igennem her. Tilsvarende er fosfat faldet med 0,1 mmol/L efter indførelse af henteordningen. Her gør det samme sig gældende i forhold til fordelingen af praksisprøver.

For cholesterolerne (Chol <5 , LDL-Chol <3 , HDL-Chol >1 og $>1,2$) angives der i Labka de nationale mål-værdier som ovenfor. Så referenceintervallerne har her en anden betydning. Triglycerid, LDL-Cholesterol, Glucose og Jern er forventeligt svære at verificere, når de præanalytiske faktorer ikke er kendte. F.eks. kan metoden her ikke tage højde for om patienten faster. Trods disse forhold ses der generelt for disse analyser (Jern undtaget) nogenlunde overensstemmelse med egne/NORIPs referenceintervaller.

Tabel 2. Verificering af NORIPs referenceintervaller for gruppen < 60 resultater.

Analyse	Stratificering	NORIP	Under NORIP nedre grænse	Over NORIP øvre grænse	N (Antal outliers)
P-Karbamid (mmol/L)	Kvinder 18-50 år	2,6-6,4	2,1%	0%	48 (1)
	Mænd 18-50 år	3,2-8,1	2,6%	2,6%	40 (1)
	Kvinder 50-120 år	3,1-7,9	0%	0%	33 (3)
	Mænd 50-120 år	3,5-8,1	9,8%	0%	41 (0)



Figur 1. Fire eksempler på histogrammer A og B er transformeret, C og D er normale. Sorte søjler er definerede outliers, grå søjler er inkluderet i beregningen. De stiplede linjer med talangivelser, viser de udregnede referenceintervaller. Tallene i parenteser ved y-akserne angiver de totale antal (N) per analyse.

Præcisionen af Bilirubiner er under analysens verificering fundet meget dårlig i det lave område ($<10 \mu\text{mol/L}$). Derfor er det umuligt at vurdere den nedre grænse med vores instrumenter.

På Natrium anvender Region Nordjylland NORIPs referenceinterval for serum (137-145 mmol/L), men det passer faktisk meget godt med referenceintervallet (137-144 mmol/L) for plasma, hvilket også er vores prøvemateriale.

EP28-A3C beskriver f.eks., at det oftest kan være nok at verificere et af de stratificerede referenceintervaller ved overførsel mellem metoder. Passer ét referenceinterval, kan man ekstrapolere og regne med, at de andre også passer. En af styrkerne ved vores metode er, at den umiddelbart efterviser alle stratificeringerne. Desuden vil denne

metode kunne bruges til at verificere et referenceinterval fra en leverandør selv efter ganske kort tid i drift. Det kræver kun, at algoritmen opsamler 20 resultater uden outliers per stratificering. Metoden er selvfølgelig begrænset anvendelig på analyser, hvor information om patienten er strengt nødvendig, f.eks. faste i forhold til lipidstatus. Helt overordnet set finder vi, at metoden er ganske brugbar i forhold til de udfordringer, der ellers er ved at identificere reference-individer endsige skaffe materiale. Artiklen er i modificeret form under udarbejdelse til publicering som en Technical Note i The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.

Referencer

- (1) Rustad, P, Felding, P, Franzson, L, Kairisto, V, Lahti, A, Martensson, A, Hyltoft Petersen, P, Simonsson, P, Steensland, H, Uldall, A, The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64(4):271-84.
- (2) CLSI, Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Third Edition. CLSI document EP28 - A3c ed. Vol. 28. 2010: Wayne, PA, USA: CLSI.
- (3) Ceriotti, F, Hinzmann, R, Panteghini, M, Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem* 2009;46(Pt 1):8-17.
- (4) Horn, PS, Pesce, AJ, Reference intervals: an update. *Clin Chim Acta* 2003;334(1-2):5-23.
- (5) Bakan, E, Polat, H, Ozarda, Y, Ozturk, N, Baygutalp, NK, Umudum, FZ, Bakan, N, A reference interval study for common biochemical analytes in Eastern Turkey: a comparison of a reference population with laboratory data mining. *Biochem Med (Zagreb)* 2016;26(2):210-23.
- (6) Bock, BJ, Dolan, CT, Miller, GC, Fitter, WF, Hartsell, BD, Crowson, AN, Sheehan, WW, Williams, JD, The data warehouse as a foundation for population-based reference intervals. *American Journal of Clinical Pathology* 2003;120(5):662-70.
- (7) Grossi, E, Colombo, R, Cavuto, S, Franzini, C, The REALAB project: a new method for the formulation of reference intervals based on current data. *Clin Chem* 2005;51(7):1232-40.
- (8) Tozzoli, R, Giavarina, D, Villalta, D, Soffiati, G, Bizzaro, N, Definition of Reference Limits for Autoantibodies to Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin in a Large Population of Outpatients Using an Indirect Method Based on Current Data. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2008;132(12):1924-8.
- (9) Katayev, A, Balciza, C, Seccombe, DW, Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better way? *Am J Clin Pathol* 2010;133(2):180-6.
- (10) Friedewald, WT, Levy, RI, Fredrickson, DS, Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502.
- (11) Horn, PS, Feng, L, Li, Y, Pesce, AJ, Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. *Clin Chem* 2001;47(12):2137-45.
- (12) Bjerner, J, Theodorsson, E, Hovig, E, Kallner, A, Non-parametric estimation of reference intervals in small non-Gaussian sample sets. *Accreditation and Quality Assurance* 2009;14(4):185-92.
- (13) Solberg, HE, The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(7):710-4.

Reduce Antibiotics

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

B·R·A·H·M·S PCT assays



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

AB days without
Procalcitonin

-23%
AB days in Sepsis¹

-35%
AB days in LRTI²



Automated sensitive assays

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

Manual assay

B·R·A·H·M·S PCT™ LIA

POC tests

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

1. Bouadma L et al. Lancet 2010, 375 (9713): 463-474 2. Schuetz P et al. Expert Rev Anti Infect Ther 2010, 8 (5): 575-87.

© 2016 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. B·R·A·H·M·S PCT™ and all other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. ADVIA Centaur® is a registered and protected trademark belonging to Siemens Healthcare Diagnostics. ADVIA Centaur® B·R·A·H·M·S PCT™ is a product of Siemens Healthcare Diagnostics licensed from Thermo Fisher Scientific. Elecsys® is a registered and protected trademark belonging to Roche or one of its subsidiaries. Elecsys® B·R·A·H·M·S PCT™ is a product of Roche licensed from Thermo Fisher Scientific. LIAISON® is a registered and protected trademark belonging to DiaSorin S.p.A. LIAISON® B·R·A·H·M·S PCT™ II GEN is a product of DiaSorin S.p.A. licensed from Thermo Fisher Scientific. Lumipulse® is a registered trademark of Fujirebio Inc. in Japan and in other countries. Lumipulse® G B·R·A·H·M·S PCT™ is a product of Fujirebio Inc. licensed from Thermo Fisher Scientific. Samsung IB B·R·A·H·M·S PCT™ is a product of Samsung C&T Corporation licensed from Thermo Fisher Scientific. VIDAS® is a registered trademark of bioMérieux S.A. or one of its subsidiaries. VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT™ is a product of bioMérieux licensed from Thermo Fisher Scientific. KRYPTOR is a registered trademark of Cis bio international, licensed for use by B·R·A·H·M·S, a part of Thermo Fisher Scientific. Thermo Fisher Scientific products are distributed worldwide; not all intended uses and applications mentioned in this printing are registered in every country.



Biomarkører i lungekræft



Ph.d afhandling af
Læge Anne Winther Larsen,
forsvaret d. 23.09.2016
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Baggrund

Prognosen for patienter med metastatisk ikke-småcellet lungekræft er ringe. Valg af behandling skal derfor nøje overvejes hos den enkelte patient, og en afvejning af den forventede behandlingseffekt, risikoen for bivirkninger, såvel som patientens livskvalitet, er vigtig. Prognostiske og prædiktive markører er vigtige redskaber til at guide behandlingsvalget.

Tyrosin kinase hæmmeren Erlotinib, rettet mod den epidermale vækstfaktor receptor (EGFR), er en behandlingsmulighed hos ikke-småcellet lungekræft patienter med metastatisk sygdom. Mutationer i EGFR genet har vist sig at være en vigtig markør for behandlingsrespons. Patientens mutationsstatus kan dog ikke fuldstændigt detektere, hvilke patienter som vil opnå behandlingseffekt, da omkring 25% af patienter uden en mutation opnår sygdomskontrol på behandlingen. Der er derfor et behov for identifikation af yderligere prædiktive markører, som kan guide udvælgelsen af de rette patienter til behandlingen.

Formål

Det overordnede formål med denne afhandling var derfor at evaluere en række forskellige potentielle biomarkørs værdi som prædiktorer for Erlotinib behandlingen i patienter med metastatisk ikke-småcellet lungekræft.

Metode og resultater

I vores første to studier evaluerede vi fire genetiske polymorfier beliggende i EGFR genet i en kohorte af Erlotinib behandlede ikke-småcellet lungekræft patienter med kendt EGFR mutationsstatus. I det første studie undersøgte vi en CA repeat polymorfisme, hvis længde menes at være omvendt korreleret til udtrykket af EGFR genet. Vi fandt, at i patienter med en EGFR mutation, var der en signifikant korrelation mellem

et kort antal CA repeats og længere tid til progression og overlevelse.

I vores andet studie vurderede vi tre udvalgte enkelt nukleotid polymorfismer (SNPs) og fandt, at en synonym SNP lokaliseret i exon 25 i EGFR genet var signifikant associeret med sygdomskontrol, tid til progression og overlevelse uafhængigt af andre kliniske karakteristika inklusiv EGFR mutationsstatus.

Til arbejdet med de to sidste artikler gennemførte vi et prospektivt kohortestudie, hvor vi inkluderede 63 patienter, som startede behandling med Erlotinib på Kræftafdelingen. I projektet blev der udført en FDG-PET/CT skanning før opstart med behandlingen, samt en skanning en uge efter opstart; og derudover blev der løbende taget blodprøver under behandlingen. I den tredje artikel undersøgte vi sammenhængen mellem den metaboliske tumorbyrde i patienterne og deres effekt af behandlingen og fandt, at en høj tumorbyrde på behandlingstidspunktet var korreleret til en væsentlig kortere tid til progression og død. Slutteligt evaluerede vi i det fjerde studie den prædiktive værdi af henholdsvis en tidlig ændring i den metaboliske tumorbyrde på PET/CT skanningen og en ændring i mængden af cirkulerende cellefrit DNA i plasma. Vi observerede en tæt korrelation mellem en stigning i en af de to målinger og en kortere tid til progression og død. Ydermere observerede vi en tæt korrelation mellem det tidlige metaboliske respons på PET/CT skanningen og det radiologiske respons efter 12 ugers behandling.

Konklusion

Samlet set blev der identificeret adskillige lovende biomarkører, som forhåbentligt kan forbedre udvælgelsen af ikke-småcellet lungekræft patienter med metastatisk sygdom til Erlotinib behandlingen i fremtiden.

Koagulationssessionen ved DSKBs efterårsmøde i Fredericia fredag d. 25. november 2016



Emil Daniel Bartels
Afdelingslæge,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Rigshospitalet

DSKBs efterårsmøde blev denne gang afholdt på Hotel Trinity i Fredericia. Konferencehotellet er skønt beliggende med udsigt over Lillebælt, men den eneste anke var, at det ikke var i gåafstand fra stationen i Fredericia.

Mødet blev indledt med en session om anti phospholipid syndrom (APS), Lupus anti-koagulans, den kliniske brug af D-dimer og til sidst en gennemgang af re-trombose.

Vakur Bor startede med at gennemgå kriterierne for at stille APS-diagnosen, og de mulige mekanismer der kan forsage APS. Han tog derefter fat på de laboratoriemæssige udfordringer i diagnostikken, især på anti-cardiolipin antistofområdet, hvor der fortsat er behov for en standardisering. Det samme gælder for måling af antiBeta2glykoprotein, hvor der heller ikke er en ensartet kvalitet i de benyttede assays.

Antistof-niveauerne har vist sig vigtige både for vurdering af sværhedsgrad og prognose, hvorfor præcision på dette område også har behandlingsmæssige konsekvenser for APS-patienterne.

Vakur fastslog, at man som minimum burde leve op til ISTH-guidelines fra 2014 på området, og foreslog at der blev nedsat et DSKB/DSTH-udvalg, der kunne lave nationale rekommandationer på området.

Johannes Sidelmann tog over efter Vakur Bor og fortalte om Lupus antikoagulans. Han gennemgik ligheder og forskelle mellem de tre store guidelines på området fra hhv. ISTH (2009), BCSH (2012) og CLSI (2014).

Generelt er der enighed i mellem de tre guidelines, men der er også områder, hvor

de divergerer fra hinanden. Blandt andet rekommandationerne for svarafgivelse er divergerende.

Et vigtigt emne alle tre guidelines berører, er test under pågående AK-behandling. Ved vitamin K antagonist behandling kan det være muligt at udføre analysen ved 1+1 fortynding af patientplasma med normalplasma, men fortolkning af svaret kan være vanskeligt, mens der savnes erfaring med test af patienter i NOAC-behandling.

Johannes afsluttede med at vise ECAT-data fra de sidste 15 år, hvor det kunne ses, at det var gået fremad siden 2004, men der fortsat er plads til forbedring laboratorierne imellem i lupus antikoagulans diagnostikken.

Søren Risom fortsatte sessionen med en gennemgang af D-dimer. Pt måles der på flere forskellige fibrin nedbrydningsfragmenter, hvilket vanskeliggør standardisering, og referenceintervallerne vil være metodeafhængige, til ulempe for klinikkerne.

Søren fortalte om biologien bag biokemien, og om D-dimers kinetik med stigning allerede et par timer efter en trombe er dannet, og at op til 80% af alle patienter med en trombe vil have forhøjede værdier en uge efter behandlingsstart. Han førte tilhørerne igennem den kliniske brug af analysen, både den konventionelle, men også som udelukkelsesmarkør hos patienter under mistanke for aortadissektion.

Sessionen blev rundet af Jørgen Gram, som dækkede problematikken omkring re-DVT efter første DVT.

Jørgen fortalte at patienter med spontane tromboser uden nogen påviselig årsag har en meget højere re-tromboserisiko end patienter med transiente risikofaktorer

eller medfødt trombofili. Og undersøgelser har vist, at persisterende høj D-dimer efter trombose er en risikomarkør, men lav D-dimer kan ikke bruges til at udelukke recidiv. Endelig har det vist sig, at patienter kan have gavn af ASA som langtidsprofylakse efter endt primær behandling for deres trombose. CHEST Guidelines på området er netop blevet opdateret i 2016, og kan anbefales.

Sessionen gav et godt indblik i dækkede områder, og oplægsholderne gav nogle gode og grundige præsentationer, som alle var genstand for livlig diskussion.



Vakur Bor gennemgår sin agenda på DSKBs efterårsmøde



Urinalysis from Sysmex

Get closer to a sharper and faster diagnosis

Bacteria differentiation and UTI information in less than a minute





**Personalised
Solutions**

A HEALTHIER HOSPITAL BEGINS WITH A HEALTHIER LAB



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

For more information, please visit AbbottDiagnostics.com, ask your local Abbott Ambassador, or send an email: wired@abbott.com

CHOOSE TRANSFORMATION

Diabetessessionen ved DSKBs efterårsmøde i Fredericia fredag d. 25. november 2016



Eva Rabing Brix Petersen

Læge,

Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi,
Odense Universitetshospital

Der var lagt op til et rigtigt spændende og indholdsrigt program til DSKBs efterårsmøde, som denne gang var henlagt til de natursmukke omgivelser på kanten af Lillebælt, der i skarp efterårsol og klart vejr tog sig ud fra sin bedste side. Hele formiddagen var centreret omkring koagulation, mens eftermiddagen var helliget forskellige aspekter af diabetes. Her skal blot gives en kort opsummering af eftermiddagsprogrammets første - og dagens i øvrigt eneste ikke biokemisk/lægefaglige - indlæg.

Programme Manager Rikke Ørtved fra Steno Grants, Novo Nordisk Fonden, åbnede således eftermiddagens program med en beretning om de "Nye Steno Hospitaler i Danmark". Hun fortalte, at Novo Nordisk Fondens uddelingsformål er at støtte endokrinologisk og metabolisk forskning, og at ambitionen med bevillingen til De nye Steno Diabetes Centre er at bidrage til at skabe et af verdens førende miljøer inden for klinisk diabetesforskning og -uddannelse og samtidig tilbyde patienter med diabetes i hele Danmark den bedste behandling. Med andre ord ønsker man på nationalt plan at løfte niveauet for diabetesforskning og -behandling i alle fem regioner. Regionerne og Novo Nordisk Fonden vil på denne måde kunne samarbejde om en styrket diabetesindsats af højeste internationale standard.

Rikke Ørtved skitserede de forskellige aktørers rolle i forhold til processen med etableringen af - og strukturen i - de fem nye diabetes centre, ét i hver region.

De indledende øvelser i denne proces består af en "Visions- og Drejebogsfase", hvor regionerne som ansvarlige for det regionale sundhedsvæsen har den faglige knowhow og ekspertise, og dermed er dem, der i

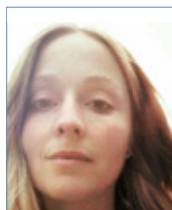
drejebogen beskriver mål og retning, vision og ambition for hvert regionalt center. Novo Nordisk Fonden har til gengæld de (ekstra) økonomiske midler, der er behov for i forhold til at kunne realisere den i drejebogen præciserede ambition. Visionsoplæg og drejebog skal herefter godkendes af både Regionsråd og Novo Nordisk Fonden.

Herefter vil Novo Nordisk Fonden bevillige en ikke uanseelig sum til såvel etablering som drift af centrene (eksempelvis 1,4 mia. over de kommende 10 år til hhv. Region Midt og Region Syddanmark). Regionerne ejer efterfølgende centrene; imidlertid forbeholder Fonden sig retten til at udpege ét medlem ud af seks i hver af centrenes bestyrelse fremover.

Det første center, Steno Diabetes Center Copenhagen (SDCC), er allerede en realitet, efter at Novo Nordisk Fonden i 2016 bevilgede 2,945 mia. til Region Hovedstaden forudgået af, at Regionsrådet i Region Hovedstaden havde godkendt den detaljerede drejebog for centrets etablering og drift i maj 2016. SDCC vil blive placeret i en helt ny bygning ved Herlev Hospital og kalkuleres med at kunne behandle 11.000-13.000 patienter årligt. Ibrugtagning forventes år 2020. De øvrige regioners centre er - om end stadig mest på tegnebrættet - dog på vej med hver sin løsning og struktur, der vil forsøge at imødekomme de særlige behov, der måtte være i hver region.

De kommende måneder til ganske få år vil med stor sandsynlighed vise de ændrede strukturer for den danske diabetesbehandling, -forskning og -uddannelse. Vi er mange, der venter i spænding.

Lærerige hæmatologiske dage på toppen af Sydsjællands skyomsvøbte Olympos



Pia Bükmann Larsen
Reservelæge, b. scient. san. publ.,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Slagelse Sygehus

En prangende overskrift vil nogen mene. Eller rettere: Et fornemt kælenavn til Næstved Sygehus. Titlen er dog ikke taget ud af det blå. Læs videre og få afsløret ophavsmanden til den usædvanlige titel på stedet, hvor klinisk biokemiske blomstrende yngste læger mødtes til kursus i januar.



Udsigt fra toppen

Himlen var diset som grumset plasma

Temperaturen var lige over frysepunktet, luftfugtigheden 98,2 % og sigtbarheden 5 meter. Intet usædvanligt i det. Dagen var, som dagene er flest i januar i Danmark. Det var tid til næste kursus i rækken af hoveduddannelseslektioner: Hæmatologi arrangeret af Mie Samson (MS) og Lennart Friis-Hansen (LFH). Fra øst og vest stimlede kursisterne sammen. De var spændte. Lidt trætte dog. Der var langt til Sydsjælland, særligt for ålborgensere og århusianere. Alle mødtes på 15. etage på toppen af den gamle købstads sygehus, isolerede og uforstyrrede fra distraherende storbyunderholdning. Hvis sigtbarheden havde tilladt det, var der udsigt over hele Næstved og omegn. Startskuddet lød til tre intense dage.

Intet kursus i hæmatologi uden en gennemgang af det hæmatologiske system. Den leverede Ole Bjerrum på fornemste vis.

Efterfølgende var Ebba Nexø på scenen og fortalte levende om megaloblastær anæmi og skæve B12- og folatmålinger. Den klassiske patient med et langstrakt, gradvist forværende forløb og en laveste hæmoglobin på lige over 3 mmol/L blev gennemgået, og mere atypiske anæmiformer blev berørt. LFH tog over og underviste engageret om jernstofskiftet. Om transferrin, ferritin, haptocorrin og deres vekselvirkning. Der blev krydret med cases - og enkelte røverhistorier.

Differentialtællingens velsignelse – eller overflødighed?

Repræsentanter fra Sysmex og Siemens var inviteret til de sene eftermiddagstimer kursets første dag og præsenterede stolte de mange facetter og kvaliteter ved deres differentialtællingsudstyr. Der var ikke den parameter, der ikke kunne måles og fremstilles æstetisk og let tolkeligt i et scattergram.

Ikke den celle, der gik Sysmex-kanalen eller Advias vågne øje forbi. Alle celler blev set og kategoriseret. ”Men har vi brug for alle de analyser? ”, lød det fra højrefløjen. ”Giver de værdi for lægen og patienten? ” Det var ikke just det respons på salgstalerne, firmarepræsentanterne havde ventet ej heller ønsket, antager jeg. I hvert fald blev egenbetalingen ved den delvist sponsorerede middag lidt større end først annonceret, lød det sagte fra krogene... Den provokerende kommentar om differentialtællinger lagde op til en heftig debat i plenum. De fleste var beklageligt gået sukkerkolde, og kaffen var lidt tynd.

Hvad der derimod fik deltagerne ud på kanten af de stofpolstrede, støvede blå stole var testen Kahoot. Spillet og konkurrenceiveren vækkede den sløve, eftermiddagstrætte forsamling, og for hver og en deltager blev

det tydeligt, hvor meget (eller hvor lidt), der havde indprentet sig af dagens fakta og læresætninger. Efter den bratte opvågning og lykønskning af quizzens vinder, Johanne fra Aarhus, defilerede alle mod Næstveds pittoreske Hotel Kirstine til fods eller i fyldte biler i januarmørket. Snart blev der serveret culottesteg og mintis med gelkugler. Mon ikke flere af middagsgæsterne i deres stille, kringlede sind funderede over, hvordan gelkuglerne var blevet fremstillet, hvilke kemiske substanser køkkenpersonalet havde anvendt? Ved et af de tre runde borde lod deltagerne sig inspirere af stuerne tunge møblement, guldornamenter og velourgardiner og simulerede et bryllup i de samtidigt landlige og dekadente rum. Vielse blev dog annulleret inden de to mandlige kursusedtagers respektive ægtefæller fik nys om miseren. Men et par underholdende taler blev det til.



På museet

"I gamle, gamle hensvundne Dage, da det straalte i Norden. Da himlen var på Jorden"

Anden dag var vi tidligt oppe og i gang. Niels Fogh-Andersen fortalte om blodgasser, hyldede fortidens helte og flettede den nu afdøde Professor Poul Astrup, sodavand og Finsen Instituttet sammen i en større klinisk biokemisk harmoni. Hæmatolog Ulrik Overgaard havde kilometer af ord på hjerte og kunne tale i en evig strøm om erythrocytdefekter og hæmoglobinopater. Han serverede mange hundrede meter vise ord for os, og vi forsøgte at holde fokus hele vejen igennem. Særligt blev der spidset ører, når muligheder for screening og laboratoriediagnostik blev omtalt.

Brugbar viden om M-komponentaflæsning

Henrik Gregersen og MS deltes om en af de for mange deltagere mest direkte anvendelige sessioner. Emnet var M-komponent, MGUS og myelomatose. Vi lærte, at alkylrende behandling kan bevirke nye sekundære kloner, der som trolde i en æske dukker op ved elektroforesen. Desuden at immunmodulerende behandling ofte udløser en betydelig polyklonal reaktion, og at der hos reumatologiske patienter ofte er oligokloni.

Fire mand høj trappede de op for at underholde os

Efter yderligere et par lektioner og et opsamlende og oprivende spil Kahoot blev kursets anden dag afsluttet med rundvisning på museet på Næstved Sygehus. LFH havde en arrangeret en underholdende omvisning med oplæg af fire yderst velforberejdede herrer, der alle tidligere havde været ansat på sygehuset. Det blev til en inspirerende time, inden turen på ny gik til Hotel Kirstine, hvor klassisk dansk mad i form af oksebryst med peberrodssovs (ikke –sauce)

var på menuen. På ny indbød etablissemnet til højtidelighed og festivitas. En altid festligt stemt kursusedtager fra Aarhus greb teten, og improviserede efter den mørke steg en tale til den nytiltrådte ledende overlæge om at træde ind i de voksnes rækker. Talen høstede både applaus og brede smil.

På kursets anden og sidste aften havde de jyske deltagere, som det er blevet en tradition, elskværdigt medbragt sekt og sabel, og aftenen fortsatte på det afsides beliggende værelse 105. Det er set før, at fremragende idéer opstår, når boblende væske findes frem (tænk blot på Professor Astrup), og det skete også på denne tågetyngede torsdag i januar. Der måtte stiftes en forening for yngre læger i klinisk biokemi! Det var oplagt. Den historie må læseren tålmodigt afvente fortsættelsen på. Jeg lover, at den er ventetiden værd.

Om leukæmi i Gudernes bolig

Om fredagen, kursets tredje og sidste dag havde Jesper Stentoft (JS) for formiddagen skiftet Aarhus Universitet ud med et skyomsvøbt Olympos, som det 40 år gamle Næstved Sygehus så malerisk blev beskrevet. Olympos er i græsk mytologi gudernes bolig knapt 3000 meter over havets overflade, men mon ikke det går an med en knapt så voksen højde i et land så fladt som Danmark?

JS fortalte med rolig stemmeførelse om klinisk biokemis rolle ved diagnostik og monitorering af patienter med leukæmi og kom omkring Coulter-princippet. I oktober 1953 blev det patenteret, og danner grundlaget for, hvordan nutidens Sysmex fungerer. JS var en morfologiinteresseret mand og udtrykte begejstring for at mikroskopere blodudstryk på kontoret med udsigt over Aarhusbugten, men vedkendte sig, at



”Morfologi til tider er svært – til andre tider umuligt”. En anden læresætning, der også gælder mange af livets facetter, men ifølge JS også hæmatologien, er, at ”Bare man er tålmodig, så går det næsten over”.

Fredagen skred frem med oplæg om hæmolytisk anæmi samt information om Dansk Bloddonorstudie som et eksempel på anvendelse af prøver fra en større rask population til forskning. LFH sluttede dagen af med praktisk anvendelige guldkorn om POCT-udstyr. Flere var enige i, at den slags håndgribelig og umiddelbart brugbar basisviden om hæmatologi i laboratoriet kunne vi med fordel have hørt lidt mere om.

Alt i alt var det tre intense og oplysende dage. Den ene alvidende person inden for sit felt efter den anden øste viden ud over os. En gennemgående tendens var LFHs opfordring til, at vi overvejer, om vi har brug for avancerede og detaljerede analyser blot fordi, de er tilgængelige. Fokus var på

differentialtællinger, og LFH opfordrede til, at vi på de klinisk biokemiske afdelinger er opmærksomme på, om de enkelte svar tilføjer ekstra værdi for patienten eller klinikerne. Kan rekvirenten nøjes med fx det totale leukocytaltal og neutrofilocytter, hvorfor så afgive svar på betydeligt flere parametre? Mie og Lennart havde gjort deres ypperste for at få stykket programmet sammen spækket med både oplæg af høj faglig kvalitet og sociale indslag. Tak til dem. Ved næste kursus kunne det overvejes at planlægge en form for gruppearbejde en eller flere af dagene. Timevis af katedralundervisning kan tage modet fra selv den bedste elev.

Anmeldelse af "Statistics and quality assessment in laboratory medicine", Stockholm 2016



Malene Bjerregaard Pass,
Biokemiker, PhD,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Sjællands Universitetshospital, Roskilde og
Fie Juhl Vojdeman
Læge, PhD,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Bispebjerg-Frederiksberg Hospital



Vi deltog på 'årets begivenhed' indenfor Klinisk Kemi i Sverige på Karolinska Universitetssygehuset i Stockholm i år: Kurset "Statistics and quality assessment in laboratory medicine" afholdt af Professor Anders Kallner fra Karolinska og Elvar Theodorsson fra Linköping. Kurset blev denne gang afholdt på engelsk, da der var flere deltagere fra Norge og Finland og så os to fra Danmark. Inden kurset modtog vi program og 'housekeeping rules' til at forberede os på ugens strabadser. Der var forberedt et tæt-pakket program med 5 dages undervisning mellem 8 og 17.

Dagene gik med forelæsninger hver formiddag, og øvelser i emnerne i Excel efter frokost. Vi har gennemgået både nomenklatur og metrologi samt de forskellige statistiske metoder til at håndtere data i forbindelse med kvalitetssikring i laboratoriet. Kurset startede med det helt basale statistik, men nåede hurtigt til regression, variansanalyse, bootstrapping og datasimulationer. Alting blev både omtalt og demonstreret rent praktisk. Generelt var underviserne gode til at få bragt teori og praksis sammen og til at få afmystificeret emnerne hen ad vejen. De eksempler og problemstillinger, der blev gennemgået både ved diskussioner og i øvelserne, var alle hentet fra hverdagen i klinisk biokemi og var derfor super relevante og meget nemme at forholde sig til.

Undervejs var der også oplæg om validering/verificering og anvendelse af eksterne kontroller. Underviserne strøede om sig med anekdoter og deres store viden inden for faget til alles store fornøjelse.

Øvelserne foregik i Excel, og vi fik udleveret en USB stick med alle opgaver. Man arbejdede på egen hånd eller sammen med en

makker og havde undervejs god mulighed for at diskutere opgaverne med underviserne. Løsningerne blev gennemgået ved slutningen af hver dag, men var også inkluderet på USB sticken, hvilket gav mulighed for at fokusere på pointerne i stedet for den praktiske Excel løsning.

Forplejningen bestod af 'smörgossar' og kaffe samt daglig varm frokost i 'Den Glada Restaurangen'. Den første aften var der arrangeret en velkomstmiddag, men udover det savnede vi lidt, at der blev gjort noget for at netværke, hvilket ellers havde været oplagt. F.eks. kunne en introduktionsrunde blandt deltagerne have været en god start på det sociale.

Vi havde booket hotel Nortull lige i nærheden af Karolinska i Vasastan, hvor de fleste af de øvrige kursusedtagere og den ene underviser også boede. Hotellet var lidt slidt og spartansk indrettet i et tidligere bryggeri, hvor ingen værelser var ens, og nogle indgange indrettet lidt aparte. Hotellets solide morgenmadsbuffet lagde en god bund for dagen, så der var rigeligt at tære på. Heldigvis var der også tid og overskud til et par ture om aftenen til Gamle Stan og Sergels Torg, hvor julestemningen bredte sig med marked og lyspynt. Alt i alt en rigtig dejlig og givende uge med vore skandinaviske kolleger.

Vi takker DSKB for støtte til deltagelse i dette yderst relevante kursus og glæder os til at berige vores afdelinger endnu mere med kvalificeret arbejde med kvalitet i laboratoriet.



For results you can rely on

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

RANDOX QUALITY CONTROL

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

Acusera – Third party controls combining up to 100 analytes

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

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

RANDOX REAGENTS

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

Randox Reagents

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

For more information please contact Lovmand Diagnostics

LOVMAND

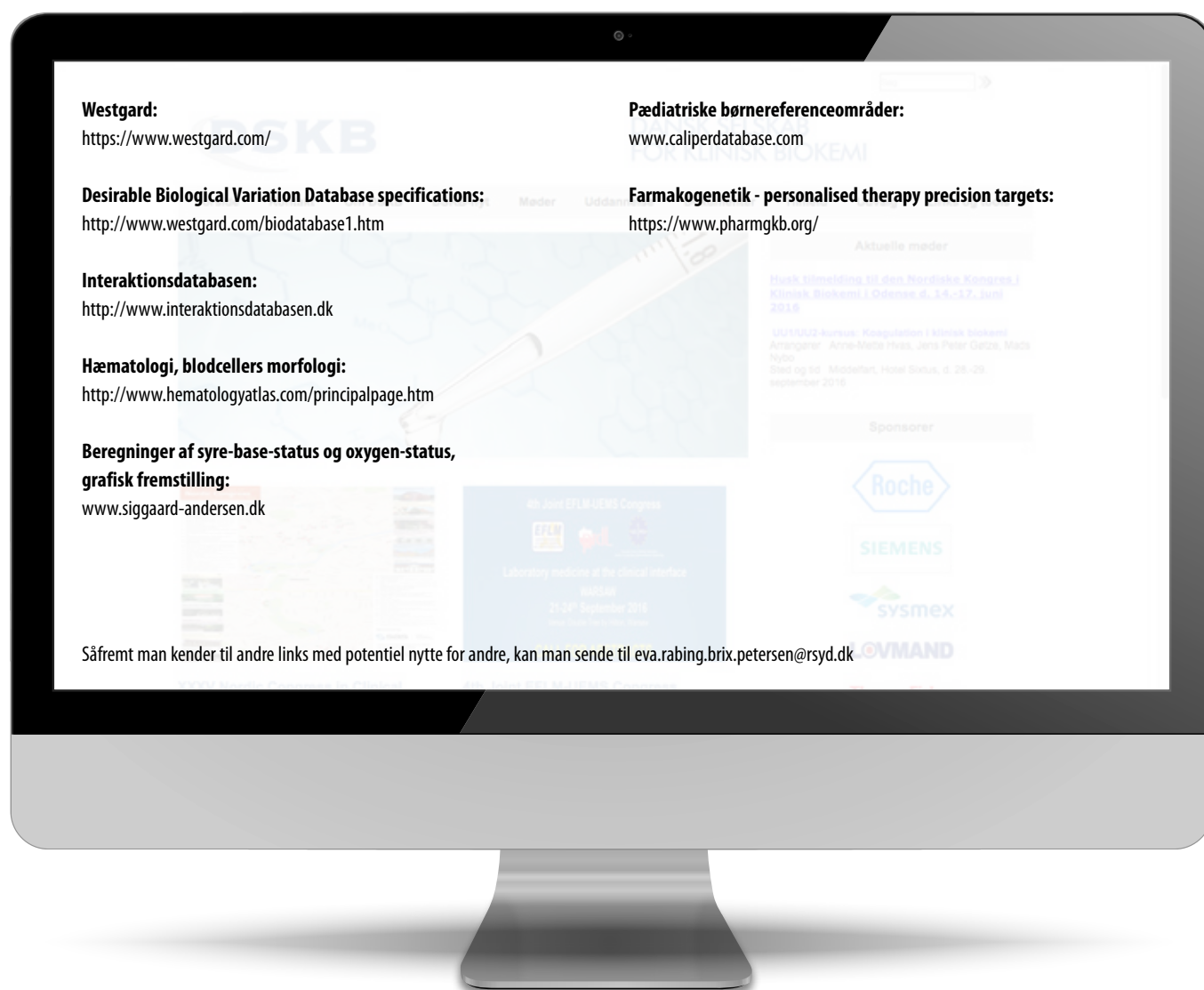
Lovmand Diagnostics, Tulstrupvej 5, Tulstrup DK-8340 Malling, Denmark
T: +45 22789540 F: +45 86930430 E: steen@lovmand.com W: www.lovmand.com

DSKB-NYT

1/2017

31

Nyttige links



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

Nyt om navne – 1, 2017

Udnævnelser og akademiske grader

Ulla Jakobsen er 1-12 2016 ansat som biokemiker på Klinisk Biokemisk Afdeling, Svendborg Sygehus.

Morten Beck Trelle er 1-1 2017 ansat som biokemiker på Klinisk Biokemisk Afdeling, Svendborg Sygehus.

Jesper Revsholm er 1-1 2017 ansat som afdelingslæge på Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital.

Anna-Marie Bloch Münster er 1-2 2017 ansat som leder af Enheden for Trombose-forskning ved Sydvestjysk Sygehus og Syd-dansk Universitet og overlæge ved Klinisk Biokemisk afdeling Sydvestjysk Sygehus.

Esther A. Jensen er 1-2 2017 ansat som overlæge på Klinisk Biokemisk Afdeling på Næstved, Slagelse, Ringsted Sygehuse.

Karen Søebye er 1-3 2017 ansat som ledende overlæge for den samlede afdeling i Klinisk Biokemi, Køge og Roskilde.

Anne Louise Lylloff er 1-3 2017 ansat som afdelingslæge ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Hospitalsenheden Vest.

Line Rode bliver speciallæge 1-3 2017 og starter som afdelingslæge på Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev-Gentofte Hospital. Line kommer fra en stilling som 1.reser-velæge ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet.

Annette Varbo starter 1-4 2017 som 1.reservelæge ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet.

Lars Bo Nielsen, professor, dr. med. tiltræder 1-4 2017 stillingen som dekan for Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet på Aarhus Universitet. Lars Bo kommer fra en stilling som overlæge ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet og institutleder for Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet.

Rie McGrail er 1-5 2017 ansat som overlæge på Klinisk Biokemi, Regionshospitalet Randers.

Anne Winther Larsen er 1-6 2017 ansat som hoveduddannelseslæge ved Afdeling for Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Nye medlemmer

Anne Alnor, læge, Klinisk Immunologisk og Biokemisk Afdeling, Vejle Sygehus

Anja Reinert Hansen, Klinisk Biokemi, Aalborg Universitetshospital

Tina Mose, Kemiker, Sygehusapoteket Fyn

Ulla Jakobsen, Kemiker, Svendborg Sygehus

Mette Munk, laboratoriechef, Klinisk Biokemisk Afdeling, Sct. Hans Hospital

Anne Winther Larsen, Reservelæge, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Morten Beck Trelle, Kemiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Svendborg Sygehus

Anders Abildgaard, Reservelæge, Blodprø-ver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Lise Nørkjær Bjerg, Kemiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet Glostrup



Møde- og kursuskalender

2017

Danske møder:

- 25.-27. april: Kursus i hæmatologi, Hotel Haraldskær Vejle
Kursusansvarlige: Trine Rennebod Larsen, Peter H. Nissen
30. maj-1. juni: Kursus i farmakologi, Vejle Center Hotel
Kursusansvarlige: Birgitte Brock og Per Damkier
14. juni: Kursus i kvalitetssikring hos DEKS på Rigshospitalet, Glostrup
- 14.-17. juni: Den 13. danske kongres i klinisk biokemi, Konventum, Helsingør.
- 13.-14. september: DEKS Brugermøde, Odense
- 1.-3. november: Kursus i projektledelse og metodevalidering, Aarhus
Kursusansvarlige: Nete Hornung og Søren Ladefoged
15. november: Kursus i kvalitetssikring hos DEKS på Rigshospitalet, Glostrup

Internationale møder:

- 9.-10. februar: International Congress on Quality in Laboratory Medicine, Helsinki, Finland
- 24.-25. marts: 4th EFLM-BD European Conference on Preanalytical Phase, Amsterdam, Holland
- 10.-13. maj: 2nd Conference of Romanian Association of Laboratory Medicine (RALM), Timisoara, Rumænien
- 11.-13. maj: VIII Baltic Transfusion Medicine Congress & I Latvian Congress in Laboratory Medicine, Riga, Letland
- 14.-18. maj: The 11th International Conference on Homocysteine and One-Carbon Metabolism, Aarhus, Danmark
- 11.-15. juni: IFCC-EFLM EuroMedLab 2017, Athen, Grækenland
30. juli-2. august: AACC Annual Scientific Meeting & Clinical Lab Expo
31. august-2. september: The 50th Nordic Coagulation Meeting, Helsinki, Finland
- 20.-22. oktober: XIV International Congress of Paediatric Laboratory Medicine, Durban, Sydafrika
- 22.-25. oktober: IFCC WorldLab 2017, Durban, Sydafrika

Yderligere information om internationale møder og kongresser:

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



Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

www.dskb.dk

Ansvarshavende redaktører for bladets sektioner:



Redaktionsgruppe medlem
Henrik Løvendahl Jørgensen
hlj@dadlnet.dk



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



Redaktionsgruppe medlem
Torben Breindahl
torben.breindahl@rn.dk



Nyt om navne
Aase Handberg
aaha@rn.dk



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



Kalender
Anne Dilani
annperse@rm.dk



Redaktør
Tina Parkner
tparkner@dadlnet.dk

Annoncebestilling og yderligere information:

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



Hvordan sikrer du patienten det optimale prøveresultat?

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

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

Kontakt os på nedenstående telefonnummer.
Og book et møde.



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

cobas[®]
Life needs answers