

DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi



Reservelæge Julie Brogaard Larsen, overlæge Tina Parkner og professor Holger Jon Møller, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital er blevet tildelt Hellsingprisen 2020 for artiklen "Tolkning af laboratorieanalyser ved COVID-19" i Klinisk Biokemi i Norden, nr. 2, 2020. Prisen består i et kunstværk efter eget valg til en værdi af 5.000 kr.

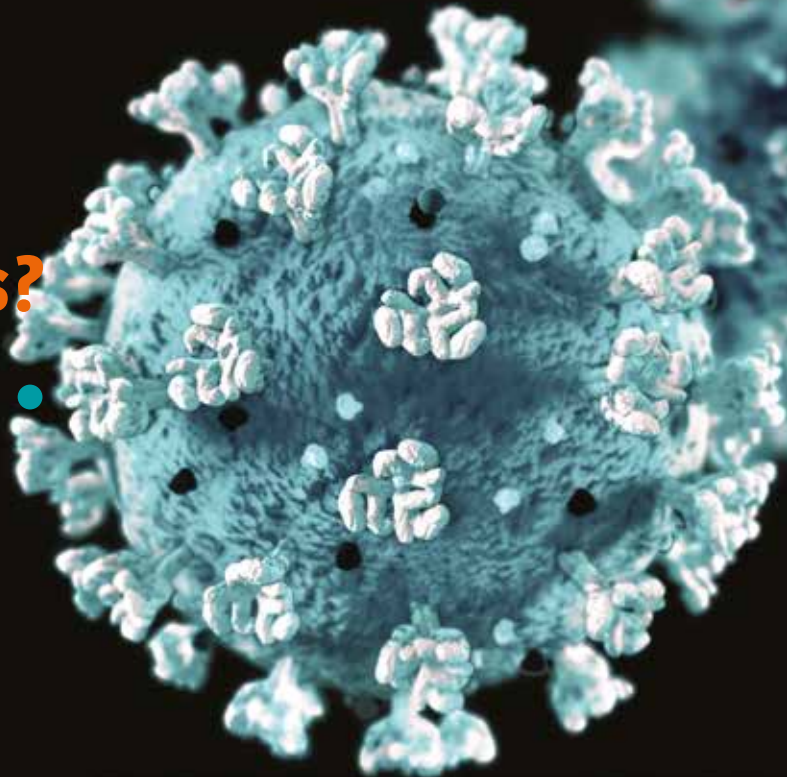
Nr. 1 Marts 2021

Indkaldelse til generalforsamling i DSKB:
Torsdag den 24. juni 2021 kl 16.00-17.00

Indhold:

- » Nyt fra Bestyrelsen
- » IVDR – opfølgning på det virtuelle medlemsmøde d. 12. januar 2021
- » SJCLI ved en skillevej – skal det være lokalt eller globalt?
- » Målrettet forebyggelse af demens – livsstil, biomarkører og genetik
- » Ph.d.-afhandling: EGFR and EGFR ligands as circulating biomarkers in breast cancer
- » Revision af den lægelige videreuddannelse – hvilken betydning kan det få for Klinisk Biokemi?
- » Kolde facts om kryoproteiner
- » Anbefaling vedr. referenceintervaller for kreatinin-clearance
- » Nyt om navne

Vaccine effectiveness?



As SARS-CoV-2 vaccines become available, Siemens Healthineers is ready with fully automated antibody tests that can be used to help inform whether broad vaccination programs are working.

Neutralizing antibodies are critical in the fight against COVID-19 because they defend cells from infection by the virus. A virus typically triggers an immune response of many antibodies that act as an army to help fight the virus; however, only a small subset of those antibodies are capable of neutralization—blocking the virus from infecting additional cells. Those neutralizing antibodies developed either in response to natural infection or to vaccination, then subsequently bind to the virus and block infection. To measure a vaccine's effectiveness, it is critical to identify both the presence of these neutralizing antibodies as well as quantitatively assess the likely level needed to protect against future encounters with the virus.

More information can be found here [Fully automated COVID-19 igg antibody test](#), or by contacting your local Siemens Healthineers representative.



Kolofon

DSKB-Nyt nr. 1/2021

Udgiver:

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Ansvarshavende redaktør:

Eva Rabing Brix Petersen

Layout og redaktionel tilrettelæggelse:
tuen

Bladet udgives 4 gange årligt

Indlæg til DSKB-Nyt

Se bagerst i bladet

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



DSKB Bestyrelse

Lise Bathum

e-mail: lise.bathum@regionh.dk

Eva Rabing Brix Petersen

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

Cindy Sønderød Knudsen

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

Fie Juhl Vojdeman

e-mail: fiv@regionsjaelland.dk

Annebirthe Bo Hansen

e-mail: annebirthe.bo@rn.dk

Pernille Just Vinholt

e-mail: pernille.vinholt@rsyd.dk

Nyt fra Bestyrelsen



Eva Rabing Brix Petersen

Ledende overlæge

Blodprøver, Biokemi og Immunologi

Sygehus Sønderjylland

eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

DSKB's bestyrelse og kongreskomitéen i Esbjerg, hvor den kommende danske kongres i Klinisk Biokemi skulle være afholdt i juni 2021, har i samråd besluttet at udskyde kongressen pga. COVID-19 pandemien.

Det er naturligvis ærgerligt, da vi er mange, der efterhånden trænger gevaldigt til at udskifte den virtuelle hverdag med et ægte fysisk kongres-fremmøde, men vi må glæde os over, at Esbjerg har sagt ja til at stå for arrangementet igen i 2023.

I mellemtiden må vi fortsætte med virtuelle møder og foredrag, herunder en række foredrag, der oprindeligt var kalendersat til DSKB's efterårsmøde 2020, der ligeså blev aflyst grundet COVID-19 restriktioner. Der vil løbende blive udsendt Nyhedsbreve om emner, datoer samt links til sessionerne. DSKB's bestyrelse havde d. 12. januar 2021 arrangeret et virtuelt foredrag om IVDR ved Morten Sichlau Bruun fra Lægemiddelstyrelsen. Indtrykket var overordnet positivt fra de mange tilhørere, og muligheden for at stille spørgsmål undervejs blev flittigt brugt. Referat fra foredraget findes i nærværende DSKB-Nyt.

Årets første nummer af DSKB-Nyt byder desuden på indlæg om nyeste viden om Kryoglobulinæmi, herunder diagnostisk af samme, en anbefaling vedr. referenceintervaller for kreatinin-clearance, og et indlæg om målrettet forebyggelse af demens via livsstil, biomarkører og genetik med

udgangspunkt i professor Ruth Frikke-Schmidts forskningsområde.

Sundhedsstyrelsen vil revidere den lægelige videreuddannelse og har derfor i 2020 etableret 4 arbejdsgrupper under Det Nationale Råd for Lægers Videreuddannelse, der skal arbejde med hver deres område inden for den lægelige videreuddannelse. Formanden for Uddannelsesudvalg for læger, Tina Parkner, og formanden for DSKB's bestyrelse, Lise Bathum, har sammen skrevet et indlæg om, hvilken betydning revision af den lægelige videreuddannelse kan få for Klinisk Biokemi.

DSKB planlægger at afholde forårets medlemsmøde d. 24. juni 2021 og vil derfor indkalde til generalforsamling i DSKB torsdag d. 24. juni 2021 kl 16:00 - 17:00, se evt. nærmere inde i bladet. Selve medlemsmødet vil blive annonceret på både DSKB's hjemmeside og i nyhedsbreve.

I løbet af marts 2021 vil DSKB's nye hjemmeside gå i luften, kig gerne derind på <http://laekarweb.se.linux200.unoeuro-server.com>

Bestyrelsen vil gerne rette en særlig tak til Elke Hoffmann-Lücke for det store arbejde, som hun sammen med medlemmer af bestyrelsen har udført i forbindelse med skift til ny hjemmeside.

God læselyst.

Indkaldelse til generalforsamling i DSKB

Torsdag 24. juni 2021 kl 16.00-17.00

Generalforsamlingen afholdes i forbindelse med forårets medlemsmøde i DSKB, hvis vi kan afholde fysiske møder. Ellers bliver mødet afholdt virtuelt.

1. Valg af dirigent.
2. Forelæggelse af formandens beretning.
3. Eventuelle meddelelser fra udvalg, dannet i henhold til § 7-9.
4. Eventuelle meddelelser fra repræsentanter, valgt i henhold til § 6.
5. Forelæggelse af det reviderede regnskab.
6. Fastlæggelse af kontingenter.
7. Valg af formand. Bestyrelsen foreslår ledende overlæge Mads Nybo.
8. Valg af bestyrelsesmedlemmer og suppleanter.
På valg er Fie Juhl Vojdeman, Annebirthe Bo Hansen, Cindy Knudsen og Pernille Just Vinholt. Alle har mulighed for genvalg i yderligere 2 år. Endvidere skal vælges et bestyrelsesmedlem samt suppleant blandt selskabets biokemikere/kliniske akademikere. Bestyrelsen foreslår biokemiker Ann-Britt Nygaard Hillig.
9. Eventuelt valg i henhold til § 6.
10. Gennemgang af privatlivspolitik og ny hjemmeside.
11. Bestyrelsen ønsker, at antal tegningsberettigede ændres fra hele bestyrelsen til kun formand og kasserer. Bestyrelsen foreslår følgende vedtægtsændring:
§ X. Tegningsret og hæftelse
§ X.1 Foreningen tegnes af formanden og kassereren for bestyrelsen i fællesskab, eller af formanden eller kassereren i forening med 2 bestyrelsesmedlemmer.
§ X.2 Ved køb, pantsætning eller salg af fast ejendom kræves dog underskrift af den samlede bestyrelse.
§ X.3 Foreningens medlemmer hæfter ikke personligt for de på foreningen hvilende forpligtelser.
12. Drøftelse af arbejdsgange og rammer for arbejdet i arbejdsgrupper nedsat af DSKB.
13. Eventuelt.

IVDR – opfølgning på det virtuelle medlemsmøde

12. januar 2021

Specialkonsulent Morten Sichlau Bruun holdt et velforberedt foredrag om IVDR med besvarelse af de spørgsmål, vi havde sendt til ham. Vi er i DSKB især bekymrede for konsekvensen for in-house assays, da de ikke længere er undtaget forordningen. Derfor fokuserede størstedelen af oplægget på dette.

Medicinsk udstyr er en bred betegnelse for omkring en halv million forskellige produkter, så som COVID-test, hospitalssenge, kørestole og krykker, sprøjter, blodprøveglas, blodposer samt brystimplantater. Derfor er forordningen også holdt i meget generelle termer f.eks. vedrørende validering, så vi kan ikke umiddelbart læse, hvad der skal til for at validere en in-house analyse.

Der har tidligere været 3 bekendtgørelser på området, men nu bliver det 2 forordninger; MDR (finder anvendelse fra d. 26. maj 2021) og IVDR (finder anvendelse fra d. 26. maj 2022). MDR er blevet udskudt grundet COVID, og der er mulighed for, at IVDR også forsinkes. IVDR er en produktlovgivning og retter sig især mod fabrikanter. Derfor kan den være lidt svær at tolke for os.

Der er strammet op på flere generelle ting i de 2 forordninger med oprettelse af:

- UDI for forbedret sporbarhed (unik mærkning af hvert udstyr), der f.eks. kan bruges, hvis et udstyr skal trækkes tilbage fra markedet
- EUDAMED europæisk database (indeholder en fortegnelse over alle udstyr)
- Nyt risikoklassificeringssystem for medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik
- Nye krav til importører og distributører. Ansvar lå tidligere udelukkende hos fabrikanten, men nu får importører og distributører også et ansvar.

Medicinsk udstyr skal, i modsætning til lægemidler, ikke godkendes af Lægemiddelstyrelsen. Lægemiddelstyrelsen registrerer virksomheder, der fremstiller, importerer og distribuerer medicinsk udstyr. Medicinsk udstyr skal CE-mærkes, så virksomheden kan dokumentere, at udstyret lever op til gældende krav om sikkerhed og ydeevne. Bemyndigede organer (designeret af myndighederne) sikrer, at fabrikanterne har teknisk dokumentation og udfører kvalitetskontrol for processer og produkter, der kan indebære en væsentlig risiko. Der er kommet et skærpet krav til fabrikanterne; således en markedsovervågning, hvor alle hændelser skal indberettes.

Forordninger er umiddelbart gældende i alle lande, men der kan stadig fremover laves danske særregler. Vi har f.eks. danske særregler, der siger, at der skal være dansk produktmærkning og brugsanvisning på udstyr, eller at HIV-test kun må sælges til privatpersoner på apoteker.

Definitionen på medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, IVD, fremgår af både MDR og IVDR og indeholder følgende termer:

- ...reagens, et reagensprodukt, en kalibrator, et kontrolmateriale, et prøvesæt, et instrument, et apparat, en anordning, et software eller et system
- ...bestemt til anvendelse in vitro til undersøgelse af prøvemateriale fra det menneskelige legeme... (ingen patientkontakt!)
- ...medicinsk formål (overvågning, diagnostik eller behandling af sygdomme/tilstande...)

Som udgangspunkt er "opskrifter", prøvemateriale og resultater ikke IVD. Der er nedsat en EU-arbejdsgruppe, som er i gang med at kigge på in-house-fremstilling af



Lise Bathum
Ledende overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Amager og Hvidovre Hospital

IVD, som forhåbentlig ender med en vejledning, således at dette harmoniseres i EU.

Hvordan sundhedspersoner vælger at anvende medicinsk udstyr, er Styrelsen for Patientsikkerheds (STPS) område. Det er sidestillet med "off-label use" af lægemidler. Der er i IVDR opsat 7 klassifikationsregler (bilag VIII, Kapitel V, Artikel 47), som deler udstyr/analyser op i 4 klasser efter risiko. Klasse D er f.eks. screening for høj-risiko infektioner, Klasse C er gendiagnostik, Klasse B er kontroludstyr uden fastlagte værdier og Klasse A omfatter produkter til almindeligt laboratoriebrug.

Udstyr/analyser i Klasse A skal selv vurderes (brugeren forestår selv validering og dokumentation), medens de øvrige 3 klasser skal certificeres af et bemyndiget organ. Der er en formodning om, at IVDR ændrer forholdet fra, at 80% for nuværende er selvcertificeret, til at 80% fremover skal certificeres. Det bemyndigede organ skal sørge for retningslinjer for overensstemmelsesprocedurer. Det vil være et referencelaboratorium, der skal udarbejde "common specifications" for højrisiko analyser herunder hvor mange patientprøver, der skal anvendes til afprøvningen, samt grænser for sensitivitet og specificitet.

Klassifikationsreglerne skal følges en for en, og den højeste risikogruppe, som man havner i, er den, man skal følge. Glukoseanalysen kan have forskellige steder afhængig af, hvad fabrikanten har angivet. Skal analysen anvendes til diagnosticering og monitorering af diabetes, så havner den i en højere risikogruppe.

Det er endnu lidt uklart, hvor in-house analyser hører hjemme. Bruger man fabrikantens buffere, men bare til andet brug end det fabrikanten angiver, så er det ikke dækket af IVDR men er underlagt STPS. Fremstiller man derimod selv buffere og kontrolmateriale, så skal det klassificeres. Og der mangler endnu nogle klare retnings-

linjer for, hvordan det skal gøres. Der må vi afvente retningslinjerne fra den nedsatte EU-arbejdsgruppe, der skal fastlægge hvilke kvalitetskrav, som in-house metoder skal vurderes efter.

Der blev spurgt ind til, hvordan man håndterer produkter, der er opgivet som "for research use only". Det kan fabrikanten ikke markedsføre, hvis deres intention er at bruge det til diagnostik. Lægemiddelstyrelsen vil slå ned på fabrikanten, der skriver dette, men alligevel indikerer, at det kan bruges til diagnostik. Det er uretmæssig CE-mærkning, og det vil få konsekvenser. Anvendes produktet alligevel til diagnostik, så er det ikke dækket af IVDR men af STPS, der skal overvåge sundhedspersoners "off-label use".

Et andet eksempel kan være brug af kits til måling af plasma albumin, der bruges til albumin i ascitesvæske. Det er også "off-label use" og skal overvåges af STPS. Ikke-autoriserede sundhedspersoner (molekylærbiologer, biokemikere osv.) regner vi med også kan tage den slags beslutninger, da de er ansat på en biokemisk afdeling med ledere, der har autorisation og dermed er ansvarlige.

Det er også muligt at anvende CE-mærkede analyser på andet udstyr end leverandørens, med mindre det er i modstrid med fabrikantens oplysninger. Og så skal det (selvfølgelig) valideres lokalt.

In-house analyser skal overholde nedenstående 9 betingelser:

- udstyret er ikke overført til en anden retlig enhed (en region er en retlig enhed)
- fremstillingen og anvendelsen af udstyret er omfattet af passende kvalitetsstyrings-systemer
- sundhedsinstitutionens laboratorium opfylder standard EN ISO15189 eller, hvis det er relevant, nationale bestemmelser, herunder nationale bestemmelser om akkreditering

- d) sundhedsinstitutionen begrundet i sin dokumentation, at patientmålgruppens specifikke behov ikke kan opfyldes eller ikke kan opfyldes på et passende ydeevneniveau af tilsvarende udstyr, der allerede er tilgængeligt på markedet
- e) sundhedsinstitutionen fremsender efter anmodning oplysninger om anvendelsen af sådant udstyr/analyse til dens kompetente myndighed
- f) sundhedsinstitutionen udfærdiger en erklæring, som den offentliggør vedrørende analysen
- g) for så vidt angår udstyr i klasse D skal sundhedsinstitutionen udarbejde udførlig dokumentation
- h) sundhedsinstitutionen træffer alle nødvendige foranstaltninger til sikring af, at alt udstyr er fremstillet i overensstemmelse med dokumentationen
- i) sundhedsinstitutionen gennemgår erfaringerne fra den kliniske brug af udstyret og foretager alle nødvendige korrigerende handlinger.

Der var spørgsmål om, hvorvidt økonomi kan spille ind på argumentet for at anvende in-house frem for CE-mærkede analyser. Det er rejst af Danmark i EU-arbejdsgruppen, om man kan argumentere med hensyn til folkesundheden (man kan analysere flere). Men det er tilrådeligt at anvende mere faglige argumenter.

Morten sluttede af med at opfordre os alle til at huske at indberette alvorlige hændelser, der omfatter udstyr. Lægemiddelstyrelsen mener, at der indberettes for få hændelser. Både fabrikanter, importører, distributører samt sundhedspersonale har pligt til at indberette hændelser.

Mødet var meget beroligende, og jeg har konkluderet følgende:

Lægemiddelstyrelsen har en tiltro til, at vi har styr på området, og ser ikke os som et område, hvor de skal holde streng justits.

Anvender vi reagenser/udstyr uden for den indikation, som fabrikanten har opgivet, så påtager vi os som sundhedspersoner et ansvar, men dette er underlagt STPS og ikke IVDR.

Mange af de reagenser/analyser, vi umiddelbart har betegnet som in-house, kan lægges ind under CE-mærkede reagenser godkendt til andet formål, hvor vi så som laboratorie kan påtage os ansvaret ved at anvende dem til andre analyser (off-label use) – uden en godkendelsesproces.

Retslig enhed defineres som regionen. Så vi kan flytte analyser rundt i regionen, men ikke udenfor. Prøver kan sendes frit til analysering i hele landet.

Vi skal anvende CE-mærkede analyser, hvis der ikke er årsager til andet. Vi skal altså kunne begrunde i vores dokumentation, at patientmålgruppens specifikke behov ikke kan opfyldes eller ikke kan opfyldes på et passende ydeevneniveau af tilsvarende udstyr, der allerede er tilgængeligt på markedet.

In-house analyser behøver ikke at være selvstændigt akkrediterede, men laboratoriet/organisationen bør være akkrediteret eller have andet myndighedsbestemt kvalitetsstempel.

Der vil komme mere detaljerede retningslinjer vedrørende in-house analyser fra den nedsatte EU-arbejdsgruppe.

Afslutningsvis er det beroligende, at biokemiker Peter Nissen, Aarhus Universitetshospital, er medlem af EFLM (European Federation of Laboratory Medicine) taskforce vedrørende IVDR og fremover kan holde os opdateret.

SJCLI ved en skillevej – skal det være lokalt eller globalt?



Steen Sørensen
Pensioneret overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Hvidovre Hospital
steen.soerensen@dadlnet.dk

I DSKB-Nyt nr. 4, december 2020, har Mads Nybo og Niklas Rye Jørgensen, begge faglige redaktører på Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI), beskrevet nogle aktuelle problemer og overvejelser for tidsskriftet. Det gælder 1) en kraftig stigning i antallet af indsendte manuskripter, som giver et større redaktions- og vurderingsarbejde, samt undertiden vanskeligheder med at finde referees, 2) flere manuskripter fra Kina og Tyrkiet og færre manuskripter fra de nordiske lande, og 3) et fald i impact factor (IF) for SJCLI i forhold til for 5 år siden. Forfatterne slutter af med at spørge, hvad gør vi?

Jeg har i de senere år foretaget mange bedømmelser for en række tidsskrifter inden for fertilitet, prænatal screening og graviditet, og jeg vil på denne baggrund prøve at give nogle bud på, hvordan man kunne overveje at tackle udfordringerne.

I Mads Nybo og Niklas Rye Jørgensens indlæg fremgår det, at i perioden fra 2000-2005 lå niveauet af modtagne manuskripter meget konstant på omkring 125-135 pr. år. Indførelse af elektronisk manuskript-indsendelse i 2006 gav i årene derefter et stigende antal manuskripter med 590 i 2018 og 719 i 2019. Det betyder, at mange manuskripter i de allerseneste år er blevet afvist, enten af de faglige redaktører eller af referees. Udfordringen ligger for de faglige redaktører i at sortere i de indsendte manuskripter, uden at alle skal forbi referees. Hvis de samme referees bliver brugt for meget, kan det ske, at de siger fra. I forvejen har mange af de fagfæller, der laver vurderingsarbejdet, mange andre opgaver, og i sidste ende kan det blive fagredaktørens opgave at bedømme manuskriptet. Det er ikke meningen, og sådan skal det heller ikke være. Det medfører kun én bedømmelse, og fagredaktøren kører sur i det. Der bør være mindst 2 bedømmelser, gerne flere og helst med forskellig faglig baggrund

svarende til, at mange artikler i dag laves tværfagligt med deltagelse af flere specialer og institutter, og dermed stigende grad af kompleksitet. Der er ingen prestige eller penge i vurderingsarbejde, nogle opfatter det som et borgerligt ombud. Men hvis man vil have andre til at vurdere de artikler, som man er forfatter eller medforfatter til, må man som seniorforfatter også være parat til at lave peer review-arbejde, specielt for de tidsskrifter, der har vurderet egne artikler. Der opstår således en loyalitet over for de pågældende tidsskrifter. Hvis man vil nyde, må man også yde. Men at lave et omhyggeligt og gennearbejdet review-arbejde er ret så tidskrævende, fordi der ofte er stor kompleksitet, mange teknikker og mange fagområder på én gang. Det er vigtigt at give forfatterne en god, konstruktiv kritik dækkende hele artiklen. Heri ligger også, at der altid bør være mindst 2 bedømmelser, og gerne 3. Flere tidsskrifter beder om navn og e-mail adresser på mulige bedømmere ved indsendelse af et manuskript, nogle ønsker helt op til 5 navne. Fagredaktørerne er ikke forpligtet til at bruge dem, men det kan være en hjælp til at finde egnede referees. Behandlingstiden må ikke være mere end 2-4 uger, og der bør udsendes en påmindelse nogle dage før fristens udløb. Korte behandlingstider er en af de parametre, som et tidsskrift bliver vurderet på. Nogle år for den elektroniske indsendelse blev indført, oplevede jeg selv en mange måneder lang behandlingstid af et manuskript indsendt til SJCLI, derefter revision i 2 omgange, for derefter at få det afvist. Der var kun én bedømmer. Det duer ikke. Artiklen blev derefter indsendt til et andet tidsskrift, hvor det blev optaget. Det havde en IF på mere end det dobbelte i forhold til SJCLI. For at supplere forfatterens opgørelse over modtagne manuskripter fra 2000 til 2019 har jeg lavet en optælling over alle trykte artikler i SJCLI i årene 2005-2019 ud fra 1. forfatterens opholdsland (Tabel 1), idet 2005 var det sidste år, før antallet af

indsendte manuskripter begyndte at stige. Det ses, at antallet af trykte artikler fra de nordiske lande DK, F, N og S er faldet fra 77% i 2005 til omkring 40% i 2018-2019. Specielt fra Finland og Norge (Island bruger ikke SJCLI) har antallet været faldende, men modsvares af et stigende antal fra Kina. Antallet fra Tyrkiet er relativt stabilt med et gennemsnit på 6 artikler/år, medens antallet af artikler fra øvrige lande har ligget relativt stabilt igennem mange år med et gennemsnit på 33/år, dog med et let øget antal i de sidste par år.

SJCLI havde i starten af 2000'erne en IF på omkring 1,2. Den var i 2013 steget til 2,32. Siden er den faldet til 1,475 i 2019. Redaktionen vil forståeligt nok gerne tilbage til det gamle niveau i 2013, og en af måderne er at have oversigtsartikler, som bliver citeret hyppigere end almindelige artikler, og dermed øger IF. Bladrer man i gamle numre af SJCLI, finder man oversigtsartikler, som

bliver hyppigt citeret og andre, der ikke gør. Så det er ikke på forhånd en succes. Der kan evt. laves en granskning i ældre numre af SJCLI. Derefter en vurdering af, hvilke områder eller nicher inden for specifikke emner, der skal sættes på.

Man kunne måske også få nogle idéer ved at skele lidt til det engelske tidsskrift for klinisk biokemi, *Annals of Clinical Biochemistry*, som udgives af The Association for Clinical Biochemistry & Laboratory Medicine. Det udkommer 6 gange om året, og antallet af artikler i 2019 var 85, altså på niveau med SJCLI, og IF på 2,04 i 2019. Men herefter ophører lighederne. Tidsskriftet har en editor-in-chief, en deputy editor, 13 associate editors og et editorial board på 15 medlemmer, hvoraf mange er uden for UK. Tilsammen 30 personer. Til sammenligning har SJCLI 11 personer (en managing editor, 9 editors (alle fra de skandinaviske lande) og 1 editorial secretary). Altså væsentlig

færre til at behandle indsendte manuskripter i forhold til *Annals of Clinical Biochemistry*. Måske er tiden inde til at knytte flere kolleger til SJCLI's editorial board, evt. fra ikke-skandinaviske lande set i lyset af, at ca. 60% af de trykte artikler i 2018 og 2019 kom fra ikke-nordiske lande.

Så mit svar på det rejste spørgsmål "Hvad gør vi?" er derfor: Overvej flere medlemmer i editorial board, justér SJCLI's scopes og overvej flere reviews (måske systematiske) og meta-analyser. Desuden at opfordre forskere i de nordiske lande til at støtte op lokalt ved at indsende artikler og reviews til SJCLI, støtte op om forskerne (og SJCLI) med korte behandlingstider og positive, konstruktive vurderinger af indsendte manuskripter, og pleje næste generation af forskere. Så vil SJCLI fortsat være værdsat for et højt videnskabeligt niveau ikke blot i de nordiske lande, men også udenfor og klare udfordringerne i en globaliseret verden.

Tabel 1. Antallet af artikler trykt i SJCLI i årene 2005-2019 fra de nordiske lande, Kina, Tyrkiet og øvrige lande efter 1. forfatterens land.

Alle publikationer, der kan citeres, er medtaget (reviews, research articles, original articles, short communications, technical notes, letters to the editor)

	Danmark (DK)	Finland (F)	Norge (N)	Sverige (S)	DK+F+N+S	% ¹	Kina	Tyrkiet	Øvrige	% ²	Total
2005	15	15	16	18	64	77		2	17	20	83
2006	19	7	17	8	51	69	2	2	19	26	74
2007	14	8	13	15	50	54	5	4	33	36	92
2008	22	12	20	18	72	64	1	5	35	31	113
2009	28	12	23	20	83	67	5	8	28	23	124
2010	17	8	11	18	54	57	4	8	28	30	94
2011	23	8	9	15	55	51	3	15	34	32	107
2012	18	6	14	12	50	51	10	6	32	33	98
2013	19	2	19	9	49	49	6	9	35	35	99
2014	28	3	14	8	53	50	11	6	36	34	106
2015	17	3	12	12	44	40	14	10	41	38	109
2016	27	3	6	13	49	50	9	5	35	36	98
2017	27	4	11	12	54	51	7	6	39	37	106
2018	21	3	9	8	41	39	13	3	48	46	105
2019	17	3	8	14	42	42	12	5	40	40	99
Middelværdi	21	6	13	13	54	54	7	6	33	33	100

¹Gruppen 'DK+F+N+S' i procent af total det pågældende år.

²Gruppen 'Øvrige' i procent af total det pågældende år.

Målrettet forebyggelse af demens – livsstil, biomarkører og genetik



Ruth Frikke-Schmidt
Professor, overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Rigshospitalet
ruth.frikke-schmidt@regionh.dk

Baggrund

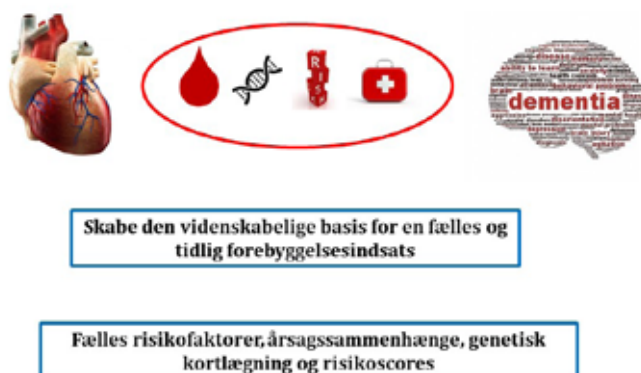
Hjertekarsygdom og demens er to folkesygdomme med fælles risikofaktorer og dermed stort fælles forebyggelsespotentiale. Den nyeste Lancet Commission rapport fra 2020 estimerer, at omkring 40% af al demens er mulig at forebygge ved primært at fokusere på klassiske hjertekar-risikofaktorer [1]. På grund af den generelle aldring af befolkninger er øget viden på dette område vigtigt såvel nationalt som globalt. Derfor tiltrådte jeg et professorat ved Institut for Klinisk Medicin på Københavns Universitet i 2018 med fokus på dette forskningsfelt. Visionen er at kunne generere den nødvendige videnskabelige basis for en målrettet fælles forebyggelsesindsats inden for disse to store folkesygdomme. I min tiltrædelsesforelæsning den 18. januar 2019 gennemgik jeg baggrunden for feltet og vores visioner, og belyste hvordan vi undersøger risikofaktorer, biomarkører, beskriver årsagssammenhænge, foretager genetisk kortlægning, og genererer kombinerede risikoscores med genetiske markører og traditionelle risikofaktorer (Figur 1).

Hjertedødeligheden er faldet markant over de sidste 20 år på grund af forbedret behandling og forebyggelse [2]. Patienter med hjertekarsygdom lever nu længe nok til at have en betydelig risiko for at udvikle de stærkt aldersrelaterede demenssygdomme. Store dele af den aldrende befolkning har fælles risikofaktorer for hjertekarsygdomme og demens, hvoraf de vigtigste er diabetes, overvægt, hypertension og rygning.

Demens er invaliderende, neurodegenerative sygdomme, der aktuelt berører mere end 47 millioner mennesker på verdensplan, og frem til 2050 forventes antallet at tredobles [1]. I Danmark vil de skønsmæssigt 87.000 demente forøges med 50% frem til 2030 [3]. På nuværende tidspunkt er der ingen helbredende eller effektive sygdomsmodificerende behandlinger. Imidlertid er forebyggelsespotentialet enormt, hvor specielt den forbedrede behandling og forebyggelse af vaskulære risikofaktorer viser sig i en let faldende incidens af demens i den vestlige verden [1]. Eksplosiv befolkningstilvækst og aldring globalt vil dog mindst tredoble forekomsten frem mod år 2050. The Lancet Commission kalder til handling nu, og estimerer, at en forebyggelsesindsats der udskyder debut af demens med 5 år, vil halvere prævalensen globalt [1].

Risikoscores – identifikation af højrisikogrupper til målrettet forebyggelse

På trods af en stor forebyggelsesindsats, der har ført til mindre rygning, lavere blodtryk og lavere kolesteroltal i befolkningen, er inaktivitet, overvægt og diabetes en tikende bombe under vores sundhedssystem og i særdeleshed for hjertekarsygdom og demens. Det er således afgørende at intensivere forebyggelsesindsatsen generelt, men specielt for højrisikogrupper, hvor målrettet forebyggelse og behandling har størst effekt (Figur 2). Man har længe anvendt risikostratificering efter Systematic COronary Risk Estimator (SCORE) systemet inden for hjertekarsygdomme, hvor behandlingsmål er afhængige af den estimerede 10-års absolutte risiko [4]. Behovet for en lignende risikoscore inden for demens er stort, specielt efter publiceringen af en multifaceteret interventionsstrategi, der har vist sig at forbedre kognitive funktioner hos høj risiko-individer [1]. Vores nylige demens risikoscore publiceret i European Heart Journal [5], fik da også stor opmærksomhed, hvor hovedforfatterne fra Lancet Commission reporterne understregede, i



Figur 1



Figur 2

en medfølgende editorial, at denne form for risikoprædiktions til målrettet forebyggelse er vejen frem for at dæmpe forekomsten af demens [6]. I dette arbejde var vi inspireret af SCORE systemet, og udviklede en 10-års absolut risikoscore for demens baseret på hjertekar-risikofaktorer og en polygen risikoscore. Vi fandt, at en sund hjertekarmæssig livsstil næsten halverede demensrisikoen for alle aldre mellem 50 og 80+ og for begge køn, selv hos personer med højest genetisk risiko. Dette er i fin overensstemmelse med estimaterne fra Lancet Commission, hvor 40% af al demens anslås at være til at forebygge [1].

Et af vores fokusområder nu og fremadrettet er at bygge på disse erfaringer med 10-års absolut demens risikoscoren og udvide den med et større spektrum af klinisk biokemiske markører, yderligere livsstils-markører samt flere genetiske varianter. Vi vil også opdele på de store undergrupper af demens, Alzheimer's sygdom og ikke-Alzheimer's demens, hvor den sidstnævnte gruppe er stærkt relateret til vaskulære faktorer. Ved at gøre dette sikrer vi den bedst mulige diskriminative styrke af biomarkører og andre risikofaktorer, da nogle af disse kun er associeret med Alzheimer's sygdom (f.eks. inflammations-biomarkører), mens andre kun er associeret med ikke-Alzheimer's demens (f.eks. lipider og lipoproteiner). Sådanne risikoscores vil blive valideret i andre prospektive kohorter via etablerede internationale samarbejder, og rekalereret til regionale alders- og køns-standardiserede incidensrater, ligesom man også gør for hjertekarsygdom [4]. Det vil endvidere være vigtigt at generere både ikke-genetiske

og genetiske risikoscores, da implementering af risikoscores, der indeholder genetisk information, vil afhænge af de økonomiske og logistiske forhold i de enkelte lande [6].

Selv om aldersrelateret demens har en stor genetisk komponent, forventer vi, at det vil være muligt at inkludere plasma biomarkører som fornuftige erstatninger for de gener, der bidrager mest til risiko. Et vigtigt eksempel herpå er, at vi har målt det direkte plasma produkt af apolipoprotein E (APOE) genet – det vigtigste risiko-gen for aldersrelateret demens – på alle deltagere i Østerbroundersøgelsen og Herlev-Østerbroundersøgelsen [7]. Niveauet af APOE i plasma er stærkt genetisk bestemt og vil derfor være en god erstatning for den effekt, genet har på sygdom [7].

Fremtidigt potentiale

Udviklingen af klinisk intuitive risikoscores for demens åbner op for et stort potentiale for Klinisk Biokemi, hvor vi kan bidrage med klinisk biokemisk analyse af plasma biomarkører og genetiske markører, der indgår i sådanne scores. Vi forventer, at dette kan udfoldes bredt i klinisk praksis. Samlet set vil en øget forskning i krydsfeltet mellem hjertekarsygdomme og demens styrke forskningssynergien mellem disse to store folkesygdomme, og vil kunne generere den nødvendige videnskabelige basis for udmøntning af en målrettet fælles forebyggelsesindsats. Dette er en nødvendighed globalt på grund af den generelle aldring af befolkninger, men i særdeleshed også på grund af de manglende terapeutiske behandlingsmuligheder i årene fremover.

Referencer

1. Livingston G, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396:413–46.
2. <https://hjerteforeningen.dk/alt-om-dit-hjerte/noegletal/>.
3. <http://www.videnscenterfordemens.dk/statistik/forekomst-af-demens-i-danmark/>
4. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88.
5. Juul Rasmussen I, Rasmussen KL, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R. Impact of cardiovascular risk factors and genetics on 10-year absolute risk of dementia: Risk charts for targeted prevention. *Eur Heart J*. 2020;41:4024–33.
6. Sommerlad A, Mukadam N. Evaluating risk of dementia in older people: a pathway to personalized prevention? *Eur Heart J*. 2020; 41:4034–6.
7. Rasmussen KL, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma levels of apolipoprotein E, APOE genotype, all-cause and cause-specific mortality in 105,949 individuals from the general population. *Eur Heart J*. 2019;40:2813–24.



IgA

IgG

IgM

Standardiseret autoimmun test – på en robust automatiseret platform

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

EliA™ Autoimmunity tests



Connective tissue diseases

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



Inflammatory bowel diseases

Calprotectin 2, ASCA IgG, ASCA IgA



Rheumatoid arthritis

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



Pernicious anemia

Intrinsic Factor, Parietal Cell



Vasculitis and goodpasture syndrome

PR3®, MPO®, GBM



Thyroid diseases

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



Antiphospholipid syndrome

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



Liver diseases

Primary biliary cholangitis Mitochondria M2, Autoimmune Hepatitis LKM-1



Celiac disease

Celikey IgA, Celikey IgG (tissue transglutaminase), Gliadin[®] IgA, Gliadin[®] IgG, Gliadin IgA, Gliadin IgG



Immunodeficiency

Anti-IgA

Find ud af mere på thermofisher.com/phadia

ThermoFisher
SCIENTIFIC

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

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

Ph.d.-afhandling:

EGFR and EGFR ligands as circulating biomarkers in breast cancer

Brystkræft er karakteriseret ved at være en heterogen sygdom med forskellige molekylære karakteristika, prognose og varierende respons på behandlinger. Epidermal growth factor receptor (EGFR) og EGFR-ligander er involveret i brystkræftpatogenese og udgør co-targets for visse brystkræftbehandlinger, og gennem komplekse crosstalks menes de at være involveret i resistens mod visse brystkræftbehandlinger. Der eksisterer begrænset viden om, hvilken information vi kan hente i bestemmelse af EGFR og EGFR-ligander i blod, og formålet med afhandlingen var at undersøge den potentielle værdi af EGFR og EGFR-ligander som biomarkører i relation til brystkræft. Afhandlingen inkluderede fire studier i alt.

I Studie I [1] blev serum-niveauerne af EGFR samt liganderne epidermal growth factor, heparin-binding epidermal growth factor (HBEGF), amphiregulin, betacellulin og transforming growth factor α bestemt hos 419 raske kvinder i alderen 26-78 år. Niveauerne af EGFR og de fleste ligander viste et fald med alderen, og der blev beregnet aldersafhængige 95% referenceintervaller.

I Studie II [2] undersøgte vi de præoperative niveauer af EGFR og EGFR-ligander hos 311 patienter med nydiagnosticeret tidlig brystkræft og fandt, at niveauerne af EGFR og de fleste ligander adskilte sig fra niveauerne hos raske kvinder. Vi fandt, at 11,3% af brystkræftpatienterne havde forhøjet S-EGFR i forhold til referenceintervallerne, og denne S-EGFR forhøjelse var associeret til østrogen receptor-positivitet af tumoren. Studie III [3] var et systematisk review, som havde til formål at samle den eksisterende

viden om den prognostiske og prædiktive værdi af EGFR og EGFR-ligander som biomarkører i blod hos brystkræftpatienter. Studiet viste, at området overordnet set er uafklaret. Dog er der voksende evidens for en mulig prognostisk betydning af S-EGFR. Studier udført blandt patienter med fremskreden brystkræft har vist associationer mellem lav baseline S-EGFR og kortere overlevelse. Liganderne var undersøgt i meget begrænset omfang og kun i populationer af HER2-positiv kvinder med fremskreden brystkræft. Studie III viste, at den prognostiske og prædiktive værdi af EGFR og ligander stort set ikke er undersøgt blandt patienter med tidlig brystkræft. I Studie IV [4] undersøgte vi den prognostiske værdi af præoperative niveauer af EGFR og EGFR-ligander i blodet hos 311 patienter med tidlig brystkræft og fandt, at lave præoperative niveauer af S-EGFR og S-HBEGF var associeret med kortere overlevelse. Den negative prognostiske værdi af lav S-EGFR i tidlig brystkræft er således i tråd med fundene i tidligere studier hos patienter med fremskreden brystkræft og bør undersøges nærmere.

Afhandlingen bidrager til den eksisterende viden om potentialet for EGFR og EGFR-ligander som biomarkører i relation til brystkræft og udgør et udgangspunkt for fremtidige undersøgelser.

Ph.d.-studiet blev udført på Biokemi og Immunologi, Sygehus Lillebælt, og afhandlingen blev forsvaret den 15. januar 2021.



Ina Mathilde Kjær
Læge
Biokemi og Immunologi
Sygehus Lillebælt

Referencer

1. Kjær IM, Olsen DA, Alnor A, Brandslund I, Bechmann T, Madsen JS. EGFR and EGFR ligands in serum in healthy women; reference intervals and age dependency. Clin Chem Lab Med. 2019;57(12):1948-1955
2. Kjær IM, Olsen DA, Brandslund I, Bechmann T, Jakobsen EH, Bogh SB, et al. Dysregulated EGFR pathway in serum in early-stage breast cancer patients: A case control study. Sci Rep. 2020;10(1):6714.
3. Kjær IM, Bechmann T, Brandslund I, Madsen JS. Prognostic and predictive value of EGFR and EGFR-ligands in blood of breast cancer patients: a systematic review. Clin Chem Lab Med. 2018;56(5):688-701.
4. Kjær IM, Olsen DA, Brandslund I, Bechmann T, Jakobsen EH, Bogh SB, et al. Prognostic impact of serum levels of EGFR and EGFR ligands in early-stage breast cancer. Sci Rep. 2020;10(1):16558.

Revision af den lægelige videreuddannelse – hvilken betydning kan det få for Klinisk Biokemi?



Tina Parkner
Overlæge og formand for
Uddannelsesudvalg for Læger
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital

Lise Bathum
Ledende overlæge og formand for DSKB
Klinisk Biokemisk Afdeling
Amager Hvidovre Hospital

Sundhedsstyrelsen vil revidere den lægelige videreuddannelse og har derfor i 2020 etableret 4 arbejdsgrupper under Det Nationale Råd for Lægers Videreuddannelse, der skal arbejde med hver deres område inden for den lægelige videreuddannelse. Det er Sundhedsstyrelsens plan, at der skal foreligge en rapport ultimo 2021, som herefter skal godkendes i forskellige fora for at udkomme som endelig rapport medio 2022.

Som så meget andet er processen forsinket grundet COVID, så planen bliver formentlig rykket. Der har foreløbig kun været afholdt et møde i hver af de 4 arbejdsgrupper. Sundhedsstyrelsen har lagt op til en meget stramt styret proces, hvor styrelsen er tovholder og selv varetager skrivearbejdet. Det Nationale Råd for Lægers Videreuddannelse fungerer som styregruppe. Der deltager IKKE repræsentanter for nogle af de parakliniske specialer i nogle af de 4 arbejdsgrupper.

De Lægevidenskabelige Selskaber (LVS) har en repræsentant i hver arbejdsgruppe og har udsendt et lille referat over arbejdet indtil nu, som vi opsummerer. Endvidere har der været afholdt en virtuel workshop arrangeret af LVS i samarbejde med Dansk Selskab for Medicinsk Uddannelse, som Tina Parkner har deltaget i. Der er ikke taget nogen beslutninger, og vi kan udelukkende anvende referatet fra LVS samt Tinas deltagelse i workshoppen, til at beskrive tankerne i de enkelte arbejdsgrupper. Det endelige resultat kan derfor meget vel blive helt anderledes.

Arbejdsgruppe 1:
Indhold, form og opbygning af den lægelige videreuddannelse indtil speciallægeanerkendelse samt beskrivelse af lægeroller

Holdningen er, at de nuværende lægeroller fortsat er et godt fundament for den lægelige videreuddannelse, men at de bør

suppleres. Der mangler noget mere om ledelse og digitale kompetencer i den nuværende beskrivelse af lægerollerne. Endvidere bør rollerne kommunikator og samarbejder styrkes. Der blev også nævnt et ønske om en bedre sammenhæng til kurser.

Umiddelbart er der ikke grobund for at fjerne en KBU-lignende start på lægelivet og slet ikke grobund for at lægge KBU ind i lægestudiet, som Sundhedsstyrelsen ellers har foreslået. Tværtimod blev den gamle turnusuddannelse fremlagt som værende endnu bedre. Introduktionsstillingerne bør også bibeholdes. Muligheden for en "common trunk"-struktur blev også nævnt, evt. endda med mulighed for at indeholde flere introduktionsforløb i alle specialer for at sikre bredde og udskyde endeligt specialvalg med deraf mulig større fleksibilitet. Bredde forudsætter specialisering! Også et fokus på post-specialisering er vigtigt for at sikre et kontinuum af læring.

Arbejdsgruppe 2:
Specialestruktur (hvilke og hvor mange)

Der skal være en gennemgang af specialer og drøftelse af, om flere specialer skal have en "common trunk". Ikke nødvendigvis flere efterfølgende subspecialiseringer, men der kunne være efterforløb efter speciallægeuddannelsen med tværgående besøg/uddannelse. Der er fokus på, at der skal være særlige arbejdsgrupper omkring specialer, der har potentiale for at blive slået sammen. Tina pointerede under den virtuelle workshop, at det er vigtigt, at de involverede specialer bliver hørt! Der bliver formentlig nedsat arbejdsgrupper for:

- Laboratoriespecialerne (skal der være så mange/"common trunk"?)
- De billeddiagnostiske specialer og subspecialer
- Patologi i sammenhæng med det retsmedicinske område
- Arbejds- og Miljømedicin og Samfundsmedicin i forhold til snitflader

Arbejdsgruppe 3: Modeller for dimensionering af videreuddannelsen

Der er drøftelser om, hvorvidt alle skal have mulighed for at blive speciallæge – skal dimensioneringen udformes, så dette er muligt? Og hvor stor indflydelse skal regionerne have i planlægning af dimensionering? Og skal der fortsat være grænse for antal af introduktionsstillinger? Der er et regionalt ønske om, at de 3 videreuddannelsessekretariater skal have lov at fordele ubesatte hoveduddannelsesforløb og besætte disse med stillinger i andre specialer. Under den virtuelle workshop kom det frem, at der var stor forskel i ønsket om en mere decentral regulering afhængig af specialernes størrelse.

Arbejdsgruppe 4: Videreuddannelsens governance (regler, praksis og processer)

Der er et ønske fra Sundhedsstyrelsen om en "common trunk" struktur i de beslægtede specialer medicin, kirurgi, laboratoriespecialer, neuro-området mv. Der ønskes generalistkompetencer og mindre subspecialisering, samt en fleksibilitet imellem specialerne. Regionerne vil gerne have indflydelse på målbeskrivelserne fremover.

Som følge af arbejdet i de 4 grupper i Sundhedsstyrelsen har repræsentanter for de lægefaglige selskaber Klinisk Patologi, Immunologi, Mikrobiologi, Farmakologi, Genetik og Biokemi holdt et virtuelt møde for at drøfte, hvilke snitflader vi ser mellem vores specialer. Giver en "common trunk" eller fælles kurser mening? Og hvad med en egentlig sammenlægning af specialerne? Immunologi og Biokemi kunne se en del snitflader, medens de øvrige selskaber mente, at vi var for forskellige til en "common trunk" eller fælles speciallægekurser. Der blev drøftet, hvorvidt et samarbejde mellem specialerne vedr. de kliniske akademikere (biokemikere, molekylærbiologer osv.) gav

mening, men beslutningen blev, at dette skulle drøftes i et andet forum.

Vi besluttede dog, at der skal nedsættes en gruppe af repræsentanter for Klinisk Biokemi, Immunologi og Mikrobiologi, der skal se på, om der er områder, hvor vi kan samarbejde - især vedr. speciallægeuddannelsen.

Videreuddannelsessekretariatet i Videreuddannelsesregion Nord har nedsat baggrundsgrupper for de 4 arbejdsgrupper. Grupperne består af postgraduate kliniske lektorer og sekretariatsmedarbejdere. Grupperne mødes forud for møderne i arbejdsgrupperne og leverer input til Videreuddannelsesregionens repræsentant i arbejdsgruppen. Mie Samson deltager som postgraduat klinisk lektor i en baggrundsgruppe for arbejdsgruppe 2.

Vi har i DSKB's bestyrelse som følge af dette besluttet, at vi skal have en drøftelse i specialet om, hvad vores identitet egentlig er? Hvor kan vi se et fællesskab med andre laboratoriespecialer, og hvor er vores kernekompetencer. Vi planlægger et medlemsmøde sidst i juni 2021 omkring dette emne.

Kolde facts om kryoproteiner



Mie Samson
Ledende overlæge
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital

I januar 2020, lige inden verden gik af lave, var specialist Bodil Lauge og undertegnede en tur i Birmingham til "Cryoglobulin, Analysis & Interpretation, Masterclass 2020" afholdt af UK NEQAS og mesteren indenfor kryoproteiner Dr Joanna Sheldon, Protein Reference Unit, St. George's Hospital. Kort tid forinden havde vi tilmeldt os et nyt eksternt kontrolprogram hos UK NEQAS administreret af Dr Sheldon. Programmet udsender billeder af prøver og beder deltagerne tage stilling til videre undersøgelser samt svarafgivelse. Deltagelsen i programmet gjorde det klart for os, at vi nok havde lidt at lære. Mere om det senere.

Et kryoprotein er ganske enkelt et protein,

der udfælder ved temperaturer $<37^{\circ}\text{C}$ (Figur 1). Enkelt. Men, jo mere man herfra dykker ned i den kolde suppe, jo mere kompliceret bliver det. Lad os begynde med at slå fast, at kryoproteiner ikke er det samme som kuldeagglutinin. Sidstnævnte er immunoglobuliner, der forårsager agglutination af erythrocytter, og er noget immunologer går op i ved erythrocyttransfusioner. Ofte er det dog de samme patienter, der har kryoproteiner og kuldeagglutinin.

Nomenklaturen er ikke stringent, men en logisk og anerkendt måde at benævne og klassificere kryoproteiner på fremgår af Tabel 1. Kryoproteiner kan således opdeles i kryoglobuliner, der består af immuno-



Figur 1
Eksempel på prøve med påvist kryoglobulin.
Fra venstre mod højre: serum 37°C , serum
 4°C , plasma 37°C og plasma 4°C

Tabel 1. Klassifikation af kryoproteiner. RF = reumafaktor

Kryoprotein	Bestanddele	Præcipitering	Mængde af præcipitat	Klinisk billede
Kryoglobulin Type I	Monoklonalt IgM > IgG (3) > IgA	In vivo og in vitro	Høj (ofte >30 g/L)	Præcipitation i mikrocirkulationen → hyperviskositet og kuldeinduceret nekrose
Kryoglobulin Type II	Monoklonalt IgM med RF aktivitet + polyklonalt IgG	In vitro	Moderat (1-5 g/L)	Immunkompleks-medieret vaskulitis
Kryoglobulin Type III	Polyklonalt IgM med RF aktivitet + polyklonalt IgG	In vitro	Lav (svært at kvantificere)	Immunkompleks-medieret vaskulitis
Kryofibrinogen	Fibrinogen	In vivo og in vitro	Varierende	Kan opføre sig som Type I, II eller III

globuliner, og i kryofibrinogen, der består af fibrinogen. Begge typer indeholder formentlig også yderligere forskellige proteiner. Kryoglobuliner underinddeles i Type I, II og III. Type I er den klassiske kryoglobulinæmi beskrevet første gang af Wintrobe og Buell i 1933 hos en patient med myelomatose. Præcipitatet, som ofte er af en betydelig størrelse, består af monoklonalt immunoglobulin, hyppigst af typen IgM, sjældnere IgG og IgA, mens der ikke findes beskrivelser af IgD og IgE. Type II består også af monoklonalt immunoglobulin, ofte IgM med reumafaktor aktivitet i en blanding med polyklonalt IgG. Mens Type I ofte forårsager præcipitation i mikrocirkulationen med nekroser til følge, giver Type II symptomer på baggrund af immunmedieret vaskulitis. Type III forårsager også vaskulitis med samme mekanisme, men til forskel fra Type II indeholder præcipitatet ikke monoklonale, men udelukkende polyklonale immunoglobuliner. Endelig har vi kryofibrinogen.

Kryofibrinogen er "Terra incognita", som forfatteren til et review om kryofibrinogen skriver [1]. Lidt vides der dog. Man har fundet, at patienter med isoleret kryofibrinogenæmi (det ses nemlig også ofte sammen med kryoglobulinæmi) har en høj prævalens af symptomer, der kan tilskrives enten præcipitation i mikrocirkulationen eller immunmedieret vaskulitis. Langt de fleste tilfælde er dog asymptomatiske. Hvor farligt kryoproteinæmi er, er nok svært at

sige, men der mangler ikke case-stories, der beskriver fatale tilfælde [2].

Hvis vi ser bort fra kryofibrinogenæmi, så er der en vis viden om de tilgrundliggende patologier. Type I kryoglobulinæmi er således oftest associeret med hæmatologisk malignitet [3]. Et studie af patienter, som ikke var positive for hepatitis C virus (HCV) og som havde type II og III kryoglobulinæmi-vaskulitis viste, at 21% havde Sjögrens Syndrom, 11% SLE, 11% anden autoimmunitet, 7% lymfoproliferativ sygdom, 2% solide tumorer, 9% var HBVAg-positive og 39% var uden kendt årsag [4].

Hvor hyppigt er det så? Der er sparsomt med data vedrørende incidens og prævalens. Der er dog en vis enighed om, at hos patienter med HCV har 40-60% detekterbare kryoproteiner, og ca. 5-10% af disse vil have kliniske manifestationer [5]. Men da HCV ikke er så udbredt i Danmark som i mange andre lande, gør det måske udsagnet mindre interessant. For kryofibrinogen har et stort studie påvist kryofibrinogen hos ca. 3% af alle raske, men kun en meget lille andel af disse havde symptomer. Det førromtalte review [1] konkluderer: "Den kliniske signifikans og sande prævalens er tilsyneladende undervurderet". Måske har de ret. Et helt nyt spansk studie viser således en høj forekomst af kryofibrinogenæmi hos COVID-19 patienter med Chilblains (smertefulde kuldeinducerede hudlæsioner) [6].

Hvis vi slutteligt kigger på vores egen afdeling, så har vi de seneste 6 måneder haft 199 rekvisitioner, hvoraf det er lykkedes at tage prøven korrekt de 140 gange. For både kryoglobulin og kryofibrinogen var positiviteten ca. 7%. Det siger ikke meget om prævalens og klinisk betydning, men nok kun at det ikke er en sjælden analyse, og at den ganske ofte er positiv.

Med alle disse usikkerheder, hvorfor tror vi så stadig, at diagnosticering af kryoproteinæmi er en vigtig opgave? Type I kryoglobulinæmi er den mest åbenlyse case. Patienterne har oftest myelomatose eller lymfomer, og den primære handling er behandling af deres grundsygdom. Derudover kan der være tale om plasmaferese ved akutte exacerbationer. For de andre typer gælder det også, at behandling af en tilgrundsiggende sygdom er det vigtigste (fx HCV). Men, der er efterhånden også flere studier, der viser, at immundæmpende behandling i form af Rituximab kan have god og endda livsreddende effekt [3].

Således overbeviste om analysens berettigelse kan vi fortsætte til det praktiske. I mange år var analyseforskriften ganske kort. To serum- og to EDTA-glas tages og centrifugeres varmt, og afpipetteres. Et rør med hver materialetype opbevares ved 37°C, de andre i køleskab. Kig efter bundfald på 7. dagen. Bundfald i begge glas = "Kryoglobulin påvist", bundfald kun i plasma = "kryofibrinogen påvist". Ved påvist kryoglobulin udføres typebestemmelse.

Efter besøget i Birmingham er den blevet noget længere. Allerede inden besøget var vi dog meget opmærksomme på analysens achilleshæl. Et temperaturfald på blot nogle få grader kan bevirke, at kryoproteinerne udfældes og opfanges af koaglet. Vi var faktisk langt foran Birmingham (ligesom andre klinisk biokemiske afdelinger i Danmark også er det). Vi tager blodprøven hurtigst muligt i præopvarmede rør, helst ved brug af en kanyle uden slange, hvorefter rørene transporteres varmt i vores CarryTherm (Mikrolab Aarhus A/S) (Figur 2). I Birmingham anvender de hjemmelavede "sokker" af isoleringsmateriale fra vandrør, som de transporterer i en termoflaske med opvarmet sand.

Vores instruks i dag er ændret, særligt hvad angår nedenstående:

- Vi dokumenterer den visuelle vurdering i form af fotografi (vores dygtige biokemiker har udviklet et helt særligt fotokammer), og arbejder på denne måde for en standardiseret og objektiv vurdering (Figur 1).
- Vi har gennemgået hele processen med hensyn til optimale tider og temperaturer for opbevaring og centrifugering, ligesom vi har ændret processen for isolering og genopløsning af præcipitatet. Begge disse tiltag for at øge reproducerbarhed og sensitivitet.
- Vi verificerer fund af kryofibrinogen ved immunfixation, og nedbringer dermed risikoen for falsk positive svar.
- Vi kvantificerer det monoklonale im-



Figur 2
CarryTherm, Mikrolab Aarhus A/S

munoglobulin ved hjælp af kapillær-elektroforese og giver derved mulighed for monitorering og vurdering af behandlingseffekt.

Vi er stadig i færd med finpudsning af arbejdsgange, instrukser og validerings-rapport. Derudover er der stadig arbejde forude. Vi kunne godt tænke os (ligesom Dr Joanna) sammen med svaret at give et bud på, om et påvist kryoglobulin er Type I, II eller III. Det vil kræve analysering af reumafaktor samt komplementfaktorene C3 og C4 på varme prøver. Derudover vil det blive en større (intellektuel og tidsmæssig) opgave at udforme svar. Vi ser også på muligheden for at modtage prøver fra andre sygehuse, idet prøverne jo fint kan sendes efter centrifugering. Og uanset hvad, må det være et mål at få analysen harmoniseret på nationalt plan. Endelig tror jeg, at vi er ved at være der, hvor vi skal ud i den kliniske

virkelighed her i Danmark og tale med vores kliniske kolleger om, hvad der er brug for.

Afslutningsvist kan man sige, at vi føler, vi er kommet et godt stykke vej i forhold til kvalitet på et svært standardiserbart område. Men vi sidder tilbage med nye spørgsmål vedrørende indikation og svar-afgivelse. Så der kommer forhåbentligt flere kolde facts hen ad vejen.

Referencer

1. Moiseev, S., et al. Cryofibrinogenaemia-a neglected disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1445-51.
2. Abdel-Gadir, A., K. Patel, and S.W. Dubrey. Cryoglobulinaemia induced digital gangrene in a case of hepatitis C. *BMJ Case Rep*. 2010.
3. Desbois, A.C., P. Cacoub, and D. Saadoun. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):707-13.
4. Galli, M., et al. HCV-unrelated cryoglobulinaemic vasculitis: the results of a prospective observational study by the Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias (GISC). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):67-76.
5. Artemova, M., et al. Genetic and clinical data predict onset of cryoglobulinemia in HCV patients and cryoglobulins clearance. *Dig Liver Dis*. 2018;50(3):318-20.
6. Gomez-Fernandez, C., et al., High prevalence of cryofibrinogenemia in patients with chilblains during the COVID-19 outbreak. *Int J Dermatol*. 2020;59(12):1475-84.

Anbefaling vedr. referenceintervaller for kreatinin-clearance



Søren Ladefoged
Overlæge
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital



Lise Bathum
Ledende overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Amager og Hvidovre hospital

Foranlediget af en længere drøftelse om referenceintervaller for kreatinin-clearance mellem Region Sjælland og Region Hovedstaden, henvendte DSKB's bestyrelse sig til Søren Ladefoged, der var tovholder ved udarbejdelse af rapporten "Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering. Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri" (tilgængelig på dskb.dk). Dette indlæg er Søren Ladefogeds besvarelse.

I forbindelse med udarbejdelsen af rapporten i 2015 lavede vi en grundig litteraturgennemgang. Vi måtte konkludere, at:

- der ikke findes et valideret referenceinterval for kreatinin-clearance hos børn (side 21).

Det skyldes bl.a., at den standardisering af analysemetoderne til U- og især P-Kreatinin, der anvendes i dag, er ændret f.eks. i forhold til dem, der ligger bag referenceintervaller oplyst i Henrik Olesen Kompendium i Laboratoriemedicin, Amdradsforeringen 1988.

For voksne anbefaler rapporten følgende referenceinterval:

- 70-150 ml/min (side 21).

På grund af de mange fejlkilder, der er ved anvendelse af kreatinin-clearance som mål for GFR såvel hos børn som voksne, anbefaler vi følgende i rapporten:

- Bestemmelse af GFR ved kreatinin-clearance anbefales kun hos personer, hvor der kan gennemføres en sikker urinopsamling, f.eks. patienter med blæreka-

teter, og kun i situationer, hvor eGFR skønnes upålidelig. eGFR giver normalt et bedre mål for GFR end kreatinin-clearance (side 26).

Vedr. eGFR hos børn anbefales følgende (side 34):

- For personer 1-17 år anbefales, at eGFR beregnes ved CKiDkrea eller CKiDkrea-cysC-formlen. Begge kræver oplysning om P-Kreatinin og legemshøjde. CKiDkrea-cysC kræver tillige måling af P-Cystatin C og P-Karbamid.
- For personer 1-17 år anbefales, at de enkelte laboratorier etablerer mulighed for ordination og rapportering af eGFR på basis af CKiDkrea og/eller CKiDkrea-cysC-formlen. Dette indebærer, at bestilling af eGFR skal ledsages af oplysning om personens højde og, at analysepakken skal indeholde de variable, der indgår i den valgte formel (P-Kreatinin og evt. P-Karbamid, P-Cystatin C). Den anvendte formel skal fremgå af rapporteringen.
- For personer 1-17 år med kendt nyresygdom og behov for nøjagtig bestemmelse af GFR anbefales det, at eGFR bestemmes samtidigt med GFR målt ved exogen markør for at kontrollere eGFR-estimatets præcision hos det enkelte barn (se afsnit om bestemmelse af GFR med exogene markører). Herefter kan eGFR anvendes til monitorering af GFR.
- eGFR anbefales ikke anvendt til personer under 1 år.

Med udgangspunkt i rapportens anbefalinger angiver vi i vores analysefortegnelse ved Aarhus Universitetshospital følgende forbehold under Nyre-Kreatinin-clearance:

1) I afsnittet 'Indikation': Udredning af nyresygdom. Normalt vil eGFR/1,73m²(CKD-EPI) være et bedre mål for nyrefunktion og endvidere

2) I afsnittet 'Tolkning': Kreatinin clearance overestimerer den glomerulære filtrations-hastighed (GFR) på grund af en vis tubulær ekskretion af creatinin. Fejlen bliver betydelig, når GFR er lav.



Anaemia management

The clinical use of advanced RBC parameters

Find out about the clinical use of advanced RBC parameters in our latest haematology white paper under www.sysmex.dk/whitepaper

Visit our website to see our complete offering
www.sysmex-nordic.com



Nyt om navne – 1, 2021

Ansættelser og udnævnelser

Gitte Tindbæk Nielsen
1. november 2020
Biokemiker, Blodprøver og Biokemi,
Regionshospitalet Horsens

Mie Samson
1. januar 2021
Ledende overlæge, Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Emil Daniel Bartels
1. januar 2021
Postgraduat klinisk lektor,
Videreguddannelsesregion Øst

Stine Linding Andersen
1. januar 2021
Afdelingslæge, Klinisk Biokemisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital

Young Bae Villy Lee Hansen
1. januar 2021
Afdelingslæge, Klinisk Biokemisk Afdeling,
Nordsjællands Hospital

Jens Hannibal
1. februar 2021
Professor i Neurokemi, Institut for Klinisk
Medicin, Københavns Universitet

Signe Vedel Krogh
1. februar 2021
Afdelingslæge, Klinisk Biokemisk Afdeling,
Herlev og Gentofte Hospital

Hiba Iraqi
1. februar 2021
Reservelæge i introduktionsstilling,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Sjællands Universitetshospital

Fie Juhl Vojdeman
1. marts 2021
Afdelingslæge, Klinisk Biokemisk Afdeling,
Sjællands Universitetshospital

Michael Hunderup
1. marts 2021
Reservelæge i introduktionsstilling,
Blodprøver, Biokemi og Immunologi,
Sygehus Sønderjylland

Nye medlemmer af DSKB

Frida Emanuelsson Lemvig
Læge
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Rigshospitalet

Ida Juul Rasmussen
Læge
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Rigshospitalet

Josefine Freyberg Justesen
Læge

Cristine Betzer
Biokemiker
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Hospitalsenheden Vest

Gitte Tindbæk Nielsen
Biokemiker
Blodprøver og Biokemi,
Regionshospitalet Horsens



Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
www.dskb.dk

Ansvarshavende redaktører for bladets sektioner:



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



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



Redaktionsgruppemedlem
Stine Linding Andersen
stine.a@rn.dk



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



Formand
Lise Bathum
lise.bathum@regionh.dk



Nyt om navne
Fie Juhl Vojdeman
fiv@regionsjaelland.dk



Webredaktør
Elke Hoffmann-Lücke
elkehoff@rm.dk



Redaktionsgruppemedlem
Cindy Sønder sø Knudsen
cindy.knudsen@aarhus.rm.dk

[Annoncebestilling og yderligere information](#)

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

cobas[®] pro integrated solutions

Simplicity meets Excellence



**Automated
maintenance**



**Predictive
loading list**



**cobas[®]
SonicWash**



**Loading
on the fly**



**cobas[®]
AutoCal**



**cobas[®]
mobile solution**