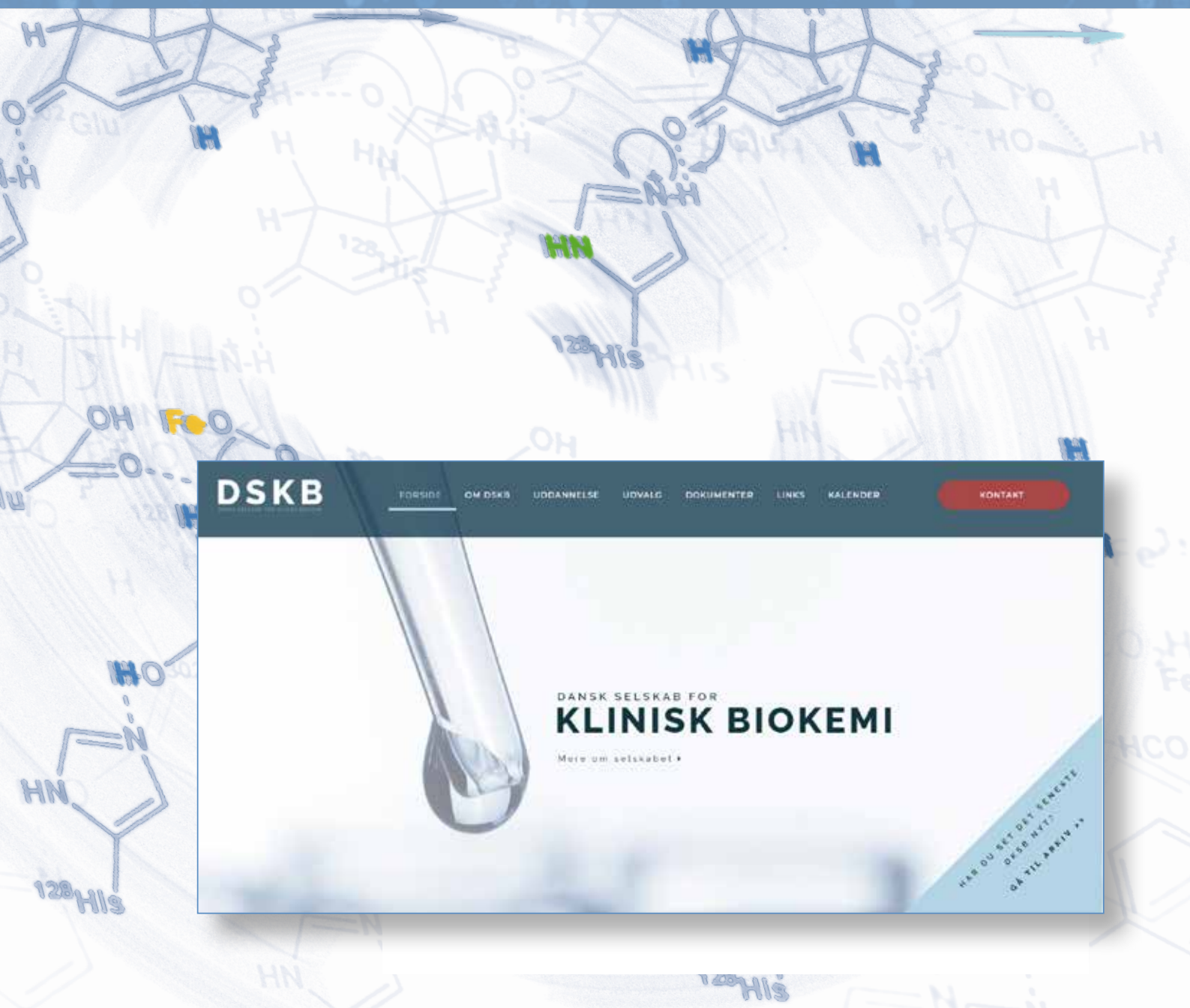


DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi



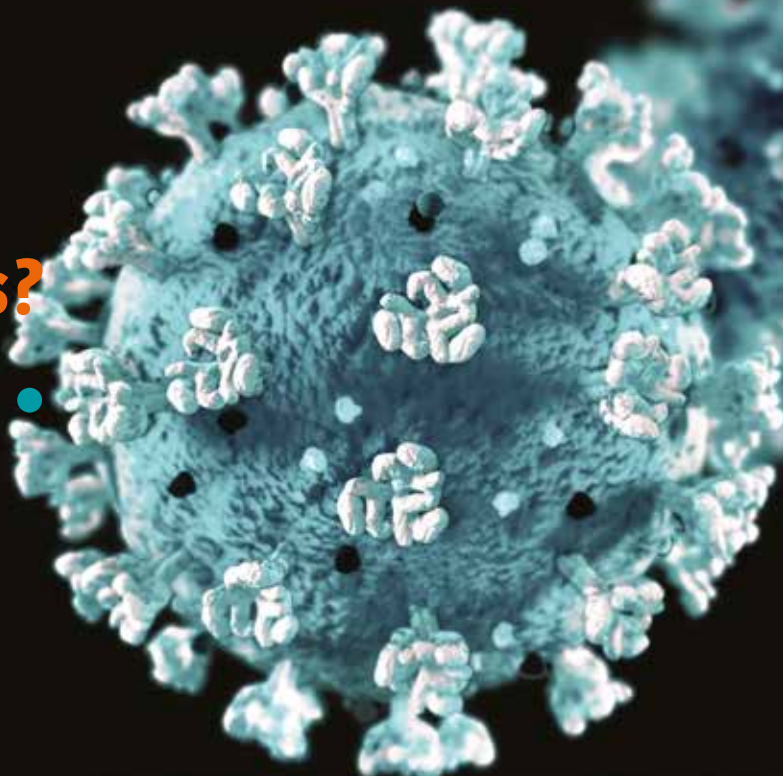
Nr. 2 Juni 2021

DSKB har fået ny hjemmeside
– husk tilmelding til DSKB Nyhedsbreve på hjemmesiden

Indhold:

- » Nyt fra Bestyrelsen
- » Formandens beretning
- » Regnskab 2020
- » DSKB forårsmøde 541 og generalforsamling
- » Invers Feedback - noget vi tør i Klinisk Biokemi?
- » DSKB efterårsmøde 542
- » Anion gap – på klinikers forespørgsel og heraf afledte problemstillinger
- » Er indsendelse af fæces Calprotectin et problem?
- » TPO-antistoffer – anvendelse, metoder og terminologi
- » Analysekrav til HbA1c på POCT-udstyr ved SKUP-afprøvning
- » Overvågning af intern kvalitetskontrol ved hjælp af R-program
- » Osteocalcin i cross-talk mellem knogler og glukose-metabolismen
- » 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. 2/2021

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 Søndersø 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

Så kom foråret endelig og mindst lige så længe ventet: lempelse af restriktioner ift. COVID. Hverdagen er næppe den samme som før 11. marts 2020, men det trækker derhenad med mulighed for at mødes til andet end kun virtuelle møder.

DSKBs bestyrelse har planlagt et medlemsmøde d. 24. juni 2021 og et medlemsmøde d. 7. oktober 2021 – med fysisk fremmøde indenfor de restriktioner, der til den tid måtte gælde. Medlemsmødet d. 24. juni omhandler vores identitet som Klinisk Biokemiker – der er lagt op til spændende diskussioner og afdækning af fagets muligheder – nu og i fremtiden.

I forbindelse med medlemsmødet d. 24. juni afholdes generalforsamling, som annonceret i DSKB-Nyt 2021, nr. 1. DSKB har fået en helt ny og flot hjemmeside, som bestemt er et besøg værd: <https://dskb.dk/>

Der er bl.a. udviklet en søgefunktion for artikler i DSKB-Nyt, hvilket forhåbentligt kan være en hjælp for mange. En vigtig ting er, at man - for at modtage DSKB Nyhedsbreve - skal gå ind på den nye hjemmeside og tilmelde sig på ny, såfremt man ikke allerede har gjort det.

Bestyrelsen har fået en henvendelse fra EFLM vedr. EFLM Academy Membership, der ved medlemskab giver mulighed for en række fordele, herunder adgang til Syllabus (et on-line undervisningsprogram med diverse foredrag osv.), gratis adgang til en række tidsskrifter (Clin. Chem., SJCLI

m.fl.), nedsat takst til kongresser, mulighed for at søge diverse grants, mulighed for et europæisk certifikat for biokemikernes specialist uddannelse. Der er mulighed for personligt medlemskab, se gerne EFLMs hjemmeside for nærmere information. Indeværende nummer af DSKB-Nyt byder på mange spændende indlæg, herunder et indlæg i rækken af professorer i Klinisk Biokemi, der beretter om deres forskningsområder, denne gang af Niklas Rye Jørgensen om Osteocalcin i cross-talk mellem knogler og glukosemetabolismen. Desuden interessante indlæg om TPO-antistoffer, YLKB-indlæg om invers feedback, en lærerig case om an-ion gap, holdbarhed af fæces Calprotectin og meget mere.

DSKB vil gerne sige mange tak for en stor indsats i DSKB-Nyt redaktionsgruppen til Fie Juhl Vojdeman, der forlader redaktionsgruppen efter fire år. Vi vil samtidig benytte lejligheden til at sige velkommen til vores nye medlem, Bent Struer Lind.

Det er blevet tid til udskiftning på redaktørposten i DSKB-Nyt. Jeg vil gerne sige tusind tak for fire gode år som redaktør af vores fagblad, det har været utroligt berigende, lærerigt og sjovt. Tak for jeres mange gode indlæg og velvilje til at skrive til DSKB-Nyt. Stafetten gives trygt videre til Stine Linding Andersen, der har været en del af redaktionsgruppen de sidste tre år.

Rigtig god fornøjelse med bladet og på gensyn til medlemsmødet og generalforsamling d. 24. juni 2021.

Formandens beretning



Lise Bathum
Ledende overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Amager Hvidovre Hospital

Mon ikke vi alle synes, at det sidste år har været lidt trælst – hvis vi skal være ærlige. I DSKB har året været præget af aflyste kurser, medlemsmøder og den danske kongres i Esbjerg. Alt det, der binder os sammen og videreudvikler specialet, har været nødlidende. Skal man være positiv, så er vi blevet bevidste om, hvor vigtigt det er, at vi mødes om faglige emner. Og hvor givende det også er, når det kombineres med lidt socialt samvær.

Men der har bestemt været lyspunkter. Vi har DSKB-Nyt, vores lille blad, som for nuværende får overvældende mange gode faglige indlæg. Både opfordrede, men også uopfordrede indlæg. Alle har værdi og viser en alsidighed i specialet. Det er nu kun Finland og Danmark, der har et nationalt medlemsblad i klinisk biokemi i Norden. Så vi skal fortsat passe godt på DSKB-Nyt som er noget af det kit, der binder specialet sammen. Yngre Læger i Klinisk Biokemi (YLKB) har været aktive og fundet spændende case-stories. De sidste fire år har Eva Rabing Brix Petersen haft redaktør-posten og har engageret involveret redaktionsgruppen. Der er nu et skifte i gang, hvor Stine Linding Andersen vil overtage posten. Tak til Eva for det store arbejde og det er godt at vide, at bladet fortsat er i gode hænder.

Et andet lyspunkt var Astrup foredragskonkurrencen, der blev afholdt virtuelt, da den nordiske kongres i Trondheim blev aflyst grundet Corona. Siemens, som sponsorerer konkurrencen, var heldigvis indstillede på fortsat at bakke op. Danmark var som sædvanlig repræsenteret på fineste vis, og der blev optaget 3 flotte foredrag. Bestyrelsen håber, at alle afdelinger har set foredragene, der virkelig bidrager med ny viden.

Medlemsmødet efteråret 2020 måtte også aflyses grundet Corona. Bestyrelsen besluttede, at DSKB's foredragskonkurrence ikke skulle aflyses, men afholdes virtuelt. Henrik Jørgensen og Holger Jon Møller arrangerede, og der var i alt 4 foredrag fra ”yngre

medlemmer” i specialet. Stine Linding Andersen vandt efter en afstemning blandt DSKB's medlemmer. Men afgørelsen var tæt, da alle 4 indlæg var imponerende gode. Vi har i bestyrelsen i løbet af året arbejdet med GDPR, og hvordan vi skal behandle persondata. Vi har oplevet emnet som svært at håndtere, men mener, at vi nu har fundet rimelige løsninger og fremover håndterer persondata korrekt efter lovgivningen og GDPR. Arbejdet med dette har resulteret i en Privatlivspolitik, der kan findes på selskabets hjemmeside og så – en fantastisk flot ny hjemmeside. Jeg håber, at alle har været inde at se på hjemmesiden og bemærket de flotte og meget professionelle nyhedsbreve. Dette skyldes en kæmpe arbejdsindsats af vores nye webredaktør Elke Hoffmann-Lücke, der nærmest egenhændigt har håndteret ændringen. Men for at overholde kravene til GDPR er alle nødt til aktivt at tilmelde sig DSKB-nyhedsbrevene igen på den nye hjemmeside. Så vi vil gerne opfordre alle til at få sig tilmeldt, hvis det ikke allerede er sket.

Blandt andre konsekvenser af GDPR er, at

- formændene for hver arbejdsgruppe skal indhente samtykke til, at medlemmer af arbejdsgrupperne må optræde på DSKB's hjemmeside
- deltagerlister til medlemsmøder laves ikke længere
- ved tilmelding til kurser skal gives tilsagn til at man vil figurere på deltagerlister

En anden forening, der har fået ny hjemmeside, er Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK). Den er også værd at besøge. NFKK udgiver Klinisk Biokemi i Norden (KBN). KBN vil gerne opfordre til, at man sender indlæg til dem. Gerne case-stories eller emner, som er publiceret andre steder, men bliver omskrevet til KBN-format. KBN udvælger årligt det bedste manuskript, som får Hellsing prisen. Det er et beløb på omkring 6.000 DKR til et kunstværk efter eget valg til vinderen.

Sundhedsstyrelsen arbejder fortsat med dimensionering af speciallægeuddannelsen 2021-2025. Vi havde indstillet et uændret antal hoveduddannelsesstillinger i uddannelsesregion Syd og Nord, men 2 yderligere stillinger i uddannelsesregion Øst. I Sundhedsstyrelsens første forslag til dimensioneringsplan var antallet af uddannelsesstillinger i Klinisk Biokemi uændret. Men grundet massive protester fra mange specialeselskaber har Sundhedsstyrelsen trukket dette forslag tilbage. Sundhedsstyrelsen sigter nu på at have et nyt udkast til dimensioneringsplan klar til mødet i Det Nationale Råd for Lægers Videreuddannelse den 16. juni 2021. De vil gennemgå de tidligere høringssvar igen for at se, om de har overset fakta og argumenter, der taler for at øge dimensioneringen i udvalgte specialer ift. det tidligere udkast. Man vil særligt lægge kræfterne i at se nærmere på de specialer, hvor den offentlige debat m.m. har peget på, at der er mangler stillinger. Vi kan håbe, at vi dermed bliver prioriteret, men de udmeldinger, vi har fået foreløbig, tyder ikke på det. Noget af det nye i dimensioneringsplanen, som vi skal være opmærksomme på, er, at ubesatte hoveduddannelsesforløb kan konverteres til andre forløb i andre specialer.

Som beskrevet i DSKB-Nyt nr. 1, 2021 vil Sundhedsstyrelsen revidere den lægelige videreuddannelse. Der er overvejelser om en "common trunk"-struktur, fælles introduktionsstillinger mellem beslægtede specialer samt eventuel sammenlægning af specialer herunder laboratoriespecialer. Det har ført til, at vi har afholdt møde mellem de parakliniske specialer (genetik, mikrobiologi, immunologi, patologi, farmakologi og biokemi). Vi oplever ikke en sammenlægning som realistisk, men vi arbejder dog videre med at se på et muligt samarbejde vedr. speciallægeuddannelsen mellem mikrobiologi, immunologi og biokemi. Bestyrelsen har som konsekvens heraf valgt, at vi drøfter specialets identitet på et medlemsmøde i juni 2021 for at få en pejling på, hvad alle i specialet tænker.

Flere videnskabelige selskaber arbejder med at oprette ekspertuddannelser efter speciallægeuddannelsen. Vi har drøftet det i bestyrelsen og finder, at der er et behov for fortsat uddannelse efter både endt speciallæge- og biokemikeruddannelse. Det kunne være emner som Next Generation Sequencing, Massespektrometri eller Artificial Intelligence. Vi drøftede det på det tidligere nævnte møde med de andre laboratoriespecialer, men der var ingen interesse fra de andre laboratoriespecialer for at lave noget fælles. Bestyrelsen vil afvente eventuelle initiativer til efter afklaring af Sundhedsstyrelsens revision af speciallægeuddannelsen.

Der er en pågående diskussion om konsekvenserne af de nye EU-forordninger, MDR og IVDR. Der blev afholdt et virtuelt medlemsmøde om emnet i januar 2021, og bestyrelsen har forsøgt at informere om dette i DSKB-Nyt. Udfordringen er fælles for alle laboratoriespecialer, hvorfor vi har lavet en fælles skrivelse til Danske Regioner om de problemer, vi forudser. Danske Regioner har derefter indkaldt formændene for de parakliniske videnskabelige selskaber til en diskussion om emnet. Peter Nissen er medlem af EFLM (European Federation of Laboratory Medicine) taskforce vedr. IVDR, så forhåbentlig kan vi ad den vej få lidt indflydelse på tolkningen af de 2 forordninger.

Der har været et større arbejde med revision af MedCom standarden "Det gode Genetik-svar", hvor DSKB har været repræsenteret med Ole Halfdan Larsen og Peter Nissen. I processen har det vist sig nødvendigt at lave nogle nationale anbefalinger, dels til en liste med prøvematerialer, dels til opsætning af teksten i dele af analysesvaret. Arbejdet er ved at nærme sig afslutningen, og rapporten vil snart være at finde på hjemmesiden. Der er et udbud i gang omkring Patobank, som også skal indeholde en genetik databank. DSKB er repræsenteret i bestyrelsen af genetikdatabanken ved Emil Bartels, Nina Madsen, Søren Feddersen og Ole Halfdan Larsen.

Videnskabeligt Udvalg for Kvalitetssikring (VUK) med Marianne Benn som formand har vanen tro været særdeles aktive. Der vil komme en fremlægning af deres arbejde gennem året på generalforsamlingen, men der er bl.a. kommet en opdatering af ”Kvalitetssikring og kvalitetskrav til laboratorie-medicinske aktiviteter i almen praksis”, og så har VUK taget initiativ til at få drøftet en harmonisering af svarafgivelse på hormon-analyser i NFKK.

Steen Antonsen har leveret et stort arbejde med at revidere og kvalitetssikre MED-COMs svargrupper. Steen har ikke ønsket at fortsætte, så bestyrelsen søger en, der kan færdiggøre dette arbejde. Vi anvender alle MEDCOMs svargrupper i vores journal- og laboratoriesystemer, så det er en vigtig opgave.

Der er fortsat ikke en afklaring vedr. en formel, national certificering af biokemikernes ekspertuddannelse. Der har været rettet henvendelse til Danske Regioner, og Stinus Lindgren fra Det Radikale Venstre har foranlediget, at der er blevet stillet spørgsmål til sundhedsministeren. Af den foreløbige besvarelse fremgår det, at Sundhedsministeriet afventer behandling fra Styrelsen for Patientsikkerhed. Vi afventer en afgørelse med spænding.

Lægemiddelstyrelsen udsendte forår 2020 en sikkerhedsinformation til relevant sundhedspersonale vedr. fluorouracil og behov for at teste for DPD-mangel før behandlingsstart. Det medførte, at der hurtigt blev nedsat en arbejdsgruppe mellem DSKO, DSKB samt DSKF, hvor repræsentanterne for DSKB var Fie Juhl Vojdeman og Peter Plomgaard. Det har resulteret i rapporten ”Test for aktivitet af dihydropyrimidine dehydrogenase forud for behandling med 5-fluorouracil- (i.v.), capecitabin- og tegafurholdige præparater”, som kan findes på DSKB’s hjemmeside.

I løbet af året er Young Bae Lee Hansen blevet formand for C-NPU i de næste 3 år. DSKB har udpeget laboratoriegenetiker

Henrik Okkels som DSKB’s repræsentant til en arbejdsgruppe under DCCG, der skal revidere guidelines for arvelig tarmkræft.

Uddannelsesudvalg for læger har fået en ny formand. Linda Hilsted har været formand i 5 år og udført et fantastisk arbejde i relation til speciallægeuddannelsen. Stor tak til Linda, som nu er blevet efterfulgt af Tina Parkner. Formand for Uddannelsesudvalg for Biokemikere er fortsat Peter Nissen. Stor tak til alle de, som har arrangeret hoveduddannelseskurser for læger og biokemikere. Det har været urimeligt svære vilkår i år med de skiftende restriktioner, dispensationer og lokale nedlukninger. Der er mange, som heroisk har ændret planer igen og igen.

Desværre gjorde COVID19-situationen, at vi ikke kan afholde den danske kongres i Esbjerg til sommer. Det har været en lang og besværlig proces for kongreskomiteen med Vakur Bor i spidsen, men heldigvis har de ikke opgivet, og kongressen bliver i stedet afholdt i juni 2023. Det kan vi glæde os til. Den næste kongres, vi forhåbentlig også kan glæde os til, er den nordiske kongres på Island i sommeren 2022. Og så husk medlemsmødet med generalforsamling den 24. juni 2021.

Dette er min sidste beretning som formand for DSKB. Det har været en ære og fornøjelse at være formand. Jeg har nydt medlemsmøderne, samarbejdet med bestyrelsen, DSKB-Nyt redaktionsgruppen og alle de aktive medlemmer samt arbejdsgrupper. Klinisk Biokemi er et speciale med stort fokus på kvalitet, effektivitet og tværsektoriel sammenhæng. Vi er ofte lidt usynlige, men er helt uundværlige i et patientforløb.

Regnskab 2020

Resultatopgørelse 1. januar - 31. december

Note	2020	2019
2 Indtægter	294.203	363.551
Indtægter i alt	294.203	363.551
3 Fremstillingsomkostninger, DSKB-nyt/hjemmeside	-177.096	-163.459
4 Møde- og udvalgsomkostninger	-149.951	-68.880
5 Administrationsomkostninger	-135.537	-132.994
Kapacitetsomkostninger i alt	-462.584	-365.333
Driftsresultat	-168.381	-1.782
6 Kursusindtægter	291.211	623.666
7 Kursusudgifter	-328.255	-609.063
Overskud i kursusafdelingen	-37.044	14.603
Resultat før finansielle poster	-205.425	12.821
8 Andre finansielle indtægter	9.783	24.951
Øvrige finansielle omkostninger	0	-973
Finansiering netto	9.783	23.978
Årets resultat	-195.642	36.799
Forslag til resultatdisponering:		
Overføres til overført resultat	0	36.799
Disponeret fra overført resultat	-195.642	0
Disponeret i alt	-195.642	36.799

Balance 31. december

Aktiver		2020	2019
Note			
Omsætningsaktiver			
	Tilgodehavender fra salg og tjenesteydelser	125.450	219.800
	Andre tilgodehavender	0	6.505
	Tilgodehavender i alt	125.450	226.305
9	Andre værdipapirer	1.250.139	1.247.054
	Værdipapirer i alt	1.250.139	1.247.054
	Likvide beholdninger	262.053	473.088
	Omsætningsaktiver i alt	1.637.642	1.946.447
	Aktiver i alt	1.637.642	1.946.447
Passiver			
Egenkapital			
10	Overført resultat	1.544.239	1.736.796
	Egenkapital i alt	1.544.239	1.736.796
Hensatte forpligtelser			
11	Henlæggelse til uddeling vedrørende foredragskonkurrence	7.259	7.259
	Hensatte forpligtelser i alt	7.259	7.259
Gældsforpligtelser			
12	Anden gæld	86.144	202.392
	Kortfristede gældsforpligtelser i alt	86.144	202.392
	Gældsforpligtelser i alt	86.144	202.392
	Passiver i alt	1.637.642	1.946.447

Noter

1. Foreningens væsentligste aktiviteter

Foreningens formål er at befordre teoretiske og praktiske fremskrift inden for den kliniske biokemi, herunder at afholde viendeskabelige møder og at planlægge specialuddannelser i klinisk biokemi.

	2020	2019
2. Indtægter		
Kontingenter	139.203	138.751
Annonceindtægter	120.000	171.000
Sponsorindtægter, møder	35.000	53.800
	294.203	363.551
3. Fremstillingsomkostninger, DSKB-nyt/hjemmeside		
Trykkeudgifter	116.168	123.053
Forsendelse	22.228	35.019
Vedligeholdelse af hjemmeside	38.700	5.387
	177.096	163.459
4. Møde- og udvalgsomkostninger		
Redaktionsudvalgsudgifter	29.143	30.998
Ordinære møder	40.582	66.203
Bestyrelsesmøder	6.687	16.626
Internationale og nordiske møder	33.517	17.553
Udvalgsmøder	30.022	85.204
Tilskud til kongresser	0	-147.704
Konstaterede tab på tilgodehavender fra salg	10.000	0
	149.951	68.880

Noter

	2020	2019
5. Administrationsomkostninger		
Edb-omkostninger, hjemmeside	48	817
Economic abonnement og rekruterinsfolder	11.368	9.837
Revisorhonorar	43.395	49.349
Sekretær	45.606	22.804
Kontingent NFKK	17.650	35.637
Kontingenter internationale sammenslutninger	14.032	14.550
Omkostninger vedr. ophavsret	3.438	0
	135.537	132.994
6. Kursusindtægter		
Hæmostækursus	148.211	0
Validering af analysemetoder	143.000	0
Klinisk Biokemisk Onkologi	0	215.000
Forskningskursus	0	180.000
Kvalitetsstyring	0	228.666
	291.211	623.666
7. Kursusudgifter		
Introkursus	23.711	0
Hæmostækursus	161.514	0
Validering af analysemetoder	143.030	0
Klinisk Biokemisk Onkologi	0	229.764
Forskningskursus	0	206.722
Kvalitetsstyring	0	172.577
	328.255	609.063
8. Andre finansielle indtægter		
Udbytte porteføljeaktier	9.783	24.951
	9.783	24.951

Noter

	31/12 2020	31/12 2019
10. Overført resultat		
Overført resultat primo	1.736.796	1.737.645
Årets overførte overskud eller underskud	-195.642	36.799
Værdiregulering af værdipapirer	3.085	-37.648
	<u>1.544.239</u>	<u>1.736.796</u>
11. Henlæggelse til uddeling vedrørende foretagskonkurrence		
Hensættelser primo	7.259	17.259
Uddelt i året	0	-10.000
	<u>7.259</u>	<u>7.259</u>
12. Anden gæld		
Moms	53.380	0
A-skat og arbejdsmarkedsbidrag	2.398	0
Feriepenge	367	0
Andre skyldige poster	29.999	202.392
	<u>86.144</u>	<u>202.392</u>

Allergi og autoimmune test – på en robust automatiseret platform

Phadia™ Laboratorie systemer tilbyder LAS opkobling af Phadia™ 250 og Phadia™ 1000 instrumenter til de primære LAS leverandører

Uanset dit valg øger vores fuldautomatiserede systemer den daglige drift på enhver måde.

- 550+ ImmunoCAP™ allergen slgE tests
- 100+ ImmunoCAP™ allergen component slgE tests
- 50+ EliA™ autoimmunity tests
- ImmunoCAP™ Tryptase
- ImmunoCAP™ Specific slgG
- ImmunoCAP™ Specific IgG4



Vi kan forbindes til de største LAS leverandører*

Find ud af mere på thermofisher.com/phadia

ThermoFisher
SCIENTIFIC

DSKB forårsmøde nr. 541

Torsdag den 24. juni 2021

Hotel Nyborg Strand, Nyborg

Klinisk Biokemisk Identitet – er vi ved at blive overflødige?

Generalforsamling

Chairmen: Mads Nybo, Pernille Just Vinholt og Lise Bathum

10:00-10:15	Velkomst. Klinisk Biokemi – hvor ”kommer” specialet fra? Ledende overlæge Lise Bathum, Klinisk Biokemisk Afdeling, Amager Hvidovre Hospital
10:15-10:30	Er Klinisk Biokemi ved at blive et overflødigt speciale? Ledende overlæge Mads Nybo, Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital
10:30-10:50	Skal Klinisk Biokemi sammenlægges med de øvrige laboratoriespecialer? Vicedirektør Per Jørgensen, Rigshospitalet
10:50-11:05	Hvordan ser en biokemiker på specialestrukturen? Biokemiker Louise Helskov Jørgensen, Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital
11:05-11:20	Hvordan kan fremtiden se ud for Klinisk Biokemi? Overlæge Pernille Just Vinholt, Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital
11:20-11:45	Specialets fremtid – Hvad mener Yngre Læger i Klinisk Biokemi? Nikki Have Mitchell (uddannelseslæge, Amager Hvidovre Hospital), Søs Ann C Neergaard-Petersen (uddannelseslæge, Region Nordjylland)
11:45-12:00	Gennemgang af besvarelse på spørgeskema Ledende overlæge Lise Bathum, Klinisk Biokemisk afdeling, Amager Hvidovre Hospital
12:00-13:00	Frokost
13:00-13:30	Oplæg fra Sundhedsstyrelse. Har vi for mange laboratoriespecialer?
13:30-13:45	Oplæg til gruppearbejde om specialets fremtid
13:45-14:45	Gruppearbejde (inklusive kaffepause)
14:45-15:15	Tilbage melding og oplæg fra gruppearbejde
15:15-15:45	Paneldebat: Ordstyrer Lise Bathum Alle foredragsholdere
15:45-16:00	Pause
16:00-17:00	Generalforsamling

Vanligvis er ikke-DSKB-medlemmer meget velkomne. Men til dette møde ønsker vi kun deltagelse af DSKB-medlemmer. Firmamedlemsskaber kan deltage med en deltager.

Invers Feedback

- noget vi tør i Klinisk Biokemi



Birgitte Sandfeld Paulsen,
Uddannelseskoordinerede yngre læge
Tina Parkner, Uddannelsesansvarlig
overlæge
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital

I uddannelse er feedback essentielt og en forudsætning for at blive dygtigere. Vi har brug for feedback for at vide, om vi lever op til de forventninger, som bliver stillet til os.

Som uddannelseslæge bliver man evalueret på de faglige kvalifikationer med kompetencevurdering i henhold til den generelle Målbeskrivelse for Klinisk Biokemi^[1]. I Videreuddannelsesregion Nord (Region Midtjylland og Nordjylland) har man derudover indført evaluering af de ”bløde” værdier ved 360° evaluering^[2], ligesom man på Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital (AUH) har indført regelmæssig (4 gange årlig) struktureret feedback til læger i uddannelse for at sikre en fortløbende udvikling hos den enkelte læge. Men måske kunne struktureret feedback den anden vej – fra den uddannelsessøgende til speciallægen – også være gavnligt? Mesterlære fylder fortsat meget i lægeuddannelsen, hvor nogle fra naturens hånd er bedre til at lære fra sig end andre. For at sikre, at der også sker en kontinuerlig udvikling blandt vores læremestre, har vi på Blodprøver og Biokemi, AUH indført struktureret feedback til speciallægerne fra uddannelseslægerne. Et tiltag kendt som Invers Feedback^[3]. Indtil nu er vi en af de ganske få afdelinger på AUH, der har indført Invers Feedback, men flere er begyndt at vise interesse.

Invers Feedback indebærer et møde, hvor alle uddannelseslæger diskuterer speciallægerne enkeltvis. Forud for mødet har uddannelseslægerne hver især overvejet, hvad speciallægen gør godt, og hvad speciallægen kan gøre bedre, når han/hun uddanner læger. Til mødet enes man om ting, som speciallægen gør særligt godt og en ting, som lægen kan gøre bedre for at de uddannelsessøgende får bedre uddannelse. Denne samlede feedback overbringes til speciallægen af én uddannelseslæge, som er

blevet udpeget og sagt ja hertil på mødet. Denne indkalder så speciallægen til Invers Feedback møde af 15-20 min.

Invers Feedback på Blodprøver og Biokemi, AUH blev første gang afviklet december 2020. Stemningen forud for mødet var spændt både blandt reservelæger og speciallæger: ”Hvad er det nu for noget?”, og ”Hvad kan vi overhovedet bruge det til?”. På uddannelseslægerne blev der diskuteret ting som: Hvor gode er speciallægerne til at inddrage de yngre læger? Hvordan er det at være uddannelseslæge hos den enkelte speciallæge? Diskussionerne blandt reservelægerne var med til at sætte den enkelte reservelæges oplevelse i perspektiv og var med til at klæde feedbackgiveren på til at overbringe en konstruktiv feedback.

Blandt speciallægerne var der bred enighed om, at det var en positiv og meget brugbar oplevelse at modtage struktureret feedback. Det gav anledning til refleksion over egen ageren ift. uddannelsesopgaven og gav mulighed for at udvikle sig. Det var tydeligt, at det var en feedback, hvor alle havde et fælles mål om at højne uddannelsen i afdelingen. Derudover var der stor tilfredshed med tiltaget, for det viser sig, at også speciallæger kan lide at få ros. Men er det her nu så nyt? Ja, det synes vi, og det gamle ordsprog: ”Man kan ikke lære en gammel hund nye kunster” passer simpelthen ikke i vores fag! Så hermed en opfordring til jer alle om at springe ud i det.

Referencer

- 1 www.sst.dk/da/Viden/Uddannelse/Uddannelse%20af%20speciallaeger/Maalbeskrivelser
- 2 www.auh.dk/fagfolk/forskning-og-uddannelse/lagelig-videreuddannelse/360-graders-feedback
- 3 <https://ugeskriftet.dk/nyhed/du-skalt-aa-laere-lade-os-tale-ud>

DSKB efterårsmøde nr. 542

Torsdag den 7. oktober 2021

Formiddag: Diagnostisk flow cytometri

Eftermiddag: Den Nationale Strategi for personlig medicin og genomsekventering til klinisk brug

Formiddagssession: Diagnostisk flow cytometri

Chairmen: Helle Pilgaard Kristiansen og Fie Juhl Vojdeman

10:30-10:35	Velkomst og introduktion til formiddagssession
10:35-11:00	Flow cytometri indenfor malign hæmatologi Michael Boe Møller, Overlæge, Patologiafdelingen, OUH
11:00-11:25	EuroFlow Kostas Dimopoulos, Reservelæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, RH
11:25-11:45	Kaffepause
11:45-12:10	Flow cytometri indenfor trombocytsygdomme Pernille Just Vinholt, Overlæge, Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, OUH
12:10-12:30	Flow cytometri ved minimal residual sygdom, NOPHO ALL Hanne Marquart, Overlæge, Klinisk Immunologisk Afdeling, RH
12:30-13:30	Frokost

Eftermiddagssession: Den Nationale Strategi for personlig medicin og genomsekventering til klinisk brug

Chairmen: Ole Halfdan Larsen og Cindy Sønderø Knudsen

13:30-14:00	National Infrastruktur for personlig medicin Bettina Lundgren, Direktør, Nationalt Genom Center
14:00-14:20	Nationalt Genom Center fra et regionalt synspunkt TBD (flere oplægsholdere)
14:20-14:50	Kaffepause
14:50-15:20	Genomiske analyser – Hvad kan vi og hvad bringer fremtiden? Mads Thomassen, Professor, Klinisk Genetisk Afdeling, OUH
15:20-15:50	Perspektiver for genomsekventering til diagnostik af hjertesygdomme Anne Tybjærg Hansen, Professor, Klinisk Biokemisk Afdeling, RH
15:50-16:00	Afslutning - Bestyrelsen

Sidste frist for tilmelding er 6. september, 2021 til Dansk Selskab for Klinisk Biokemi: dskbiokemi@gmail.com Opgiv venligst navn, stilling og arbejdsplads.

Ikke-DSKB-medlemmer er meget velkomne. Pris for ikke-DSKB medlemmer: 600 kr. (gratis for DSKB-medlemmer). Firma-medlemsskaber giver ret til en gratis deltager.

Anion gap

– på klinikers forespørgsel og heraf afledte problemstillinger



Lene Rosenberg, 1. reservelæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg
Lene.Rosenberg2@rsyd.dk

Intensiv afdeling samt FAM kontaktede os med et behov for at måle anion gap (AG) på deres ABL. FAM brugte som argument, at der også var adgang til dette på FAM, OUH. Intensiv mente, at AG er vigtig i forhold til at få en hensigtsmæssig vurdering og behandling af syre-baseforstyrrelser, herunder i forbindelse med indgift af store mængder saltvand ved sepsispatienter. Da dette ”kun” ville kræve opsætning af en klorid-elektrode, og da den fremgår af analysefortegnelser på andre matrikler, blev det ønske imødekommet efter validering af klorid-analysen på ABL.

Hvad er anion gap?

AG udtrykker forskellen mellem primære målte kationer ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$), og de primære målte anioner ($\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-$). Det samlede antal kationer (positive ioner) skal være lig med det samlede antal anioner (negative ioner), så den samlede elektriske ladning er neutral^[1]. Imidlertid måles ikke alle typer ioner på rutineprøver. AG er repræsentativt for, hvor mange ioner der ikke tages med i de laboratoriemålinger, der er anvendt i beregningen. Disse ”ikke-målte” ioner er for det meste anioner^[1], heraf navnet ”anion gap”. Ligningen bruges som et skøn til at beregne mængden af de umålelige anioner i blod.

Følgende ligning bruges til at beregne AG^[2]:
$$\text{Anion gap} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Indikation for AG

AG bruges hyppigst i forbindelse med acidose mhp. at afklare årsager^[2]. Størrelsen af AG kan indikere, hvad der kan være relevant at lede efter.

AG kan klassificeres som enten høj, normal eller i sjældne tilfælde lav.

Der kan ses forhøjet AG ved forhøjet niveau

af organiske syrer (laktat acidose, ketoacidose), ved nyresvigt, forgiftninger (salicylat, methanol og ethylenglykol), mens nedsat AG kan ses ved f.eks. hypoalbuminæmi^[2]. Normalt niveau og samtidig metabolisk acidose kan være pga. f.eks. diarré eller renal tubulær acidose^[2].

Begrænsninger

Det anbefales, at der ved tolkning af AG tages højde for albumin koncentrationen, da den yder et stort bidrag til mængden af umålte anioner, idet den bærer mange positive og negative ladninger^[3,4]. Hos kritisk syge patienter med lavt albumin og fosfat, kan AG være mindre nøjagtig^[4], og dens begrænsninger i forhold til generelt at screene for mild til moderat organisk acidose er beskrevet^[1].

Referenceinterval

I vores laboratorieinformationssystem (LIS) (BCC) fandtes AG kvantiteten allerede. Vi undersøgte, hvilket referenceinterval der blev anvendt på nogle af de matrikler, hvor den er i brug. En enkelt matrikel havde opgivet et referenceinterval på 8-16 mM (kilde uoplyst), mens de andre matrikler, som vi undersøgte, anvendte 10-20 mM (Radiometers håndbog som kilde).

Så denne ellers relativt enkle opgave ledte ud i den - ret kendte - problemstilling med manglende sporbarhed på kilden til det anvendte referenceinterval. Radiometers håndbogs kilde var ikke at finde. Via harmoniseringsgruppen i Region Syddanmark blev der ledt videre, men uden held. Der blev også søgt i litteraturen^[4], men referenceintervallerne var meget forskellige – afhængigt af prøvemateriale, patientgruppe, udstyr mv. Der var ikke umiddelbart en kilde, der kunne underbygge ovenstående interval ved udførelse på ABL.

Løsning

Det blev besluttet i harmoniseringsgruppen, at "gå med" et referenceinterval på 10-20 mM, indtil der på Klinisk Biokemisk Afdeling, OUH, etableres et referenceinterval på raske bloddonorer.

På SVS, Esbjerg, blev dette referenceinterval verificeret på 20 raske (10 mænd og 10 kvinder), som anbefalet i CLSI guideline. Verifikationen var på venøse prøver ud fra den betragtning, at der ved formodede normale resultater for elektrolytter på arterielt blod, ville være det samme resultat på venøst blod.

Hvem skal tilbydes AG?

Klorid-elektroden blev sat på ABL'en til Intensivafdelingen, to til FAM og to til laboratoriet i prøvetagningsambulatoriet. Initialt skulle AG bestilles solitært, men vi blev opmærksomme på, at Intensiv brugte AG fra udskriften på ABL, selvom den ikke var bestilt i BCC, dvs. de brugte resultater, selvom dette ikke gik i LIS (BCC). Efterfølgende kom den i pakken med "udvidet syre-base status". Dette betyder dog, at nogle klinikere får et resultat, de ikke har bedt om, og at vi ikke kan vurdere behovet for netop AG, idet den fremkommer automatisk ved denne bestilling.

Brug af AG på arterielt blod

Fra udtræk for perioden 1. april til 30. juni 2020 fremgik det, at der var udført 3278 venøse og 968 arterielle AG (før begrænsning til arterielt blod), samtlige fra Intensiv/Anæstesi. Det kunne man så tolke som, at denne afdeling har et stort behov, men det er nok nærmere et udtryk for, at Anæstesiologisk Afdeling har mulighed for at benytte sig af Flex-link, når der analyseres f.eks. for syre-base status på ABL, idet resultatet for AG, ved brug heraf, går i BCC, uanset om

man har brug for den. Det er dog påfaldende, at FAM, hvorfra forespørgslen bl.a. kom, ikke havde bestilt en eneste i perioden, hvor den skulle bestilles solitært!

Arterielt versus venøst blod hos kritisk syge

Selvom beregningen er tiltænkt til brug på arterielt blot, er verifikation af referenceintervallet udført på venøst blod, og den fremtidige etablering af referenceinterval vil blive udført på raske donorer, hvorfor dette også vil være på venøst blod.

Ved verifikation af klorid-elektroden målte ABL en smule højere end Architect (1,8-2,6%). CV% (fire niveauer) var mellem 1,0 og 2,4%. Bias (tre niveauer) var mellem -0,6 til 0,9%. Ved denne verifikation blev der brugt både venøse og arterielle prøver fra patienter – dog ikke fra intensiv-patienter. Der er ikke blevet lavet en korrelation mellem venøs og arteriel prøve fra samme patient, da dette vil kræve et noget mere vanskeligt "setup". I en artikel, hvor arteriel og venøs klorid hos intensive patienter blev sammenholdt, fandt man en moderat korrelation herimellem^[5].

Konklusion

På trods af at være en beregnet parameter og med flere uafklarede punkter som referenceintervallet, venøs vs. arteriel korrelation hos kritisk syge samt albumin korrektion, er AG blevet brugt i mere end 40 år i den kliniske hverdag og ses stadig som en effektiv metode til at vurdere syre-base-forstyrrelser samt forgiftninger^[1].

Referencer

1. Kraut JA, Madias NE. Serum Anion Gap: Its Uses and Limitations in Clinical Medicine. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:162-174.
2. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/akut-og-foerstehjaelp/tilstande-og-sygdomme/syrebase-forstyrrelser/metabolisk-acidose/>
3. https://www.uptodate.com/contents/serum-anion-gap-in-conditions-other-than-metabolic-acidosis?search=anion%20gap§ionRank=3&usage_type=default&anchor=H13442298&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H13442298
4. Kishen R et al. Facing acid-base disorders in the third millennium – the Stewart approach revisited. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2017;7: 209-217.
5. Bijapur MB, Kudligi NA, Asma S. Central Venous Blood Gas Analysis: An Alternative to Arterial Blood Gas Analysis for pH, PCO₂, Bicarbonate, Sodium, Potassium and Chloride in the Intensive Care Unit Patients. Indian J Crit Care Med. 2019;23:258-262.

Er indsendelse af fæces Calprotectin et problem?



Cindy Søndersø Knudsen
Biokemiker
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital
og
Tina Parkner
Overlæge
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital

Introduktion

Fæces Calprotectin (F-Calprotectin) sendes ofte direkte af patienten med almindelig post og er altså typisk et par dage undervejs, inden vi modtager den på laboratoriet. Men der er også prøver, der tages på hospitalet, med relativt kort vej til laboratoriet. Derudover er der udfordringer med stor variation i prøvens konsistens, stor biologisk variation, variation i benyttet emballage og mærkning af prøven – alt sammen forhold, som kan bidrage til usikkerhed på prøveresultatet.

At have viden om den præanalytiske fase er vigtig for alle biomarkører, men det gør det ikke mindre kritisk og nødvendigt at fokusere på, når patienten i mange tilfælde selv står for den indledende fase af prøvehåndteringen/forsendelsen. Der er ikke hjælp at hente hos leverandøren (Thermo Fisher Scientific), idet de ikke oplyser holdbarheder på fæces i deres metodeblad (EliATM Calprotectin 2, 250-6748-022/DK, december 2017), men kun angiver holdbarheden af det ekstraherede materiale. Litteraturen indeholder flere holdbarhedsforsøg. Der er bl.a. et studie lavet af M.Oyart et al. (1), hvor de har undersøgt en række præanalytiske forholds påvirkning på F-Calprotectin. Til studiet af holdbarheden af F-Calprotectin (inden ekstraktion) ved

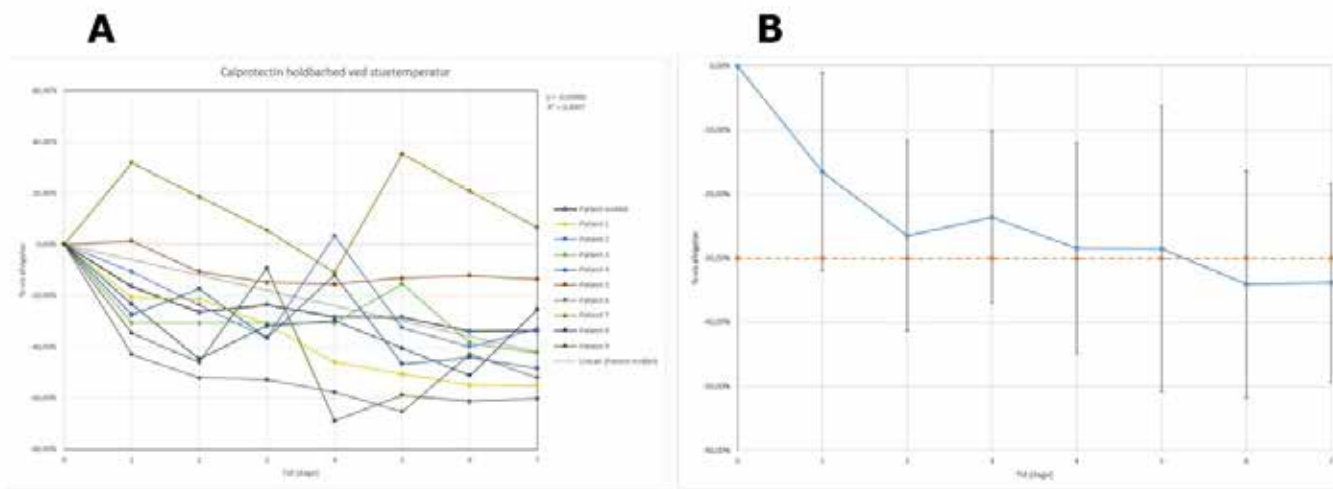
stuetemperatur har forfatterne i dette studie anvendt en acceptgrænse på 30% (svarende til 3 x CV%, inklusiv analytisk og ekstraktionsvariation) og fundet en holdbarhed på 3 dage. Studiet var lavet på rutine fæcesprøver, som var sendt til deres laboratorie til test for Calprotectin – de kender altså ikke baselineprøvens opbevaringstid ved stuetemperatur før forsendelsen.

Vores studie havde til hensigt at undersøge, om vi kunne genskabe resultaterne fundet af M. Oyart et al. (1), hvis studiet blev lavet på helt friske prøver, altså med kendt baseline opbevaringstid. Studiedesign er lavet med inspiration fra en checkliste udarbejdet af en nedsat EFLM arbejdsgruppe (2), som har lavet en fin beskrivelse af, hvad der bør indgå i et holdbarhedsstudie.

- Vi har valgt at undersøge holdbarheden ved stuetemperatur i op til 7 dage, da vi modtager størstedelen af vores prøver med almindelig post
- Vi har valgt at homogenisere fæces inden udtagning af materiale for at minimere variationen fra selve prøvetagningsstedet
- Vi har valgt at analysere prøverne i enkeltbestemmelse, da analysepræcisionen er relativt god og kun bidrager marginalt til den samlede analyseusikkerhed.

	Dag 0 (baseline)	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Dag 6	Dag 7	Holdbarhedsligning
n	Middel (mg/kg) [range]	PA (%) [95% CI]	PA (%) [95% CI]	PA (%) [95% CI]	PA (%) [95% CI]	PA (%) [95% CI]	PA (%) [95% CI]	PA (%) [95% CI]	
10	1889 [26-6284]	-16,6 [-32,0; -1,1]	-26,5 [-41,4; -11,6]	-23,6 [-37,0; -10,2]	-28,4 [-44,8; -12,1]	-28,5 [-50,7; -6,3]	-34,1 [-51,7; -16,4]	-33,8 [-49,3; -18,3]	PA (%) = -0,0598 x tid (dage) r = 0,7005

Tabel 1. Holdbarheden af F-Calprotectin ved stuetemperatur (20-22 °C) over 7 dage. Den procentvise afvigelse, PA (%), angiver forskellen mellem baseline gennemsnitsværdien (middel) dag 0 og gennemsnitsværdien målt på en given dag 1-7.



Figur 1: Holdbarheden af F-Calprotectin ved stuetemperatur (20-22 °C) over 7 dage. (A) Samlet patient gennemsnitsafvigelse (sort linje), sammen med tendenslinjen (prikket linje), som er benyttet til beregning af holdbarhedsligningen. Alle enkelt patientdata er også vist. (B) Af grafen fremgår gennemsnitsafvigelsen pr. dag med 95% konfidensintervaller (blå linje) og den tilladelige variation (stiplet orange linje).

Metode

Der blev indsamlet frisk fæces fra 10 patienter med kendt inflammatorisk tarmsygdom, som gik til kontrol på Aarhus Universitetshospital (AUH). Prøverne blev udvalgt, så de i videst muligt omfang dækkede analysens måleområde. Kort efter prøvetagning blev fæces homogeniseret og aliquoteret i 8 rør pr. patient. Baselineprøverne blev umiddelbart herefter frosset ved -20 °C. De resterende prøver blev opbevaret ved stuetemperatur (20-22 °C) i henholdsvis 1 dag, 2 dage, 3 dage, 4 dage, 5 dage, 6 dage og 7 dage. Efter dag 7 blev alle aliquoter optøet, homogeniseret, ekstraheret med EliA Stool Extraction kit 2 (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sverige) og analyseret på Phadia 250 (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sverige). Alle prøver blev analyseret samme dag, og for at undgå systematiske analytiske fejl blev der benyttet samme reagens lot og kalibrering til alle bestemmelser. Prøverne blev analyseret i enkeltbestemmelse.

Resultater

Holdbarheden blev vurderet ved den procentvise afvigelse, PA (%), mellem baseline (dag 0) og resultatet målt på et givent tidspunkt (dag 1, dag 2.....dag 7).

Diskussion

Data viser en klar tendens til, at den målte F-Calprotectin gennemsnitsværdi falder ved opbevaring ved stuetemperatur (Tabel 1) – og det er her værd at bemærke, at det største fald ses allerede dag 1, men der ses også et betydeligt henfald på dag 2. Fra dag 3 og frem fås et langt mindre betydeligt fald i den målte gennemsnitsværdi, hvilket ved holdbarhedsforsøg på indsendte prøver kan give fejlkonklusion om god stabilitet. Data viser stor variation i stabiliteten for de enkelte patientprøver (Figur 1). Det kan både skyldes holdbarhedsvariation og andre præanalytiske faktorer, hvoraf sidstnævnte i dette opsæt er forsøgt minimeret. Vi så ikke nogen tendens til, at prøvens konsistens efter homogenisering havde en entydig indvirkning på resultaterne.

Hvis vi anvender samme tilladelige gennemsnitsvariation, som blev anvendt i studie af M. Oyart et al. (1), vil holdbarheden af F-Calprotectin være 5 dage ved stuetemperatur. På Blodprøver og Biokemi, AUH, havde vi ud fra M. Oyart et al. studiet angivet holdbarheden på ikke-ekstraherede prøver til 3 dage, men vi påtænker nu at sætte den op til 5 dage.

Udover holdbarhedsvariation kan dag-til-dag variation af F-Calprotectin hos nogle patienter være op til 40-50%, men det gør, at klinikkerne alligevel - trods de nævnte store analysevariationer - overhovedet kan bruge prøveresultaterne til noget, er, at der ved inflammatorisk tarmsygdom fås markante forhøjelser af F-Calprotectin (3). Men...fra et klinisk biokemisk analysemæssigt synspunkt er det en l.... analyse.

Referencer

1. Oyaert M et al. Do not forget about pre-analytics in faecal calprotectin measurement! Clinica Chimica Acta. 2017;473:124-126.
2. Cornes M et al. The CRESS checklist for reporting stability studies: on behalf of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for the Preanalytical Phase (WG-PRE). Clin Chem Lab Med. 2021;59:59-69.
3. Sundhed.dk, Fagfolk, Afføringsforstyrrelser (02-02-2020).

TPO-antistoffer – anvendelse, metoder og terminologi



Stine Linding Andersen, afdelingslæge
Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg
Universitetshospital
stine.a@rn.dk

Erland Jørn Erlandsen, biokemiker
Blodprøver og Biokemi
Hospitalsenhed Midt
Stig Andersen, professor
Geriatrisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital

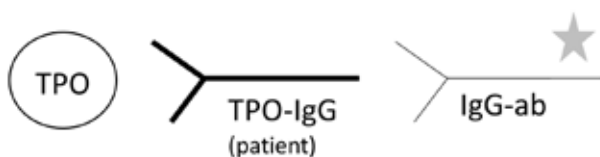
Sygdom i skjoldbruskkirtlen ses hos op med hver tredje kvinde i et livsforløb, og de dominerende årsager er autoimmunitet eller jodmangel. Siden jodtilsætning til salt i Danmark er sygdomsmønsteret ændret således, at jodmangel-betinget knudestruma med eller uden hyperthyroidisme er blevet markant mindre hyppigt. Til gengæld er der set en stigning i autoimmunt betinget thyroidea sygdom, hvor måling af thyroidea autoantistoffer er centrale i diagnostikken.

De i dag rutinemæssigt anvendte thyroidea autoantistoffer omfatter thyroidea peroxidase antistoffer (TPO-Ab), thyroglobulin antistoffer (Tg-Ab) og TSH-receptor antistoffer (TRAb). De to primære typer af autoimmun thyroidea sygdom er Hashimotos' thyroiditis og Graves' sygdom. Disse sygdomme indgår i spektret af autoimmun thyroidea sygdom, og der er ligheder, men også væsentlige forskelle, hvad angår risikofaktorer, patogenese og sygdomsmanifestation. Hashimotos' thyroiditis er associeret med forekomsten af TPO-Ab (hos >90%) og en destruktion af skjoldbruskkirtlen med tendens til udvikling af permanent hypothyroidisme. Derimod er Graves' sygdom associeret med forekomsten af TRAb (hos >90%), som stimulerer skjoldbruskkirtlen til en øget produktion af thyroidea hormon og dermed risiko for udvikling af hyperthyroidisme. Der er imidlertid overlap i forekomsten af thyroidea autoantistofferne,

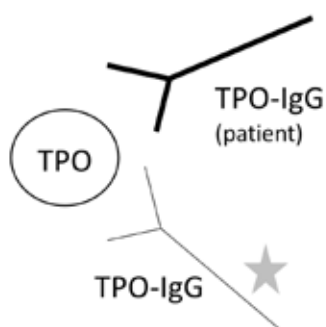
og TRAb kan påvises hos 10% af patienter med Hashimotos thyroiditis, mens TPO-Ab forekommer hos en relativt stor andel af patienter med Graves' sygdom. Endelig er der Tg-Ab, som kan påvises ved begge autoimmune thyroidea sygdomme, og som klinisk anvendes til validering af troværdigheden af umåleligt lavt thyroglobulin ved postoperativ kontrol af differentieret thyroidea carcinom.

I denne artikel sætter vi fokus på TPO-Ab og beskriver den kliniske anvendelse, de biokemiske metoder anvendt ved klinisk biokemiske afdelinger i Danmark og terminologien omkring svarafgivelse. Inspiration dertil var en case, hvor rekvirenten undrede sig over det biokemiske svar. En gennemgang af egen og andre metoder, som led i denne henvendelse, gav indsigt i de forskellige metoder og former for svarafgivelse. TPO er et enzym, som findes i den apikale membran af de follikulære celler i skjoldbruskkirtlen, hvor det katalyserer oxidering af jodid til jod og efterfølgende kobling af jod til thyroglobulin, som led i syntesen af thyroidea hormonerne triiodothyronin (T3) og thyroxine (T4). TPO er et hæm-holdigt glykoprotein bestående af 933 aminosyrer med en molekylvægt på 107 kD. Proteinet antages at forekomme både i monomer og dimer form og undergår betydelig posttranslational modifikation og foldning. En-

Non-kompetitiv, 2-trins metode



Kompetitiv, 1-trins metode



Figur 1 Skematisk oversigt over analyseprincippet i immunologiske metoder til bestemmelse af TPO-Ab.

zymet blev oprindeligt opdaget i 1950'erne som en del af gruppen af mikrosomale antigener intracellulært i glandula thyroidea [1], men i 1985 karakteriserede man TPO som det primære antigen [2]. Denne udvikling gør, at man historisk kan se betegnelsen mikrosomale antistoffer anvendt før end TPO-Ab analysemetoder blev introduceret. TPO-Ab er primært af IgG-type, og det er kendetegnet, at autoantistofferne kan påvises hos individer uden abnorm thyroidea funktion, hvor de er en prædikator for udvikling af autoimmun hypothyroidisme. Således kunne man påvise TPO-Ab hos 15% af danske kvinder i 1997-1998 før jodberigelse af salt, hvilket var steget til nær ved 25% efter jodberigelsen i 2004-2005 [3]. Denne ændring forekom særligt

hos de yngre og overvejelserne går på, om jodberigelse øger risikoen for autoimmun thyroidea sygdom hos disponerede individer. Fortsat monitorering er afgørende, især efter at jodberigelsen er øget i Danmark fra 1. juli 2019.

TPO-Ab anvendes i klinisk praksis primært som led i udredning af årsagen til biokemisk hypothyroidisme, hvor tilstedeværende TPO-Ab understøtter en autoimmun genese. Derudover indgår analysen jf. endokrinologernes nationale behandlingsvejledning som en del af den biokemiske udredning af knuden i glandula thyroidea. Dette med henvisning til, at autoimmun thyroiditis og knuder i glandula thyroidea kan forekomme samtidig, og at fortolkning af en finnålsbiopsi optimeres ved kendskab

Udstyr	ADVIA Centaur	Atellica	BRAHMS Kryptor	Phadia	Cobas	Alinity
Leverandør	Siemens Healthineers	Siemens Healthineers	Thermo Fisher Scientific	Thermo Fisher Scientific	Roche Diagnostics	Abbott Diagnostics
Analyseprincip	Kompetitiv	Kompetitiv	Kompetitiv	Non-kompetitiv	Kompetitiv	Non-kompetitiv
TPO-antigen	Nativ	Nativ	Nativ	Rekombinant	Rekombinant	Rekombinant
Analysetrin	1-trins	1-trins	1-trins	2-trins	1-trins	2-trins
Enhed	kU/L	kU/L	kU/L	kIU/L	kIU/L	kIU/L
Cut-off ¹	< 60	< 60	< 60	< 35	< 35	< 6

¹Forventede værdi oplyst af leverandøren.

Tabel 1 Oversigt TPO-Ab analyseudstyr anvendt ved klinisk biokemiske afdelinger i Danmark.

Referencer

1. Belyavin G, Trotter WR. Investigations of thyroid antigens reacting with Hashimoto sera; evidence for an antigen other than thyroglobulin. *Lancet*. 1959;1:648–652.
2. Portmann L, Hamada N, Heinrich G, DeGroot LJ. Anti-thyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with anti-microsomal antibody. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61:1001–1003.
3. Pedersen IB, Knudsen N, Carle A, Vejbjerg P, Jorgensen T, Perrild H, et al. A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:120–126.
4. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry J-F, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:3–126.
5. D'Aurizio F, Metus P, Polizzi Anselmo A, Villalta D, Ferrari A, Castello R, et al. Establishment of the upper reference limit for thyroid peroxidase autoantibodies according to the guidelines proposed by the National Academy of Clinical Biochemistry: comparison of five different automated methods. *Autoimmun highlights*. 2015;6:31–37.

til evt. tilstedeværelse af TPO-Ab. Udover ovennævnte anvendelser er der hos gravide og kvinder i fertilitetsbehandling indikation for at måle TPO-Ab ved $TSH \geq 2,5$ mIU/L. Dette ud fra den betragtning, at medicinsk behandling kan overvejes, hvis TSH er mellem 2,5 mIU/L og øvre referencegrænse, og TPO-Ab er påvist.

Alle de i dag anvendte metoder til måling af TPO-Ab ved klinisk biokemiske afdelinger i Danmark er automatiske immunassays (Tabel 1). Det varierer mellem metoderne, om analyseprincippet er kompetitivt eller non-kompetitivt, og om det i metoden anvendte TPO-antigen er nativt eller rekombinant (Tabel 1). Hvad angår opbygningen af metoden (Figur 1), så er de non-kompetitive metoder typisk 2-trins assays med et vasketrin efter reaktion mellem TPO-antigen og patient TPO-Ab og inden tilsætning af mærket antistof. Derimod er de kompetitive metoder typisk 1-trins assays uden vasketrin. Det bemærkes, at enheden ved svarafgivelse er enten kU/L eller kIU/L (Tabel 1) og som en konsekvens deraf anvendes forskellige NPU-koder i Danmark:

NPU12229: P-Iodidperoxidase-antistof; arb.stofk.(proc.) = ? (p.d.e.)
 NPU20041: P-Iodidperoxidase-antistof; arb.stofk.(IRP 66/387; proc.) = ? $\times 10^3$ IU/L

For alle metoderne angives sporbarhed til WHO-referencepræparatet IRP 66/387, hvilket implicit er en forudsætning for anvendelse af NPU20041. For de metoder, som afgiver svar i kU/L angives en specifik omregningsfaktor til IU/L eller en beskrivelse af det forventede niveau sammenlignet med WHO internationale enheder med sporbarhed til 66/387. Således har man

eksempelvis i Region Syddanmark ensrettet NPU-kode og enhed på tværs af de klinisk biokemiske afdelinger. Metodeforskelle og forskelle i anvendt enhed bevirker, at der kan være betydelig niveauforskel mellem resultater fra klinisk biokemiske afdelinger i Danmark. Dette afspejles i eksterne kontrol rapporter og i de anvendte cut-off grænser (Tabel 1).

Det er kontroversielt, hvordan den øvre referencegrænse for TPO-Ab bør fastlægges, herunder hvordan referencepopulationen bør udvælges. Oprindeligt anbefalede man en referencepopulation bestående af 120 mænd under 30 år, som var biokemisk euthyroid, ikke havde struma og ikke havde en personlig eller familiehistorie med forekomst af thyroidea sygdom^[4]. Denne anbefaling er sidenhen blevet udfordret, særligt hvad angår den praktiske anvendelighed, og hvad angår anbefalingen om at inkludere mænd i relation til en sygdom, som langt overvejende forekommer hos kvinder^[5]. Dertil er der overvejelser om forekomsten af TPO-Ab hos i øvrigt raske længe før evt. udvikling af hypothyroidisme samt forskelle i jodindtag og ændringer i jodberigelse over tid, hvilket kan påvirke forekomsten af thyroideasygdom og udfordre brugen af et cut-off, som ikke er populations-specifikt etableret eller verificeret.

Analysekrav til HbA1c på POCT-udstyr ved SKUP-afprøvning

Udstyr, der anvendes til point of care testing (POCT-udstyr), kan efter anmodning fra fabrikanten i Skandinavien gennemgå en rådgivende bedømmelse hos Scandinavian Evaluation of Laboratory Equipment for Point Of Care Testing (SKUP) før ibrugtagning. Kvaliteten af POCT-udstyret vurderes her ved parallelanalyse af prøver på POCT-udstyret overfor rutineudstyr på en klinisk biokemisk afdeling.

Videnskabeligt Udvalg for Kvalitet (VUK) har behandlet en henvendelse fra SKUP vedrørende fastsættelse af analysekrav til vurdering af POCT-udstyr til bestemmelse af HbA1c til diagnostisk brug.

VUK bringer hermed anbefalingen vedrørende analysekrav til HbA1c på POCT-udstyr ved afprøvning til generel information og til brug i forbindelse med udbud, idet information om en SKUP-afprøvning ofte indgår i opstillingen af krav ved udbud.

Analysekravene er baseret på variansberegning ud fra de tidligere udmeldte kvalitetskrav til HbA1c (1), og VUKs anbefaling til DSKB om, at POCT-udstyr, der anvendes til diagnostik, også skal overholde disse krav. Det forudsættes, at sammenligningsmetoden (rutineudstyret) har en acceptabel bias (1). Kravene til HbA1c på POCT-udstyr, som anvendes af SKUP til vurdering af et givet udstyr, er således:

1. Intermediær præcision (CV%) $\leq 3,0\%$.
2. Tilladelig forskel fra sammenligningsmetoden (rutineudstyr) ved parallelanalyse:
 $\pm 3 \text{ mmol/mol}$ op til 35 mmol/mol og
 $\pm 8,5\%$ $> 35 \text{ mmol/mol}$.
3. 95% af resultaterne fra POCT-udstyret skal

være inden for analysekravene.

4. Konklusionen for bedømmelsen er, at det er "opfyldt" eller "ikke opfyldt" i henhold til analysekravene.

Herudover foreslås det, at der foretages analyse af mindst 100 prøver, og at analyserne udføres på flere POCT-udstyr af typen, der vurderes, og ikke blot et enkelt udvalgt udstyr.

Ovenstående krav gælder i forbindelse med SKUPs vurdering af POCT-udstyr til diagnostisk brug med bestemmelse af HbA1c, mens analysekrav til brug af HbA1c ved monitorering for eksempel i almen praksis er beskrevet i anden rapport (2).

Kravene har tilslutning fra Norge (Sverre Sandberg, SKUP, Norge) og Sverige (Gunnar Nordin, SKUP, Sverige).

Ina Mathilde Kjær, Ivan Brandslund¹,
Inger Plum, Morten Pedersen²,
Helle Tanderup Kristensen³,
Marianne Benn⁴

¹Biokemi og Immunologi, Sygehus Lillebælt

²Dansk Institut for Ekstern Kvalitetssikring
for Laboratorier i Sundhedssektoren

³Klinisk Biokemisk Afdeling,
Hospitalsenheden Vest

⁴Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet

Referencer

1. Rapport fra VUK om HbA1c:
"Analysekrav til HbA1c ved brug til diagnostik og monitorering af diabetes", 2011. <https://dskb.dk/wp-content/uploads/2020/11/VUK-HbA1c.pdf>
2. "Kvalitetssikring og kvalitetskrav til laboratoriemedicinske aktiviteter i almen praksis", 2010. "Kvalitetskrav og kvalitetsvurderingssystem for hyppigt udførte klinisk biokemiske og klinisk mikrobiologiske analyser i almen praksis", 2003. https://www.dsam.dk/kvalitet/laboratorieomraadet/kvalitetskrav_til_lab_analyse/#16a og https://doc.noklus.no/handler.ashx?r=skup&id=2002_og_2003_kvalitetssikring_DK.pdf

Overvågning af intern kvalitetskontrol ved hjælp af R-program



Stefan Stender, 1. reservelæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Bispebjerg-Frederiksberg Hospital

I vores laboratorium kontrolleres dagligt, at de interne kontroller ikke afviger fra de analysespecifikke godkendelseskrav. Desuden monitoreres på månedsbasis kvalitetskontrollernes variation og bias for hver analyse målt på et givet apparat. Variationen må ikke overstige 'CVmax', og gennemsnittet af resultaterne for en intern kontrol målt på et givet apparat må ikke afvige væsentligt fra resultaterne på masterapparatet, hvis analysen analyseres på flere apparater. Gennemgangen af disse kvalitetskontrollodata er tidskrævende og arbejdsgangen er tung. Det tager f.eks. en rutineret bioanalytiker to arbejdsdage at tjekke samtlige kontroller for ~100 Cobas 8000-analyser forud for de månedlige kvalitetsmøder i den analysesektion.

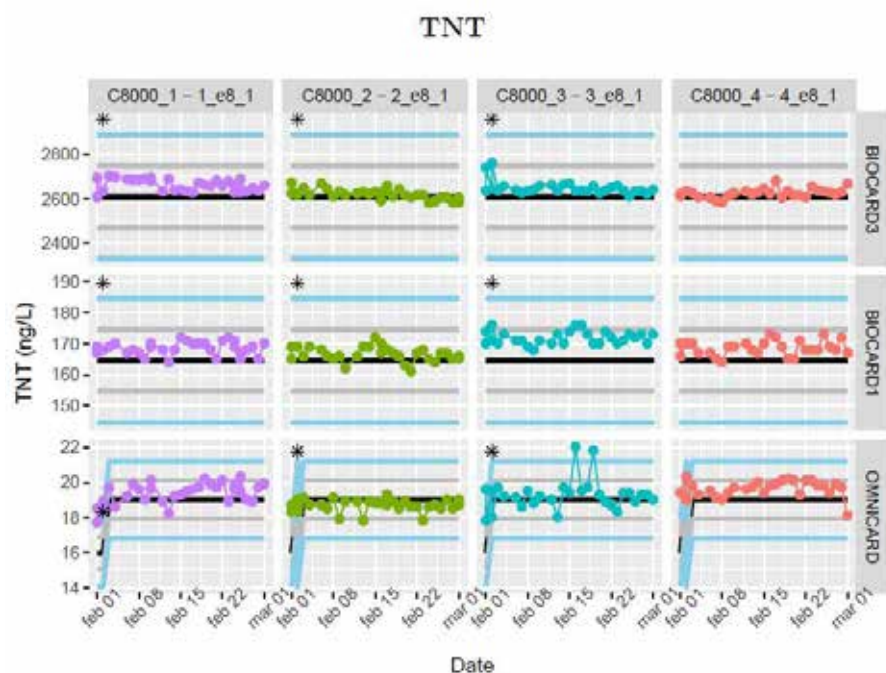
I et forsøg på at lette denne arbejdsgang har vi lavet en computerkode, der automatiserer den månedlige monitorering for overskridelse af CVmax og bias i forhold til masterapparatet. Koden er skrevet i R, et programmeringssprog, der er velegnet til behandling og visualisering af data. Som input til R bruges eksporterede data fra afdelingens middleware (Roche Infinity). Det tager fem minutter at eksportere en måneds kvalitetskontrollodata for alle laboratoriets analyser. R-koden laver for hver analyse et Levey-Jennings plot (plus angivelse af skift af reagens- og kontrollot), stratificeret på kontroller og apparater, samt en tabel med kvalitetskontrollernes mean-værdier og CV% for tidsperioden, CVmax, samt tjek for afvigelse fra masterapparatet. Overskridelse af CVmax eller bias markeres med rød udfyldning i tabellen. Levey-Jennings plot og tilhørende tabel samles i en pdf og kan for hver analyse rummes på en enkelt A4-side (Figur 1). For de undersøgte analyser i den pågældende tidsperiode laves ligeledes en oversigtstabel, hvor samtlige overskri-

delser af de opsatte krav fremgår. Det tager koden et minut at fremstille rapporten for >100 analyser. Vi har testet koden og verificeret, at den finder de samme kvalitetskontrolresultater og afvigelser, som en bioanalytiker ville have fundet ved manuelt at gennemgå data.

Aktuelt bruger vi koden og den genererede pdf-rapport som et screeningsværktøj forud for de månedlige kvalitetsmøder. Rapporten kigges igennem af en læge og bioanalytiker inden mødet. På selve mødet diskuteres kun analyser, hvor der ses en overskridelse af de opsatte krav. Vores foreløbige erfaring med dette setup er, at det fungerer og sparer bioanalytikerne for en monoton og tidskrævende månedlig opgave. Der er desuden afledte fordele fremadrettet: rådata og R-koden lagres digitalt hver måned. Dette gør det let at genskabe kvalitetskontrolresultaterne i fremtiden, at identificere fejl, samt at se på trends over længere tidsperioder. Endelig er de månedlige pdf-rapporter en potentiel hjælp for afdelingsledelsen, der hurtigt kan danne sig et overblik over den interne kvalitetssikring, både overordnet og for individuelle analyser.

R-koden og modeldata er delt online:
<https://github.com/StefanStender/QC>.

Vi håber, at andre kan bruge koden, eller dele af den, til løsning af lignende opgaver i klinisk biokemisk regi.



Instrument	Control	Mean	CV(%)	CVmax	Abs_Diff	Diff_SD
C8000_1 - 1_e8_1	BIOCARD3	2662.03	1.01	7.5	-41.94	-0.30
C8000_1 - 1_e8_1	BIOCARD1	168.45	1.27	7.5	-1.84	-0.18
C8000_1 - 1_e8_1	OMNICARD	19.33	3.20	7.5	-0.65	-0.60
C8000_2 - 2_e8_1	BIOCARD3	2620.10	0.91	7.5	0.00	0.00
C8000_2 - 2_e8_1	BIOCARD1	166.61	1.41	7.5	0.00	0.00
C8000_2 - 2_e8_1	OMNICARD	18.67	1.88	7.5	0.00	0.00
C8000_3 - 3_e8_1	BIOCARD3	2649.41	1.17	7.5	-29.32	-0.21
C8000_3 - 3_e8_1	BIOCARD1	171.86	1.24	7.5	-5.25	-0.52
C8000_3 - 3_e8_1	OMNICARD	19.26	4.65	7.5	-0.59	-0.54
C8000_4 - 4_e8_1	BIOCARD3	2624.64	0.80	7.5	-4.55	-0.03
C8000_4 - 4_e8_1	BIOCARD1	168.57	1.43	7.5	-1.96	-0.20
C8000_4 - 4_e8_1	OMNICARD	19.62	2.36	7.5	-0.94	-0.86

Figur 1: Automatisk genereret rapport for TNT.

De sorte linjer er target for kontrollen, de grå og blå linjer er henholdsvis ± 1 SD og ± 2 SD. I tabellen indikerer grøn baggrund masterapparatet. Bemærk, at target-værdi blev manuelt ændret i starten af perioden for OMNICARD-kontrollen. Stjerne indikerer skift af reagenslot. Abs_Diff: den absolutte forskel til gennemsnittet på masterapparatet. Diff_SD: forskellen til gennemsnittet på masterapparatet, udtrykt i SD. Ved CV(%) > CVmax eller absolut Diff_SD > 1.5 (max bias) farves feltet rødt.

Osteocalcin i cross-talk mellem knogler og glukosemetabolismen



Niklas Rye Jørgensen^{1,2}
professor, overlæge
niklas.rye.joergensen@regionh.dk
Gitte Lund Christensen¹
biokemiker

¹Klinisk Biokemisk Afdeling
Rigshospitalet Glostrup, København
²Institut for Klinisk Medicin
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Københavns Universitet, København

Diabetisk knoglesygdom

Type 2 diabetes (T2D) er associeret med en forhøjet risiko for knoglefrakturer. Risikoen for hoftefrakturer er øget med 40-70% hos ældre med T2D og metaanalyser har også vist forhøjet frakturrisiko hos postmenopausale kvinder med T2D. Således har en 60-årig kvinde med T2D 44% risiko for at få mindst én fraktur i sin resterende levetid. Endvidere har personer med T2D en ringere prognose i forhold til genoptræning, morbiditet og mortalitet efter en fraktur sammenlignet med personer uden T2D.

Årsagerne til den ændrede frakturrisiko er ikke fuldt belyst, og der er foreslået en lang række patofysiologiske mekanismer. Hos personer uden diabetes er øget frakturrisiko typisk associeret med lav knoglemineraldensitet (BMD) og høj knogleomsætning, mens billedet er lige omvendt hos personer med T2D, som typisk har normal til let forøget BMD, men lav knogleomsætning. Dette kan føre til hypermineralisering af knoglevævet, som betyder, at mere mineral i form af hydroxyapatit bliver indlejret i knoglevævet, hvilket medfører, at knoglevævet bliver mere stift og mindre elastisk. En lavere knogleomsætning vil også medvirke til ophobning af mikroskopiske skader i knoglevævet, som ikke repareres løbende. Dette resulterer i, at knoglevævet bliver mindre modstandsdygtigt overfor fysiske påvirkninger. Længere varighed af T2D og dårligere glykæmisk kontrol er begge faktorer, som øger risikoen for frakturer. En lang række andre faktorer menes også at have indflydelse på frakturrisikoen hos T2D patienter. Blandt andet er der hos T2D patienter risiko for dårligere balance og dermed øget tilbøjelighed til fald, som kan resultere i fraktur. En anden vigtig faktor er,

at hyperglykæmi medfører indlejring af advanced glycosylation end products (AGEs) i knoglevævet, som medfører forringet kvalitet af samme. Endelig kan manglende anabolt respons på fysisk belastning af knoglerne medføre nedsat styrke af disse. Derudover er der en række andre årsager, som i større eller mindre grad bidrager til den forringede kvalitet af knoglevævet og dermed den øgede risiko for brud.

Osteocalcin som cross-talk mellem knogler og glukosemetabolismen

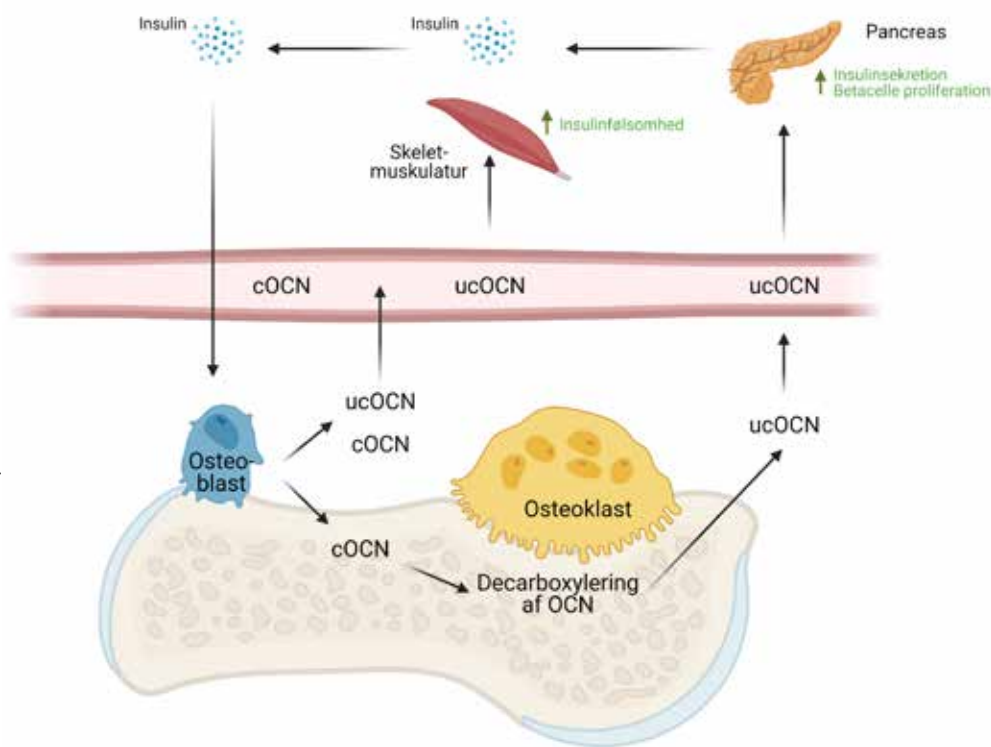
En af de indtil nu dårligst afdækkede potentielle mekanismer for udvikling af diabetisk knoglesygdom er en dårligt fungerende "cross-talk" mellem knoglerne og de organer og væv, som er ansvarlige for glukosemetabolismen. Det er velkendt, at knogleomsætningen er under hormonel kontrol og styres af en lang række hormoner, herunder parathyreoideahormon (PTH), D-vitamin, kønshormonerne, insulin m.fl., mens det er mindre kendt, at knoglerne også er et endokrint organ, som regulerer blandt andet fosfatstofskiftet via fibroblast growth factor 23 (FGF23). Et andet hormon dannet i knoglerne er osteocalcin (OCN). OCN er et protein, som har været kendt i mange år. Det har været anvendt som markør for knoglenydannelse og i den forbindelse været brugt både i forskningssammenhæng og i daglig klinik som biokemisk markør for knogleomsætningen. OCN bliver produceret af de knogledannende osteoblaster og er det protein, som findes i den største mængde i knoglevævet næst efter kollagen. Selvom det er vist, at OCN medvirker til at øge knoglenydannelse og -mineralisering, størrelsen af hydroxyapatitkrystaller i knoglevævet, samt regulerer modning og aktivi-

tet af de knoglenedbrydende osteoklaster, er OCN's præcise rolle i knogleomsætningen fortsat ikke fuldt belyst.

En række prækliniske studier har vist, at OCN har positive effekter på såvel insulinsekretionen fra pancreas som på insulinfølsomheden i lever, skeletmuskulatur og fedtvæv. Epidemiologiske studier støtter OCN's rolle som regulerende hormon for glukosemetabolismen, idet lave koncentrationer af OCN er associeret med højere BMI, højere faste glukose og øget insulinresistens^[1].

Syntese og metabolisme af OCN

Osteocalcin dannes af osteoblasterne og består af 49 aminosyrer. Det frigives dels til cirkulationen, dels bindes det til hydroxyapatit, som er de calcium-fosfat krystaller, der udgør mineraldelen af knoglematrix. Ved syntesen carboxyleres OCN på 3 aminosyrer (glutamat 17, 21 og 24). Carboxyleringen udføres post-translationelt af den vitamin K afhængige gamma-carboxylase, hvorfor K-vitamin mangel kan føre til øget mængde undercarboxyleret OCN (ucOCN), altså de OCN peptider, som har 0, 1 eller 2 carboxylgrupper. Fuldt carboxyleret OCN (cOCN) har den højeste affinitet for hydroxyapatit, hvorfor det primært er de carboxylerede former, der bindes i knoglematrix, hvor det har betydning for strukturen af hydroxyapatitkrystallerne. Når knoglevævet resorberes, danner de knoglenedbrydende osteoklaster et lukket rum med meget lav pH. Sur pH fører til decarboxylering af OCN, som derved binder dårligere til hydroxyapatitkrystallerne og frigives til cirkulationen (Figur 1). Den samlede mængde og sammensætning af cir-



kulerende OCN er således afhængig af både K-vitamin status og knogleomsætningen. Osteocalcin nedbrydes af plasmin, hvorved det C-terminale 44-49 peptid fraspaltes. Både fragmentet og det fulde protein fungerer kemotaktisk overfor såvel monocytter som osteoblast-lignende celler, hvilket er uafhængigt af carboxyleringsstatus. Ligeledes er den plasmin-afhængige nedbrydning uafhængig af, om proteinet er frit cirkulerende eller bundet til hydroxyapatit.

Bestemmelse af carboxyleringsgraden af osteocalcin

Da osteocalcins carboxyleringsgrad ved syntesen afhænger af K-vitamin status, er forholdet mellem cOCN og ucOCN i mange år blevet anvendt som biologisk markør for K-vitamin status. En tidlig strategi til at vurdere dette forhold bygger på en videreudvikling af et radioimmunassay (RIA) til detektion af total OCN^[2]. Strategien var at tilsætte ren hydroxyapatit til prøven for at absorbere den carboxylerede OCN, og derefter måle den tilbageværende mængde, som et mål for decarboxyleret osteocalcin, hvorefter man med en matematisk model tog højde for de forskellige affiniteter af ucOCN og cOCN. Selv om denne strategi har været

Figur 1: Osteocalcin (OCN) dannes af osteoblaste. Efter syntesen bliver OCN carboxyleret af den K-vitamin afhængige carboxylase. Graden af carboxylering afhænger af K-vitamin status. Carboxyleret OCN (cOCN) har høj affinitet til hydroxyapatit i knoglematrix. Både cOCN og undercarboxyleret OCN (ucOCN) frigives til cirkulation, og særligt ucOCN frigives fra knoglerne ved osteoklastmedieret knoglenedbrydning grundet decarboxylering ved den lave pH under osteoklasterne. Sammensætningen af OCN peptider i cirkulationen afhænger således både af K-vitamin status og af knogleomsætningen, og ucOCN virker positivt på pancreas øcellerne ved at øge insulinproduktionen samt celledelingen af øcellerne. Endvidere øger den insulinfølsomheden i såvel skeletmuskulaturen som i leveren. Figuren er lavet i BioRender (www.biorender.com)

Referencer

1. Kunutsor SK, Apekey TA, Laukkanen JA. Association of serum total osteocalcin with type 2 diabetes and intermediate metabolic phenotypes: systematic review and meta-analysis of observational evidence. *Eur J Epidemiol.* 2015;30:599–614.
2. Gundberg CM, Nieman SD, Abrams S, Rosen H. Vitamin K status and bone health: an analysis of methods for determination of undercarboxylated osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3258-3266.
3. Yeap BB, Chubb SA, Flicker L, McCaul KA, Ebeling PR, Beilby JP, Normann PE. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:265-272.
4. Lacombe J, Al Rifai O, Loter L, Moran T, Turcotte AF, Grenier-Larouche T, et al. Measurement of bioactive osteocalcin in humans using a novel immunoassay reveals association with glucose metabolism and beta-cell function. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318:E381-E391.
5. Rehder DS, Gundberg CM, Booth SL, Borges CR. Gamma-carboxylation and fragmentation of osteocalcin in human serum defined by mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics.* 2015;14:1546-1555.

meget anvendt, anvender de fleste studier ikke den oprindelige matematiske model, hvilket er problematisk. Metoden er således i høj grad blevet simplificeret til, at man blot måler bundet versus ubundet osteocalcin [3]. Da bindingsgraden i høj grad afhænger af parametre som renhed af hydroxyapatitopløsning, temperatur, totalkoncentration af osteocalcin og håndtering, vil andelen af bundet versus frit variere meget mellem laboratorier. Derudover kan de assays, som anvendes til at bestemme OCN koncentrationen have forskellige følsomheder for cOCN og ucOCN. En korrekt anvendelse af denne metode kræver derfor en lokal test af separationen af de forskellige former af OCN. For at overkomme disse udfordringer er der gennem de seneste år udviklet en palette af ELISA assays med specificitet mod helt eller delvist carboxyleret OCN. Der findes således både assays til fuldt carboxyleret OCN, fuldt decarboxyleret osteocalcin og delvist carboxyleret OCN. Disse assays er generelt meget anvendelige, så længe man er opmærksom på, at niveauer målt med de forskellige assays ikke er direkte sammenlignelige^[4]. Man kan således ikke med et total OCN assay og et uafhængigt assay for decarboxyleret OCN udregne andelen af OCN, som er carboxyleret, da de niveaumæssigt ikke nødvendigvis passer sammen. I vores laboratorie har vi valgt et assay fra Biolegend, som er karakteriseret ved en høj sensitivitet og en minimal krydsreaktivitet mod fuldt carboxyleret OCN. En mere præcis karakterisering af OCN carboxyleringsgraden kan opnås ved analyse med massespektrometri^[5].

Osteocalcin: Mediator af metaboliske effekter fra knogle til andre væv

Interessen har primært samlet sig om de undercarboxylerede former af osteocalcin. Adskillige dyre- og in vitro studier har vist, at det primært er ucOCN, som har metaboliske effekter (Figur 1). Selvom knockout modeller har vist modstridende resultater, har andre in vitro, in vivo og kliniske studier peget mod, at ucOCN har en betydende rolle i regulering af glukosemetabolismen. In vitro studier har således vist, at ucOCN øger den glukosestimulerede insulinsekretion fra rotteinsulinomceller, mens in vitro og in vivo stimulation af humane pancreatiske øer med ucOCN i op til 14 dage har øget betacelledifferentiering, insulinproduktion og cellevækst. Omvendt er det også vist, at insulinresistens kan medføre nedsat OCN produktion i osteoblaster, hvilket kan medføre en ond cirkel ved T2D, hvor de nedsatte OCN niveauer teoretisk ville kunne hæmme insulinfølsomheden, som igen kunne medføre nedsættelse af knogleformation og -omsætning med deraf følgende lavere OCN produktion. I kliniske tværsektionsstudier var lave plasma-koncentrationer af total og ucOCN associeret med øget faste glukose, insulin resistens og reduceret betacelle respons på glukose, mens korrelationen mellem ucOCN og de metaboliske parametre i en del studier imidlertid syntes at være væsentligt bedre end for total OCN, dog med nogen variation mellem studierne. Omvendt synes total OCN eller fuldt carboxyleret OCN at være bedre korreleret med knoglestyrke/-kvalitet, men dette er dog ikke fuldt afklaret. Mangel på automatiserede assays, hvormed man

direkte kan måle ucOCN har dog begrænset forskningen til mindre kliniske studier, ligesom de publicerede studier har anvendt en række forskellige assays, hvor selektiviteten af assayet overfor de forskellige carboxyleringsformer af OCN, og dermed graden af undercarboxylering, er ukendt. Endelig er effekten af OCN peptider med forskellig

carboxyleringsgrad på glukosemetabolismen ved T2D aldrig blevet systematisk undersøgt, hvorfor der forestår et stort, men spændende arbejde, for at klarlægge disse forhold, før vi endeligt kan forstå og anvende ucOCN som markør for diabetisk knoglesygdom. Dette vil forhåbentlig også skabe mere klarhed over, hvorvidt OCN er

”hønen eller ægget”, altså om lave værdier af ucOCN er forårsaget af den dårlige knogleomsætning og dermed lav produktion af ucOCN eller omvendt, at den lave produktion af ucOCN medfører forringet glukosemetabolisme.



XN Blood Bank mode

Every drop counts, count every cell

A holistic solution covering donors, patients, and blood components, Blood Bank mode offers:

- Fully automated analysis for standardised workflows
- Single platform for multiple haematological parameters
- Time-efficient routine analysis

Want to know more about how Blood Bank mode improves workflow and maintains international safety guidelines?

www.sysmex.dk/bloodbankmode





Nyt om navne – 2, 2021

Ansættelser og udnævnelser

Anne Winther Larsen
1. februar 2021
Afdelingslæge, Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Josefine Freyberg Justesen
1. april 2021
Reservelæge i introduktionsstilling,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Sjællands Universitetshospital Køge

Maja Berg Hjelm
1. april 2021
Reservelæge i introduktionsstilling,
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital

Silje H. Christensen
1. april 2021
Reservelæge i hoveduddannelsesstilling,
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Carina Filt
1. maj 2021
Reservelæge i introduktionsstilling,
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Trine Andresen
1. maj 2021
Farmaceut, Blodprøver,
Biokemi og Immunologi,
Sygehus Sønderjylland

Nye medlemmer af DSKB

Helene Narvestad Böttger
Læge
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Søren Kahns
Molekylærbiolog
Biokemisk og Immunologisk afdeling på
Sygehus Lillebælt, Vejle.

Solvej Wandy Pedersen
Laboratoriechef
Filadelfia

Margrethe Foss Hansen
Læge



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
Bent Lind
bent.struer.lind.01@regionh.dk



Webredaktør
Elke Hoffmann-Lücke
elkehoff@rm.dk



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

[Annoncebestilling og yderligere information](#)

Stine Linding Andersen
Afdelingslæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
stine.a@rn.dk

cobas[®] pro integrated solutions

Simplicity meets Excellence



**Automated
maintenance**



**Predictive
loading list**



**cobas[®]
SonicWash**



**Loading
on the fly**



**cobas[®]
AutoCal**



**cobas[®]
mobile solution**