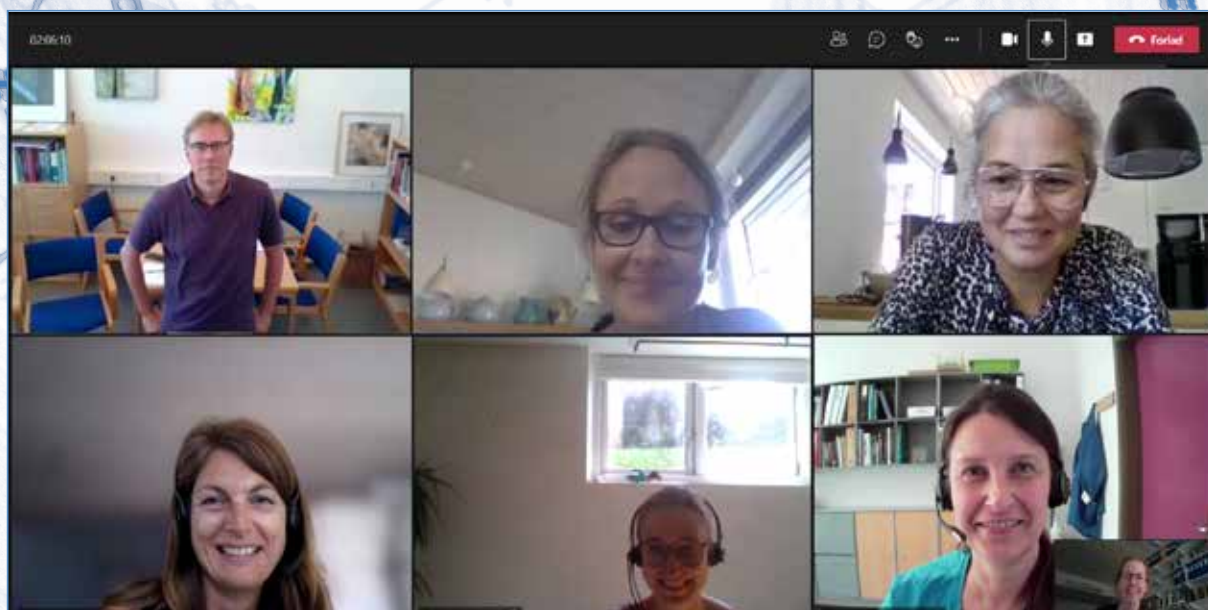


# DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi



**Nr. 3** September 2021

Ny bestyrelse i DSKB  
- samlet virtuelt til konstituerende bestyrelsesmøde

## Indhold:

- » Nyt fra Bestyrelsen
- » Referat af ordinær generalforsamling i DSKB den 24. juni 2021
- » Biokemiske fora
- » Nyt udstyr til måling af ioniseret calcium i blod – erfaringer fra et dansk hospitalslaboratorium
- » Brug af natriuretiske peptider ved hjertesvigt
- » Calprotectin og inflammation
- » Udvikling af fuldautomatisk D-laktat metode
- » YLKB-siden: Nyt fra Uddannelsesregion Syd
- » Doubletesten – en del af det prænatale screeningsprogram
- » Nyt om navne

# A vital leap forward in cardiac testing

Speed meets accuracy where it matters most - the wait is over for hs-cTnI at the point of care.



When ruling out a potential myocardial infarction (MI), every minute spent waiting on test results comes at a cost. Patients and their families are anxious, and clinicians and laboratory professionals are pressured to identify the problem quickly and accurately. Increased time to results adds congestion to an already busy emergency department. But what if ED staff had access to high-sensitivity troponin right at the point of care?

Consider the value of adding a new tool at the clinician's disposal that can provide high-sensitivity troponin I (hs-cTnI) results in just 8 minutes from a single fingerstick and patient interaction.

The solution is intuitive, easily integrates into the existing workflow, and gives laboratory partners centralized control over decentralized testing, so ED throughput can be improved for efficiency and confidence.

The Atellica® VTLi Patient-side Immunoassay Analyzer, powered by Magnotech® Technology, will transform your chest pain assessment process to benefit patients, clinicians, and your operational workflow. Because when it comes to assessing patients with symptoms of an MI in the ED, trust, time, and resources aren't just valuable—they're vital.

[siemens-healthineers.com/cardiac](https://siemens-healthineers.com/cardiac)

## Kolofon

DSKB-Nyt nr. 3/2021

Udgiver:

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Ansvarshavende redaktør:

Stine Linding Andersen

Layout og redaktionel tilrettelæggelse:

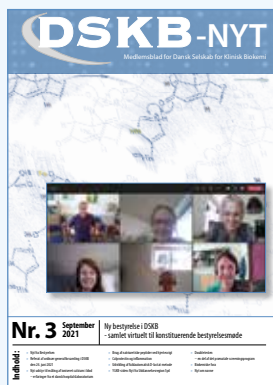
tuen

Bladet udgives 4 gange årligt

Indlæg til DSKB-Nyt

Se bagerst i bladet

Denne og tidligere udgaver kan downloades fra [www.dskb.dk](http://www.dskb.dk)



### DSKB Bestyrelse

Mads Nybo

e-mail: [mads.nybo@rsyd.dk](mailto:mads.nybo@rsyd.dk)

Eva Rabing Brix Petersen

e-mail: [eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk](mailto:eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk)

Cindy Søndersø Knudsen

e-mail: [cindy.knudsen@aarhus.rm.dk](mailto:cindy.knudsen@aarhus.rm.dk)

Fie Juhl Vojdeman

e-mail: [fiv@regionsjaelland.dk](mailto:fiv@regionsjaelland.dk)

Pernille Just Vinholt

e-mail: [perille.vinholt@rsyd.dk](mailto:perille.vinholt@rsyd.dk)

Ann-Britt Nygaard Hillig

e-mail: [ann-britt.nygaard.hillig@regionh.dk](mailto:ann-britt.nygaard.hillig@regionh.dk)

Stine Linding Andersen

e-mail: [stine.a@rn.dk](mailto:stine.a@rn.dk)

## Nyt fra Bestyrelsen



Stine Linding Andersen

Afdelingslæge

Klinisk Biokemisk Afdeling

Aalborg Universitetshospital

Sommeren er forbi, og alle mærker vi nok travlheden på de klinisk biokemiske afdelinger i takt med, at de corona-relaterede restriktioner ophæves. Allerede inden sommerferien var epidemien heldigvis under en sådan kontrol i Danmark, at det var muligt at gennemføre selskabets medlemsmøde og efterfølgende generalforsamling med fysisk fremmøde i de smukke omgivelser ved Nyborg. I bestyrelsen ser vi med stor begejstring tilbage på dette medlemsmøde, hvor vi satte fokus på specialets identitet. Fremmødet var stort, en bred vifte af interne og eksterne oplægsholdere kom med deres bud på fremtidsperspektivet for det klinisk biokemiske speciale, og i grupper blev de frembragte temaer yderligere drøftet. Konceptet med at inddrage medlemsdiskussioner som en del af mødet var anderledes end vanligt, men i bestyrelsen havde vi indtryk af, at dette format blev rigtig godt modtaget, og vi vil arbejde henimod, at det også fremover kan indgå som en del af medlemsmøderne. Vi takker for de mange gode inputs fra medlemmerne vedrørende specialets identitet. Som opfølgning vil refleksioner over mødets tema vil blive bragt i et senere nummer af DSKB-Nyt.

Årets generalforsamling i umiddelbar forlængelse af medlemsmødet var ligeledes med flot fremmøde, og i dette nummer bringes referatet derfra. Der var udskiftning i bestyrelsen i forbindelse med generalforsamlingen, hvor Lise Bathum og Annebirthe Bo Hansen udtrådte. Fra DSKB skal lyde en stor tak til jer for indsatsen og samarbejdet.

Den nye bestyrelse har afholdt konstituerende bestyrelsesmøde. Dette møde var virtuelt (se forsidefoto) og vidner om, at nogle

af de tiltag, som er tillært under corona-epidemien, formentlig vil bestå. Ikke hver gang, men måske ved udvalgte møder, og netop ved møder med deltagere på tværs af landet eller repræsentation fra udlandet kan en kombineret møderække med mulighed for brug af det virtuelle rum være hensigtsmæssigt. Nye medlemmer af bestyrelsen er Mads Nybo (formand), Ann-Britt Nygaard Hillig (næstformand) og Stine Linding Andersen (redaktør for DSKB-Nyt).

Også i DSKB-Nyt redaktionsgruppen har vi haft første redaktionsgruppemøde efter sommeren, og vi glædes over de mange indlæg, som vi til stadighed modtager fra jer læsere. På den måde kan vi afspejle bredden i specialet. I dette nummer har vi indlæg om en række analyser anvendt i rutinemæssig drift, hvor der f.eks. for ioniseret calcium er den aktuelle problemstilling vedrørende udfasning af nuværende udstyr og afprøvning af nyt. Desuden bringer vi spændende indlæg omhandlede analyser, der ikke aktuelt anvendes i rutinemæssig drift ved klinisk biokemiske afdelinger, men som måske kan have fremtidigt potentiale. Endelig er der en nyttig oversigt over udvalgte biokemiske fora, hvor man kan tilmelde sig og få inspiration og sparring fra fagfæller.

Næste medlemsmøde er efterårsmødet, som finder sted torsdag den 7. oktober 2021 på Trinity i Fredericia. Formiddagen byder på spændende indlæg omhandlede diagnostisk flowcytometri, og eftermiddagen sætter fokus på den nationale strategi for personlig medicin og genomsekvensering til klinisk brug.

Vi håber, at mange medlemmer finder vej forbi.



# Referat af ordinær generalforsamling i DSKB den 24. juni 2021



Lise Bathum  
Ledende overlæge  
Klinisk Biokemisk Afdeling  
Amager og Hvidovre Hospital  
lise.bathum@regionh.dk

Stine Linding Andersen  
Afdelingslæge  
Klinisk Biokemisk Afdeling  
Aalborg Universitetshospital

Axel Brock styrede, som dirigent, mødet med sikker hånd.

## Formandens beretning

Lise Bathum fremlagde hovedpunkterne i formandens beretning, som i sin fulde længde kan læses i DSKB-Nyt nr. 2, 2021. Forsamlingen godkendte beretningen.

## Meddelelser fra udvalg: Uddannelsesudvalg for Læger

Tina Parkner havde fremsendt en beretning: Der er aktuelt 31 læger i H-forløb, og i 2020 blev der udklækket fire nye speciallæger. Mange steder går det fint med rekruttering til specialet, men der er store regionale forskelle. H-kurserne følger fire-års-rullet, og siden sidste generalforsamling har der været afholdt tre kurser: Koagulation som fælleskursus med biokemikerne, et rent lægekursus i hæmatologi samt et kursus som skulle have været fælles i farmakologi. På trods af de svære omstændigheder grundet COVID-19, som har resulteret i et opsamlingskursus for koagulation for primært læger i Aarhus, samt en adskillelse af læger og biokemikere ved farmakologi, så er alle kurser generelt blevet rigtig godt evalueret. Det tidligere afholdte og roste introduktionskursus i Klinisk Biokemi har været på Corona-pause, men det er planen, at det skal vende tilbage. Der foregår aktuelt i SST-regi et arbejde under overskriften "Revision af speciallægeuddannelsen". I den forbindelse har DSKB sammen med Klinisk Mikrobiologi og Immunologi nedsat en tænketank, der kan komme med input til vores fælles faglighed – hvis vi altså bliver spurgt! Vores egen målbeskrivelse fra 2016 skal revideres, og der er nedsat en arbejdsgruppe hertil ledet af Emil Bartels.

## Uddannelsesudvalg for Biokemikere

Peter Nissen havde fremsendt en beretning: Året har været udfordrende grundet COVID-19. Til trods for de åbenlyse begrænsninger er vi dog lykkedes med at afholde nogle kurser, og forståelsen fra kursisterne har været stor. Kurset i validering af analysemetoder blev afholdt i november 2020, dog med et reduceret antal deltagere. Kurset i biokemisk sygdomsdiagnostik, der er et af de valgfrie kurser, er endnu ikke blevet afholdt. I alt følger 26 biokemikere formelt specialistuddannelsen. Siden sidste generalforsamling har én biokemiker fået tildelt specialistanerkendelse og fire biokemikere er indskrevet på specialistuddannelsen. Arbejdet med at få en formel myndighedsgodkendelse af specialistuddannelsen i klinisk biokemi bevæger sig langsomt, men har siden sidste generalforsamling dog fundet vej til folketingssalen i form af tre §20 spørgsmål til sundhedsministeren. I november holdt Peter Nissen og to repræsentanter fra Dansk Selskab for Medicinsk Genetik et møde med Natascha Jensen fra Danske Regioner. Vi har siden hørt tilbage fra Danske Regioner, at der fortsat er liv i processen. Det kommende år har vi fokus på revision af målbeskrivelsen, der senest er revideret i 2015. Meget har ændret sig, ligesom kravene til den europæiske specialistuddannelse er revideret i forbindelse med EU's common training framework. Og så skal vi forsøge at indhente det forsømte i vores kursusrul, hvor vi aktuelt er bagud med et par kurser.

## Yngre Læger i Klinisk Biokemi (YLKB)

Formand Nikki Have Mitchell kunne berette, at YLKB i forbindelse med nyvalg fra Region Midtjylland har valgt at revidere bestyrelsens struktur, så der nu er tre

medlemmer fra hhv. uddannelsesregion Øst og Nord (med krav om repræsentation fra begge regioner i given uddannelsesregion, så vidt dette er muligt), og to medlemmer fra uddannelsesregion Syd. Nicolai Albrechtsen, HU-læge ved Rigshospitalet, har opstartet en foredragsserie for yngre læger i specialet. Fra efteråret overtages ansvaret for denne af YLKB, som fremover vil arrangere og annoncere foredragene.

#### Videnskabeligt Udvalg for Kvalitet (VUK)

Marianne Benn havde fremsendt en beretning om udvalgets arbejde:

#### Harmonisering af enheder på hormoner i Norden

Sverige harmoniserede i 2012 enhederne, der anvendes ved svarafgivelse på hormonanalyser. Resultatet af denne proces er publiceret i Klinisk Biokemi i Norden nr. 4, 2012. VUK har udarbejdet et opdateret forslag til en lignende harmonisering i Danmark og har sendt denne til bestyrelsen i DSKB. Bestyrelsen har videresendt til NFKK og afventer tilbagemelding herfra. Henrik Jørgensen, formand for NFKK, oplyste, at NFKK har besluttet, at forslaget sendes til vurdering i hvert af de nordiske lande, hvorefter det vil blive taget op igen i NFKK i efteråret 2021, hvor der forhåbentlig kan laves en fælles nordisk harmonisering.

#### Analysekrav til HbA1c på POCT-udstyr ved SKUP-afprøvning

VUK har behandlet en henvendelse fra SKUP vedrørende fastsættelse af analysekrav til vurdering af POCT-udstyr til bestemmelse af HbA1c til diagnostisk brug. Anbefalingen er bragt i DSKB-Nyt nr. 2, 2021.

#### Kvalitetskrav til B12-analyser

VUK og DEKS har iværksat en undersøgelse af kvaliteten af B12-analyser. Hidtidige EQA-udsendelser har indeholdt materiale med B12-niveauer fra omkring 300 pmol/L og højere. Det er væsentligt at have kontroller i klinisk relevante niveauer omkring 60 og 125 pmol/L. Der er derfor indsamlet patientprøver med lave niveauer (<125 pmol/L) på Klinisk Biokemisk Afdeling i Vejle og på Rigshospitalet. Ud fra det indsamlede materiale vil der blive lavet to pools, der udsendes via DEKS. Efterfølgende vil vi undersøge, om der kan etableres fælles referenceinterval og analysekrav.

#### HIL-indeks

Det undersøges, om det er muligt at etablere NPU-koder for HIL-indeksets komponenter således hæmolyse-, icterus- og lipæmiindeks. Der findes allerede et EQA-program for indekset.

#### Glukose

NIST har erfaret, at koncentrationen af fri glukose falder med tiden i proteinholdige matricer såsom serum. Det gælder alle former, flydende, frysetørret og frosset opbevaret ved højere temperaturer end -60 °C. Den viden ses desværre ikke afspejlet i kalibratorer fra de dominerende producenter på det danske marked såsom Roche og Abbott, mens Siemens hævder sporbarhed til et referencemateriale, hvor glukoseniveauet er fjernet fra de opdaterede certifikater. DEKS har sendt rapport ud til deltagerne i "Almen klinisk kemi", der viser problematikken. Kalibratoren mister 1,5-2% i glukosekoncentration per år. Ofte går der et år fra værdifastlæggelse til frigivelse af kalibratoren, og den er ofte i brug ½-1 år, hvilket vil medføre en samlet brugstid på op

til 2 år. Kalibratorens koncentrationstab vil medføre, at laboratoriernes glukosemålinger bliver for høje, hvis kalibratorværdien ikke ændres over tid. VUK arbejder stadig på en sammenskrivning af dette.

**Arbejdsgruppe vedr. test for DPD (dihydropyrimidin dehydrogenase)-aktivitet**  
Fie Juhl Vojdeman fortalte, at Dansk Selskab for Klinisk Onkologi og DSKB foranlediget af krav fra European Medicines Agency og Lægemiddelstyrelsen nedsatte en arbejdsgruppe i 2020 med Fie Juhl Vojdeman og Peter Stendahl Plomgaard fra DSKB, der skulle komme med anbefaling om anvendelse af DPD-test forud for behandling med 5-FU præparater til onkologiske patienter. Arbejdsgruppen har udgivet en endelig rapport i 2021, der kan findes på DSKB's hjemmeside, og arbejdsgruppen vil opdatere rapporten så snart, der kommer ny evidens samt hver 3. år fremadrettet. Der er udvekslet svarafgøvelsesformat mellem laboratorier, der udgiver genotypesvar på DPD, så vi får enslydende klassificeringer i Danmark.

**DSKB-arbejdsgruppe vedr. revision af retningslinje for udførelse af misbrugsanalyser i klinisk biokemi**  
Eva Greibe berettede, at arbejdsgruppens opgave er at revidere den eksisterende retningslinje for misbrugsanalysering fra 2013 og herunder at komme med generelle anbefalinger til brug af Nationale kortnavne (NKN) og NPU-koder inden for misbrugsanalysering. Retningslinjens formål er at give generelle råd og vejledninger om misbrugsanalysering inden for klinisk biokemi, give forslag til analyseringsprocedurer, så det kan ske på en faglig forsvarlig måde, samt at bidrage til national ensretning inden for misbrugsanalysering. Status på arbejdet er, at størstedelen af arbejdet med revisio-

nen af retningslinjen er færdigt og fokus er nu rettet imod brug af NPU-koder og NKN med håb om at opnå større national ensretning i anvendelsen.

**DSKB-arbejdsgruppe vedr. børnerferenceintervaller**  
Pernille Just Vinholt fortalte, at arbejdsgruppen er nedsat med henblik på indirekte bestemmelse af børnerferenceintervaller for biokemiske analyser ud fra nationale laboratoriedata. Der er udarbejdet projektansøgning til Sundhedsdatastyrelsen, og der afventes etablering af dataadgang. Det er planen at begynde med at se på hæmatologiske analyser og lipider.

**Meddelelser fra SJCLI**  
Mads Nybo, editor ved SJCLI, berettede, at der ses en fortsat stigning i antal submittede manuskripter, og tidsskriftets impact factor er 1,47. Det er fortsat vanskeligt at finde reviewere. Der var en række forslag fra medlemmerne til initiativer i relation dertil, herunder nedsættelse af editorial board og inddragelse af yngre forskere/uddannelseslæger i reviewprocessen. Det blev i den sammenhæng foreslået, om reviewer-rollen kunne være en del af målbeskrivelsen i specialet.

**Fremlæggelse af revideret regnskab**  
Kasserer Cindy Søndersø Knudsen fremlagde hovedpunkterne i regnskabet, som i sin fulde længde kan læses i DSKB-Nyt nr. 2, 2021. Forsamlingen godkendte regnskabet. Bestyrelsen foreslog uændret kontingent, hvilket også blev godkendt af forsamlingen.

**Valg af formand**  
Formand Lise Bathum var på valg efter fire år som formand. Mads Nybo blev valgt som ny formand.

### Valg af bestyrelsesmedlemmer og suppleanter

I alt fire bestyrelsesmedlemmer var på valg efter en to-årig periode. Fie Juhl Vojdeman, Cindy Sønder sø Knudsen og Pernille Just Vinholt ønskede at genopstille for yderligere to år og blev genvalgt. Annebirthe Bo Hansen trådte ud af bestyrelsen og læge Stine Linding Andersen blev valgt ind sammen med biokemiker Ann-Britt Nygaard Hillig. Som suppleant for biokemikere blev biokemiker Jens Kristian Munk valgt.

### Gennemgang af privatlivspolitik og ny hjemmeside

Lise Bathum fortalte om bestyrelsens arbejde med at sikre, at arbejdsgangene i selskabet er i overensstemmelse med GDPR. I den forbindelse er der udarbejdet en privatlivspolitik, som kan findes på selskabets hjemmeside. Selskabet har i 2021 fået ny hjemmeside, og webmaster Elke Hoffmann-Lücke har lagt et imponerende arbejde i at designe og oprette den nye hjemmeside. Bestyrelsen opfordrede alle til at besøge den nye hjemmeside og mindede om, at man igen skal tilmelde sig nyhedsbrevet på hjemmesiden, hvis man ønsker at modtage dette.

### Forslag fra bestyrelsen om ændring af antal tegningsberettigede

Bestyrelsen ønsker at ændre antal tegningsberettigede fra hele bestyrelsen til kun formand og kasserer og foreslog 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

Der står intet i vedtægterne om dette, men banken ønsker, at det fremgår af vedtægterne. Det vil lette arbejdsgangen markant for selskabets kasserer, hvis alene formand og kasserer skal underskrive. Vedtagelse af lovændringer forudsætter, at mere end halvdelen af selskabets stemmeberettigede medlemmer er til stede ved generalforsamlingen. Det var ikke tilfældet, men alle tilstedeværende stemte for forslaget, som vil blive fremsat igen, når der evt. er behov for andre ændringer i vedtægterne.

### Drøftelse af rammer for arbejdsgrupper nedsat af DSKB samt revision af faglige dokumenter

Fie Juhl Vojdeman fortalte om bestyrelsens overvejelser vedrørende rammer for arbejdet i arbejdsgrupper, som er nedsat af DSKB. Bestyrelsen har udarbejdet et kort dokument, som i generelle termer beskriver formålet med arbejdsgrupperne og opgaver i relation dertil. Forslaget blev godkendt af generalforsamlingen, og dokumentet vil være tilgængeligt på hjemmesiden.

Desuden fremlagde Fie et forslag fra bestyrelsen om arbejdsgang for revision af selskabets rapporter/guidelines/anbefalinger. Bestyrelsen foreslog, at der indføres et fast punkt på dagsordenen til generalforsamlingen, som hidrører forslag om og stillingtagen til, om der er rapporter/guidelines/anbefalinger, som bør revideres det kommende år. Forslaget blev godkendt af generalforsamlingen, og det blev præciseret, at punktet skal være under dagsordenens punkt 3.

# Biokemiske fora



Young Bae Hansen  
Afdelingslæge

Klinisk Biokemisk Afdeling  
Nordsjællands Hospital

[young.bae.villy.lee.hansen@regionh.dk](mailto:young.bae.villy.lee.hansen@regionh.dk)

Traditionelt erhverves klinisk biokemisk viden ved gennemgang af litteratur og/eller ved deltagelse i faglige møder, kongresser, konferencer etc. Ved de sidstnævnte fysiske arrangementer er det også muligt at få praktiske oplysninger eller erfaringer ved diskussioner med kollegaer i uformelle og sociale sammenkomster.

Som supplement har det i de sidste 20 år eller mere været muligt at deltage i klinisk biokemiske fora, der fungerer som online vidensdeling-pladformer. Her er det muligt at blive opdateret på nyheder, læse om f.eks. aktuelle kvalitetssikringsproblemer for en biokemisk analyse i andre laboratorier, få besvaret spørgsmål og foretage vidensdeling. Indlæggene favner en blanding af praktiske og teoretiske emner, som kan ende med lange diskussionstråde.

Eksempler på typer af indlæg

- Reklamer for og meddelelser om kurser, faglige møder og kongresser
- Firmaer, som søger laboratoriesamarbejdspartner
- Efterlysning af laboratorium, som udfører sjældne undersøgelser
- Nationale og internationale nyheder
- Opdatering af nye kliniske og laboratoriemedicinske guidelines
- Diskussion af biokemiske emner
- Politiske tiltag/lovgivning
- Jobannoncer
- Spørgsmål om aktuelle driftsproblemer i interne og eksterne kvalitetskontroller
- Tips til undervisningsmateriale, f.eks. klinisk biokemiske bøger

Indlæggene kommer fra kollegaer, nye såvel som meget erfarne. Dette gør, at foraene kan agere som en kollektiv biokemisk videns- og hukommelsesbank (eller ekstern mesterlære) med mange års erfaringer i alskens emner. Tonen er faglig og saglig, selvom der kan være uenigheder.

Tre biokemiske fora vil kort blive omtalt her.

## Nordisk biokemisk forum

Forummet er initieret og administreres af Anders Kallner (Klinisk kemi och koagulation, Karolinska Institutet, Stockholm). Medlemmerne er biokemikere og kliniske biokemikere fra primært de nordiske lande (Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige), og der skrives sædvanligvis på dansk, engelsk, norsk og svensk. Emnerne spænder fra højaktuelle emner såsom COVID-diagnostik og monitorering til praktiske spørgsmål om, hvor sjældne undersøgelser foretages. Der er ikke tilknyttet en hjemmeside, hvor tidligere indlæg kan tilgås eller emner søges, hvorfor det kan være en god idé at gemme disse i egen mailboks. Tilmelding er gratis og sker ved at sende en e-mail til: [CCL-SE-KLS-SIGNOFF-REQUEST@PEACH.EASE.LSOFT.COM](mailto:CCL-SE-KLS-SIGNOFF-REQUEST@PEACH.EASE.LSOFT.COM)



## Britisk biokemisk forum

Det britiske forum er oprettet og styret af det britiske biokemiske selskab (Association for Clinical Biochemistry & Laboratory Medicine (ACB)). Deltagerne synes at være betydeligt bredere repræsenteret internationalt end det nordiske forum med indlæg fra medlemmer uden og inden for Commonwealth landene. Antallet af indlæg er betydeligt flere end det nordiske forum med lignende emner. Dog er der en del jobannoncer, ikke alene fra Storbritannien men også fra mere "eksotiske" egne. Tilmelding er gratis og sker på hjemmesiden: <https://www.jiscmail.ac.uk/cgi-bin/webadmin?A0=ACB-CLIN-CHEM-GEN>

På samme hjemmeside er indlæggene systematiseret i månedsmapper, hvor tidligere emner kan gennemses. Desværre er der ikke nogen søgefunktion, hvormed tidligere indlæg kan fremfindes.

## American Association for Clinical Chemistry (AACC) forum (AACC Artery)

Det amerikanske biokemiske forum skal kort nævnes (selvom undertegnede ikke er deltager og har erfaringer med forummet). Forummet er oprettet og styret af AACC. Tilmeldingen sker efter, at man har fået AACC medlemskab (i august 2021 varierer prisen fra 40-244 \$ pr. år) på hjemmesiden: <https://www.aacc.org/community/forums>

Gode grunde til at tilmelde sig de klinisk biokemiske fora

- Indlæggene derfra kommer automatisk via den tilmeldte e-mailadresse
- De kan bidrage til at holde sig opdateret til dagligt, hvilket ellers kan være svært at finde tid til
- De kan sætte fokus på områder, som har betydning for eget laboratorium og drift
- De kan fungere som indgangsvinkel til faget og hjælp for nye, som er i gang med at etablere netværk og forstå nogle af laboratorieverdens kompleksiteter

# Nyt udstyr til måling af ioniseret calcium i blod – erfaringer fra et dansk hospitalslaboratorium



Niklas Rye Jørgensen  
Overlæge  
Afdeling for Klinisk Biokemi  
Rigshospitalet  
niklas.rye.joergensen@regionh.dk

Emil Daniel Bartels  
Overlæge  
Afdeling for Klinisk Biokemi  
Rigshospitalet

Line Rode  
Afdelingslæge  
Afdeling for Klinisk Biokemi  
Rigshospitalet

Antallet af prøver til analyse af ioniseret calcium i blod er i stigning, hvilket kan skyldes en lang række forhold. Som eksempel kan nævnes øget brug af standardiserede blodprøvepakker i Sundhedsplatformen og lignende systemer herunder automatisk rekvisition af analysepakker i akutklinikker, når patienter bliver meldt fra paraklinikere/reddere forud for ankomst. I en række tilfælde kan man med fordel måle total calcium som "første-linje" undersøgelse, særligt ved almindelig screening for "skæve" calciumværdier hos patienter, der indlægges med uspecifikke symptomer. Ioniseret calcium er imidlertid guldstandard, når det drejer sig om patienter med etableret calciummetabolisk sygdom eller direkte mistanke om en sådan tilstand. Således er analyse af ioniseret calcium indiceret hos f.eks. endokrinologiske, nefrologiske og onkologiske patienter, hvor der er behov for præcis bestemmelse af forstyrrelser i calciummetabolismen. Det kan dreje sig om patienter med primær hyperparathyreoidisme, patienter med nyresygdom og sekundær forstyrrelse af calciummetabolismen samt onkologiske og hæmatologiske patienter med risiko for hypercalcæmi grundet knoglemetastaser eller humoralt medieret forstyrrelse i calciumstofskiftet. Mens total calcium kan måles på de fleste automatiserede analyseudstyr, er der derimod væsentligt færre muligheder for valg af analyseudstyr til måling af ioniseret calcium. Af eksisterende udstyr på danske klinisk biokemiske afdelinger har vi kun kendskab til, at der kan måles ioniseret calcium på KoneLab (ILS), Nova8 (Triolab) og ABL (Radiometer). Sidstnævnte anvender en ion-specifik calciumelektrode og anses for guldstandarden for måling af ioniseret calcium.

Såvel KoneLab som Nova8 udgår af produktion indenfor den nærmeste fremtid, og der vil således være problemer med at få service af de eksisterende udstyr. Der er derfor behov for at finde nye udstyr, som kan opfylde analysens kvalitetskrav, men også produktionskravene, idet mange laboratorier slås med et højt og stigende antal prøver, som i dagligdagen svært kan håndteres med manuel "fodring" af en ABL.

På Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet Glostrup, er antallet af prøver til ioniseret calcium ligeledes stigende. I 2020 havde vi ca. 25.000 ioniseret calcium analyser, svarende til ca. 70 prøver dagligt. Vi har indtil nu klaret os med én Nova8 og har anvendt ABL800 som backup. Vi er relativt lidt automatiserede og har på nuværende tidspunkt ikke behov for en fuldt automatiseret båndløsning. I vores søgen efter nyt apparatur har vi derfor haft mulighed for at afprøve en række forskellige mere eller mindre færdigudviklede udstyr. Der har været bemærkelsesværdigt få udstyr fra veletablerede leverandører, hvorfor flere af udstyrene kommer fra nye og relativt ukendte producenter. Vi vil her kort dele vores erfaringer, så andre med behov for udskiftning af udstyr til måling af ioniseret calcium forhåbentlig kan finde inspiration til valg af udstyr til afprøvning. Gennemgangen bygger på vores egne praktiske erfaringer og er rent uvidenskabelig, og flere af udstyrene blev testet for ét år siden og kan således være forbedret og videreudviklet siden.



Robotløsning til ABL.

De testede udstyr er:

1. Snibe Bioassay 240 Plus (DiaSystem)
2. Snibe Bioassay E6 (DiaSystem)
3. Diestro 103 AP version 4 (ILS)
4. Ionix fra SFRI Medical Diagnostics (TrioLab)
5. ABL800 med robotarm (Radiometer og TECHNICON)

#### Snibe Bioassay 240 Plus / Snibe Bioassay E6

Snibe Bioassay 240 Plus er den "lille" model uden mulighed for opkobling til bånd. Modellen har både et kemimodul og et ISE modul. Vi havde kun behov for ISE modulet, der var placeret efter kemimodulet i udstyret, og begge moduler skulle startes, selvom kun det ene skulle anvendes. Dette betød, at man skulle vente på, at kemimodulet var startet op, og ISE modulet kunne ikke anvendes, hvis der var fejl på kemimodulet. Udstyret havde en karrusel med plads til 90 prøver, hvilket var positivt. Udstyret virkede dog, som om det ikke var helt færdigudviklet, og det var mindre brugervenligt, idet elektroderne skulle påfyldes manuelt med væske og påsættes O-ring. Endelig var serviceorganisationen under opbygning og fungerede ikke optimalt. Dette kan være ændret siden.

Efterfølgende har DiaSystem lanceret Snibe Bioassay E6, der er et mindre modul udstyret med to ISE, hvor kemimodulet er fjernet. Dette apparat er blevet afprøvet på Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet Blegdamsvej, hvor konklusionen er, at udstyret betjenes nemt og intuitivt og ville kunne opfylde afsnittets behov (>200 prøver dagligt) efter løsning af flere mindre fejl.

Bioassay E6 er udstyret med cap-piercer, kan loades kontinuerligt med prøveracks og har plads til 30 prøver i racks på apparatet (maksimal analysekapacitet er angivet til 120 prøver i timen). Ydermere er der mulighed for, at apparatet kan kobles på en båndløsning. Diasystems serviceorganisation er fortsat under udvikling, men er p.t. baseret i Danmark og har været behjælpelig i testperioden med fejlretning. Prisen for udstyret er i den dyre ende.

#### Diestro 103 AP version 4

Dette er et relativt billigt og mindre udstyr. Udstyret havde en karrusel med 40 positioner, hvilket ville være tilstrækkeligt til vores forhold på Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet Glostrup. Dog havde udstyret en række uhensigtsmæssigheder i udformningen, f.eks. var autosampleren



# 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, SmD7-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](https://thermofisher.com/phadia)

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

Thermo Fisher Diagnostics AS, Gydevang 33, 3450 Allerød, Telefon 7023 3306, Mail [dk.idd@thermofisher.com](mailto: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

ikke rengøringsvenlig, ligesom der kunne samle sig støv m.v. på bunden under kar-rusellen, da der manglede låg over denne. Betjeningen af udstyret var udfordret af en lille skærm. Supporten var fin, idet den blev udført af ILS' egen teknikker.

#### Ionix fra SFRI Medical Diagnostics

Ligesom Diestroen er Ionix et relativt lille og billigt udstyr. Udstyret er nemt og intuitivt at betjene. Det var tydeligt, at udstyret stadig var under udvikling, da vi oplevede en række fejl, såvel i software som tekniske, der ville blive rettet i fremtidige versioner. Vi fik mulighed for at afprøve udstyret med og uden loader med mulighed for påsætning af fire racks med hver fem prøver. Prøver kunne påsættes løbende. De observerede mangler var bl.a. fejl på pumpen, idet udstyret havde været slukket i fem dage ved levering, ligesom der var fejl i detektion af reagensmængde på udstyret. Sidstnævnte blev efterfølgende rettet. Support blev udført af TrioLabs egen teknikker og var god. Firmaet arbejder på en decap-løsning.

#### ABL800 med robotarm fra TECHNICON

Det udstyr, som vi p.t. har de største forhåbninger til, er en videreudvikling af ABL. Dette bygger på den allerede velkendte ABL800, hvor Radiometer i samarbejde med den danske robotproducent TECHNICON er ved at udvikle en løsning, hvor en robotarm monteres i relation til ABL og kan "fodre" ABL'en med prøver. Løsningen vil have nogle klare fordele i forhold til de øvrige udstyr. Den bygger på et allerede udviklet analyseudstyr, som er guldstandard for måling af ioniseret calcium, ligesom ABL er velkendt på de fleste klinisk biokemiske afdelinger og således kræver minimal oplæring og træning af persona-

let. Der arbejdes desuden på en løsning, hvor robotarmen kan "fodre" to ABL'er og således øge kapaciteten. Den kan ligeledes programmeres til at tage prøver fra bånd, hvis der er behov for dette. Robotarmen kan afproppe og sætte proppen tilbage på glasset efter analyse. Prøver sorteres efterfølgende i forskellige positioner alt efter, om prøven er færdiganalyseret eller har analysefejl. Serviceorganisationen er velkendt, idet single point of contact er til Radiometer, som står for kontakt til TECHNICON, der er blevet valgt af Radiometer ud fra de højeste krav. Vi har desværre endnu ikke afprøvet udstyret, men forventer at få det opstillet ultimo august. Vi håber derfor at have flere informationer om, hvorvidt det fungerer tilfredsstillende og kan opfylde vores krav i løbet af efteråret. Løsningen er umiddelbart relativt dyr sammenlignet med de to små udstyr nævnt ovenfor, men den samlede økonomi i forhold til vores årlige antal prøver virker stadig fornuftigt.

#### Konklusion

Sammenfattende kan vi sige, at vi har afprøvet en række udstyr, ligesom vi har fået input fra andre afdelinger rundt om i landet, som har erfaringer med disse udstyr. Vores opfattelse er, at der ikke er nogen ideel løsning p.t. med et velafprøvet og færdigudviklet udstyr, der er det ideelle valg som afløser for de eksisterende, men aldrende udstyr. Valg af udstyr afhænger af den enkelte afdelings behov, herunder hvilke kvaliteter og features ved udstyret, som man lægger vægt på. Tiden vil vise, hvorvidt nogle af de udstyr, der er præsenteret i denne artikel, i færdigudviklet udgave kan løse de behov, som de enkelte afdelinger har.



# Brug af natriuretiske peptider ved hjertesvigt



Anders Møller Greve  
1. reservelæge  
Klinisk Biokemisk Afdeling  
Herlev-Gentofte Hospital  
anders.moeller.greve@regionh.dk

Jens Peter Gøtze  
Professor  
Afdeling for Klinisk Biokemisk  
Rigshospitalet

Internationale guidelines anbefaler (klasse 1 rekommendation), at måling af Brain Natriuretic Peptide (BNP) eller forstadiet proBNP (Nt-proBNP) i plasma anvendes til at vurdere prognosen ved kronisk hjertesvigt og til at diagnosticere akut, inkompenseret hjertesvigt. Der er imidlertid ingen konsensus omkring, hvordan målingerne skal anvendes rent praktisk i den kliniske hverdag. En arbejdsgruppe under Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi har derfor udfærdiget et holdningspapir vedr. den kliniske anvendelse af BNP/proBNP ved hjertesvigt [1]. Formålet med dette skriv er at informere læserne af DSKB-Nyt om holdningspapiret og om de afledte konsekvenser for de klinisk biokemiske afdelinger i Danmark. Gennemgangen vil følge holdningspapirets kapitler.

## Baggrund, biokemi og grænseværdier for natriuretiske peptider

Hjertesvigt er en syndromdiagnose baseret på tilstedeværelsen af symptomer, kliniske tegn og objektiv kardiell dysfunktion. Tilstanden er ubehandlet karakteriseret ved en høj sygelighed og dødelighed. For at kunne iværksætte effektiv og livreddende behandling, er det således centralt, at diagnosen faktisk stilles. Selve kerneproblemet er, at hjertet ikke kan levere det nødvendige tilbud af iltet blod til kroppen. Rent patofysiologisk, og som en kompensatorisk mekanisme, sker der derfor en øgning af det intrakardielle tryk. Dette øgede stræk stimulerer hjertemuskelcellerne til at trække sig kraftigere sammen (Starlings hjertelov) og samtidig frigive atrialt (A-type) og brain (B-type) natriuretisk peptid (NP). Det følger heraf, at forhøjede NP-koncentrationer i blodet er en sensitiv men

uspecifik markør for kardiell dysfunktion. I Danmark anvendes fortrinsvis målinger af prohormonet proBNP (ofte benævnt Nt-proBNP). Fortolkningen af en NP-måling er kompliceret af en række patientspecifikke faktorer, som kan medføre øget eller nedsat koncentrationen af NP. Især køn, høj alder, overvægt, og etnicitet regnes for at være betydende årsager til "non-kardielle" ændringer i NP-koncentrationen. Jævnfør en biologisk variation på op til 20% gælder det også, at for den enkelte patient kan kun ændringer på >30-50% tillægges klinisk relevans, hvilket er den såkaldte "reference change value". Det er således ikke muligt at angive entydige NP-grænseværdier. I holdningspapiret er der angivet forslag til, hvornår NP-koncentrationer kan anses for at være normale, "let forhøjede" og "svært forhøjede" (Tabel 1). Såkaldte "rule-out" værdier vil i denne henseende være gode til at udelukke diagnosen. Dog vil NP-koncentrationen være højere end "rule-out" værdierne hos mange patienter, hvor måling af NP skønnes relevant. Hos patienter med a priori høj risiko for kardiell dysfunktion er der derfor en primær indikation for ultralydsscanning af hjertet (ekkokardiografi) og ikke blot måling af NP i plasma (Figur 1). Det er også vigtigt at være opmærksom på, at assays fra forskellige producenter, som angiveligt måler den samme analyt hhv. BNP og proBNP, udviser væsentlige koncentrationsforskelle. Hvert enkelt laboratorium bør derfor definere alders- og køns-specifikke referenceintervaller for netop deres anvendte metode. Herefter kunne et let forståeligt svar fra laboratoriet være, at normale koncentrationer ift. køn og alder indebærer lav risiko, mens koncentrationer > 3 gange over normalområdet er forbundet med en høj risiko for hjertesvigt og

| Anbefalede fortolkningsgrænser for natriuretisk peptid (NP) |        |           |            |                             |                      |                   |       |              |
|-------------------------------------------------------------|--------|-----------|------------|-----------------------------|----------------------|-------------------|-------|--------------|
| Markør                                                      |        | NP Normal |            | NP let forhøjet             |                      | NP svært forhøjet |       |              |
|                                                             |        | Rule-out  | Normal     | Gråzone                     | Sandsynligt forhøjet | Svært forhøjet    |       |              |
| proBNP                                                      | pg/mL  | <50 år    | ≤125       | eller ≤ ULN<br>(køn, alder) | ULN-299*             | 300-449           | ≥450  | ≥3 gange ULN |
|                                                             |        | 50-74 år  | ≤125/300** |                             | ULN-599*             | 600-899           | ≥900  |              |
|                                                             |        | ≥75 år    | ≤300       |                             | ULN-599*             | 600-1799          | ≥1800 |              |
|                                                             | pmol/L | <50 år    | ≤15        | eller ≤ ULN<br>(køn, alder) | ULN-35*              | 36-52             | ≥53   |              |
|                                                             |        | 50-74 år  | ≤15/35**   |                             | ULN-70*              | 71-105            | ≥106  |              |
|                                                             |        | ≥75 år    | ≤35        |                             | ULN-70*              | 71-211            | ≥212  |              |
| BNP                                                         | pg/mL  |           | ≤100       | eller ≤ ULN                 | ULN-149              | 150-499           | ≥500  | ≥3 gange ULN |
|                                                             | pmol/L |           | ≤29        | eller ≤ ULN                 | ULN-42               | 43-144            | ≥145  |              |

ULN=Upper Limit of Normal= øvre normalværdi for køn og alder.

Tolkning må gøres i relation til den kliniske problemstilling. Der er stor usikkerhed ved tolkning af let forhøjede koncentrationer. De \* markerede koncentrationer er ikke guideline-baserede grænseværdier, men skrivegruppens forslag baseret på tidligere studier og øvre normalværdi for køn og alder.

Tabel 1:

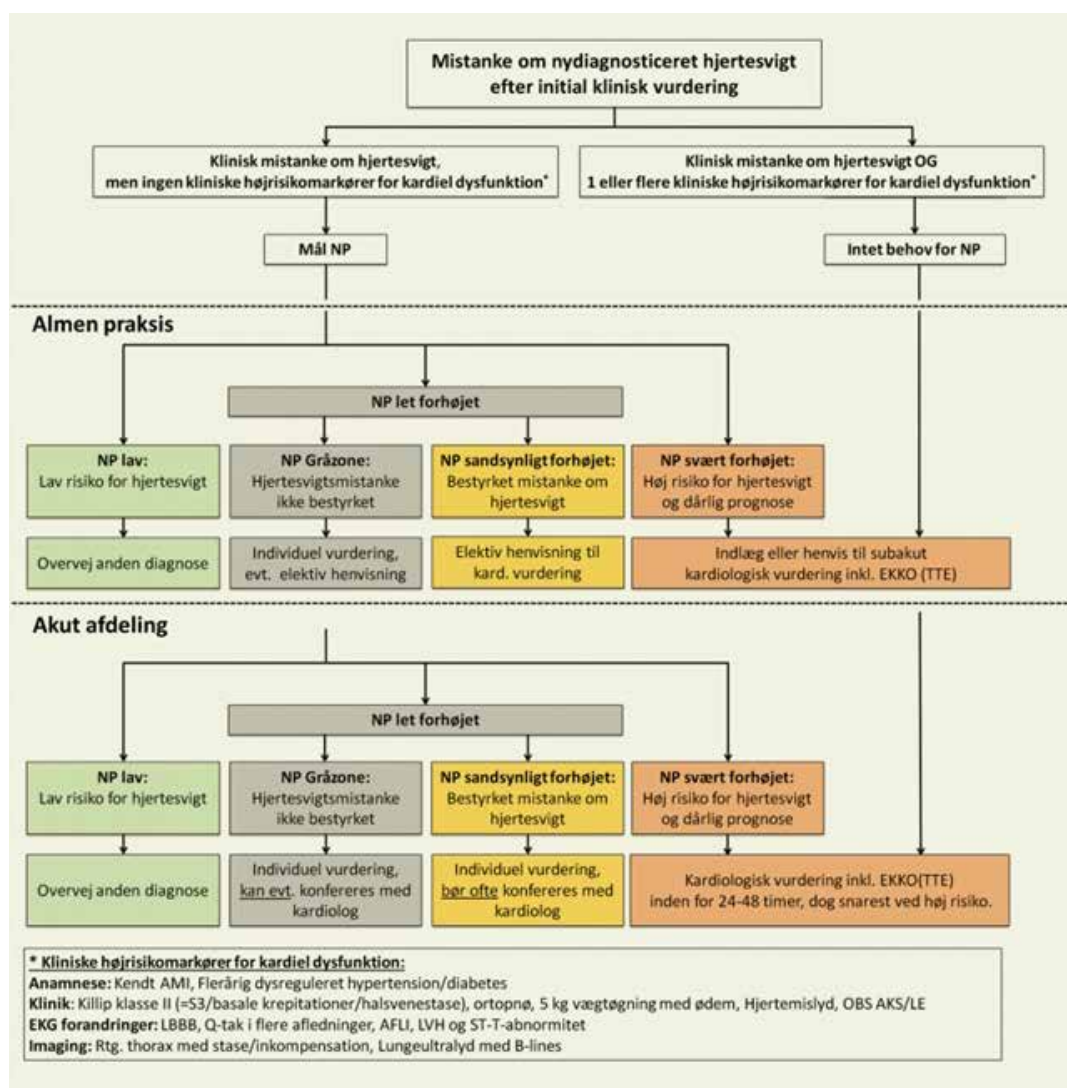
Vejledende angivelse af hvornår NP-koncentrationen er normal eller forhøjet. Gengivet fra [1] med tilladelse.

kardiovaskulære komplikationer. Generelt gælder det også, at de acceptable værdier for imprecision og den totale målefejl bør være under hhv. 5 og 13%. Enheden for BNP- og proBNP-koncentrationen kan angives både i molære (pmol/L) og masse-baserede koncentrationer, hvor pg/mL primært anvendes i USA. Der findes omregningsfaktorer, om end disse ikke nødvendigvis er molekylært korrekte pga. en sygdomsafhængig forskel i peptidernes modningsgrad og deraf forskelle i ratioen mellem proBNP og BNP hos raske vs. personer med hjertesvigt. Endelig skal det tilføjes, at arbejdsgruppens anbefaler, at svartiden bør være kort og optimalt < 2 timer.

#### Brugen af NP i almen praksis, akutafdelinger og ambulatorier

Det gælder generelt, at NP-måling skal udføres på en relevant indikation og ikke som led i f.eks. generelle helbredsundersøgelser. Arbejdsgruppen gør igen opmærksom på, at henvisning til kardiologisk udredning inklusiv ekkokardiografi er indiceret uden forudgående NP-måling hos patienter med a priori høj risiko for kardiell dysfunktion (Figur 1).

I almen praksis foreslås det, at NP-måling hos patienter uden kendt hjertesvigt skal bruges til differential-diagnostik hos de patienter, hvor der mistænkes hjertesvigt



Figur 1:  
Flowchart for brugen af NP til udredning af mistænkt hjertesvigt på hospital og i almen praksis. Gengivet fra [1] med tilladelse.

trods fravær af sikre kliniske højrisikofund, som understøtter diagnosen. I sådanne tilfælde kan lave NP-koncentrationer afkræfte diagnosen, mens høje værdier bør medføre fremskyndet udredning for hjertesvigt. Der er ikke evidens for årlig måling af NP i almen praksis på patienter med kendt hjertesvigt. Hos de patienter, hvor der mistænkes forværring i en kendt hjertesvigtstilstand, bør der derfor henvises til/konfereres med en kardiologisk afdeling.

På akutafdelinger vil uafklaret åndenød ofte være indgangsvinklen til en NP-måling. Men da ca. 70% af uselektede patienter med åndenød vil have NP-koncentrationer over "rule-out" grænsen, anbefales en omhyggelig klinisk vurdering over NP-måling som første trin. Det gælder dog, at sandsynligheden for en underliggende hjertesvigt-diagnose stiger proportionelt med NP-koncentrationen. Hos patienter, som indlægges med forværring i kendt hjertesvigt, er der generelt ikke indikation for NP-måling men i stedet optimeret medicinsk behandling. Ekkokardiografi bør altid udføres, hvis årsagen til den forværrede tilstand er uafklaret. Det skal tilføjes, at NP-måling kan bruges til risikostratificering hos de fleste patienter indlagt med en medicinsk tilstand, men ingen studier har vist en klinisk gevinst ved en sådan rutinemæssig måling.

I ambulatorier og ved præoperativ vurdering anbefales ikke rutinemæssig NP-måling, men det kan overvejes mhp. individuel risikostratificering og planlægning af forløb. Hos patienter, som skal undergå ikke-kardiel kirurgi, kan der bruges et flowchart sv.t. almen praksis (Figur 1). Fortolkning af NP-koncentrationer hos patienter med svær hjerteklapsygdom med henblik på evt.

fremskyndet operation må betragtes som en specialistopgave. Hos patienter, som følges i specialiserede hjertesvigtsambulatorier, har flere studier vist, at serielle NP-målinger ikke bidrager til bedre behandling. Tværtimod har serielle NP-målinger vist sig at medføre øgede økonomiske udgifter for et offentligt sundhedssystem.

#### Referencer

1. Forfattere fra DCS: Nielsen OW, Pedersen CK, Jørgensen PG, Poulsen SH, Løgstrup BB. Fra DSKB: Gøtze JP. DCS holdningspapir: Brain Natriuretic Peptide (BNP) ved hjertesvigt, januar 2021. Tilgængelig på [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk)

# Calprotectin og inflammation



Mogens Fenger  
Overlæge  
Klinisk Biokemisk Afdeling  
Amager og Hvidovre Hospital  
mogens.fenger@regionh.dk

Inflammation er en homeostatisk proces, hvis formål er at opretholde en "normalitet" i dynamiske, multicellulære organismer. Denne definition er vidtfavnende og inkluderer alt fra midlertidige reaktioner (f.eks. frakturer, slagskader og mange infektioner), til kroniske inflammatoriske tilstande såsom rheumatoid arthritis, astma, fedme og ulcerativ colitis. I den første gruppe er ætiologien åbenlys, mens den for de fleste kroniske tilstande er uklar eller helt ukendt. Inflammatoriske processer involverer cellulære komponenter fra såvel myeloide som lymfoide celler samt en lang række molekyler såsom immunoglobuliner og cytokiner i komplekse netværk. Vi kender disse netværk i grove træk, men de regulatoriske mekanismer kender vi om muligt endnu mindre. Givet er det dog, at genetiske variationer spiller en væsentlig rolle i de kroniske inflammatoriske tilstande, da jo kun et mindretal oplever en kronisk tilstand som f.eks. colitis ulcerosa, og sygdomsbillederne varierer betydeligt mellem dem, der kategoriseres i samme sygdomsgruppe [1].

En kronisk inflammatorisk sygdom udvikles på baggrund af en inducerende proces og organismens reaktion herpå. En inducerende proces kan være en enkelt komponent f.eks. deamineret gliadin ved cøliaki eller et netværk af komponenter f.eks. en uhensigtsmæssig metabolisk status ved overvægt og diabetes. Den inducerende komponent vil således også være den deaktiverende komponent. Et godt eksempel er cøliaki, hvor den kliniske tilstand stærkt forbedres ved ikke at indtage primært hvedeprodukter. Problemet er dog, at vi oftest ikke kender de inducerende komponenter eller de genetiske varianter bag ubalancen i et metabolisk netværk.

Klinisk er det ønskværdigt at kunne anvende biokemiske markører diagnostisk og til at monitorere den inflammatoriske aktivitet i en given kronisk sygdom. Vi råder over flere biokemiske komponenter til dette formål f.eks. CRP, interleukiner og leukocytter. Fælles for de fleste af disse analyser er dog, at de er uspecifikke med varierende sensitivitet, og det gælder også calprotectin, som har potentialet til blive en nyttig markør med baggrund i dets biologiske funktioner.

## Biokemi

Calprotectin er en heterodimer bestående af de to calcium- og zink-bindende proteiner S100A8 og S100A9. De to sub-units er medlemmer af S100 familien, som består af 21 proteiner lokaliseret i et cluster på kromosom 1q21.3. Navnet S100 refererer til, at denne gruppe proteiner er opløselige i mættede ammonium-sulfat-opløsninger. Proteinerne findes primært i komplekset calprotectin (S100A8/A9), som har en pletora af intra- og ekstracellulære funktioner.

Begge proteiner udtrykkes i næsten alle celler målt ved RNA-sekventering, microarrays og protein ekspression, men for klinisk praktiske formål findes de langt hovedsageligt i myeloide celler (neutrofile granulocytter, monocytter og makrofager), hud, og bronkie epithelceller. I alle andre celler udtrykkes disse proteiner kun i begrænset omfang bl.a. i lymfocytter. Calprotectin kan udgøre op til 60% af cytoplasmatiske proteiner i stimulerede neutrofile granulocytter. Begge proteiner udtrykkes konstitutivt, dvs. har en basal ikke-stimuleret ekspression, som opreguleres ved en række inflammatoriske tilstande. Selve aktiveringen af



det inerte calprotectin sker ved binding af calcium eller zink og kan betragtes som en calcium-sensor.

Calprotectins intracellulære funktioner inkluderer bl.a. facilitering af leukocyt arachidonsyre trafikken og metabolisme. Arachidonsyre er en ganske central omega-6 lipid metabolit (deriveret fra det essentielle lipid linoleat). Udover at indgå i komplekse lipider såsom triglycerider, kolesterol-estre, samt fosfolipider og sphingolipider, som er centrale komponenter i cellemembraner, er arachidonsyre også en precursor til en række lipid-cytokiner (f.eks. thromboxaner). Desuden er modulering af tubulin i cytoskelettet afgørende for migration af fagocytter samt aktivering af NADPH-oxidase, som faciliterer organisering af enzymkomplekser ved de neutrofile cellemembraner og dermed deres funktionalitet.

#### Inflammation

Inflammatoriske processer har mange former [2], men fælles for alle er, udover at stimulere migration af især granulocytter, at ekstracellulært calprotectin (eller solitært S100A8 og S100A9) stimulerer den såkaldte Toll-like receptor 4 (TLR4) og RAGE receptoren, som via komplekse signaltransduktioner aktiverer celler i det innate immunforsvar. Dette resulterer i generering af inflammatoriske cytokiner, reaktive oxygen substanser (ROS) og nitroxid, som kan resultere i apoptose (programmeret celledød). Således kan frigørelsen af calprotectin inducere en *circulus virtuosus*. Sådanne loop-systemer har sædvanligvis også en mekanisme til at bryde loop'en, men hvori denne består for de inflammatoriske processer er uklart bortset fra eliminering af det induktive agens. Klart er det imidlertid,

at hvis der ikke indfinder sig en balanceret fysiologisk proces, vil calprotectin skifte fra at være en værdifuld og effektiv stimulator af en hensigtsmæssig inflammatorisk proces til at være ultimativ destruktiv.

#### Calprotectin i klinikken

På trods af calprotectins betydning for inflammatoriske tilstande, anvendes analyse af calprotectin i blod ikke og tilbydes ej heller i rutinelaboratorier i Danmark. Dette kan skyldes det naturlige forløb i en translativ proces fra forskning til udbredt accept af en analyses kliniske værdi. Men desuden spiller præanalytiske forhold en væsentlig rolle, idet ca. 98% af calprotectin i blod findes i neutrofile granulocytter og thrombocytter. Ved koagulationsprocessen frigøres calprotectin fra disse celletyper i varierende grad og til dels afhængig af celletallene. Variation i serum-calprotectin vil derfor være af en sådan størrelsesorden, at resultaterne i kliniske undersøgelser vil være uklare, konfliktfyldte og endda fejlagtige. Calprotectin bør således analyseres i plasma, og førend valide kliniske studier foreligger, vil analysen ikke nå frem til rutinelaboratorierne.

Den eneste kliniske anvendelse p.t. af calprotectin er fæces-calprotectin. Analyse af fæces-calprotectin indgår som et supplement til evaluering af sygdomsaktiviteten hos patienter med colitis ulcerosa og morbus Crohn. Calprotectin i fæces stammer fra leukocytter i den inflammatoriske proces i tarmen og er næppe fra tarmepitelet selv. Selvom calprotectin har en biologisk funktion i den inflammatoriske proces, er det de store mængder calprotectin i granulocytterne, som udskilles til tarmen, der er det egentlige rationale for brug af fæces-calprotectin. De præanalytiske forhold er

#### Referencer

1. Fenger M. Next generation genetics. *Front Genet.* 2014;5:322.
2. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in Inflammation. *Front Immunol.* 2018;9: 1298.
3. Lasson A, Stotzer PO, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2015;9:26-32.
4. Malham M, Carlsen K, Riis L, Paerregaard A, Vind I, Fenger M, et al. Plasma calprotectin is superior to serum calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in ulcerative Colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2019;54:1214-1219.
5. Lylloff L, Bathum L, Madsbad S, Grundtvig JLG, Nordgaard-Lassen I, Fenger M. S100A8/A9 (Calprotectin), Interleukin-6, and C-Reactive Protein in Obesity and Diabetes before and after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obesity Facts.* 2017;10:386-395.

imidlertid problematiske. En større norsk undersøgelse [3] har vist, at fæces-calprotectin gennem dagen varierer med 52% hos colitis ulcerosa patienter med den opsamlingsmetode, der bruges i dag. Om det også forholder sådan sig ved morbus Crohn vides ikke, men her er fæces-calprotectin som markør mindre værdifuld. Dertil kommer, at logistiske forhold (opsamling i hjemmet, transport til laboratoriet og manuel behandling af prøverne) mindsker værdien af analysen betydeligt.

Der er udviklet flere point-of-care metoder, dels til anvendelse i kliniske afdelinger, men ikke mindst er hjemmetests nu tilgængelige. En lille alikvot af fæces påføres en testkassette, som (baseret på lateral-flow teknik) måler niveauet hurtigt, og via en mobil-app kan resultatet overføres til LIS f.eks. Labka. Disse tests er ganske pålidelige og korrelerer stærkt med de traditionelle analyser. Dette løser naturligvis et logistisk problem, men det ændrer ikke de præanalytiske forhold. Et alternativ til fæces-målingerne kan være analyse af plasma-calprotectin i denne patientgruppe. Et nyligt studie herfra har vist, at plasma-calprotectin er stærkt korreleret til sygdomsaktiviteten (endoskopi) hos børn med colitis ulcerosa [4]. Der er brug for flere undersøgelser inkluderende morbus Crohn patienter samt patienter med gastrointestinale symptomer, som ikke har colitis ulcerosa eller morbus Crohn. Alkohol og NSAID-præparater kan medføre øget fæces-calprotectin, men muligvis kan plasma-målingerne minimere disse confounders.

Andre sygdomme, hvor plasma-calprotectin kunne tænkes at få en klinisk rolle, er hos overvægtige og patienter med reumatoid

arthritis. Plasma-calprotectin er forhøjet ved overvægt. Efter Roux-en-Y gastric bypass ses signifikante relative fald af plasma-calprotectin, uden korrelation til BMI hos patienter uden diabetes og hos patienter, hvor diabetes remitterer. Dette er ikke tilfældet hos patienter, hvor diabetes persisterer efter operationen. [5]. I gruppen af reumatoide patienter er plasma-calprotectin en bedre markør for sygdomsaktiviteten end CRP og prædikterer effekten af methothrexat og biologiske lægemidler.

Ovenstående er blot de mest markante sygdomme, hvor den kliniske værdi af calprotectin undersøges. Mange andre sygdomme er også ved at komme i fokus men for alle gælder, at studierne er få og fordrer konfirmation, før analysen når rutinelaboratorierne. Vi har anvendt kit, som findes i både et fæces og plasma format og kan bruges på de gængse analysemaskiner. Det vil således være muligt også at akut-analysere calprotectin. Perspektivet er, at analysen udvikles til en egentlig hjemmetest, hvilket ikke kræver teknologiske landvindinger, men blot implementering af gængse teknikker.

# Fully automated HbA<sub>1c</sub> analysis for optimised workflow



## Integration at its best – it's as simple as that

Fully automated HbA<sub>1c</sub> analysis by integrating the Tosoh analyser with the Sysmex XN solution allows you to:

- Optimise your workflow
- Reduce turnaround times and costs
- Improve patient management

Want to know more about how you can automate your HbA<sub>1c</sub> testing, minimise the hands-on time and scale the solution to your needs? Read and discover from our customers' experience.  
[www.sysmex.dk/holbaek](http://www.sysmex.dk/holbaek)

# Udvikling af fuldautomatisk D-laktat metode



Rikke Wehner Rasmussen  
Forskningsbioanalytiker  
Klinisk Biokemisk Afdeling  
Aalborg Universitetshospital



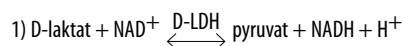
Aase Handberg  
Professor  
Klinisk Biokemisk Afdeling  
Aalborg Universitetshospital



Peter Astrup Christensen  
Biokemiker  
Klinisk Biokemisk Afdeling  
Aalborg Universitetshospital  
peter.christensen@rn.dk

## Baggrund

Tarminfarkt er en irreversibel tilstand, der udvikler sig hurtigt og har dødelig udgang, hvis det ikke behandles inden for kort tid. Tidlig diagnose og behandling inden for 6 timer reducerer dødeligheden. De diagnostiske værktøjer, som man p.t. har i klinikken, er CT-skanning og biokemiske parametre, men disse er utilstrækkelige og resulterer ofte i uspecifikke undersøgelser. På trods af at der i årtier har været forsket i nye biomarkører indenfor området, er ingen specifikke biokemiske markører blevet etableret i klinikken. Ikke desto mindre peger en del studier på D-laktat som en potentiel biomarkør for tarmiskæmi. Koncentrationen af D-laktat i humant plasma er under normale omstændigheder ubetydelig. Bortset fra et minimalt bidrag fra methylglyoxal-metabolismen samt indtagelse via fødevarer, så stammer D-laktat i menneskekroppen fra bakterier i tarmen. Et iskæmisk miljø forøger den bakterielle produktion af D-laktat, og desuden bevirker den nekrotiske proces i tarmvæggen, at D-laktat kan diffundere over i blodbanen i en mængde, der overstiger den hepatiske eliminationsrate. D-laktat er under disse omstændigheder tilgængeligt for analysering i det perifere veneblod. Den mest udbredte måde til måling af D-laktat er spektrofotometri, hvor man udnytter den enzymatiske omsætning af D-laktat til pyruvat og NADH ved hjælp af D-laktat dehydrogenase (D-LDH). Denne reaktion hjælpes på vej af alaninamino-transferase (ALAT), som omsætter pyruvat til alanin.

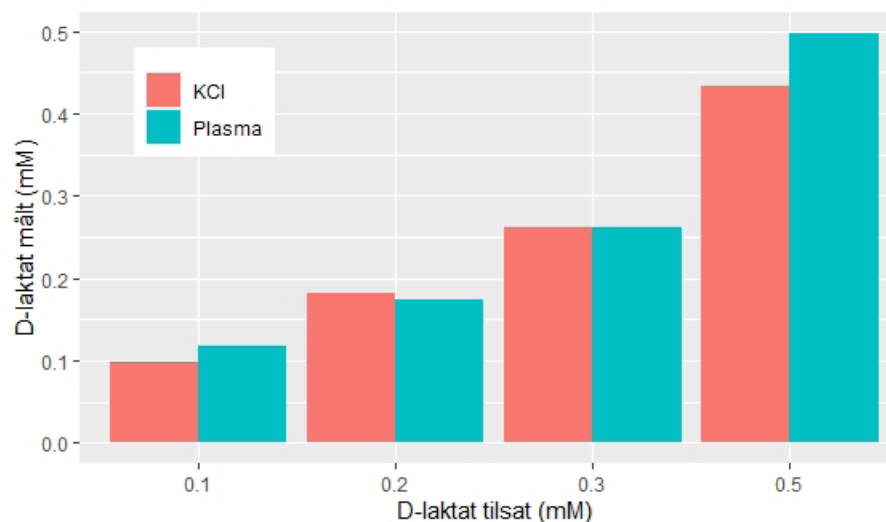


Mængden af dannet NADH er direkte proportional med D-laktat. Den primære ulempe ved denne metode er potentiel interferens fra endogent L-laktat, der omsættes af L-laktat dehydrogenase (L-LDH) i en reaktion tilsvarende 1). Forskellige metoder til at undgå denne interferens har været anvendt såsom udfældning af protein med perklorisyre, ultrafiltrering eller inaktivering af endogent L-LDH ved at hæve pH. Mave-tarmkirurgerne på Aalborg Universitetshospital har etableret en biobank med prøver fra potentielle tarmiskæmi patienter. Vi blev involveret i projektet i forbindelse med undersøgelse af biokemiske parametre herunder D-laktat. Inspireret af et studie fra Regionshospitalet Viborg omhandlende automatiseret analyse af D-laktat [1], blev det besluttet at undersøge muligheden for automatisering på Cobas 8000 c502 modul for at opnå en D-laktat analyse, som hurtigt kan give svar og være anvendelig i klinikken til vurdering af en eventuel tarmiskæmi. Erland Erlandsen fra Blodprøver og Biokemi, Regionshospitalet Viborg, delte sine erfaringer og opsætningen på Cobas. En vigtig pointe var dog, at vi pga. biobankens størrelse (>2000 prøver) blev nødt til også at automatisere inaktiveringen af L-LDH ved pH ændring, da det ikke er manuelt håndterbart at pH justere ved et så stort antal prøver. Vi besluttede af praktiske årsager at skaffe os erfaring med analysen i manuelt kuvette set-up inden automatiseringen. De samlede erfaringer fra de præliminære forsøg, opsætning på Cobas samt resultaterne fra de præanalytiske holdbarhedsundersøgelser beskrives her.

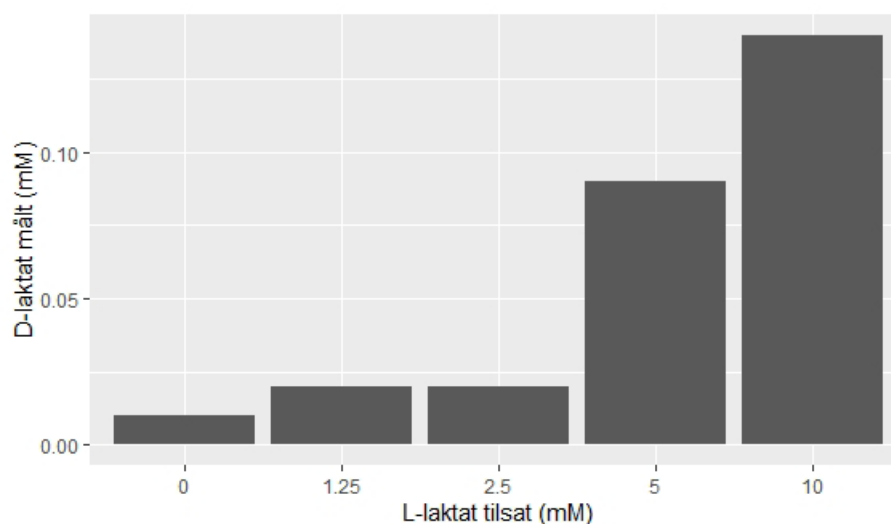
## Materialer, metoder og resultater

### Måling af D-laktat i FC-mix plasma

Blodprøver blev indsamlet i 3 ml Vacuette®



Figur 1:  
D-laktat målt i KCl og plasma.



Figur 2:  
Eksempel på interferens fra L-laktat og L-LDH på D-laktat målinger. Ukendt koncentration af endogent L-LDH.

FC-mix (FC-mix) rør. Plasma er afpipetteret fra disse rør. Rørene med FC-mix forhindrer interferens fra NADH dannet via glykolyesen. Vi benyttede et D-laktat kit indkøbt fra Megazyme samt D-laktat og buffere fra Merck. D-laktat blev målt manuelt på spektrofotometer i human serum albumin (HSA), plasma samt i KCl-buffer. D-laktat kontroller i koncentrationsinterval 0,05-10 mM blev forberedt i 0,1 M KCl. L-laktat stockopløsninger blev ligeledes fremstillet i 0,1 M KCl. Resultaterne viste, at vi kunne genfinde det afvejede D-laktat i HSA og plasma, og D-laktat kunne måles ned til 0,05 mM (estimeret øvre grænse for D-laktat referenceinterval ifølge litteratur). Resultater fra 0,1-0,5 mM i KCl og plasma er vist i Figur 1. Interferensen fra tilsat L-laktat og endogent L-LDH i plasma er vist

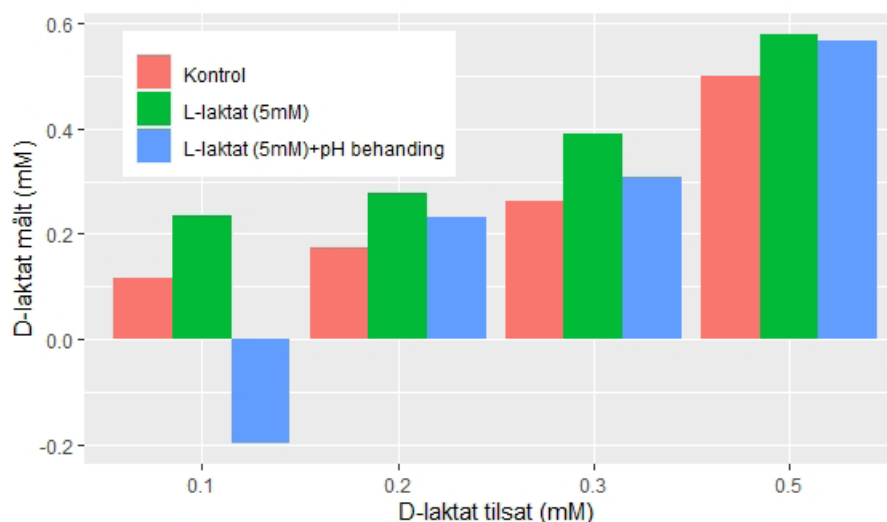
i Figur 2. Vi testede yderligere interferens fra 5 mM L-laktat i forskellige D-laktat niveauer i plasma samt effekten af pH justering. De præliminære forsøg viste delvist, at vi kunne inhibere interferensen fra L-laktat (Figur 3).

#### Præanalytisk holdbarhed

Et holdbarhedsforsøg blev designet til at dække worst-case scenarierne for biobank prøver indsamlet i akutmodtagelsen. Der blev indsamlet 10 FC-mix rør fra raske bloddonorer, og umiddelbart efter blev D-laktat tilsat. Forsøget blev udført med tre forskellige D-laktat koncentrationer (0,2; 0,5; og 1,0 mM).

Et rør blev holdt som kontrol uden tilsætning. Røret blev centrifugeret og plasma





Figur 3:  
Præliminært forsøg med pH inaktivering  
af L-LDH.

blev afpipetteret og frosset hurtigst muligt sammen med et rør fra hver koncentration af D-laktat tilsætning (guld standard). De resterende to rør pr. koncentration stod enten: (A) 7 timer på bordet før centrifugering og afpipettering og derefter på køl to dage før nedfrysning, eller (B) centrifugeret og afpipetteret inden for en time, hvorefter det stod på bordet i 6,5 timer og på køl to dage før nedfrysning. Indholdet af D-laktat og L-laktat blev målt på Cobas 8000 c502 modul. Her fandt vi et fald for D-laktat i A og B prøverne på op til 18% i forhold til guldstandard. For L-laktat blev en stigning på 0,3 mM observeret for både A og B prøverne.

#### Automatisering af analysen

Baseret på vores erfaringer fra de præliminære forsøg besluttede vi at fortsætte med kittet fra Megazyme. Det stod os også hurtigt klart, at reagensforbruget ville blive meget stort, hvis vi fortsatte undersøgelserne i kuvette opsætningen. Det samme gjorde sig gældende i standardopsætningen på c502 modulet. Reagenskassetterne har et ret stort dødvolumen. I vores endelige set-up på instrumentet brugte vi en 0,1 mM NaOH i reagenskammer A til inaktivering af L-LDH. I reagenskammer B og C var de modificerede Megazyme reagenser. Det lykkedes os at få inaktiveringen automatiseret samt at nå op på 280 D-laktat reaktioner pr kit. I en nylig udgivet artikel [2] beskrives valideringen af analysen på Cobas 8000 c502. Resultaterne er i store træk i overensstemmelse med de præliminære undersøgelser samt resultaterne fra tidligere opsætning ved Blodprø-

ver og Biokemi, Regionshospitalet Viborg [1]. Vores modificeringer har muligvis haft indflydelse på assay'et. I hvert fald finder vi en anden detektionsgrænse og en anden grænse for lipæmi end i referencen [1]. Dette kan måske skyldes, at signalværdierne ikke nåede samme niveau som i det hidtidige publicerede set-up [1].

#### Konklusion

Vores erfaringer fra de præliminære studier og automatiseringsprocessen er, at de præliminære studier i kuvetter er udmærkede til valg af kit, men ikke nødvendigvis er særligt gode til at simulere det automatiske set-up. Så efter valg af kit er vores anbefaling, at der så hurtigt som muligt laves et set-up til den åbne kanal. Fordelene er, at reagensforbruget bliver mindre, og resultaterne tilnærmes hurtigere det automatiserede set-up. De erfaringer, der tilvejebringes, vil langt hen ad vejen kunne benyttes i valideringen af assay'et. Ulemperne er, at et modul skal tages ud af drift hver gang, der skal laves nye forsøg, og ofte skal der også benyttes en fagspecialist. Alt i alt er det at automatisere en analyse en spændende udfordring, der giver en masse erfaring.

#### Tak til

Erland J. Erlandsen (Regionshospitalet Viborg) for at dele sine erfaringer og sit set-up til Roche Modular.

Lisbeth Søndergaard (Roche Diagnostics) for hjælp med tilpasningen til Cobas 8000. Kirsten Kolind og Jane Syndergaard Peder sen for opsætning og teknisk assistance.

#### Referencer

1. Nielsen C, Pedersen LT, Lindholt JS, Mortensen FV, Erlandsen EJ. An automated plasma D-lactate assay with a new sample preparation method to prevent interference from L-lactate and L-lactate dehydrogenase. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71:507–514.
2. Rasmussen RW, Straarup D, Thorlacius-Ussing O, Handberg A, Christensen PA. Fully automatic d-lactate assay using a modified commercially available method. *Scand J Clin Lab Invest.* 2021;81:312–317.

YLKB-siden:

## Nyt fra Uddannelsesregion Syd

### UKYL paraklinik-netværk

Uddannelseskoordinerende yngre læger (UKYL) har vanligvis ikke erfaringsudveksling (ERFA) grupper, men i februar 2020 blev en lignende gruppe for UKYL i parakliniske specialer på Odense Universitetshospital (OUH) oprettet og døbt UKYL paraklinik-netværk. Formålet er at styrke uddannelse, samarbejde og vidensdeling på tværs af de parakliniske specialer. Netværket består aktuelt af UKYL fra mikrobiologi, farmakologi, genetik, patologi, immunologi og biokemi. Der afholdes møde hver tredje måned. På hvert møde drøftes uddannelsesmæssige tiltag og udfordringer i egen afdeling siden sidst samt et skiftende tema. Indtil nu har temaerne bl.a. været juniorinspektorordningen og 3-timers møder. Hvert møde har en mødeleder, som går på skift mellem afdelingerne, og som ud over at planlægge mødet også står for at fremvise specialets laboratorium og arbejdsplads. COVID-19 restriktionerne har begrænset fremvisnings- og mødemulighederne, men indtil nu har klinisk biokemi og klinisk immunologi haft værtsrollen. Erfaringsudvekslingen i netværket har resulteret i flere positive tiltag ved Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, bl.a. har vi efter inspiration fra immunologi og mikrobiologi fået implementeret en uddannelsestavle. Ud over den uddannelsesmæssige erfaringsudveksling hjælper netværket med at bygge bro mellem de yngre læger i laboratoriespecialerne, hvilket i forbindelse med dagligdagsopgaver og tværfaglige projekter har været gavnligt. I netværket arbejder vi fremadrettet på at etablere fælles undervisning på tværs af de parakliniske specialer samt at oprette et endags paraklinisk kursus for læger i KBU.

### Yngre læge-møder

Ved Afdeling for Klinisk biokemi og Farmakologi, OUH, indførte vi i 2020 et ugentligt møde af 30 minutters varighed mellem den uddannelsesansvarlige overlæge (UAO) og de uddannelsessøgende læger i klinisk biokemi. Til mødet fortæller hver uddannelsessøgende læge kort om status på igangværende og afsluttede opgaver fra den forgangne uge, samt hvad den kommende uge forventes at skulle bruges på. Formålet er sparring, idéudveksling og åbenhed mellem de uddannelsessøgende læger. Dertil får UAO mulighed for at følge og støtte kompetenceudviklingen hos de uddannelsessøgende læger på nært hold. Ydermere er der etableret en uddannelsestavle på kontoret for yngre læger som supplement til møderne, hvor hver enkelt uddannelsessøgende læge skriver, hvad de arbejder med, dato for vejledersamtaler, fokuspunkter for kompetenceudvikling med videre. Selvom der var lidt nervøsitet blandt de uddannelsessøgende læger i starten, så har det ugentlige møde fået rigtig godt respons og er blevet fremhævet ved bl.a. inspektor besøg.



Rasmus Søgaard Hansen  
Hoveduddannelseslæge  
og ph.d.-studerende  
Afdeling for Klinisk Biokemi og  
Farmakologi  
Odense Universitetshospital  
[rasmus.sogaard.hansen@rsyd.dk](mailto:rasmus.sogaard.hansen@rsyd.dk)

# Doubletesten – en del af det prænatale screeningsprogram



Helene Narvestad Bøttger  
Læge i introduktionsstilling  
Blodprøver og Biokemi  
Aarhus Universitetshospital  
hel.nar@auh.rm.dk



Tina Parkner  
Overlæge  
Blodprøver og Biokemi  
Aarhus Universitetshospital



Cindy Søndersø Knudsen  
Biokemiker  
Blodprøver og Biokemi  
Aarhus Universitetshospital

## Indledning

Doubletesten indgår som en del af første trimester-screeningen i Sundhedsstyrelsens (SST) tilbud om prænatal diagnostik af kromosomafvigelser. Den består af blodprøverne frit betakæde human choriongonadotropin ( $\beta$ -hCG; NPU01580) og Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A; NPU21725). Første trimester-screening blev indført i 2004 som et tilbud til alle gravide i Danmark og består ud over doubletesten af en ultralydsskanning. Kun kvinder, der ønsker at få foretaget en risikovurdering, får taget doubletesten. Der beregnes et samlet risikoestimat for kromosomafvigelse på baggrund af doubletesten samt visse maternelle og føtale karakteristika, herunder tykkelse af fosterets nakkefold ved første trimester-scanning (Tabel 1). Det er primært trisomi 21, 18 og 13 (T21, T18 og T13), der screenes for, men doubletesten er også en stærk markør for sjældnere atypiske kromosomanomalier. Omkring 97% takker ja til tilbuddet om fosterdiagnostik [1]. Det prænatale screeningsprogram i Danmark er blevet revideret af flere omgange (Tabel 2). Ifølge SST er formålet med prænatal screening [1]:

- at give barnet en bedre start på livet ved at følge graviditeten tættere, have den nødvendige ekspertise klar ved/efter fødslen, og ved at give de kommende forældre mulighed for at forberede sig mentalt og følelsesmæssigt på at få et barn med handicap eller alvorlig sygdom
- at muliggøre fødsel af færre børn med svære handicap ved at give moderen mulighed for at søge om tilladelse til abort efter 12. uge

## Anvendelse, analysering og tolkning

Doubletesten tages ved egen læge, typisk i forbindelse med første graviditetsundersøgelse. Blodprøven kan tages fra uge 8+1 til 14+1, men har højere detektionsrate af T21, hvis den tages senest i uge 10+0 [2]. Det er dog ikke altid praktisk muligt, hvis f.eks. graviditeten først konstateres efter dette tidspunkt. Resultaterne af doubletesten justeres for gestationsalder og omregnes i softwareprogrammet Astraia til Multiples of the Median (MoM), der herefter indgår både som selvstændige risikofaktorer og som del af den samlede risikoberegning for kromosomafvigelser. Da resultaterne af doubletesten indgår i en beregning, opgives der ikke et referenceinterval for analyserne. Alle afdelinger i Danmark, der udfører første trimester-screening, anvender softwareprogrammet Astraia. Foruden at fungere som database for maternelle karakteristika, biokemi og scanningsresultater, udføres selve risikoberegningen for føtal trisomi i programmet. Sonografen indtaster alle data i Astraia, der beregner risikoen for kromosomafvigelse. Koncentrationer af PAPP-A og  $\beta$ -hCG omregnes i Astraia til MoM-værdier, som er et mål for, hvor meget en individuel måling devierer fra medianen af mange målinger. En MoM-værdi på én er således normal, mens væsentligt forhøjede eller nedsatte MoM-værdier er forbundet med øget risiko for kromosomafvigelser. Der findes standard MoM-værdier for de to analyser i Astraia, men det er muligt for de enkelte afdelinger at justere dem efter egne målte MoM-værdier. Justeringen skal baseres på minimum 1000 målinger over de sidste seks måneder [3].

I Danmark udføres analyse af doubletesten på 10 klinisk biokemiske afdelinger, der alle

Tabel 1: Faktorer der indgår i risikoberegningen ved første trimester-screening [2].

| Maternelle variable<br>(obligatoriske)                            | Maternelle variable<br>(ikke-obligatoriske)     | Føtale variable                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Resultat af doubletest (MoM)                                      | Tidligere graviditet med trisomi 13/18/21       | *Crown-rump length (mm)                                                                                                                  |
| Alder (år)                                                        | Resultat af doubletesten i tidligere graviditet | Nakkefoldens størrelse (mm)                                                                                                              |
| *Vægt (kg)                                                        |                                                 | Tilstedeværelse/fravær af næseben                                                                                                        |
| *Konception: in vitro fertilisation (ja/nej)                      |                                                 | *Antal fostre                                                                                                                            |
| *Rygning (ja/nej)                                                 |                                                 | *Choriositet ved flerfoldgraviditet (monochorisk/dichorisk**)                                                                            |
| *Diabetes (nej/type 1/type 2)                                     |                                                 | Tilstedeværelse af visse misdannelser (holoprosencefali, dia-<br>fragmahernie, atrioventrikulær septumdefekt, omfalocele,<br>megacystis) |
| *Paritet (nullipara/multipara)                                    |                                                 | Evt. resultat af måling af ductus venosus flow (Pulsatility Index)                                                                       |
| *Etnicitet (kaukasisk, afrokaribisk, orientalsk, asiatisk, andet) |                                                 | Evt. tricuspidal regurgitation (ja/nej)                                                                                                  |

\* Variable der påvirker værdierne af PAPP-A og  $\beta$ -hCG. \*\* Doubletesten kan ikke anvendes ved flere fostre end to.

anvender samme udstyr og metode i form af immunkemisk reaktion målt kemiluminometrisk på Brahms-udstyr (Kryptor Compact Plus eller Kryptor Gold). På tre hospitaler (Aarhus Universitetshospital, Aalborg Universitetshospital samt Høstalsenheden Vest) justeres MoM-værdierne. På seks hospitaler har man valgt at holde sig til Astraias MoM-værdier og ikke justere, mens Obstetrisk Afdeling og Klinisk Biokemisk Afdeling på Sjællands Universitetshospital i skrivende stund (forår 2021) er i dialog om, hvorvidt der skal justeres eller ej. På syv hospitaler er det udelukkende obstetrikkerne der beskæftiger sig med MoM-værdierne, hvoraf to hospitaler justerer, og fem ikke gør. På et hospital har obstetrikkerne og de kliniske biokemikere sammen besluttet ikke at justere, på et hospital er man aktuelt i dialog herom, og på ét hospital (Aarhus Universitetshospital) justeres MoM-værdierne aktuelt i samarbejde mellem obstetrikkerne og klinisk biokemi.

SST anbefaler, at doubletests gemmes i fem år i en klinisk biobank [4]. Formålet hermed er dels kvalitetssikring, dels diagnostik, såsom retrospektiv undersøgelse

for infektion under graviditeten. Da der ikke findes en national biobank i Danmark for doubletests, har hver afdeling sin egen biobank til prøveopbevaring.

#### Risikovurdering

Forhøjet risiko for at få et barn med kromosomafvigelse defineres ved følgende kriterier [1]:

Samlet risikoberegning foretaget på baggrund af de i Tabel 1 opgivne variable:

- Trisomi 21:  $\geq 1:300$
- Trisomi 13 og 18:  $\geq 1:150$

Eller tilstedeværelsen af et eller flere af følgende enkeltkriterier:

- Nakkefold  $\geq 3,5$  mm
- Abnorm biokemi
  - $\beta$ -hCG eller PAPP-A  $< 0,2$  MoM
  - $\beta$ -hCG  $\geq 5$  MoM
- Maternel alder  $\geq 45$  år

Analyserne i doubletesten er inkluderet som selvstændige kriterier, fordi de udgør selvstændige risikofaktorer. Koncentrationen af  $\beta$ -hCG er fundet at være ca. fordoblet hos kvinder, der bærer et foster med T21, og er

Tabel 2: Nationalt tilbud om prænatal diagnostik i Danmark [1, 6].

| Årstal | Indhold/ændring af tilbuddet om prænatal diagnostik                                                                                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1970   | Amniocentese (AC) indføres i Danmark, dog ikke som led i screeningsprogram                                                                                                          |
| 1978   | Karyotypning af AC-prøver tilbydes alle kvinder, der er over 35 år eller har andre risikofaktorer                                                                                   |
| 1983   | Chorion villus sampling (CVS) indføres i Danmark, dog ikke som led i screeningsprogram                                                                                              |
| 1994   | Screening for Downs syndrom med tripletest i andet trimester tilbydes til kvinder, der er over 35 år eller har andre risikofaktorer                                                 |
| 2004   | Første trimester-screening bestående af nakkefoldsscanning, doubletest og visse maternelle faktorer* indføres som tilbud til alle gravide i Danmark                                 |
| 2017   | Indførelse af to yderligere undersøgelsesmetoder ved mistanke om kromosomafvigelser: Non-Invasiv Prænatal Test (NIPT) og kromosom microarray                                        |
| 2019   | Nye regler i forhold til behandlingssamtykke, patientinformation, indberetning og selvbestemmelse over forskningsbrug i sammenhæng med brugen af omfattende genetiske undersøgelser |
| 2020   | Tripletesten nedlægges grundet faldende analyseantal                                                                                                                                |

\*Antal maternelle faktorer er løbende blevet opjusteret siden indførelsen af første trimester-screening.

nedsat til under 40% hos kvinder der bærer et foster med T13 eller T18. Ligeledes er PAPP-A koncentrationen typisk halveret i graviditeter med T21, T18 og T13 sammenlignet med normale graviditeter [2, 5]. Kvinder, der ud fra ovenstående kriterier findes at have øget risiko for at føde et barn med kromosomafvigelse, tilbydes yderligere undersøgelser – enten invasiv diagnostik i form af chorion villus sampling (CVS) eller amniocentese (AC), eller non-invasiv undersøgelse i form af Non-Invasiv Prænatal Test (NIPT). Invasiv diagnostik har meget høj diagnostisk sikkerhed og kan derfor ligge til grund for beslutning om svangerskabsafbrydelse. CVS kan foretages fra uge 10+0, og udføres oftest som følge af første trimester-screening, mens AC kan foretages fra uge 16+0 og oftest udføres efter abnorme fund ved anden trimester-scanning. Ulempen ved CVS og AC er, at der foreligger en procedurerelateret risiko for abort på <0,5% (singleton graviditet) [1]. Som alternativ til invasiv diagnostik kan man foretage screeningsundersøgelsen NIPT, hvor frit føtalt DNA i en blodprøve fra den gravide undersøges for T21, T18

og T13. Der er ingen risici forbundet med NIPT for hverken mor eller foster. Til gengæld er testen ikke diagnostisk og ved ønske om abort baseret på fund ved NIPT, skal diagnosen bekræftes med en diagnostisk test. Derudover detekterer NIPT kun op til 80% af de kromosomafvigelser, som findes ved invasiv diagnostik. Endelig påvises atypiske kromosomafvigelser ikke ved NIPT, hvorfor den ikke kan erstatte doubletesten og nakkefoldsscanning [1].

#### Konsekvens af indførelsen af første trimester-screening

Indførelsen af første trimester-screeningen medførte en stigning i den prænatale detektionsrate af kromosomafvigelser og et fald i antallet af invasive procedurer. Desuden er der sket en halvering i antallet af fødsler af børn med T21, så der efter 2004 årligt fødes 23-35 børn med T21, hvoraf størstedelen diagnosticeres postnalt [4]. Doubletesten alene kan påvise 72% af fostre med T21 og 80% af fostre med T18 eller T13, mens detektionsraten for T21 stiger til ca. 90%, når testen kombineres med nakkefoldsscanning [7].



## Perspektivering

Doubletesten analyseres på 10 offentlige laboratorier, og alle steder omregnes dens resultater til MoM-værdier for at kunne indgå i risikoberegning for kromosomafvigelser. Det er interessant, at der ikke er national konsensus om, hvorvidt MoM-værdierne skal justeres baseret på et laboratories egne målinger eller ej; og dette til trods for, at alle laboratorier foretager kvalitetssikring, anvender samme analyseudstyr, og at alle risikoberegninger udføres med samme software. Ligeledes er det værd at overveje, om det overhovedet er en opgave for klinisk biokemikere at vurdere MoM-værdierne. De klinisk biokemiske afdelinger udfører jo blot selve analyseringen af doubletesten, hvorefter omregningen til MoM og den efterfølgende risikovurdering foretages i Astraia, som er obstetrikernes domæne. I de kliniske biobanker landet over opbevares tusindvis af doubletests. Det er en forjættende tanke at kunne benytte de opbevarede blodprøver til forskning i hvorvidt doubletesten – eller andre biomarkører der kan undersøges i samme blodprøve – kan anvendes som indikator for andre tilstande end kromosomafvigelser. Tidligere studier har påvist en signifikant sammenhæng mellem lav PAPP-A og præeklamsi, præterm fødsel og lav fødselsvægt [8], og et stort igangværende dansk nationalt studie undersøger, om det er muligt at forbedre tidlig screening for præeklamsi, gestationel diabetes mellitus og abnorm fostervækst ved hjælp af bl.a. biomarkører. Der vurderes således at være et stort potentiale for ny viden, hvis man kan undersøge relevante biomarkører i de gemte prøver til doubletests og sammenholde dem med graviditets- og fødselskomplikationer. På nuværende tidspunkt er det dog ikke alle doubletest biobanker, der er godkendt som forskningsbiobanker.

## Konklusion

Doubletesten indgår i det nationale screeningstilbud for fosterdiagnostik og bidrager til en højere prænatal detektionsrate af kromosomafvigelser sammenlignet med før tilbuddets indførelse. Første trimester-screening detekterer langt størstedelen af kromosomafvigelser med en risikofri, ikke-invasiv metode. Tilbuddet om prænatal fosterdiagnostik sikrer ens og lige adgang for alle gravide i Danmark. Der er dog stadig små lokale forskelle i anvendelsen af doubletestens resultater, da det på hospitalerne individuelt besluttet, om doubletestens MoM-værdier skal justeres baseret på egne målinger. Det vurderes relevant at diskutere, om man bør ensrette proceduren, så alle hospitaler enten justerer eller ikke justerer MoM-værdierne, samt om de klinisk biokemiske afdelinger bør være med i beslutningen, fremfor at overlade den fuldt og helt til obstetrikere. På Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, er det på baggrund af denne sammenfatning besluttet, at vurdering af MoM-værdier og en evt. justering heraf, fremadrettet bør ligge udelukkende hos obstetrikere. Denne beslutning er taget ud fra et rationale om at overlade beslutningen til de fagfolk, som har det samlede overblik og den største kliniske viden herom. Hvis de kliniske biobanker godkendes til forskningsbrug, vil det give mulighed for fremtidig forskning i biomarkører, som potentielt kan prædiktere sygdom eller risiko herfor på et tidligere tidspunkt. Større viden herom kan føre til tidligere intervention/forebyggelse og dermed reducere morbiditet og mortalitet hos mor og barn.

## Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Retningslinjer for fosterdiagnostik 2017 med opdatering 2020.
2. FØTO-Sandbjerg guideline 2018. Prænatal kromosom mikroarray analyse (CMA).
3. Astraia Software for women's health - 1.26 Brugermanual. 2019.
4. Sundhedsstyrelsen. Retningslinjer for fosterdiagnostik 2004.
5. Friis-Hansen L. Indførelse af 1. trimester screening med dobbelt-test. Klinisk Biokemi i Norden. 2005;4:8.
6. Lou S, Petersen OB, Jørgensen FS, Lund ICB, Kjaergaard S, Vogel I. National screening guidelines and developments in prenatal diagnoses and live births of Down syndrome in 1973-2016 in Denmark. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018;97:195-203.
7. Lægehåndbogen. Doubletest. Opdateret 02.02.2020.
8. Pakniat H, Bahman A, Ansari I. The Relationship of Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Human Chorionic Gonadotropin with Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Study. J Obstet Gynaecol India. 2019;69:412-419.

# Nyt om navne – 3, 2021

## Ansættelser og udnævnelser

*Julia Roman Møller*

1. juni 2021

Kvalitetskoordinator

Klinisk Biokemisk Afdeling,  
Aalborg Universitetshospital

*Thomas Blauenfeldt*

1. juni 2021

Molekylærbiolog

Klinisk Biokemisk Afdeling,  
Sjællands Universitetshospital

*Thomas Lindestrand-Hansen*

1. juni 2021

Molekylærbiolog

Klinisk Biokemisk Afdeling,  
Sjællands Universitetshospital

*Fie Juhl Vojdeman*

1. august 2021

Ledende overlæge

Klinisk Biokemisk Afdeling,  
Holbæk Sygehus

*Signe Bek Sørensen*

1. august 2021

Molekylærbiolog

Blodprøver, Biokemi og Immunologi,  
Sygehus Sønderjylland

*Johanne Andersen Højbjerg*

1. september 2021

Afdelingslæge

Blodprøver og Biokemi,  
Aarhus Universitetshospital

*Stefan Stender*

1. september 2021

Afdelingslæge

Afdeling for Klinisk Biokemi,  
Rigshospitalet

*Stine Krogh Venø*

1. september 2021

Læge i introduktionsstilling

Klinisk Biokemisk Afdeling,  
Aalborg Universitetshospital

*Astrid Van der Werff*

1. september 2021

Reservelæge

Klinisk Biokemisk Afdeling,  
Aalborg Universitetshospital

## Nye medlemmer af DSKB

*Anne Charlotte Jäger*

Ledende akademiker

*Anne-Birgitte Blavnsfeldt*

Læge

Blodprøver og Biokemi,  
Aarhus Universitetshospital

*Carina Filt*

Læge

Blodprøver og Biokemi,  
Aarhus Universitetshospital

*Claus Gyruup Nielsen*

Biokemiker

Klinisk Biokemisk Afdeling,  
Aalborg Universitetshospital

*Elias Frost Wiwe*

Læge

Klinisk Biokemisk Afdeling,  
Nordsjællands Hospital

*Hiba Iraqi*

Læge

Klinisk Biokemisk Afdeling,  
Sjællands Universitetshospital

*Line Nederby*

Biolog

*Lise Lotte Christensen*

Klinisk akademiker

Molekylær Medicinsk Afdeling,  
Aarhus Universitetshospital

*Lotte Munk*

Sysmex Nordic, firmamedlemskab

*Mette Bøgehøve*

Læge

*Stine Meinild Lundby*

Biokemiker

Klinisk Biokemisk Afdeling,  
Nordsjællands Hospital

*Thomas Blauenfeldt*

Molekylærbiolog

Klinisk Biokemisk Afdeling,  
Sjællands Universitetshospital

*Thomas Lindestrand-Hansen*

Molekylærbiolog

Klinisk Biokemisk Afdeling,  
Sjællands Universitetshospital

*Thomas Reinert*

Klinisk Akademiker

Molekylær Medicinsk Afdeling,  
Aarhus Universitetshospital

*Tummas Justinussen*

Læge





Dansk Selskab for Klinisk Biokemi  
www.dskb.dk

Ansvarshavende redaktører for bladets sektioner:



Redaktør  
**Stine Linding Andersen**  
stine.a@rn.dk



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



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



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



Formand  
**Mads Nybo**  
e-mail: mads.nybo@rsyd.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<sup>®</sup> pro integrated solutions

*Simplicity meets Excellence*



**Automated  
maintenance**



**Predictive  
loading list**



**cobas<sup>®</sup>  
SonicWash**



**Loading  
on the fly**



**cobas<sup>®</sup>  
AutoCal**



**cobas<sup>®</sup>  
mobile solution**