

DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi



Nr. 4 November 2021

Sundhedsstyrelsens pris som bedste uddannelsesafdeling for læger i 2021:
Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

Indhold:

- » Nyt fra Bestyrelsen
- » Hvor er Klinisk Biokemi på vej hen? Refleksioner efter medlemsmødet om vores identitet
- » Blodprøvetagningsmønster hos COVID-19 patienter på Amager og Hvidovre Hospital
- » Udvikling og anvendelse af SARS-CoV-2 antigen metode på Simoa
- » Trombose og koagulationsforstyrrelser hos kritisk syge patienter med COVID-19
- » Den Nationale Strategi for Personlig Medicin og genomsekventering til klinisk brug
- » Molekylærgenetiske metoder til (kræft) diagnostik
- » Specialistuddannelse for biokemikere – opdateret målbeskrivelse
- » 1996-2021: DEKS kan i år fejre 25-års jubilæum
- » Makro-TSH - en diagnostisk udfordring
- » Ph.d.-afhandling: Preimplantation Genetic Testing – assessment and improvement of clinical practice
- » YLKB-siden: Nyt fra Uddannelsesregion Øst
- » Nyt om navne

ISSN 1902-1526

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

Kolofon

DSKB-Nyt nr. 4/2021

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



DSKB's bestyrelse

Mads Nybo

e-mail: mads.nybo@rsyd.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

Pernille Just Vinholt

e-mail: perille.vinholt@rsyd.dk

Ann-Britt Nygaard Hillig

e-mail: ann-britt.nygaard.hillig@regionh.dk

Stine Linding Andersen

e-mail: stine.a@rn.dk

Nyt fra Bestyrelsen



Stine Linding Andersen

Afdelingslæge

Klinisk Biokemisk Afdeling

Aalborg Universitetshospital

Dette er årets fjerde og sidste udgave af DSKB-Nyt. Et år, som på mange måder blev præget af COVID-19. Epidemien har også været afspejlet i det klinisk biokemiske speciale ved bl.a. ændrede produktionsmønstre, opsætning af nye metoder og biokemisk diagnostik af COVID-19 relaterede komplikationer. Vi bringer i dette nummer af DSKB-Nyt en række interessante eksempler på dette, både til illustration af specialets konkrete involvering i COVID-19, men også til refleksion over hvilke erfaringer, vi som speciale kan tage med derfra.

Året startede med udtalte restriktioner, hjemsendelse af skolebørn og voksne, og bekymringer om epidemi-kontrol. Samtidig blev de første danskere vaccinerede i slutningen af december 2020, og vaccineprogrammet blev udrullet til den brede befolkning. Vi er nu, i fjerde kvartal af 2021, i en situation, hvor restriktioner er lempede, og dermed var det også muligt at gennemføre DSKB medlemsmøde nr. 542 med fysisk fremmøde i starten af oktober 2021. Formiddagen satte med en række interessante oplæg fokus på flowcytometri, mens eftermiddagen bød på en temasession om implementeringen af Den Nationale Strategi for Personlig Medicin. Her blev det klinisk biokemiske speciales rolle illustreret og diskuteret, og vi bringer i dette nummer af DSKB-Nyt et resumé derfra ved oplægs-holdere i sessionen, ledende overlæger Ole Halfdan Larsen og Karen Søeby. I relation til emnet bringer vi også et indlæg ved klinisk laboratoriegenetiker Inge Søkilde Pedersen, som er ny professor i molekylær diagnostik ved Aalborg Universitetshospital og Aalborg Universitet.

Med håb om fortsat epidemikontrol, er der også nu planer for videnskabelige møder og kongresser i 2022. NFKK har for nyligt offentliggjort, at den nordiske kongres afholdes på Island i Reykjavik fra den 10.-13. maj 2022. Og i DSKB's bestyrelse er planlægningen af forårets medlemsmøde i gang. Dette vil finde sted torsdag den 16. juni 2022, og nærmere information følger. Men sæt kryds i kalenderen allerede nu!

Et særligt og nævneværdigt højdepunkt for Klinisk Biokemi i år blev offentliggjort i slutningen af september, hvor Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi ved Odense Universitetshospital modtog Sundhedsstyrelsens pris som bedste uddannelsesafdeling for læger 2021. Uddannelsesprisen gives til den afdeling, der i årets løb har fået den højeste pointscore ved inspektorvurderingen. Prisen blev uddelt ved årsmødet for inspektorordningen, hvor uddannelseskoordinerende yngre læge, Rasmus Søgaard Hansen, tog imod og beskrev nogle af de tiltag, som er medvirkende til at skabe et trygt læringsmiljø ved afdelingen. Stort tillykke til de glade modtagere af prisen (forsidefoto) – virkelig godt gået!

Hvor er Klinisk Biokemi på vej hen?

Refleksioner efter medlemsmødet om vores identitet



Lise Bathum
Ledende overlæge, afgående formand
for DSKB
Klinisk Biokemisk Afdeling
Amager og Hvidovre Hospital
lise.bathum@regionh.dk

Mads Nybo
Ledende overlæge, nuværende formand for
DSKB
Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi
Odense Universitetshospital
mads.nybo@rn.dk

Foranlediget af det vellykkede medlemsmøde med titlen 'Klinisk Biokemi – et overflødig speciale?' i juni 2021 har vi som nuværende og afgående formand drøftet de forskellige inputs, der kom frem på mødet. Vi synes, det var et rigtigt godt møde med mulighed for at drøfte de forskellige vinkler på vores speciales nutid og fremtid. Vi synes også, at der var en påfaldende enighed blandt de fremmødte om flere ting.

Der blev snakket meget om, at tiden er løbet fra den nuværende specialestruktur, og at der længe har været en mistillid mellem laboratoriespecialerne. En vogten på hinanden, som indimellem har været hindrende for at finde de rette løsninger til gavn for patienterne. Og der er i den grad brug for velfungerende laboratoriespecialer, der kan levere hurtige og præcise svar i de mere og mere fintunede patientforløb. Her kan vi hjælpe hinanden, og i kraft af Klinisk Biokemis større erfaring med high-throughput analyser og korte svartider ville det være fantastisk, hvis vi kunne bidrage med noget til de andre laboratoriespecialer. Det kræver en bevægelse og en åbenhed fra begge sider, som den forestående proces med mulig revision af specialeselskaberne måske kan bidrage til?

Vi oplevede, at der var enighed om, at:

- Sammenlægning af laboratoriespecialer vil mindske den samlede faglighed og hæmme den fremtidige udvikling.
- Det bør være muligt at etablere egentlige laboratorieafdelinger med repræsentation af flere specialer. Det har både fordele og ulemper, men det er absolut værd at arbejde videre med.

- Forskning skal fortsat være en yderst vigtig del af vores speciale. Vi skal bedrive evidensbaseret klinisk biokemi. Men vi skal passe på med at påberåbe os forskning som specielt vigtigt for os, da det er og bør være en kernekompetence i alle specialer.

- Vi bør samarbejde mere med de øvrige laboratoriespecialer, især Klinisk Immunologi, Klinisk Mikrobiologi og Klinisk Genetik, om
 - Speciallægeuddannelsen
 - Ekspertuddannelsen af kliniske akademikere
 - Analyser, hvor den praktiske udførelse kan foregå i et speciale, men den faglige rådgivning i et andet
 - Apparaturfællesskaber
 - IT-systemer – fælles laboratorieinformationssystemer

Vi drøftede også, hvorvidt der er et skisma i dbio's insisteren på, at prøvetagning er en kernekompetence for bioanalytikere: Drukner vores faglighed i en strid om serviceniveau, og hvem der skal tage EKG? Vi oplever, at den diskussion ofte overskygger faglige diskussioner på dialogmøder med de kliniske afdelinger, og man kan frygte, at mange ser Klinisk Biokemi som 'prøvetager-specialet'.

Vi mener, at vi fortsat skal dyrke vores specialistområder. Trombofiliudredning, forgiftninger, nyresten, lipidklinikker for at nævne nogle få. Men måske skal vi samarbejde mere såvel indenfor som udenfor specialet for at sikre en nogenlunde ens rådgivning og tilgang til rådgivning over hele landet? Vi har nok behov for noget efteruddannelse efter speciallæge- og specialistanerkendelsen, og der kræves jo også formaliseret (efter)uddannelse i den nye overlægeoverenskomst.

En lidt sjov lære fra medlemsmødet var, at tidligere publikationer fra bl.a. nogle af fagets nestorer, Poul Astrup og Henrik Olesen, beskæftigede sig med mange af de samme problemstillinger, som vi oplever og diskuterer i dag. Hvad er kernekompetencen i Klinisk Biokemi? Så måske er der nogle drivende udfordringer, som vi altid vil stå overfor – hvilket måske er en nødvendig del af vores DNA?

Vores konklusion er, at vi absolut ikke er overflødige. Vi har mange kompetencer og stor viden, som sundhedsvæsenet også fremover har brug for. Men vi skal presse på for et større samarbejde og turde udfordre den nuværende fordeling af analyser/arbejdsopgaver mellem laboratoriespecialerne. Og så skal vi være mere udadvendte og fortælle om, hvad der foregår på vores afdelinger af forskning, udvikling, rådgivning, akkreditering osv. Dette gælder både inden for specialet, lokalt på hospitalerne – og måske også i mere national henseende, så man lettere kan finde frem til dem med den bedste faglige ekspertise på de forskellige områder.

Blodprøvetagningsmønster hos COVID-19 patienter på Amager og Hvidovre Hospital



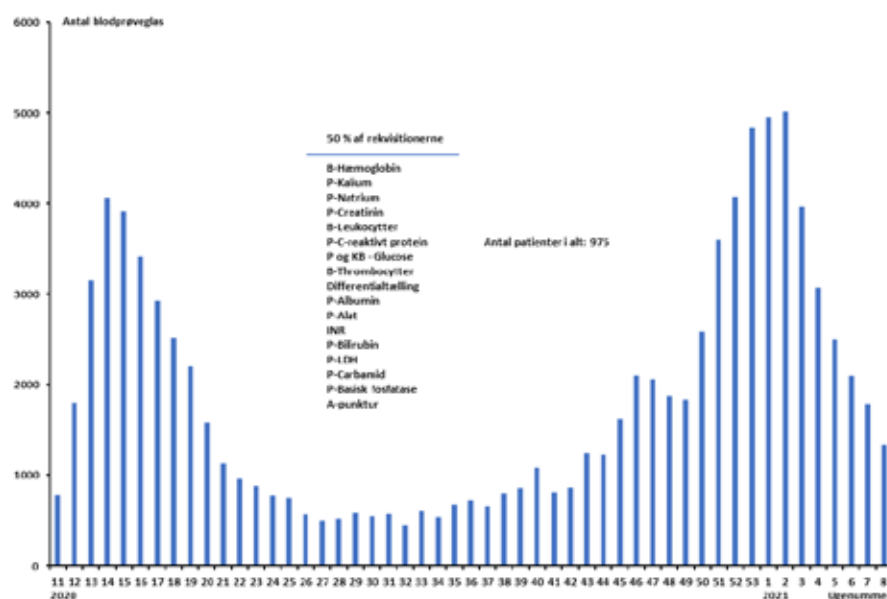
Henrik Løvendal Jørgensen
Overlæge, professor
Klinisk Biokemisk Afdeling
Amager og Hvidovre Hospital
hlj@dadlnet.dk

På Amager og Hvidovre Hospital begyndte vi for alvor at modtage indlagte COVID-19 patienter fra marts 2020. Især Hvidovre Hospital undergik store forandringer for at blive klar til denne opgave. Der blev indrettet podcentre, COVID-19 modtageafdelinger, COVID-19 isolationsafsnit, oprustet respirator kapacitet på intensivafdelingen, aflyst en lang række elektive indgreb etc., etc. Alle hospitalets afdelinger, inklusiv Klinisk Biokemisk Afdeling, bidrog med personale m.m. til denne omlægning. Som alle andre indlagte patienter skulle COVID-19 patienterne naturligvis også have taget blodprøver. Ville det også kræve omlægninger af analyser internt på vores afdeling?

Der endte med at blive indlagt ca. 1000 patienter i alt under første og anden bølge (forår 2020 og efterår/vinter 2020/2021), hvilket var en del under den kapacitet, der var oprustet til. I perioden fra uge 11, 2020 til og med uge 8, 2021, blev der i alt rekvireret

ret ca. 700.000 analyser på 975 COVID-19 patienter, svarende til lidt over 700 analyser i gennemsnit per patient. Set i lyset af, at afdelingens normale produktion af analyse-svar er på ca. 13 millioner om året, var det ikke antalsmæssigt en væsentlig ekstrabelastning. Afdelingens samlede aktivitet faldt faktisk lidt i perioden formentlig pga. aflysningerne af elektive indgreb/undersøgelser i forbindelse med andre sygdomme.

Figur 1 viser antal udtagne blodprøveglass på COVID-19 patienterne per uge i perioden med toppe på ca. 4000 og 5000 under henholdsvis første og anden bølge. I alt blev der i perioden udtaget 93.964 blodprøveglass svarende til ca. 96 i gennemsnit per patient. Med et gennemsnitligt volumen på 3,44 mL per glas svarer det til i alt ca. 323 L udtaget blod eller ca. 1/3 L blod per patient. Dertil skal lægges blod til eventuelle projekt-/biobankprøver, som ikke har været registreret i laboratorieinformationssystemet.



Figur 1
Antal udtagne blodprøveglass på COVID-19 patienter per uge og liste over de parametre, som udgjorde 50% af rekvireringerne tilsammen.

Antallet af blodprøveglas per patient var imidlertid ikke jævnt fordelt. Den øverste 5% percentil var 340 glas (ca. 1,1 L blod) per patient, og topscoreren fik udtaget hele 1168 glas (ca. 4 L blod). Mere end 75% af patienterne fik taget blodprøver hver dag, og ca. 50% af patienterne fik taget blodprøver to eller flere gange om dagen. Den øverste 5% percentil var 10 indstik per dag.

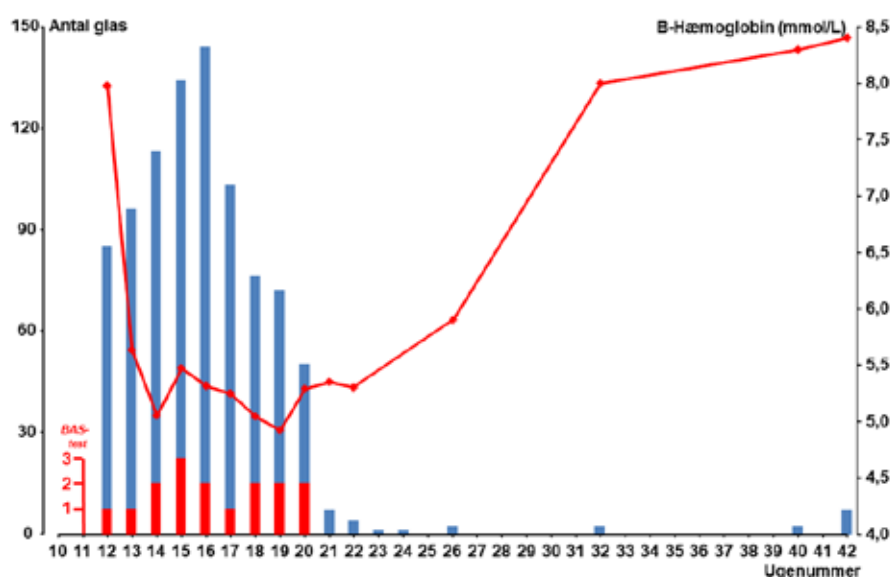
Figur 2 viser et eksempel på en COVID-19 patient, som var indlagt under første bølge. Denne patient fik i alt udtaget 916 glas under indlæggelsen. Figuren viser tydeligt, at B-hæmoglobin begynder at falde markant i takt med, at der udtages 100+ glas om ugen. Dette medførte et transfusionsbehov illustreret ved antallet af ugentlige BAS-test vist med rødt i bunden af figuren. Da den meget hyppige blodprøvetagning ophørte, genvandt patienten et normalt B-hæmoglobin niveau. I alt blev der taget 715 BAS-test på patienterne svarende til ca. 470 indgivne

portioner blod, som helt overvejende blev givet til de patienter, der fik udtaget mest blod ved hyppige prøvetagninger. Af de numerisk besvarede B-Hæmoglobin analyser lå 67% under referenceintervallets nedre grænse. Man må formode, at den store mængde udtaget blod har bidraget væsentligt til denne anæmi.

De 50% hyppigst rekvirerede parametre, som kan ses i Figur 1, er alle helt almindelige rutineanalyser med et antal rekvisitioner fra ca. 9000 for A-punktur til ca. 23.000 for B-Hæmoglobin. Til sammenligning havde vi lidt over en halv million rekvisitioner af B-Hæmoglobin i alt i 2019. Disse analyser har dermed ikke udgjort en stor ekstra belastning for laboratoriet. Den første analyse på listen over rekvirerede analyser på COVID-19 patienterne sorteret efter hyppighed, hvor vi kunne se en betydelig stigning, var P-Procalcitonin, hvor der blev bestilt 2414 analyser svarende til 0,33% af

det totale antal rekvirerede analyser på COVID-19 patienterne. Denne analyse blev sat op på laboratoriet specifikt til COVID-19 patienter efter ønske fra Infektionsmedicinsk Afdeling. Med lavere frekvens end 0,33% er en række specielle analyser og projektprøver rekvireret.

På COVID-19 patienterne på Amager og Hvidovre Hospital blev der således helt overvejende rekvireret almindelige rutineanalyser. Der var derfor ikke på selve laboratoriet behov for omlægning af analysekapacitet. Dermed ikke sagt, at det ikke var en belastende periode, da der næsten konstant manglede en del af personalet, som var hjemme i isolation enten pga. positive podninger eller kontakt med COVID-19 positive personer. For COVID-19 patienterne kan man overveje, om informationsværdien af de 700.000 rekvirerede analyser står mål med den store mængde udtaget blod og den formentlig deraf følgende anæmi.



Figur 2
Antal glas, B-hæmoglobin og blodtransfusioner per uge hos én COVID-19 patient, som fik udtaget i alt 916 prøvetagningsglas under indlæggelsen.

Udvikling og anvendelse af SARS-CoV-2 antigen metode på Simoa



Dorte Aalund Olsen
Biokemiker
Biokemi og Immunologi
Sygehus Lillebælt
dorte.aalund.olsen@rsyd.dk

Claus Lohman Brasen
Overlæge
Biokemi og Immunologi
Sygehus Lillebælt

Ivan Brandslund
Overlæge, professor
Biokemi og Immunologi
Sygehus Lillebælt

Indledning

I forbindelse med COVID-19 pandemien i starten af 2020 viste der sig hurtigt problemer med leverancer af såvel plastvarer som reagenser til PCR-analyser til diagnostik af patienter på svælgpodninger. For at ruste os til denne situation overvejede vi ved Biokemi og Immunologi samt Klinisk Mikrobiologisk Afdeling andre teststrategier, dels antistofmetoder og dels antigenmetoder til erstatning af eller supplerende af eventuelt manglende mulighed for at lave PCR-analyser.

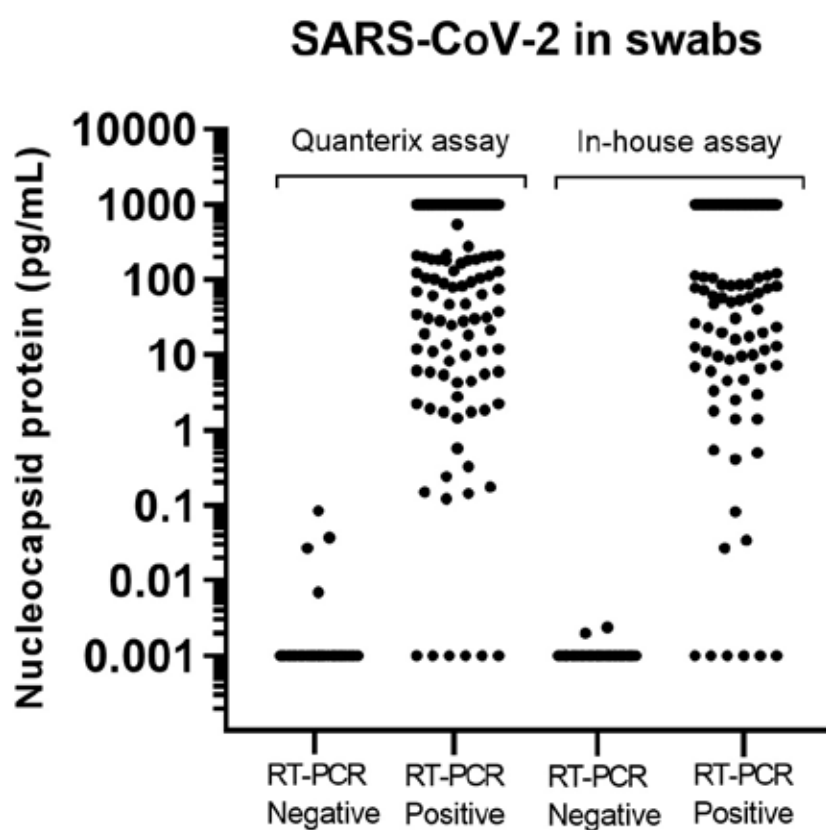
Vi kontaktede Quanterix for at høre, om de havde planer om at udvikle et SARS-CoV-2 antigen assay til Simoa (single molecule array) instrumentet (quantarix.com). Da de på daværende tidspunkt ikke havde sådanne planer, gik vi selv i gang med at udvikle et SARS-CoV-2 antigen assay til Simoa, som kan være op til 1000 gange mere følsom sammenlignet med traditionelle immunassays. Vi har haft Simoa i laboratoriet siden 2014, først en Simoa HD-1 og nu en Simoa HD-X, som det eneste laboratorium i Danmark, og vi har gode erfaringer med udvikling af sensitive assays. Skulle et antigen assay kunne bruges som et alternativ til PCR til detektion af SARS-CoV-2 i svælgpodninger, ville det kræve en klinisk følsomhed til diagnostisk brug på højde med PCR. Derudover øjnede vi også muligheden for at assayet måske ville kunne bruges til kvantificering af virus i blod.

Da Forsknings- og Undervisningsministeriet meddelte, at der var afsat en pulje til forskning i sygdomsmekanismer, ansøgte vi og fik bevilget ca. 3,5 millioner kr. til et studie, hvis formål var at afklare, om et

fatalt COVID-19 forløb relaterer sig til immunrespons eller virusload.

Vi lavede indledningsvist både et prototype assay til SARS-CoV-2 nucleocapsid proteinet og et til spike proteinet. En rundkasting på det nordiske netværk for klinisk biokemi resulterede i, at Elvar Theodorsson fra Linköping Universitet i Sverige venligst meddelte, at de havde velegnet materiale i form af SARS-CoV-2 kultur, som vi kunne bruge til opsætning af metode. Ud fra test blev det hurtigt klart, at nucleocapsid antigen assayet viste højere sensitivitet sammenlignet med spike antigen assayet, så vi videreudviklede kun på nucleocapsid assayet. På basis af viden om koncentrationen på denne viruskultur udtrykt i PFU/mL målte vi den omtrentlige sensitivitet til ca. 1 PFU/mL svarende til ca. 100 RNA molekyler/mL. Disse foreløbige resultater blev sendt til CEO Kevin Hrusovsky fra Quanterix, som svarede tilbage med et 'wow', og Quanterix begyndte således at udvikle et SARS-CoV-2 antigen kit til Simoa HD-X. Da vores in-house assay var klar til at blive testet på en kohorte af PCR positive og negative svælgpodninger, havde vi store problemer med at skaffe kliniske prøver, og vi blev mødt af meget modstand i Danmark, hvilket forsinkede projektet flere måneder. Der var ikke mange PCR positive på Sygehus Lillebælt, men via forbindelser i USA og Brasilien fik vi adgang til diverse patientprøver, og de blev brugt til en afprøvning, som så lovende ud.

Efterhånden fik Sygehus Lillebælt tilstrækkeligt med positive PCR svælgpodninger til, at vi kunne teste på en større kohorte mhp. teknisk og klinisk sensitivitet. Der blev indsamlet restmateriale fra 148 PCR positive og



Figur 1
SARS-CoV-2 antigen koncentrationer i
PCR negative og positive swabs målt med to
forskellige assays (1).

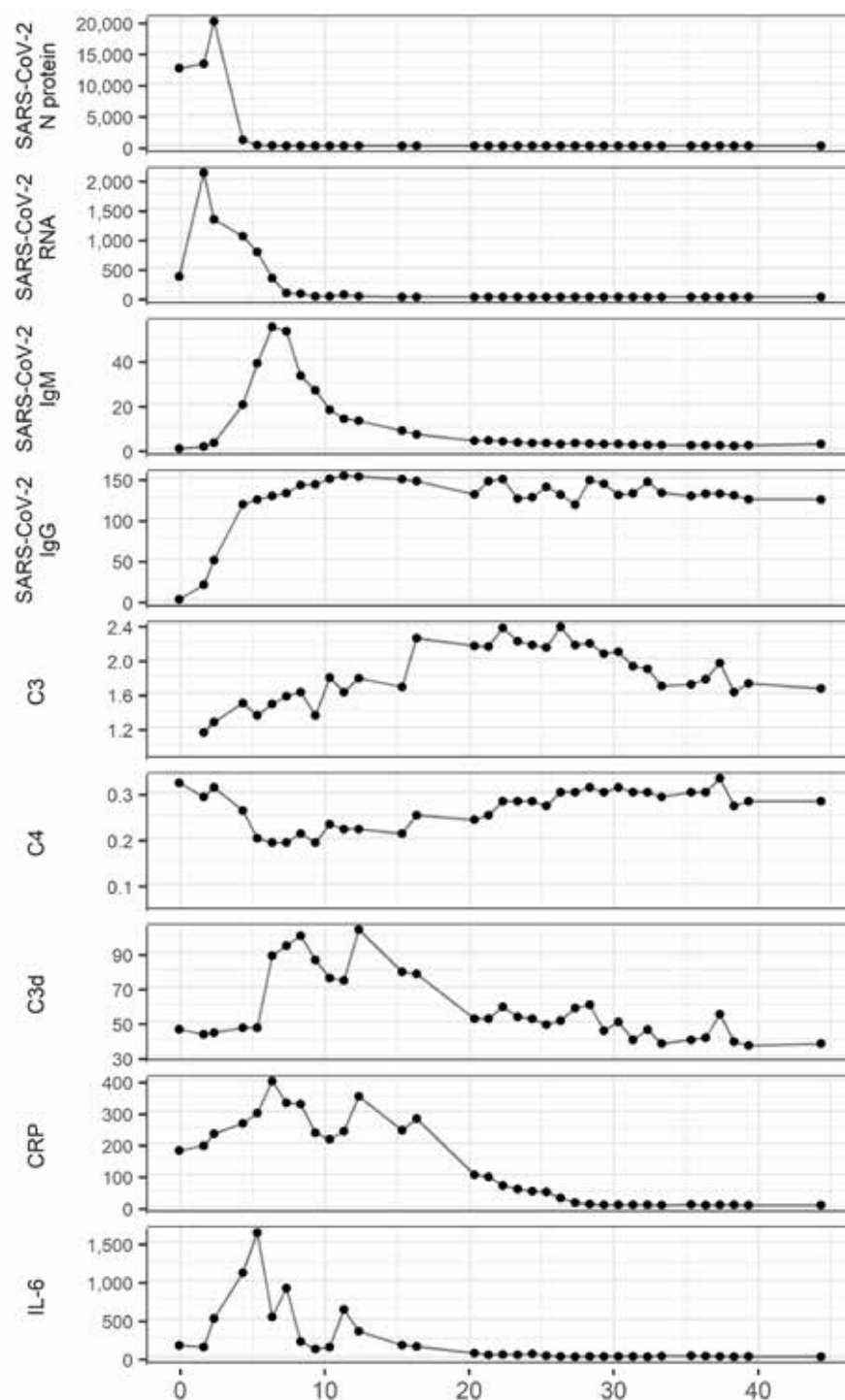
73 PCR negative svelgspodninger. I mellem-tiden havde Quanterix nu også fået udviklet et præ-kommercielt nucleocapsid antigen assay, og det blev således testet på samme kohorte. EDTA-plasma blev indsamlet fra 84 COVID-19 indlagte patienter på Sygehus Lillebælt. Der blev taget prøver ved indlæggelsestidspunktet og opfølgingsprøver under indlæggelsen, i alt 444 prøver, som foruden SARS-CoV-2 antigen blev analyseret for SARS-CoV-2 RNA målt med droplet digital PCR (ddPCR), og en række inflammations- og vævsskademarkører herunder

complement C3d og IL-6. Selve antigen metoden er publiceret i Scientific Reports [1] og en del af de kliniske undersøgelser i CCLM [2].

Resultater og diskussion

Vi fandt en stærk korrelation mellem in-house SARS-CoV-2 antigen assay og det præ-kommercielle assay fra Quanterix, og de har begge en teknisk sensitivitet svarende til ca. 100 SARS-CoV-2 RNA molekyler/mL. Begge assays kan differentiere PCR positive swabs fra negative med en sensi-

Figur 2
 Eksempel på et patientforløb. Der er blevet taget prøver fra indlæggelsestidspunkt og opfølgningsprøver under indlæggelsen. X-aksen er antal dage (2).



tivitet og specificitet på henholdsvis 96% og 100% (Figur 1). Begge assays vil kunne anvendes til at identificere SARS-CoV-2 smittede patienter i svælgpodninger og vil også kunne bruges som referencemetode for andre antigen assays [3]. Vi er i gang med at lave en SARS-CoV-2 antigen sammenligning mellem Simoa, Cobas (Roche) og ELISA (Solsten) i samarbejde med Klinisk Biokemisk Afdeling på Hillerød Hospital og Bispebjerg Hospital.

I den kliniske undersøgelse målte vi meget store forskelle i antigen koncentration i blodet ved indlæggelse fra < LOD og op til 10^5 pg/mL svarende til ca. 10^8 SARS-CoV-2 RNA molekyler/mL. Der var også store forskelle på, hvor hurtigt patienterne var om at bekæmpe virus (fra ca. 7 til 24 dage). DdPCR bekræftede disse forhold med en meget stærk korrelation mellem RNA og protein niveauer. Undersøgelsen viste, at virus koncentrationen i blodet ved indlæggelse er bestemmende for patienternes risiko for at måtte behandles i respirator eller dø. Måling af IL-6 bekræfter, at T-celle aktivering og dermed tidlig vævsskade er bestemt af virus koncentration i blodet. Og anden fase af vævsskaden indtræder, når antistof produktionen begynder med en complement aktivering og inflammation. Det, som man nu ved om sygdomsforløbet og mekanismer, kunne bekræftes: Først en fase med viræmi, og ekstremt høje antigen koncentrationer i nogle dage udløser den meget omtalte cytokin-storm med stigende koncentrationer af bl.a. IL-6, og efter yderligere nogle dage en stigning af antistoffer og complement aktivering (Figur 2). Den stærke sammenhæng mellem antal af viruspartikler i blodet, IL-6 og øvrige inflammationsparametre viser, at sygdomsgraden bestemmes af patienternes evne til at producere viruspartikler eller måske om-

vendt, at viruspartikler hos nogle er i stand til at omdanne hele kroppen til en virus produktionsfabrik. Det synes, at virus gennem sit RNA og den proteinpakke, som den har med, er i stand til at overtage hele transkriptionen, translationen og replikationen i den enkelte celle og til dels sætte inhiberende mekanismer ud af kraft. Det betyder, at fremtidig forskning skal fokusere på at finde de mekanismer, der styrer produktionen i det enkelte individ med henblik på nye og kommende pandemier for at standse disse med specifikke inhibitorer, som er i stand til at gennemtrænge cellen.

Vi diskuterer med vores klinikere, hvordan SARS-CoV-2 antigen kvantificering i blod kan anvendes. Lige nu bruges metoden til at følge antigen koncentrationen i blodet på indlagte immundefekte/B-celle depleterede patienter på Sygehus Lillebælt, som er i Remdesivir behandling, for at se, hvornår virus er clearet fra blodet, så denne behandling kan indstilles. Vi diskuterer også, om en negativ antigen koncentration kan supplere de nuværende retningslinjer for ophævelse af isolation. I øjeblikket hælder vi til, at det både kræver en negativ antigen test fra blod og svælg. Antigen koncentrationen i blodet ved indlæggelse vil kunne forudsige, om patienten får et let eller alvorligt forløb af sygdommen og vil derfor kunne bruges i akutmodtagelsen til triagering og planlægning af antiviral og immunmodulerende behandling.

Tak til alle medarbejdere, der har været involveret i disse projekter. Specielt en stor tak til alle bioanalytikere, som med stor dedikation og omhyggelighed har udført analysearbejde samt håndteret prøver og biobank.

Referencer

1. Olsen DA, Brasen CL, Kahns S, Madsen JB, Kierkegaard H, Christensen H, Jensen A, Sydenham TV, Møller JK, Madsen JS, Brandslund I. Quantifying SARS-CoV-2 nucleocapsid antigen in oropharyngeal swabs using single molecule array technology. *Sci Rep.* 2021;11:20323.
2. Brasen CL, Christensen H, Olsen DA, Kahns S, Andersen RF, Madsen JB, Lassen A, Kierkegaard H, Jensen A, Sydenham TV, Madsen JS, Møller JK, Brandslund I. Daily monitoring of viral load measured as SARS-CoV-2 antigen and RNA in blood, IL-6, CRP and complement C3d predicts outcome in patients hospitalized with COVID-19. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59:1988-1997.
3. Mojsoska B, Larsen S, Olsen DA, Madsen JS, Brandslund I, Alatraktchi FA. Rapid SARS-CoV-2 Detection Using Electrochemical Immunosensor. *Sensors.* 2021;21:390.



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

ThermoFisher
SCIENTIFIC

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

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

Trombose og koagulationsforstyrrelser hos kritisk syge patienter med COVID-19

I december 2019 blev de første tilfælde af severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) observeret i Wuhan, Kina, og siden har pandemien spredt sig til resten af verden. Hurtigt blev det klart, at det kliniske billede ofte var kompliceret af koagulationsforstyrrelser og trombooser, særligt hos kritisk syge patienter med behov for indlæggelse på intensiv. En nylig metaanalyse konkluderede, at 15-20% af alle COVID-19 patienter udvikler venøs tromboemboli (VTE) under deres indlæggelse på trods af tromboseprofylaktisk behandling [1]. Andre studier har ligeledes påvist en relativ høj forekomst (6%) af arterielle kardiovaskulære events, som myokardieinfarkt og iskæmisk stroke, hos patienter med COVID-19 [2]. Udvikling af dissemineret intravaskulær koagulation er en frygtet, men væsentligt mere sjælden komplikation til COVID-19. Det betydelige fokus på koagulationsforstyrrelser hos COVID-19 patienter understreges af, at der fra pandemiens start og frem til sommeren 2021 var publiceret mere end 3500 artikler inden for området [3].

Patofysiologi

Patofysiologien bag COVID-19-associeret trombose er kompleks, og alle mekanismer er ikke tilbundsående forstået. Hovedparten af indlagte patienter med COVID-19 er kendetegnet ved at være i en protrombotisk tilstand med forhøjet fibrin D-dimer og fibrinogen, som menes at være udløst af det ledsagende inflammatoriske respons. Studier har ligeledes rapporteret en sammenhæng mellem sværhedsgraden af COVID-19 og faldende trombocytantal, som formodes at være som led i en trombocytaktivering i det beskadigede lungevæv. Et lavt trombocytantal ses primært hos svært

syge patienter med COVID-19, og her kan trombocytaktivering således bidrage til en øget tendens til trombosering i det arterielle kredsløb samt dannelse af mikrotromber. Der ses desuden endothelforandringer særligt i lungernes mikrocirkulation. Tilstedeværelse af koagulationsforstyrrelser har i flere opgørelser vist sig at have en prognostisk betydning for dødeligheden [4].

Forskningsprojekt i samarbejde mellem Intensiv og Blodprøver og Biokemi

På Aarhus Universitetshospital blev der i perioden april 2020 til februar 2021 gennemført et forskningsprojekt med henblik på at tilvejebringe ny viden om hæmostasen og fibrinolysen hos kritisk syge patienter med COVID-19 [3]. Projektets perspektiv var, at et detaljeret indblik i koagulationssystemet ville kunne understøtte det fremtidige valg af tromboseprofylaktisk behandling. I alt blev 51 patienter, som var indlagt på intensivafdelingen, inkluderet i projektet. Inklusionskriterier var PCR-bekræftet COVID-19 infektion, alder ≥ 18 år og moderat til svær acute respiratory distress syndrome (ARDS). Alle patienter modtog tromboseprofylakse i henhold til gældende kliniske retningslinjer anbefalet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. Der blev taget blodprøver indenfor 48 timer efter indlæggelse på intensivafdelingen, på 3.-4. dagen og på 7.-8. dagen. Prøverne blev taget lige inden administration af lavmolekylært heparin.

Studiet har bidraget til litteraturen på området, særligt med hensyn til dynamiske koagulationsanalyser og i forhold til at relatere koagulationsforstyrrelserne til udviklingen af kliniske endepunkter, herunder trombose og blødning indenfor 30 dage. De



Kasper Adelborg
Læge i hoveduddannelse, lektor
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital
kaspadel@rm.dk

Christine Lodberg Hvas
Afdelingslæge, klinisk lektor
Intensiv
Aarhus Universitetshospital

Anne-Mette Hvas
Overlæge, professor
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital

Tabel 1

Biokemiske resultater hos 51 kritisk syge patienter med COVID-19 indlagt på intensivafdelingen og inkluderet i projektet. Blodprøverne er taget indenfor 48 timer efter indlæggelse på intensivafdelingen.

Primære hæmostase	
Trombocytter	Antal ($\times 10^9/L$): $\longleftrightarrow$
Immature trombocytter	Antal ($\times 10^9/L$): $\longleftrightarrow$ Fraktion: $\longleftrightarrow$ Mean platelet volume (fl): $\longleftrightarrow$
Trombocytfunktion (lystransmissionsaggregometri)	Maximal aggregation (%): For agonisterne ADP og kollagen: $\longleftrightarrow$ For agonisten arachidonsyre: $\downarrow$
Trombocytfunktion (impedansaggregometri)	Area under the curve (AU*min): For alle tilsatte agonister: $\downarrow$
Globale hæmostase	
Tromboelastografi (ROTEM®)	Clotting time (s) i EXTEM og INTEM: $\uparrow$ Maximum velocity (mm/min) i EXTEM og INTEM: $\uparrow$ Time to maximum velocity (s) i INTEM: $\uparrow$ / i EXTEM: $\longleftrightarrow$ Maximum clot firmness (mm) i EXTEM, INTEM og FIBTEM: $\uparrow$
Sekundær hæmostase	
Ex vivo trombingeneration (endogent thrombin potentiale)	Lag time (min): $\uparrow$ Time to peak (s): $\uparrow$ Peak trombin (nM): $\longleftrightarrow$ Endogent trombin potentiale (nM*min): $\longleftrightarrow$
In vivo trombingeneration	Protrombin fragment F1+F2 (pmol/L): $\uparrow$ Trombin-antitrombin (TAT) kompleks ($\mu g/L$): $\uparrow$
Fibrinolyse	
Ex vivo fibrinolyse, in-house clot-lyse assay	Flade clot-lyse kurver (39%), normale (39%) eller lyse-resistent (22%) 50% lyse tid (s): $\uparrow$
In vivo fibrinolyse markører	Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) (ng/ml): $\longleftrightarrow$ Plasmin-antiplasmin (PAP) kompleks (ng/ml): $\uparrow$

$\uparrow$ forhøjet, $\longleftrightarrow$ svarende til eller $\downarrow$ nedsat i forhold til rask kontrolgruppe/referenceintervallet.

væsentligste biokemiske resultater fra projektet er opsummeret i Tabel 1. Patienternes blodprøvesvar blev sammenlignet med en rask kontrolgruppe eller et referenceinterval for raske individer. I forhold til den primære hæmostase fandtes normale værdier af trombocytaltal ved inklusionen. Desuden

fandt man et normalt niveau af immature trombocytter (antal og fraktion), som hos andre patientgrupper menes at være mere hæmostatisk aktive end modne trombocytter. Trombocytfunktionen blev undersøgt ved lysaggregometri (Platelet Aggregation Profiler (PAP8), Bio/Data Corporation) og

impedansaggregometri (Multiplate® Analyzer, Roche Diagnostics). Begge analyser viste, at patienterne havde en tendens til nedsat trombocyttaggregation ved inklusion, som dog blev normaliseret i løbet af den første uge. En hypotese er, at patienternes trombocytter er i en *exhausted* tilstand, når patienterne indlægges på intensivafdelingen. I projektet blev patienternes globale hæmostase undersøgt med tromboelastometri (ROTEM®, Instrumentation Laboratory). Patienterne havde overvejende et mønster med forlænget clotting tid (i både EXTEM og INTEM). Derudover øget maximum clot firmness (EXTEM, INTEM og FIBTEM), som er et udtryk for en øget clot styrke. Disse parametre var stort set uændrede i løbet af opfølgingsperioden. *Ex vivo* trombingeneration (Calibrated Automated Thrombogram®, Thrombinoscope® BV) viste, at patienternes trombingeneration, bedømt ved det endogene trombin potentiale og peak trombin, stort set var ens hos patienter med COVID-19 og raske kontroller. Som mulig baggrund for den høje trombooserisiko hos COVID-19 patienter var et af projektets væsentligste fund en højere *in vivo* trombindannelse i form af et højere niveau af trombin-antitrombin (TAT) kompleks og protrombin fragment F1+F2 (Enzygnost®, Siemens Healthineers) sammenlignet med raske kontroller.

Patienternes fibrinolyse blev vurderet ved et in-house clot-lyse turbidimetrisk assay, og der blev målt plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) og plasmin-antiplasmin (PAP) kompleks (Technozyme®, Technoclone). Clot-lyse metoden viste nedsat følsomhed for tissue plasminogen activator (tPA) hos 61% af COVID-patienterne, mens 39% viste manglende fibrindannelse, muligvis pga. rest-heparinisering. Desuden fandtes for-

længet clot-lyse tid sammenholdt med raske individer. COVID-19 patienternes mediane PAI-1 lå indenfor referenceintervallet, mens det mediane niveau af PAP kompleks lå over referenceintervallet. Således påviste studiet, at en stor andel af COVID-19 patienternes fibrinolyse var hæmmet sammenholdt med raske.

Efter indlæggelse på intensivafdelingen udviklede 31% af COVID-19 patienterne trombose inden for 30 dage, mens 30% af patienterne fik en blødning. Heraf krævede 9/15 blødninger enten transfusion eller intervention. TAT og protrombin fragment F1+F2 var ved indlæggelse på intensivafdelingen højere hos patienter, der udviklede trombose sammenholdt med patienter, der ikke udviklede trombose. For de øvrige biomarkører blev der ikke observeret forskelle i niveauet hos patienter, der udviklede versus ikke udviklede trombose eller blødning.

Opsummering

Kritisk syge patienter med COVID-19 har en høj risiko for tromboemboliske komplikationer. Som mulig baggrund herfor har patienterne en øget *in vivo* dannelse af trombin. Patienterne havde ikke en øget trombocyttaggregation. Disse fund bidrager til evidensen om, at patienterne teoretisk set ikke har gavn af en trombocythæmmende behandling [5] men derimod, at behandling med lavmolekylært heparin potentielt kan mindske patienternes trombooserisiko. Da patienter med COVID-19 havde tegn på hypo-fibrinolyse, bør tranexamsyre kun anvendes hos patienter med livstruende blødning, og hvor der ikke er mistanke om hæmmet fibrinolyse.

Referencer

1. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, Le Mao R, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159:1182-1196.
2. Fournier M, Faille D, Dossier A, Mageau A, Nicaise Roland P, Ajzenberg N, et al. Arterial Thrombotic Events in Adult Inpatients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2021;96:295-303.
3. Hvas CL, Larsen JB, Adelborg K, Christensen S, Hvas AM. Dynamic hemostasis and fibrinolysis assays in intensive care COVID-19 patients and association with thrombosis and bleeding – a systematic review and a cohort study. *Semin Thromb Hemost* 2021; online ahead of print.
4. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-847.
5. Srivastava R, Kumar A. Use of aspirin in reduction of mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021:e14515.

Den Nationale Strategi for Personlig Medicin og genomsekventering til klinisk brug: et resumé fra DSKB medlemsmøde nr. 542



Ole Halfdan Larsen
Ledende overlæge
Molekylær Medicinsk Afdeling (MOMA)
Aarhus Universitetshospital
ollars@rm.dk

Karen Søeby
Ledende overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Sjællands Universitetshospital

Temaet for eftermiddagssessionen ved DSKB medlemsmøde nr. 542 den 7. oktober 2021 var 'Den Nationale Strategi for Personlig Medicin og genomsekventering til klinisk brug'. Sessionen gav et sammendrag af de store perspektiver samt udfordringer med implementering af Den Nationale Strategi for Personlig Medicin. Bettina Lundgren, direktør for Nationalt Genom Center (NGC), indledte med et overblik over opbygningen af den nationale infrastruktur (Figur 1). Det efterfølgende oplæg ved undertegnede omhandlede det regionale arbejde med at gribe teknologispringet til genomsekventering og den store generelle opdrift indenfor personlig medicin. Teknologisk er det genomiske område i hastig udvikling og professor Mads Thomassen, Odense Universitetshospital, gav et state-of-the-art indblik i, hvordan vi arbejder os hen imod en mere integreret tilgang i molekylærdiagnostikken med integration af flere gensekventeringsteknologier og 'omics' lag. Afslutningsvis gav professor Anne Tybjerg-Hansen, Rigshospitalet, et skarpt syn på perspektiverne for genomsekventering til diagnostik af hjertesygdomme, og den store faglige ekspertise der kræves for at omsætte de mange data til svar af høj kvalitet og værdi for patienterne.

Den første Nationale Strategi for Personlig Medicin blev udformet af Sundhedsministeriet og Danske Regioner i 2017. Strategien arbejder ud fra en bred definition af personlig medicin i form af 'diagnostik, forebyggelse og behandling, der i højere grad er tilpasset den enkelte patient'. Strategien havde dog i første omgang fokus på genomsekventering til klinisk brug med henblik på realisering af strategien. Der blev sat tryk på denne udvikling med en bevilling fra Novo

Nordisk Fonden på 1 milliard kroner til udvikling og drift af en national infrastruktur, hvorpå der frem mod 2024 skal sekventeres og analyseres 60.000 genomanalyser med henblik på klinisk brug, og i tillæg gives store muligheder for forskning og udvikling i personlig medicin.

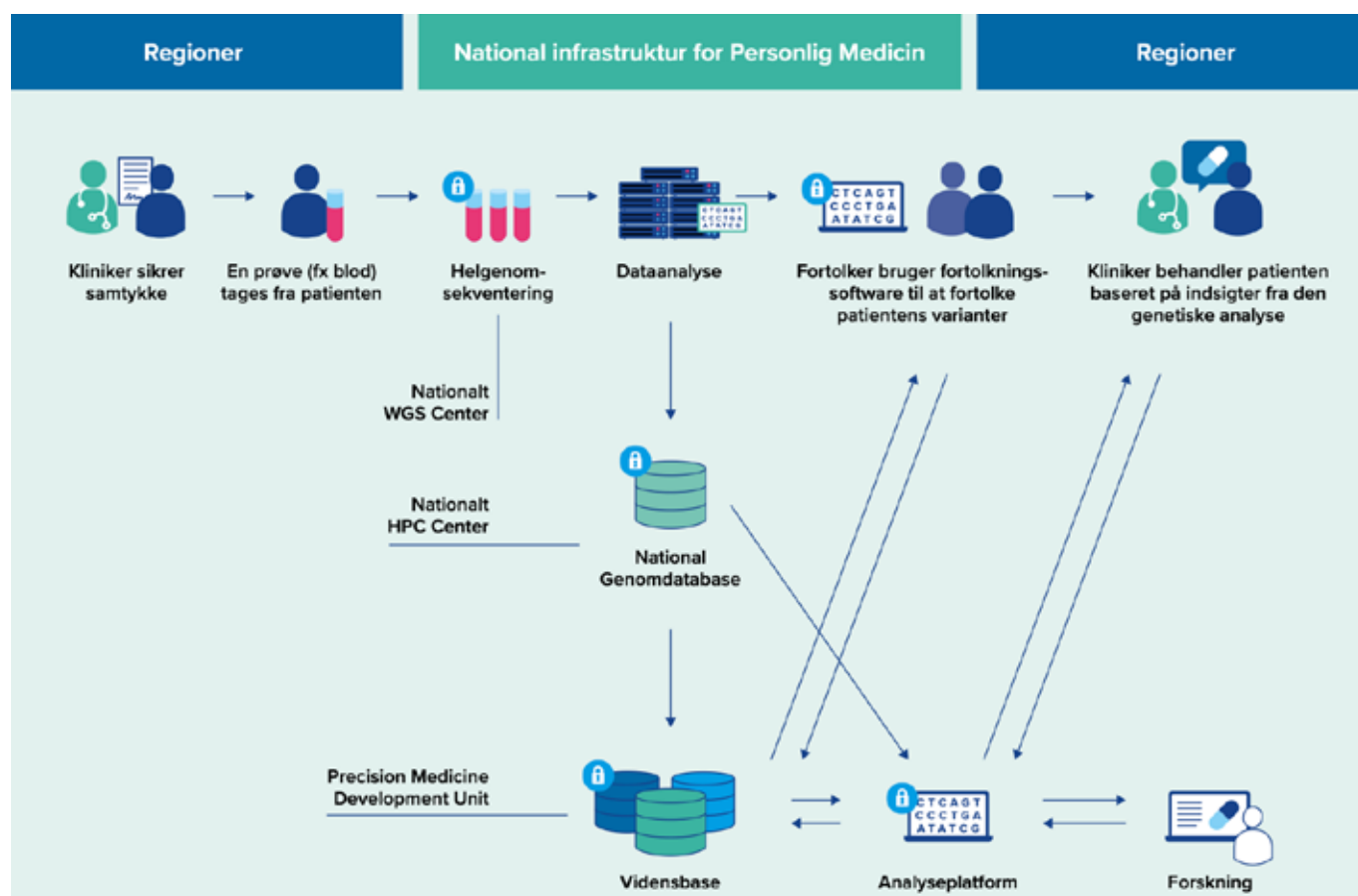
Efter første indstillingsrunde er 13 overordnede patientgrupper udvalgt til genomsekventering via den nationale infrastruktur (Tabel 1), og som den første patientgruppe er 'Sjældne sygdomme hos børn' nu i drift. De øvrige grupper er på vej til implementering i den kommende periode, og samlet står vi således overfor en ketchupeffekt af nye patientgrupper, som skal tilbydes genomsekventering via den nationale infrastruktur.

Et væsentligt opmærksomhedspunkt er, at det ikke nødvendigvis drejer sig om 60.000

Tabel 1

Indtil videre er 13 overordnede patientgrupper udvalgt til helgenomsekventering via den nationale infrastruktur [1].

1. Sjældne sygdomme hos børn
2. Kræft hos børn og unge samt arvelig kræft
3. Arvelig hæmatologisk sygdom
4. Endokrinologiske patienter
5. Primær immundefekt
6. Arvelige hjertesygdomme
7. Psykiatri børn og unge
8. Nyresvigt
9. Uhelbredelig kræft
10. Hæmatologisk cancer
11. Den neurogenetiske patient
12. Føtal medicin
13. Sjældne sygdomme hos voksne



patienter. Dette skyldes, at udredning ved arvelige sygdomme ofte inkluderer undersøgelse af forældre (trio-undersøgelser), og at udredning indenfor aktiv cancer sygdom også inkluderer flere genomsekventeringer i form af en sekventering på en blodprøve samt en sekventering på tumorstof med større sekventeringsdybde. Det vil således tælle som flere genomanalyser.

Under alle omstændigheder står hospitalssystemet overfor en stor opgave med omlægning og opdrift med henblik på at fortolke data og håndtere disse patientforløb i klinikken. Regionerne har i forbindelse med strategien forpligtet sig til at løse denne opgave, men kapacitets- og kompetenceopbygning kræver både ressourcer og tid, hvilket kan give udfordringer i forhold til at leve op til den ambitiøse tidsplan.

Genomsekventering med state-of-the-art short-read teknologi, der aktuelt udføres på den nationale infrastruktur vil give et løft og være effektivt i udredningen af mange patienter. I molekylærbiologien er der dog altid 'flere lag i løget'. Det vil derfor blive nødvendigt hos nogle patienter bl.a. ved aktiv cancer at supplere med undersøgelse

af RNA og epigenetik. Ligeledes vil det også blive relevant for nogle patienter at supplere standard short-read genomsekventering med long-read genomsekventering til at afdække f.eks. repeat expansion sygdomme og recessive sygdomme. Således peger udviklingen mod øget brug af 'integrated genomics' i diagnostikken.

Udviklingen i sundhedsvæsenet mod mere personlig medicin er her. NGC er en katalysator for denne udvikling, men hvis vi i Danmark skal lykkes med at indfri ambitionen i den Nationale Strategi for Personlig Medicin, skal vi have alle gode kræfter i spil i et stærkt samarbejde på tværs af uddannelser og lægefaglige specialer. Klinisk Biokemi er en naturlig medspiller i dette arbejde. Der er en lang tradition for arbejde med sekventering og variantfortolkning af data fra både arvelige sygdomme og kræft. Samtidigt har specalet stor erfaring med opbygning af infrastruktur og strømlining af arbejdsgange samt stærkt øje for kvalitet og standardisering til glæde for patienterne og de læger, der skal omsætte svarene til værdi for patienterne.

Figur 1
Overblik over den nationale infrastruktur for personlig medicin [2]. Aktiviteterne under den grønne fane er finansieret af bevillingen fra Novo Nordisk Fonden, hvorimod aktiviteterne under de blå faner er en regional opgave.

Referencer

1. Nationalt Genom Center: www.ngc.dk
2. National Strategi for Personlig Medicin 2021-2022: www.sum.dk/publikationer/2021/marts/personlig-medicin-til-gavn-for-patienterne

Molekylærgenetiske metoder til (kræft) diagnostik



Inge Søkilde Pedersen
Klinisk laboratoriegenetiker, professor
Afdeling for Molekylær Diagnostik
Aalborg Universitetshospital
isp@rn.dk

Molekylærgenetiske metoder er en integreret del af diagnostikken inden for mange forskellige sygdomme. Som professor i molekylær diagnostik og med en uddannelsesmæssig baggrund i biokemi og humanbiologi er mit engagement i forskningsprojekter primært drevet af interessen for at udvikle, optimere og finde de mest anvendelige analysemetoder til at hjælpe med at løse en klinisk relevant problemstilling. Kræft har dog været et gennemgående fokus for min forskning, siden jeg skrev speciale og ph.d. om epigenetiske forandrings betydning for udvikling af brystkræft [1].

Arveligt betinget disposition til bryst- og æggestokkræft

Med min ansættelse på Klinisk Biokemisk Afdeling i Aalborg i 2001 blev mit primære arbejdsområde familier bryst- og æggestokkræft. Det har medført deltagelse i nationale og internationale fora til udvikling og standardisering af variantfortolkning. Det har udviklet sig fra primært at være med fokus på *BRCA1* og *BRCA2* til at inkludere andre gener, der har vist sig at indeholde varianter, som giver øget risiko for at få bryst- og/eller æggestokkræft. Denne type forskning har meget kort vej fra laboratoriet til patienterne, da den korrekte fortolkning af data er altafgørende for, hvilke kontrolprogrammer og hvilken behandling patienterne tilbydes. På nationalt niveau er vores mål at understøtte standardisering af variantfortolkning, så patienter med den samme variant i *BRCA1* får ensartede tilbud uafhængigt af, hvor i landet de bor [2]. I regi af Evidenced-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles (ENIGMA) har vi, med deltagelse af forskere fra mere end 20 lande, styrken til i fællesskab at udvikle metoder til klassificering af genvarianter baseret på nyeste viden og teknologier [3].

Igennem årene er der kommet øget opmærksomhed på, at der er store individuelle forskelle i forhold til, hvilken kræft risiko der er forbundet med en given sygdomsdisponerende variant i et af *BRCA*-generne. Med henblik på at forstå hvilke faktorer, der påvirker den individuelle kræft risiko, blev The Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2* (CIMBA) etableret i 2005. Dette konsortium består af mere end 80 forskellige forskergrupper fra Europa, Nord- og Sydamerika, Australien, Asien og Afrika. I fællesskab har vi identificeret en række genvarianter, der hver især påvirker kræft risikoen en smule og som samlet set anvendes til udregning af en såkaldt polygen risikoscore (PRS). De 5% af kvinder med en *BRCA1* genvariant, der har den laveste risiko baseret på PRS, har en absolut risiko for udvikling af brystkræft på 59%, inden de fylder 80 år. Til sammenligning har de 5% af *BRCA1* genvariant bærerne med den højeste PRS en absolut risiko for at udvikle brystkræft på 83%, inden de fylder 80 år. De tilsvarende tal for æggestokkræft er hhv. 30% og 59%. På samme vis kan kvinder med en *BRCA2* genvariant inddeles i en gruppe med 57% risiko for at udvikle brystkræft og 10% for at udvikle æggestokkræft for de 5% med den laveste PRS mod hhv. 81% og 28% for de 5% med den højeste PRS [4]. På sigt forventes PRS at kunne være med til at vejlede klinisk genetikere og patienter om valg og timing af kontrolprogrammer og profylaktisk kirurgi.

Epigenetik og tidlig diagnostik af kræft

Sideløbende med arbejdet omkring genetiske forandrings betydning for udviklingen af kræft har jeg bibeholdt min fascination af epigenetikken, der er en vigtig brik i spillet mellem miljø og arv. Epigenetiske forandringer f.eks. i form af DNA-metylering ses tidligt i udviklingen af kræft, og da

kræftcellerne udskiller DNA til blodbanen, er de oplagte biomarkører for kræft. For 10-15 år siden krævede metoderne til detektion af DNA-metylering store mængder udgangsmateriale. Derfor var de ikke så anvendelige til at detektere metylering af cellefrit DNA i plasma. Vi udviklede en bisulfit-baseret deamineringsmetode med en betydelig forbedret følsomhed til detektion af metyleret DNA [5]. Efterfølgende har dette metodearbejde dannet grundlag for flere ph.d.-studier og et patent. Indenfor bugspytkirtelkræft har vi set særligt lovende resultater. Her kan vores metode anvendes til at skelne bugspytkirtelkræft fra de inflammatoriske tilstande, som er de hyppigste differentialdiagnoser [6]. Bugspytkirtelkræft er en af de mest dødelige kræftformer, der oftest opdages sent, fordi symptomerne er uspecifikke. Når kræften opdages sent, kan tumoren typisk ikke fjernes ved operation, så udvikling af metoder til tidligere og bedre diagnostik er væsentlig for at forbedre overlevelsen. Derfor har vi nu igangsat et arbejde med at undersøge forskelligt biobank materiale fra personer, der efterfølgende er blevet diagnosticeret med kræft i bugspytkirtlen. Det foregår ved at koble vores etablerede metode med metabolomics for derved at forbedre prædiktionsværdien af vores analyse.

Også andet end kræft

Som ansat på en paraklinisk afdeling er en del af opgaven at kunne understøtte forskningen i andre specialer f.eks. ved at bistå andre forskere med valg af rette metoder eller udvikling af nye metoder for at kunne belyse forskellige kliniske problemstillinger. Den ekspertise, som vi har opbygget indenfor det molekylærdiagnostiske område, finder anvendelse i mange forskellige sammenhænge. På vores afdeling er et af vores nyeste interesseområder præimplantations

genetisk testning (PGT) – tidligere kendt som ægsortering. En kort beskrivelse af nogle af vores aktiviteter på dette område kan ses andetsteds i denne udgave af DSKB-Nyt, hvor Christian Liebst Frisk Toft beskriver sit netop afsluttede ph.d.-projekt, hvor jeg har været hovedvejleder.

Hvad bringer fremtiden?

Vi oplever i stigende grad, at flere af vores molekylærdiagnostiske metoder går fra at være målrettede til at være mere omfattende og generiske. F.eks. er der sket en udvikling fra undersøgelse af enkelte gener til hele genomer. Det giver os mulighed for at finde de enkeltgenvarianter, der har en stor effekt, og samtidigt få et indblik i den genetiske baggrund, som de er fundet i. Dette har allerede vist sig at være væsentligt i form af de resultater, som vi har fået i CIMBA-samarbejdet vedrørende effekten af PRS som modificerende faktor for bærere af sygdomsdisponerende varianter i BRCA-generne.

Derudover arbejder vi med integrering af flere forskellige omics-teknologier såsom transkriptomics, epigenomics, metabolomics og radiomics i vores studier. Et særligt interesseområde er udvikling af metoder til at detektere og karakterisere kræftcellers nedsatte evne til at reparere skader i DNA. Populært sagt er det jagten på kræftcellernes akilleshæl, da denne viden kan anvendes til at målrette behandlingen. Projektet er i 2021 blevet udnævnt som Forsknings-KUBE ved Aalborg Universitetshospital [7], og det bygger på et samarbejde på tværs af specialer og faggrupper, hvilket jeg står i spidsen for.

Referencer

1. Pedersen IS, Dervan PA, Broderick D, Harrison M, Miller N, Delany E, et al. Frequent loss of imprinting of PEG1/MEST in invasive breast cancer. *Cancer Res.* 1999;59:5449-5451.
2. Pedersen IS, Schmidt AY, Bertelsen B, Ernst A, Andersen CLT, et al. A Danish national effort of BRCA1/2 variant classification. *Acta Oncol.* 2018;57:159-162.
3. Parsons MT, Tadini E, Li H, Hahnen E, Wappenschmidt B, Feliubadaló L, et al. Large scale multifactorial likelihood quantitative analysis of BRCA1 and BRCA2 variants: An ENIGMA resource to support clinical variant classification. *Hum Mutat.* 2019;40:1557-1578.
4. Barnes DR, Rookus MA, McGuffog L, Leslie G, Mooij TM, Dennis J, et al. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *Genet Med.* 2020;22:1653-1666.
5. Pedersen IS, Krarup HB, Thorlacius-Ussing O, Madsen PH. High recovery of cell-free methylated DNA based on a rapid bisulfite-treatment protocol. *BMC Mol Biol.* 2012;13:12.
6. Henriksen SD, Stubbe BE, Madsen PH, Johansen JS, Jensen BV, Hansen CP, et al. Cell-free DNA promoter hypermethylation as a diagnostic marker for pancreatic ductal adenocarcinoma - An external validation study. *Pancreatol.* 2021;8:S1424-3903.
7. www.aalborguh.rn.dk/forskning/faa-stoette-til-din-forskning/forskningsskuber.

Specialistuddannelse for biokemikere – opdateret målbeskrivelse

På vegne af Uddannelsesudvalg for Biokemikere



Peter H. Nissen
Biokemiker

Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital
peteniss@rm.dk

Louise Helskov Jørgensen
Biokemiker
Klinisk Biokemi og Farmakologi
Odense Universitetshospital

Biokemikere ansat på de klinisk biokemiske afdelinger kan følge en efteruddannelse til specialist inden for klinisk biokemi. Selve forløbet for denne uddannelse er nærmere beskrevet i en målbeskrivelse, hvor de formelle krav til uddannelsesforløbet er angivet, herunder vejleder, forsknings- og udviklingsarbejde samt kursusaktivitet. Specialistuddannelsen varetages for DSKB af Uddannelsesudvalg for Biokemikere. Specialistuddannelsens hovedformål er, at biokemikere, der ansættes med varierende naturvidenskabelig baggrund, i løbet af uddannelsesforløbet opnår den nødvendige brede faglige indsigt, der skal til, for at udføre opgaver på højt specialiserede klinisk biokemiske hospitalslaboratorier.

Med jævne mellemrum ser uddannelsesudvalget kritisk på målbeskrivelsen for at vurdere, om den fortsat lever op til det forventede for en videreuddannelse og ikke mindst, om den lever op til gældende europæiske krav til videreuddannelse af naturvidenskabeligt uddannede akademikere ansat på hospitalslaboratorier. De europæiske krav er beskrevet i den såkaldte *Syllabus* for uddannelse af specialister i laboratoriemedicin, og denne er udgivet af European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) [1]. Den nuværende *Syllabus* blev senest revideret i 2018. Ud over det faglige og formelle indhold til en europæisk anerkendt specialistuddannelse, er der også nedsat en fælles ramme for uddannelse på europæisk plan. Dette er specificeret og beskrevet i *Common Training Framework for Specialists*

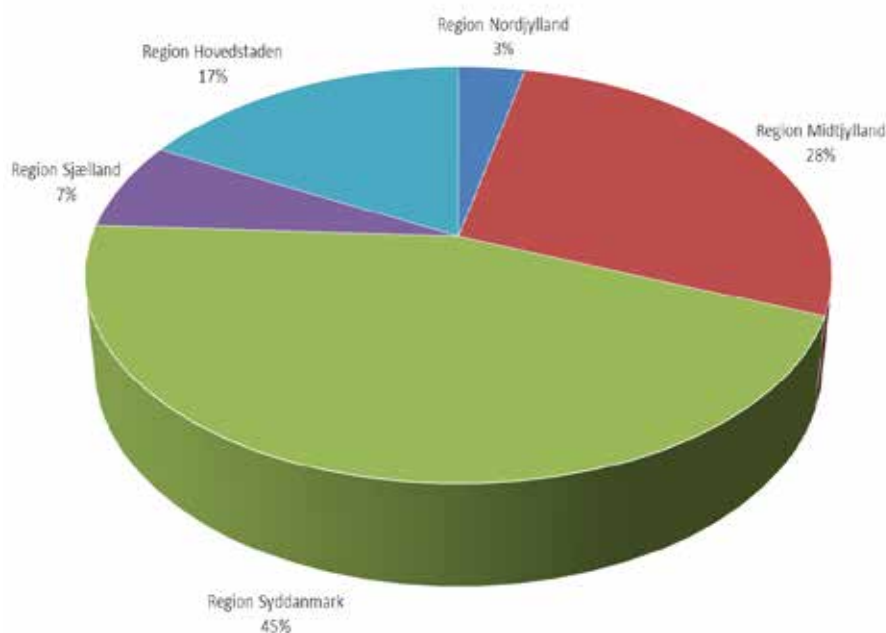
in Laboratory Medicine under EU Directive 2013/55/EC [2].

Ved at følge disse to overordnede dokumenters formelle krav lever specialistuddannelsen op til gældende europæiske krav [1, 2] og danner dermed grundlaget for, at uddannelsen kan godkendes af de nationale sundhedsmyndigheder.

Opdateret målbeskrivelse

Uddannelsesudvalget har valgt at revidere målbeskrivelsen for at sikre, at den til fulde lever op til målene i EFLM's *Syllabus* [1] samt i *Common Training Framework* [2]. Dette er en forudsætning for, at specialistuddannelsen med tiden kan blive formelt godkendt af de danske sundhedsmyndigheder. En myndighedsgodkendelse af specialistuddannelsen har længe været et stort ønske fra bl.a. uddannelsesudvalget, da vi mener, at dette på længere sigt vil øge det faglige niveau og skabe ensartede kompetencer gennem kravet om en struktureret videreuddannelse. Der foregår aktuelt et arbejde på tværs af flere laboratoriespecialer for at afklare mulighederne for en myndighedsgodkendelse af specialistuddannelsen for bl.a. biokemikere.

Et af de nye elementer i den reviderede målbeskrivelse (version 5) er en række læringsmål [1,2], som skal dokumenteres via en logbog og et kompetencekort. I uddannelsesudvalget mener vi, at denne mere strukturerede tilgang til kompetencestyring vil være godt for særligt nyansatte biokemikere, men i øvrigt vil det også bidrage til at sikre, at man kommer igennem alle



*Figur 1
Regional fordeling af aktuelt indskrevne
biokemikere ved specialistuddannelsen.*

elementer i målbeskrivelsen. Desuden er flere kurser gjort obligatoriske for at sikre, at specialistuddannelsen bibringer biokemikeren en bred faglig indsigt i specialet og en indsigt i de andre laboratorieområder på hospitalerne. Sidstnævnte er også et europæisk krav, hvorfor vi vil etablere et nyt kursus: *Introduktion til laboratoriemedicinske specialer og in vitro fertilisation (IVF)*, som netop skal give biokemikerne mere indsigt i de andre parakliniske specialer. Derudover er der fokus på den mere kliniske del af biokemikerens arbejde, hvorfor der også kommer et krav om dokumenteret indsigt i dette.

Forskning, udvikling og formidling spiller en helt central rolle i EFLM's Syllabus ^[1] med et argument om, at man som specialist i laboratoriemedicin skal kunne være innovativ og udviklende. Uddannelsesudvalget er enige i synspunktet og har løbende arbejdet for, at biokemikere gennem deres videreuddannelse skal tage ansvar for forskning og udvikling i deres afdeling og på den måde bidrage til at løfte kvaliteten af det diagnostiske område. I den nye målbeskrivelse er kravet om forskning og udvikling derfor fastholdt, og i løbet af uddannelsesperioden skal der kunne dokumenteres mindst et forsknings- eller

Referencer

1. Jassam, N, et al. The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine syllabus for postgraduate education and training for Specialists in Laboratory Medicine: version 5 - 2018. Clin Chem Lab Med. 2018;56:1846-1863.
2. Wieringa, G, et al. A proposed Common Training Framework for Specialists in Laboratory Medicine under EU Directive 2013/55/EC (The Recognition of Professional Qualifications). Clin Chem Lab Med. 2021;59:505-512.

udviklingsprojekt i form af en artikel i et internationalt peer-reviewed tidsskrift samt aktiv kongresdeltagelse. I uddannelsesudvalget håber vi, at ledelserne på alle landets afdelinger vil bidrage positivt til dette ved at skabe de nødvendige rammer for, at biokemikerne kan blive involveret i sådanne projekter.

Af andre læringsmål kan nævnes lokalt introduktionsforløb, der skal sikre, at nyansatte biokemikere får godt kendskab til afdelingen. Introduktionsforløb findes allerede flere steder, og uddannelsesudvalget har ladet sig inspirere af gode eksempler i forbindelse med revisionen af målbeskrivelsen og tilhørende logbog og kompetencekort. Desuden er læringsmål som ledelse, dialog med klinikere og undervisning og vejledning af kolleger skrevet ind i den reviderede målbeskrivelse.

Overgangsordning

Biokemikere, der er indskrevet efter 1. januar 2022, vil følge den reviderede version 5 af målbeskrivelsen. Biokemikere, der er indskrevet op til to år før ikrafttrædelse af version 5 af målbeskrivelsen, kan frivilligt vælge at følge version 4 eller version 5. I forbindelse med overgangsordningen kan publikationer udført under en ansættelse på en klinisk biokemisk afdeling, men før indskrivning på specialistuddannelsen, overføres til specialistuddannelsen. Alle, der følger version 5, skal derfor publicere mindst én artikel efter indskrivning. Vi kan derfor kun opfordre til, at man bliver indskrevet så hurtigt som muligt, da man derved kan få tilrettelagt sit uddannelsesforløb mest hensigtsmæssigt.

Status for specialistuddannelsen – stor geografisk spredning

Udvalget har gennem en periode målrettet arbejdet på at synliggøre specialistuddannelsen. Dette er i høj grad lykkedes, hvis man bruger antallet af indskrevne på specialistuddannelsen som målestok. Aktuelt er 29 biokemikere formelt indskrevet, ligesom der siden 2015 har været en flot fremgang i antallet af biokemikere, der har ansøgt om og fået specialistanerkendelse. Således har vi de seneste fem år kunnet tildele specialistanerkendelse til 10 nye specialister. Desuden glæder vi os over, at det nu fremgår af flere stillingsopslag, at det forventes, at biokemikeren, der ansættes, følger videreuddannelsen. Ser man på fordelingen af de biokemikere, som aktuelt er indskrevet på specialistuddannelsen (Figur 1), er der dog en meget klar geografisk skævvridning, hvor næsten 75% er ansat i Region Midtjylland og Region Syddanmark. Vi opfordrer til, at biokemikere fra alle regioner bakker op om videreuddannelsen for på sigt at stå så stærkt som muligt i forbindelse med det videre arbejde for myndighedsgodkendelse af specialistuddannelsen.

Korrektion

Forfatterne til artiklen 'Doubletesten – en del af det prænatale screeningsprogram', som blev bragt i DSKB-Nyt 3, 2021, har fremsendt følgende korrektion til artiklen:

Vi er blevet gjort opmærksomme på, at Sundhedsstyrelsens Retningslinjer for fosterdiagnostik (2017) ikke var citeret korrekt i artiklen.

Afsnittet:

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

Erstattes med:

SST angiver i Retningslinjer for fosterdiagnostik ^[1], at:

Det nationale tilbud om fosterdiagnostik har siden indførelsen haft til formål gennem neutral og fyldestgørende information at give den gravide/parret mulighed for at træffe de valg, der er rigtige for hende/dem – ikke at hindre fødsel af børn med alvorlige sygdomme eller handicap.



SYSMEX ACADEMY APP
Your knowledge
centre to go



Growing your knowledge has never been easier

Sysmex Academy – the Sysmex eLearning portal – is now available as a mobile app for iOS and Android.

The Sysmex Academy app makes it easy to find courses that match your needs. You can access product trainings and webinars from your mobile device anytime, anywhere, even when offline. Better yet – it's free.

To grow your knowledge, download the app in your preferred store.

www.nordic.sysmex-academy.com

1996-2021: DEKS kan i år fejre 25-års jubilæum



Gitte Henriksen
Institutchef for DEKS
gitte.henriksen@deks.dk



DEKS (Dansk Institut for Ekstern Kvalitets-sikring for Laboratorier i Sundhedssekto-ren) startede som Analyse kvalitetsudvalget (AKU-udvalget) under Dansk Selskab for Klinisk Kemi med dr. pharm. Adam Uldall som nøgleperson og senere institutchef i DEKS. I 1996 blev udvalget overdraget til Københavns Amt som en indtægtsdækket virksomhed med landsdækkende funktion til de laboratoriemedicinske specialer, og DEKS var dermed en realitet.

DEKS har igennem årene haft god hjælp fra mange forskellige eksperter rundt om i landet, som på hver deres fagområde har givet viden og input til rapporter og eksterne kvalitetssikringsprogrammer (EQA-programmer). Desuden fra rådgivere, bl.a. fra de laboratoriefaglige selskaber, der har givet råd til prioriteringer og til den overordnede faglige udvikling af DEKS – det er vi meget taknemmelige for.

DEKS havde i mange år hjemsted på Amtssygehuset i Herlev. Da amterne i 2007 blev til regioner, blev DEKS overført til at være regionsejet og flyttede i 2014 til Glostrup Hospital. Som et led i fusionen af Glostrup Hospital og Rigshospitalet i 2015 er DEKS nu organisatorisk under Rigshospitalet med

hjemsted på Glostrup-matriklen og fungerer fortsat som en national indtægtsdækket virksomhed.

Der er sket meget, siden DEKS var et udvalg. Vi er i dag 10 ansatte, og ser man på antallet af EQA-programmer, blev der i tilmeldingsformularen fra 1995 tilbudt 27 forskellige programmer. I 2021 er der til sammenligning bestilt over 550 forskellige programmer. Herunder er de 21 af dem udarbejdet i DEKS, mens de øvrige programmer hentes rundt omkring i verden fra 44 forskellige samarbejdspartnere for at dække behov og ønsker fra laboratorierne. Her skal særligt nævnes samarbejdet med Labquality fra Finland, som har tilbudt programmer til de danske laboratorier siden midt 90'erne.

DEKS leverer prøvematerialer, der er patientlignende med høj kvalitet til flere af Labquality's programmer, hvilket muliggør pålidelig sammenligning mellem metoder og bidrager til bedre kvalitet og harmonisering på tværs af Danmark. Der er mere end 350 forskellige DEKS laboratorienumre i brug, hvor ca. halvdelen er udenlandske laboratorier fra 24 forskellige lande, der deltager i DEKS' egne programmer.



DEKS Brugermøde så første gang dagens lys i 1996, og siden er det blevet til 24 møder rundt om i landet med masser af engagerede foredragsholdere, udstillere og deltagere. Vi glæder os til at holde det 25. i rækken i Sønderborg i 2022, hvor vi vil fejre DEKS' jubilæum 25+1 år.

Af større initiativer, som har fulgt DEKS igennem tiden, og som der stadig arbejdes med, kan nævnes Nordisk Reference Interval Projekt (NORIP), DEKS' koagulations- og INR-kalibrator, arbejdet med HbA1c standardisering og Human langtidskontrol, også kaldet HK-kontrollen, der giver mulighed for at anvende samme kontrol over mange år. Initiativer, der alle bidrager til ens og korrekte analyseniveauer.

En af de nyere opgaver, som DEKS har påtaget sig, er det skandinaviske samarbejde om afprøvninger af patientnært udstyr i SKUP (skandinavisk afprøvning af laboratorieudstyr til patientnære analyser). Afprøvningsen har fokus på analysekvalitet og brugervenlighed. Afprøvningsen udføres bl.a. i almen praksis, men også på hospitalslaboratorierne. SKUP-rapporterne viser, at ikke alle udstyr lever op til analysekravene,

og at der derfor er brug for disse uafhængige afprøvninger. SKUP-arbejdet ligger i god tråd med DEKS' øvrige opgaver med fokus på den gode analysekvalitet.

DEKS har i alle årene arbejdet med kvalitetssikring, harmonisering og standardisering af diagnostiske laboratorieundersøgelser, både gennem udvikling af nye EQA-programmer, undervisning samt nationalt og internationalt samarbejde. Her kan særligt nævnes samarbejdet i Norden med Labquality, Noklus og Equalis. DEKS vil fortsætte dette arbejde med fokus på at servicere de laboratoriemedicinske specialer alt efter behov og ønsker til gavn for patienten.

DEKS er en lille organisation med stor berøringsflade, som i år er blevet til en vellykket 25-årig. Vi har nået meget, men har stadig meget mere at byde på.

Makro-TSH - en diagnostisk udfordring



Eva Rabing Brix Petersen
Ledende overlæge
Blodprøver, Biokemi og
Immunologi
Sygehus Sønderjylland
eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

Martin Overgaard
Biokemiker, lektor
Afdeling for Klinisk Biokemi og
Farmakologi
Odense Universitetshospital

Lene Rosenberg
Afdelingslæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Sydvestjysk Sygehus

Camilla Bøgelund Larsen
Klinisk assistent
Endokrinologisk Afdeling M
Odense Universitetshospital

Steen Joop Bonnema
Overlæge, professor
Endokrinologisk Afdeling M
Odense Universitetshospital

Introduktion

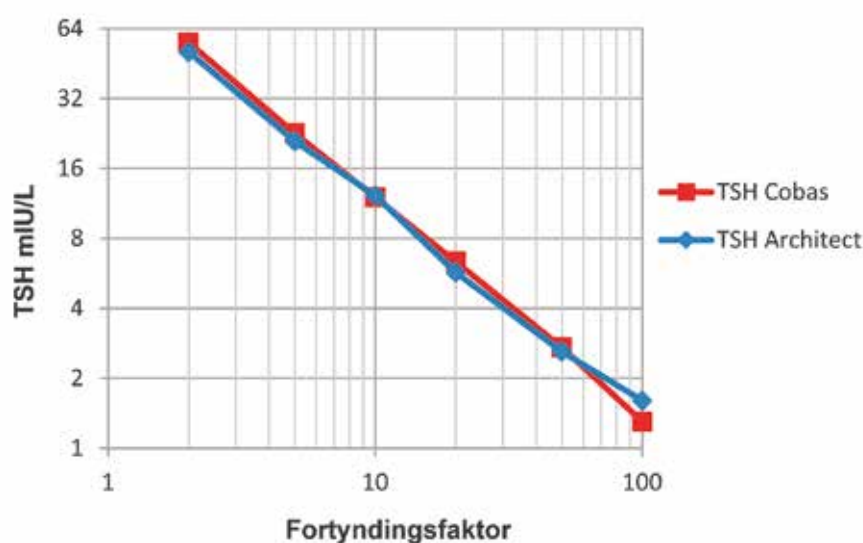
En yngre mand blev henvist pga. persistente forhøjet TSH (148 mIU/L) målt ved sandwich elektro-chemiluminescens-immunoassay (ECLIA). Patienten havde ingen stofskifte-specifikke klager, og der var normale niveauer af T4 og T3. Autoantistoffer var negative og thyroidea-ultralydsskanning var normal. TSH analyse med et andet assay (Abbott) gav uændret et forhøjet resultat. Ved thyroideahormon substitutionsbehandling reduceredes TSH niveauet, men patienten fik hyperthyroide symptomer. Ved en fortyndingsrække (Figur 1) fandtes ingen tegn på interferens med heterofile antistoffer. MR af hypofysen var normal, og mutation i henholdsvis TSH-receptor-genet og TSH-beta-genet kunne ikke påvises.

Materiale og metoder

På mistanke om kompleksbinding udførtes størrelsesseparation af plasma ved kromatografi (Figur 2) fra hhv. patienten (TSH case), en kontrolpatient med let forhøjet TSH (pt kontrol), og en patientpool med normalt TSH-niveau (donor pool). 100 µL EDTA-plasma blev fraktioneret på en Superdex S-75 søjle (PBS, pH 7,4; 1 mM EDTA) via Äcta FPLC. Fraktioner på 500 µL blev opsamlet og analyseret for TSH på Cobas e801 (Roche Diagnostics).

Resultater

Patientens TSH-top eluerede ved 154 kDa, foreneligt med et TSH-IgG kompleks (teoretisk 178 kDa). På kontrol-individet eluerede TSH-toppen ved 24 kDa, hvilket svarer til frit TSH (teoretisk 28 kDa).



Figur 1

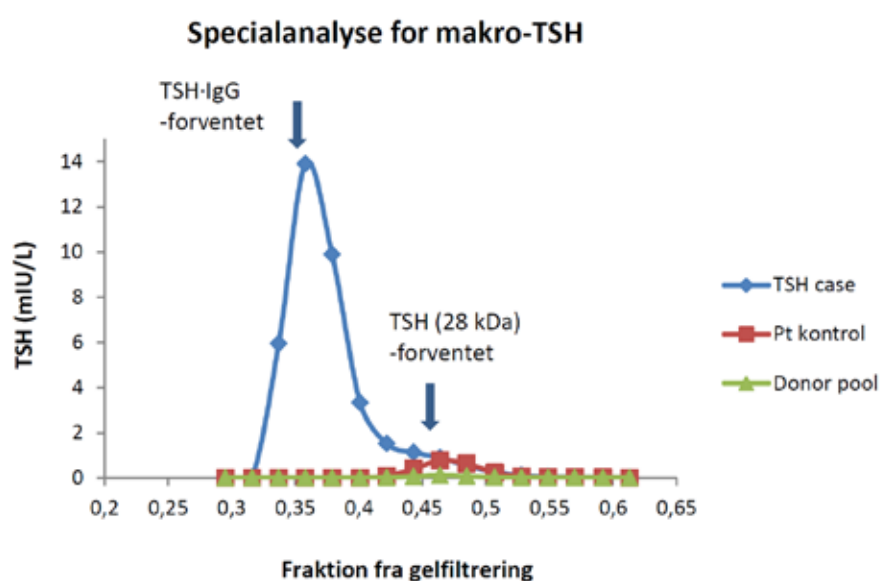
Fortyndingsrække af patientens TSH analyseret på hhv. Cobas (Roche Diagnostics) og Architect (Abbott). Der fandtes ingen tegn på interferens med heterofile antistoffer.

Konklusion

Casen illustrerer tilstedeværelse af såkaldt makro-TSH, som er meget sjældent forekommende, men dog tidligere beskrevet. TSH kompleks-binding til andre plasma-proteiner (oftest immunglobuliner) resulterer i et højt TSH-niveau. Den biologisk aktive fraktion af TSH er imidlertid normal, hvilket afspejler sig i klinisk og biokemisk

euthyroidisme. Man bør altid overveje analyserelaterede problemer ved diskrepans mellem biokemi og kliniske fund. I givet fald anbefales, at undersøgelse for heterofile antistoffer og makro-TSH indgår i analyse-repertoiret.

Casen har været publiceret i Eur Thyroid J. 2021;10:93-97.



Figur 2

Kromatografi, gelfiltrering. Analysering af TSH monomer og makroform i plasma (0,1 mL) fra hhv. patienten (TSH case), en kontrolperson med let forhøjet TSH (9,3 mIU/L) (pt kontrol) og en pool af raske kontrolpersoner (donor pool). TSH blev analyseret i de respektive fraktioner på Cobas (Roche Diagnostics). De forventede (teoretiske) molekyelvægte for hhv. frit TSH (28 kDa) og TSH bundet til IgG (178 kDa) er vist ved hjælp af pile.

Ph.d.-afhandling:

Preimplantation Genetic Testing – assessment and improvement of clinical practice



Christian Liebst Frisk Toft
Molekylærbiolog
Afdeling for Molekylær Diagnostik
Aalborg Universitetshospital
christian.toft@rn.dk

Præimplantations genetisk testning (PGT) er et tilbud til par, som har en kendt risiko for at videregive en arvelig sygdom til deres børn. PGT er en forlængelse af assisteret reproduktion, hvor humane præimplantationsembryoner dyrkes i laboratoriet og lægges op i livmoderen i håb om at etablere en graviditet. Fra embryonet tages en biopsi, som efterfølgende testes for den arvelige sygdom. Embryoner, som ikke har arvet sygdommen, anvendes herefter til oplægning, mens syge embryoner frasorteres.

Ph.d.-afhandlingen indeholdt fem studier omkring PGT, hvoraf de fire er omtalt her. Studie I ^[1] var et systematisk review, hvor vi undersøgte forekomsten af kromosomantalsforandringer og evaluerede den kliniske effekt ved at screene for disse ved PGT. Vi fandt, at omkring en ud af tre præimplantationsembryoner havde kromosomantalsforandringer. Om der var en klinisk effekt af screening for kromosomantalsforandringer kunne ikke vurderes ud fra de tilgængelige studier, og manglen på randomiserede kontrollerede studier var bekymrende.

Studie II ^[2] omhandlede isolering af foster-celler fra blodprøver fra gravide, som havde opnået graviditet efter PGT. Vi undersøgte, om fostercellerne kunne testes for den arvelige sygdom som et alternativ til moderkageprøve, der er nuværende 'gold standard' for prænatal testning. Dette var et proof-of-concept studie og viste, at fosterceller kan isoleres fra moderens blod, og at en række forskelle typer af mutationer kan detekteres ved en kombination af markøranalyse og direkte mutationsdetektion. Studiet er stadig igangværende, og vi håber, at metoden kan blive introduceret i klinisk praksis som et ikke-invasivt alternativ til moderkageprøve indenfor få år.

Studie III havde til formål at undersøge, om biopterede celler kunne dyrkes i cellekultur og dele sig i et omfang, så der kunne opnås en tilstrækkelig mængde DNA til genetisk testning, herunder Next Generation Sequencing (NGS), uden at der var behov for helgenomamplificering. Vi viste, at det er muligt at dyrke biopterede celler, og at der kunne oprenses tilstrækkelige mængder DNA til at udføre NGS uden forudgående helgenomamplifikation. Yderligere undersøgelser er nødvendige for at eftervise metodens pålidelighed og for at opnå præcise estimater for successrater.

Studie V (under review) var en spørgeskemaundersøgelse omhandlende valg af prænatal testning blandt patienter, som har opnået en graviditet efter PGT. Omkring halvdelen af patienterne takkede nej til moderkageprøve, primært pga. den risiko for abort, som var forbundet med indgrebet. Selv hos patienter, som udtrykte et ønske om at få foretaget prænatal verificering af det oprindelige PGT-resultat, valgte ca. en ud af fire at takke nej til moderkageprøven. Ni ud af ti patienter ville have accepteret ikke-invasiv prænatal testning, hvis de havde fået tilbuddet. Resultaterne indikerer, at man kan få flere patienter til at acceptere prænatal testning ved at indføre et ikke-invasivt alternativ til moderkageprøven. Studiet tyder på, at dette potentielt kan medvirke til at reducere stress og/eller bekymring i løbet af graviditeten.

Ph.d.-studiet blev udført på Afdeling for Molekylær Diagnostik og Fertilitetsenheden, Aalborg Universitetshospital, og afhandlingen blev forsvaret d. 3. september 2021.

Referencer

1. Toft CLF, Ingerslev HJ, Kesmodel US, Diemer T, Degn B, Ernst A, et al. A systematic review on concurrent aneuploidy screening and preimplantation genetic testing for hereditary disorders: What is the prevalence of aneuploidy and is there a clinical effect from aneuploidy screening? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99:696–706.
2. Toft CLF, Ingerslev HJ, Kesmodel US, Hatt L, Singh R, Ravn K, et al. Cell-based non-invasive prenatal testing for monogenic disorders: confirmation of unaffected fetuses following preimplantation genetic testing. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38:1959-1970.

YLKB-siden:

Nyt fra Uddannelsesregion Øst

Torsdag den 14. oktober 2021 blev Det Sundhedsvidenskabelige Fakultets årlige karrieredag endnu engang afholdt på Panum Institutet efter at have været aflyst i 2020 som en konsekvens af COVID-19-pandemien. Vi var fra Klinisk Biokemi repræsenteret af Emil Bartels, uddannelsesansvarlig overlæge ved Rigshospitalet og postgraduat klinisk lektor, samt af tre hoveduddannelseslæger fra Uddannelsesregion Øst: Henrik Buhl, Nikki Have Mitchell og Ida Stangerup. Her følger en kort beretning fra dagen, der også er tænkt som en mulig inspirationskilde for andre.

Standen 'Klinisk Biokemi' havde vi pyntet med forskellige glastyper og farverige buzzwords som fordybelse, forskning, diagnostik, rådgivning og 'tid til kaffe'. De studerende kunne måle blodsukker (før og efter indtag af slik) samt besvare en quiz med muligheden for at vinde en Twix.

Til trods for at man hverken kunne røre ved placenta som hos obstetrikere eller skære i svinelever som hos patologerne, så oplevede vi stor interesse og nysgerrighed for specialet og i særdeleshed for, hvad man egentlig laver som læge i Klinisk Biokemi. Dette spørgsmål blev besvaret efter bedste evne, men som bekendt er det svært at fatte sig i korthed derom. Gennemgående for mange af de studerende var det, at de ikke

havde hørt ret meget om vores speciale eller om, hvilke opgaver man varetager som læge i Klinisk Biokemi. Det er næppe tilfældet, at denne manglende viden om specialet blandt lægestuderende begrænser sig til Uddannelsesregion Øst.

Så hvad kan vi gøre for at synliggøre os selv? Foruden formaliserede events som karrieredagen findes der også andre platforme og medier, hvor det er blevet betydeligt nemmere at gøre opmærksom på sig selv. I podcasten 'Efter lægeløftet' har Emil Bartels berettet om Klinisk Biokemi som lægefagligt speciale. Sociale medier kommer man heller ikke udenom. På Instagram findes profilen 'yngrelaegliv', hvor der jævnligt bliver lavet såkaldte takeovers af yngre læger fra forskellige specialer, så de mere end 7000 følgere kan komme med lægen på arbejde i alt fra neurokirurgi til samfundsmedicin til industrien. Mikrobiologer og patologer har også lavet sådanne takeovers – og måske vi i Klinisk Biokemi også skulle gøre vores entré på denne scene.

Uagtet det manglende kendskab til specialet, så var det en yderst positiv oplevelse at møde de mange nysgerrige studerende og fortælle dem om alle de fede ting, som Klinisk Biokemi har at byde på. Tilmed blev vi selv mindet om, hvorfor vi netop valgte denne vej.



Ida Stangerup
Læge i hoveduddannelse, ph.d.-studerende
Klinisk Biokemisk Afdeling
Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
ida.stangerup@regionh.dk



Nikki Have Mitchell
Læge i hoveduddannelse, ph.d.-studerende
Klinisk Biokemisk Afdeling
Amager og Hvidovre Hospital
nikki.have.mitchell@regionh.dk

Nyt om navne – 4, 2021

Ansættelser og udnævnelser

Marius Mølsted Flege

1. september 2021

Læge i introduktionsstilling

Klinisk Biokemisk Afdeling, Amager og Hvidovre Hospital

Shabnam Anvari Aria

1. oktober 2021

Læge i introduktionsstilling

Klinisk Biokemisk Afdeling, Nordsjællands Hospital, Hillerød

Liv Tybjerg Nordestgaard

15. oktober 2021

Læge i introduktionsstilling

Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet

Anne Lind Malte

1. november 2021

Læge i introduktionsstilling

Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Camilla Kobylecki

1. november 2021

Afdelingslæge

Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital

Lea Tybirk

1. november 2021

Læge i introduktionsstilling

Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Laura Emilie Schmidt

1. november 2021

Læge i introduktionsstilling

Klinisk Biokemisk Afdeling, Nordsjællands Hospital, Hillerød

Jesper Erik Karl Strandberg

1. november 2021

Læge i hoveduddannelsesstilling

Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Claus Vinter Bødker Hviid

1. november 2021

Afdelingslæge

Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Kasper Munch Lauridsen

15. november 2021

Læge i introduktionsstilling

Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Kasper Adelborg

1. februar 2022

Læge i hoveduddannelsesstilling

Klinisk Biokemisk Afdeling, Hospitalsenheden Vest

Nye medlemmer af DSKB

Camilla Bjørnbak Holst

Læge

Emil List Larsen

Læge

Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet

Heidi Hvid Nielsen

Molekylærbiolog

Klinisk Biokemisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital

Johan Frits Baden Korch-Frandsen

Læge

Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

Kasper Meidahl Vinther

Læge

LEO Pharma



Kasper Munch Lauridsen

Læge

Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Lars Bendixen

Afdelingsbioanalytiker

Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet

Lasse Bak

Farmaceut

Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet, Glostrup

Marius Mølsted Flege

Læge

Klinisk Biokemisk Afdeling, Amager og Hvidovre Hospital

Michael Mejer Hunderup

Læge

Blodprøver og Biokemi, Sygehus Sønderjylland

Michael Richter

Læge

My Malmberg

Læge

Nanna Maria Uldall Torp

Læge

Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Bidrag til 'Nyt om navne' kan sendes til Bent Lind, e-mail: bent.struer.lind.01@regionh.dk



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[®] pro integrated solutions

Simplicity meets Excellence



**Automated
maintenance**



**Predictive
loading list**



**cobas[®]
SonicWash**



**Loading
on the fly**



**cobas[®]
AutoCal**



**cobas[®]
mobile solution**