

DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi



Nr. 3 September
2022

Ivan Brandslund udnævnt til nyt æresmedlem af DSKB
– ved generalforsamlingen i juni 2022.

Indhold:

- » Nyt fra Bestyrelsen
- » Nyt æresmedlem i DSKB
- » Æresmedlemmer i DSKB – en oversigt og omtale
- » Blodprøvetagningsfrekvens og komorbiditet som selektionsmetode ved indirekte referenceintervaller
- » Til dig, der bruger ekstern kvalitetssikring
- » Speciallægekursus i Klinisk Biokemi
- » Overgange i speciallægeuddannelsen – tab eller udvikling?
- » Nye anbefalinger for diagnostisk misbrugs-analysering i Klinisk Biokemi
- » Ny retningslinje for arvelig kolorektalcancer
- » Integration af procalcitonin (PCT) i den kliniske hverdag
- » YLKB-siden: Postkort fra fronten: Fra en klinisk biokemisk læge i 6 måneders klinisk ophold
- » Den 15. Danske Kongres i Klinisk Biokemi
- » Makro-X til påvisning af proteinkomplekser i blodet
- » Biotin-interferens ved behandlingsresistent hypertension
- » Fra Klinisk Biokemi til dekan – hvorfor nu det?
- » Hæmolyse – hvor stort er problemet?
- » Nyt om navne

ISSN 1902-1526

Count on the Enhanced Liver Fibrosis (ELF™) Test

Assess the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH) progression and liver-related events with a simple blood test.

siemens-healthineers.com/elf

The ELF test is not available for sale in the U.S. Product availability may vary from country to country and is subject to varying regulatory requirements. ELF is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 30-19-14233-01-76 · © Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 2020



Scan and
read more

Kolofon

DSKB-Nyt nr. 3/2022

Udgiver:

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Ansvarshavende redaktør:

Stine Linding Andersen

Layout og redaktionel tilrettelæggelse:
tuen

Bladet udgives 4 gange årligt

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



DSKB's bestyrelse

Mads Nybo

e-mail: mads.nybo@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: pernelle.vinholt@rsyd.dk

Ann-Britt Nygaard Hillig

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

Stine Linding Andersen

e-mail: stine.a@rn.dk

Elke Hoffmann-Lücke

e-mail: elkehoff@rm.dk

Nyt fra Bestyrelsen



Stine Linding Andersen

Overlæge

Klinisk Biokemisk Afdeling

Aalborg Universitetshospital

Hverdagen er i gang igen efter sommeren, og årets tredje nummer af DSKB-Nyt er hermed klar. Vi har sammensat et bredt og spændende indhold og håber, at I vil læse med. Et højdepunkt i selskabet før sommeren var afholdelse af DSKB's medlemsmøde med generalforsamling, og i den forbindelse udnævnelse af Ivan Brandslund, som nyt æresmedlem af DSKB (se forsiden). Formanden for DSKB, Mads Nybo, uddyber i dette nummer af DSKB-Nyt baggrunden for bestyrelsens indstilling af Ivan, og der er særdeles meget at fremhæve. Ivan udnævnes til æresmedlem efter en mangeårig og fortsat indflydelse på specialets udvikling inden for både laboratoriedrift, ledelse og forskning. På initiativ af DSKB-formanden og med god hjælp fra kollegaer i faget bringer vi i dette nummer også en oversigt og omtale af alle nuværende æresmedlemmer i DSKB – dette vidner om store og vigtige indsatser, for Klinisk Biokemi i Danmark, og på verdenskortet.

Fremmødet til medlemsmødet i juni og efterfølgende generalforsamling var stort – og i bestyrelsen ser vi netop medlemsmøderne som én af selskabets kerneaktiviteter. Derfor er der også allerede nu planer for DSKB's efterårsmøde, som finder sted torsdag den 3. november 2022 i Fredericia. Her sættes der fokus på to forskellige og på hver sin måde udfordrende områder inden for Klinisk Biokemi, nemlig anæmiudredning og troponiner, og vi håber, at mange medlemmer vil finde vej forbi. Af andre fremtidige arrangementer er det med glæde vi konstaterer, at datoerne for Den Dansk Kongres i Klinisk Biokemi 2023 nu er fastlagt. Kongressen finder sted i Esbjerg, og vi bringer en omtale deraf i dette nummer af DSKB-Nyt.

En anden vigtig aktivitet i DSKB udøves via nedsatte arbejdsgrupper, enten i regi af DSKB eller i andet, ofte nationalt regi, med repræsentation fra DSKB. I dette nummer bringer vi en rapport fra hele to arbejdsgrupper, nemlig DSKB-arbejdsgruppen vedrørende misbrugsanalysering og den nationale arbejdsgruppe vedrørende arvelig kolorektalcancer. Begge arbejdsgrupper er i indeværende år nået i mål med deres omfattende arbejde og har udgivet en opdateret retningslinje på de to områder. Dette er et vigtigt værktøj, som sikrer ensartede anbefalinger for laboratoriepraksis, diagnostik og behandling.

Et andet indlæg denne gang omhandler analysen procalcitonin. Vi har inviteret to forfattere udenfor det klinisk biokemiske speciale til at give deres bud på analysens integration i den kliniske hverdag. Dette vil formentlig for mange være interessant fra en klinisk biokemisk vinkel og stiller en række spørgsmål både i relation til den specifikke brug af netop procalcitonin, men også i relation til mere generelle overvejelser om vores speciales rolle ved klinisk brug af biokemiske analyser samt som sparringspartner i klinisk beslutningsstøtte. På YLKB-siden denne gang beretter læge i hoveduddannelse i Klinisk Biokemi, Nicki Have Mitchell, i et indlæg med titlen 'Postkort fra fronten' fra sit kliniske ophold ved en Infektionsmedicinsk Afdeling. Et indlæg, som giver smil på læben og som samtidig illustrerer vigtigheden af, at vi som klinisk biokemikere har kendskab til den kliniske hverdag – og at klinikerne har kendskab til os.

Nyt æresmedlem i DSKB



Mads Nybo
Formand for DSKB
mads.nybo@rsyd.dk

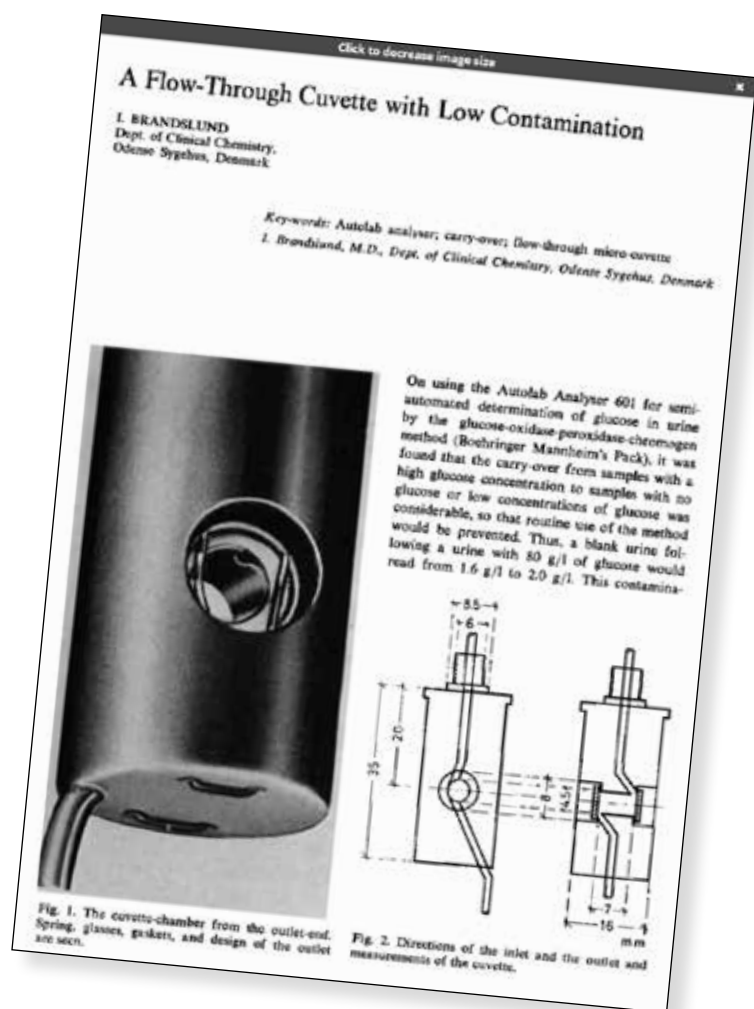
Bestyrelsen har ifm. Generalforsamlingen 2022 indstillet Ivan Brandslund til æresmedlemskab af DSKB – en indstilling, som blev vedtaget med akklamation af de fremmødte. Jeg vil her kort beskrive baggrunden for bestyrelsens indstilling af Ivan.

Ivan har haft – og har stadig – en kæmpe indflydelse på specialets udvikling inden for mange kategorier, såvel forskningsmæssigt, udviklingsmæssigt som ledelsesmæssigt. Ivan er født i 1947, er uddannet alment praktiserende læge og speciallæge i kemisk kemi i hhv. 1983 og 1984, og har forsket ved hhv. Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi ved Odense Universitet og ved NIH, USA. Han modtog den medicinske doktorgrad i 1987. Det forskningsmæssige arbejde har han fortsat helt til i dag, hvor han stadig er yderst aktiv som professor på Biokemi og Immunologi, Sygehus Lillebælt, inden for området kunstig intelligens og



robotteknologi (AI & Robotics). Undervejs har Ivan udgivet i omegnen af 300 videnskabelige artikler, som overordnet handler om udvikling og anvendelse af biomarkører inden for sundhed og sygdom og om kvalitetsmål for analytiske tests. Startende i 1974 med en undersøgelse af betydningen af carry-over ifm. glukose-måling i urin på Autolab 601 (Figur 1) har hans forskning bredt sig til at omhandle områder så forskellige som bl.a. koagulation (herunder DIC, HUS og trombofili), komplementstudier, INR-måling, diabetes, kvalitetssikring, cancer-biomarkører og genetiske studier. De store interesseområder har nok været diabetes og cancer, hvor han leder biobanken for Det Nationale Danske Strategiske Projekt om type 2 diabetes og er medformand for Danmarks nationale udvikling af en vision og løsning til en standard for biobanker i Danmark. De sidste seks år har han endvidere igangsat kliniske projekter med kunstig intelligens til evaluering af diagnostiske tests i kræft- og akutmodtagelsespatienter.

Udviklingsmæssigt har han siden 1990 udtænkt koncepter for og udviklet laboratoriecentret i daværende Vejle Amt, arbejdet med laboratorieinformationssystemer, telemedicinske løsninger til antikoagulation (CSO-AK, IntraMed A/S Danmark) og været ophavsmand til prøvetransportsystemet Tempus600 (Sarstedt, Danmark). På kvalitetsområdet har Ivan gjort en kæmpeindsats for bl.a. almen praksis – hvilket måske ikke er så underligt, da han oprindeligt også er praktiserende læge. Han var hovedansvarlig for at udvikle det nationale system for transport af blodprøver fra almen praksis, der muliggør resultatafgivelse til patienter og læger inden for 8-10 timer (selvfølgelig



Figur 1
Brandslund I. A flow-through cuvette with low contamination. *Scand J Clin Lab Invest* 1974;34:381-383.

afhængigt af 'set up' i laboratoriet), og han er også medforfatter på 'Kvalitetssikring og kvalitetskrav til laboratoriemedicinske aktiviteter i almen praksis', en flittigt brugt skrivelse i såvel praksissektoren som på laboratorierne. Samme massive indsats har Ivan gjort på diabetesområdet, hvor han har været bannerfører for kvaliteten af HbA1c-målingerne og primus motor for at afdække udfordringerne med samme (noget, som man kan læse meget mere om i *Klinisk Biokemi i Norden* 3;2014). Og endelig skal den årelange indsats i DSKB's Videnskabelige Udvalg for Kvalitetssikring (VUK) nævnes, hvilket har resulteret i anbefalinger, som vi benytter flittigt på laboratorierne, og uden hvilke vi ikke havde været nær så harmoniserede i Danmark, som vi er i dag.

Ledelsesmæssigt har han været laboratoriedirektør for Vejle Amt og Region Syddanmark fra 1986 til 2019 – i imponerende 33 år! Og som allerede nævnt leder af en række

forskellige forskningsfora og nationale tiltag.

Endelig skal det nævnes, at Ivan deltager flittigt i DSKB's aktiviteter, f.eks. på medlemsmøder og kongresser, hvor man altid får en spidsfindig kommentar med på vejen. Som alle ved, er det utroligt vigtigt, at specialets fyrtårne inspirerer og nogle gange også belærer de yngre i specialet (herunder undertegnede). Vi kan alle lære af de mange års viden, der er ophobet hos dem, der har været der i længere tid end vi andre! Samlet finder bestyrelsen, at Ivan som inspirator, nytænkner, forsker og leder er en oplagt kandidat til at blive æresmedlem af DSKB – noget, vi med glæde kunne konstatere, at alle på Generalforsamlingen var enige i.

Til lykke til Ivan med æresmedlemskabet – og til lykke til DSKB med det nye æresmedlem!

Nuværende æresmedlemmer i DSKB – en oversigt og omtale



Mads Nybo
Formand for DSKB
mads.nybo@rsyd.dk

Ved DSKB's generalforsamling i juni 2022 blev Ivan Brandslund indstillet og udnævnt som nyt æresmedlem af selskabet (se omtale andet sted i dette nummer af DSKB-Nyt). I den anledning har vi sammenfattet en oversigt over nuværende æresmedlemmer (i alfabetisk rækkefølge).

Omtalen er udarbejdet med bidrag fra kollegaer med mange års involvering i specialet (mange tak til Linda Hilsted, Holger Jon Møller og Steen Stender).

Vi håber, at alle er med – og ingen glemt – men skulle der være nuværende æresmedlemmer, som på beklagelig vis ikke er kommet med i oversigten, så giv os endelig lyd derom.

Axel Brock

Speciallægeuddannelse, specialeplanlægning og højt-specialiserede funktioner

Axel Brock kan bl.a. takkes for, at indholdet i speciallægeuddannelsen blev løftet til det høje faglige niveau, som den har i dag. Efter embedseksamen blev Axel Brock speciallæge i 1976 og dr.med. samme år (digitoxin og digoxin i serum). Herefter ansættelser som administrerende overlæge ved Centrallaboratoriet, Randers Centralsygehus 1977-97, og ledende overlæge ved Viborg Sygehus 1997-2011. Har i perioden 1985-2012 haft landsdækkende funktion vedr. biokemisk diagnostik og monitorering af porfyrissygdomme og sikrede, at funktionen kunne videreføres i Odense, hvor han fra 2011-2020 var speciallægekonsulent. Adjungeret professor (AU) i 2012. Axel Brock var formand for DSKB 1993-1997 og var fra 1990 en afgørende 'driver' i uddannelsesmæssige faglige sammenhænge (herunder udarbejdelse af målbeskrivelse for speciallægeuddannelsen i Klinisk Kemi 1990-1991, DSKB's arbejdsgruppe vedr. enkeltstillingsklassifikation 1990, formand for Dansk Selskab for Klinisk Kemi's Uddannelsesudvalg vedr. speciallægeuddannelsen i Klinisk Biokemi 1991-2003, formand for DSKB's arbejdsgruppe vedr. målbeskrivelse i tilslutning til uddannelsesreformen (speciallægeuddannelsen i Klinisk Biokemi) 2000-2003 og DSKB's repræsentant i forbindelse med nordisk uddannelsesinitiativ i Baltikum 1994-2005 samt medlem af Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe vedr. specialeplanlægning 2007-2010). Axel Brock var også medlem af Sundhedsstyrelsens Inspektorkorps 2003-2012, og var desuden fagredaktør ved SJCLI fra 1996-2018.

Jørn Dyerberg

Inuitter, omega-3-fedtsyrer og ernæringsvidenskab

I 1970'erne rejste Jørn Dyerberg, lægeansat på Klinisk Kemisk Afdeling ved Ålborg Sygehus, sammen med afdelingens ældre overlæge H.O. Bang og andre til Grønland for at studere inuit-befolkningens spisevaner og sammensætning af blodets fedtindhold. Som de første i verden pegede forskergruppen på, at den lave forekomst af hjerte-kar-sygdomme i denne befolkning kunne skyldes højt indhold af omega-3-fedtsyrer i kosten. Hypotesen og fundene blev publiceret med Jørn Dyerberg som 1. forfatter i Lancet i 1978 og medførte efterfølgende stor interesse for fiskeolier. Jørn Dyerberg var næstformand og senere fra 1983-1987 formand for DSKB. Jørn Dyerberg blev ansat som direktør og adm. overlæge på det privatejede tidligere Medi-Lab i København i 1989. Jørn Dyerberg var fra 1992 med til at skabe det videnskabelige grundlag for det danske transfedt-forbud fra 2003, fungerede som professor ved Institut for Human Ernæring, KVL, fra 2001-2003 og var medredaktør af tre udgaver af lærebogen 'Menneskets Ernæring'. Jørn Dyerberg har således via sin forskning haft afgørende indflydelse på to af de ca. ti kostråd, der i 2021 indgår i mange landes officielle kostråd: Spis fisk og undgå industrielt transfedt. I 2014 blev Jørn Dyerberg tildelt 'Living Legend Award' fra International Union of Nutrition Scientists på baggrund af sine banebrydende arbejder inden for ernæringsvidenskaben.

Erik Magid

Rationel brug af laboratoriemedicin, standardisering og organisatorisk arbejde

Erik Magid har sat et stort aftryk på vores speciale på flere områder. Efter embedseksamen i 1961 blev Erik Magid overlæge i Klinisk (Bio)kemi på en række københavnske hospitaler, og senest ledende overlæge på Amager Hospital (1987-2005). Dr.med. i 1970 (human erythrocytær kulsyreanhydrase). Erik Magid var involveret i organisatorisk arbejde, både nationalt (herunder formand for DSKB 1979-1983) og internationalt (herunder International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)), hvor han fra 1977 var sekretær i Scientific Division (senere Committee) og formand 1983-1988. Desuden formand for Education and Management Division fra 1992 til 1997. Erik Magid nedsatte flere Committees, og som eksempel kan nævnes 'On Rational Laboratory Use', 'On Quality Assurance' og 'On Financial Laboratory Management'. En række videnskabelige arbejder og retningslinjer blev publiceret på baggrund af IFCC-arbejdet. Erik Magid havde desuden udbredt undervisningsaktivitet nationalt og i WHO- og IFCC-regi. Desuden skal nævnes, at Klinisk Biokemisk Afdeling på Amager Hospital med Erik Magid ved roret var den første danske hospitalsafdeling inden for vores speciale, der blev ISO-akkrediteret af DANAK i 2001.

Ebba Nexø

Internationalt førende inden for Vitamin B12

Ebba Nexø har igennem mange år været en ledende og samlende person i Klinisk Biokemi i Danmark. Hun har siden 1970'erne forsket i Vitamin B12 og dets bindingsproteiner (disputats 1978) og er internationalt førende på feltet. To år på Johns Hopkins, USA, førte til årelang forskning i epidermal growth factor og dens receptorer. Hun har publiceret mere end 375 videnskabelige artikler, og har bl.a. deltaget i og ledet EU-projekter. Ebba blev speciallæge i 1981 og i 1984 administrerende overlæge på Hillerød Sygehus. I 1991 blev hun overlæge og første kvinde som lærestolsprofessor på Kommunehospitalet i Aarhus, senere Aarhus Universitetshospital. Ebba har bestredet en meget lang række tillidsposter, blandt andet som medlem af Det Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (nu FSS), hvor hun som første kvinde satte sig i formandsstolen. Hun har været medlem af bestyrelsen for DSKB og formand for NFKK, og er aktuelt næstformand for det videnskabelige råd for lex.dk. Ebba har i en årrække fremstillet kunsthæderige geometriske figurer, og det har for nylig ført til en videnskabelig artikel. Siden 2019 har Ebba været professor emerita i Klinisk Biokemi ved Institut for Klinisk Medicin på Aarhus Universitet, hvor hun bl.a. fungerer som fakultetets særlige rådgiver i ansvarlig forskningspraksis.

Jens Frederik Rehfeld

Forskning er en grundpille i vores speciale

Jens Rehfeld har været en 'founding father' i forståelsen af betydningen af forskning som drivkraft i vores speciale. Jens Rehfeld har haft en usædvanlig akademisk karriere. Efter uddannelsen som læge blev han professor i medicinsk biokemi (AU) som 34-årig, og professor i Klinisk Biokemi (KU og Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet) fra 1981 (hvilken han fortsat er), samt ledende overlæge sammesteds 1981-2010. Speciallæge i Klinisk Biokemi i 1988. Dr.med. i 1974 (gastrins in serum) og dr.scient. i 1989 (progastrins and procholecystokinins in pituitary cells). Jens Rehfeld har haft afgørende betydning for vores speciale i dets nuværende form. Her skal blot nævnes: navneændringen fra Klinisk Kemi til Klinisk Biokemi (idet Biokemi er vores moderspeciale), en vedholdende indsats som lærestolsprofessor for at fremme forståelsen for forskning som afgørende for specialet (hvilket har udmøntet sig i en videnskabelig produktion aktuelt over 1000 publikationer, i en lang række speciallægeuddannelsesfora og som mentor for en række doktordisputater udgående fra Klinisk Biokemi), og ikke mindst for at 'spotte' udviklingen i specialet – herunder bl.a. introduktion af molekylær genetik/biologi. Jens Rehfeld har modtaget en lang række nationale og internationale hæderspriser for sit videnskabelige arbejde.

Ole Siggaard-Andersen

Syrebase-nomogrammet fader

Ole Siggaard-Andersen har bidraget afgørende til, at Klinisk Biokemi har så klar en profil i dansk lægevidenskab, og at Klinisk Biokemi i Danmark nyder international anerkendelse. Ole Siggaard-Andersen blev læge som 23-årig, dr.med. som 30-årig, og året efter mag.scient. i biokemi og speciallæge i Klinisk Biokemi, herefter to år i USA som assistant og associate professor ved Cornell University, overlæge og leder af ML-Laboratoriet, Klinisk Kemisk Afdeling, Rigshospitalet, fra 1967-76, i 1971 som 38-årig professor i Klinisk Kemi, og fra 1976-2002 tillige administrerende overlæge på Amtssygehuset i Herlev. Doktordisputatsen 'The Acid-Base Status of the Blood' udgik fra blodgasskolen omkring Poul Astrup på Rigshospitalet. Den er en veritabel bestseller, der er udkommet på engelsk, tysk og spansk og genoptrykt flere gange, da den forener original biokemisk forskning med praktisk, diagnostisk anvendelighed, og den læses stadig. Ole Siggaard-Andersen har siden fulgt sporet fra disputatsen til uanfægtet nestorværdighed på området med adskillige danske og internationale hæderspriser i kølvandet. Til fagligheden hører medlemskab af talrige danske og internationale komiteer og selskaber. Her skal blot nævnes, at Ole Siggaard i 1969 blev medlem af bestyrelsen af Dansk Selskab for Klinisk Kemi, og at han i 1975-1979 var formand for selskabet.

Adam Uldall

En hovedkraft i dansk kvalitetsstyring og metrologi

Adam Uldall har været en nøgleperson for kvalitetsudvikling og metrologi i Klinisk Biokemi igennem mange årtier. Hans indsats rækker fra 1966 med starten af det oprindelige 'Analyse Kvalitets Udvalg' under det daværende Dansk Selskab for Klinisk Kemi, over opbygningen af det nutidige DEKS fra 1995 og frem til 2003, hvor han sluttede som Institutchef for Dansk Institut for Kvalitetssikring på Sygehuslaboratorier. Igennem denne periode indtog Adam Uldall en central position i arbejdet med kvalitetsstyring på de klinisk biokemiske laboratorier i Danmark. Oveni dette deltog han utrætteligt i internationalt og specielt europæisk arbejde, hvor han gjorde en stor indsats i IFCC-arbejdsgrupper, i BIPM (den internationale organisation for mål og vægt), i EU's organisation for harmonisering af mål og vægt og i talrige andre sammenhænge. Adam Uldall var endvidere initiativtager til dannelsen af EQALM, paraplyorganisationen for europæiske kvalitetssikringsorganisationer (som i Norden udgøres af DEKS, Equalis, Labquality og Noklus).

Palle Wang

Uddannelse, forskningsuddannelse og nordisk samarbejde

'...Experience, the name men give to their mistakes...' (Oscar Wilde)
Palle Wang takkede selv for, at DSKB helt ufortjent havde gjort ham til æresmedlem af selskabet. Det er der nu ingen grund til at mene, når man ser på den indsats, han lagde for dagen i specialtjeneste, og så på så mange forskellige områder. Fra forskning i glykogenstofskiftet i polymorfkernede granulocytter, over en kæmpeindsats på uddannelsesområdet (bl.a. som formand for ph.d.-studienævnet og senere studieleder for ph.d.-studiet ved Odense Universitet), til dansk redaktør af Klinisk Biokemi i Norden (siden 1989) og hovedredaktør fra 2003. Undervejs med et væld af ledelsesopgaver, hvortil det indledende citat knytter sig: udover at lære af egne fejl, kan man også lære af samarbejdet med andre mennesker. Dette gjorde Palle Wang i mange sammenhænge, ikke bare på ledersiden, men også (måske især) i det nordiske samarbejde, som han var stærk fortaler for – og bl.a. udsprang kurset på den stolte galease T/S Helene af hans gode forbindelser til nordiske kolleger og venner, som han stadig har forbindelse med.

Blodprøvetagningsfrekvens og komorbiditet som selektionsmetode ved indirekte referenceintervaller

Baggrund

Referenceintervaller på baggrund af laboratoriedata tilhører et mindre klinisk biokemisk område, hvorved analysesvar fra laboratoriedatabaser udtrækkes og anvendes til generering af referenceintervaller, såkaldte indirekte referenceintervaller [1,2]. Hovedmotivationen for studierne er, at traditionelle referenceintervaller er omkostningsfulde, hvorimod indirekte referenceintervaller kan udgøre hurtigere og billigere alternativer. I områdets publikationer, findes en del optimisme omkring udvikling af metoder til de novo generering af referenceintervaller på biokemiske patientdata. Ønsket er, at indirekte referenceintervaller kan uddybe og supplere eksisterende referenceintervaller, f.eks. for at adressere analyseproducenters løbende justeringer og ændringer, der kan gøre tidligere etablerede referenceintervaller forældede. Almindeligvis er den praktiske metode at udtrække store mængder analysesvar rekvireret af primærsektoren i et forsøg på at undgå akut sygdom og på disse svar udlede referenceintervaller. Desværre er den kliniske information på patientpopulationer helt eller delvist fraværende, formentlig fordi den er svær at fremskaffe i lande uden tradition for omfattende sundhedsregistre. Heraf følger, at publicerede studier ofte drejer sig om udvikling af avancerede statistiske metoder, der alene på

baggrund af analysesvar menes at kunne adskille abnorme svar fra ikke abnorme [3]. Dette forhold modarbejder konceptet, idet indirekte referenceintervaller herved i høj grad baseres på individer, der normalt ikke vil kunne anses som referenceindivider. Området savner derfor enkle selektionskriterier, som på grundlag af laboratoriedata kan berige andelen af sygdomsfrie individer.

Metode

Ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, har vi via Danmarks Statistik adgang til at koble Region Nordjyllands laboratoriedata med danske sundhedsregistre. Vi har på den baggrund undersøgt om blodprøvetagningsfrekvens kan anvendes som proxymål for komorbiditet, og om patientpopulationer med lav blodprøvetagningsfrekvens har en øget andel af raske individer. Derudover beregnede vi referenceintervaller blandt populationer identificeret som havende en lav sygdomsbyrde og brugte resultaterne til gennemgang af referenceintervaller fra Nordic Reference Interval Project (NORIP).

Resultater

Studiepopulationen bestod af voksne ($n = 316.337$) med fast bopæl i Region Nordjylland, som i en 10-årig periode (2006-2016) havde fået taget én eller flere blodprøver

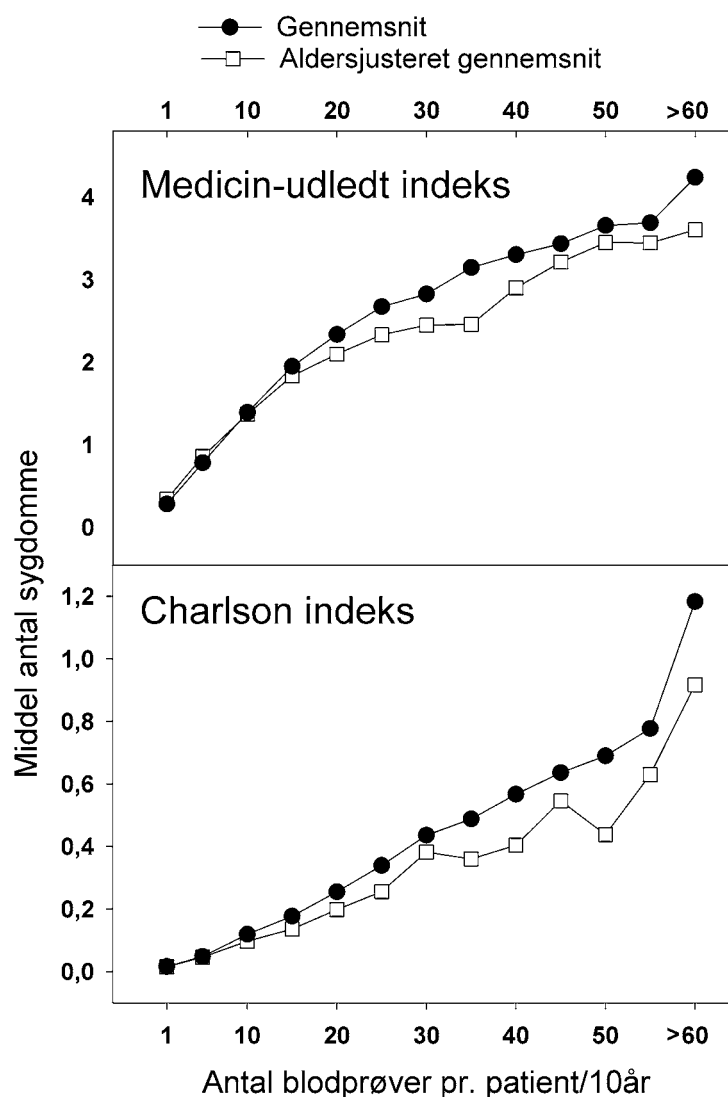


Simon Lykkeboe
Kemiker
Klinisk Biokemisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital
s.lykkeboe@rn.dk

Antal blodprøver pr. patient/10 år	Alle	21-40	11-20	4-10	1-3
Antal patienter	316.337	51.621	60.054	90.369	74.746
Andel (%) af patienter med sygdom					
Diabetes mellitus	7,1	14,4	4,1	1,1	0,2
Thyroidea sygdomme	4,7	10,6	4,3	0,8	0,1
Cerebrovaskulær sygdom	3,5	6,5	3,6	1,2	0,2
Luftvejssygdom (astma, KOL)	11,7	15,8	12,0	9,1	5,8
Hyperlipidæmi	22,6	47,0	27,7	8,1	1,0

Tabel 1 Andel (%) af patienter med Charlsons eller medicin-udledte sygdomme stratificeret på blodprøvetagningsfrekvens. Kun et udvalg af Charlsons eller medicin-udledte sygdomme er vist.

Figur 1
Patienters gennemsnitlige antal Charlsons eller medicin-udledte sygdomme stratificeret på antal blodprøver taget gennem en 10-årig periode. Alle punkter er signifikant forskellige fra omkringliggende punkter ($p < 0,05$).



analyseret ved en Klinisk Biokemisk Afdeling i regionen. I alt blev 6,1 millioner blodprøver inkluderet og hver patient fik i gennemsnit taget 19 blodprøver per 10 år. Patienternes blodprøvetagningsfrekvens blev undersøgt i forhold til to komorbiditetsindekser: et medicin-udledt sygdomsindex og Charlsons komorbiditetsindex. Charlsons komorbiditetsindex er et ofte anvendt index defineret ved 19 sygdomme, der identificeres via hospitalsdiagnosekoder (ICD-10). Indexet prædikerer 1-års mortaliteten for en patient med komorbiditet. I dette studie blev indexet anvendt til at registrere type og antal af Charlsons sygdomme. Derudover definerede vi et medicin-udledt indeks dækkende over 22 sygdomme udledt fra Den Nationale Receptdatabase. For begge indekser fandtes en korrelation mellem det gennemsnitlige indeks og blodprøvetagningsfrekvens over en 10-årig periode (Figur 1), og indekserne grænsede til 0, når

prøvetagningsfrekvensen nærmede sig én blodprøve pr. 10 år.

Vi så desuden på forekomsten af sygdomsundergrupper i relation til blodprøvefrekvensen, og der vises et udvalg af disse i Tabel 1. Som eksempel fandtes det, at diabetes mellitus identificeret ved diabetes-medicin udgjorde 7,1% af hele populationen, mens forekomsten blev reduceret til 0,23% blandt individer med 1-3 blodprøver pr. 10 år (Tabel 1). Dette er i overensstemmelse med, at diabetes diagnosticeres og monitoreres biokemisk og derfor mindre sandsynligt hos patienter med få blodprøvetagninger. Andre sygdomme viste lignende egenskaber især dem, der primært blev diagnosticeret og monitoreret biokemisk, såsom hyperlipidæmi, jernmangelanæmi og thyroidea lidelser. Overvejende blev andelen af individuelle sygdomstilstande reduceret til $\leq 1\%$ for patienter med 1-3

blodprøver pr. 10 år. Dette var dog ikke tilfældet for et mindre antal tilstande, f.eks. luftvejssygdom (astma, KOL), hvilket kan tilskrives begrænset brug af biokemien som led i diagnostik og monitorering.

Diskussion

Biokemiske analyser er et væsentligt element i diagnosticering, behandling og monitorering af mange sygdomme. Desuden er der noget, der tyder på, at blodprøver i stigende grad rekvireres som screening og sundhedstjek på forholdsvis raske individer [4]. Vi fandt derfor en ikke så overraskende sammenhæng mellem blodprøvetagningsfrekvens og komorbiditetsindekser, og andelen af patienter uden sygdomstilstande var åbenlyst øget blandt patienter med et lavt antal blodprøver. Disse patienter kan, med omtanke, bruges som markør for 'ægte' referenceindivider, der anvendes i konventionelle referenceintervals-undersøgelser.

Dette giver en bekvem kilde til populationer med lav sygdomsprævalens, og udvælgelsen er udelukkende baseret på laboratoriedata uden tilføjelse af klinisk information. Selektionsmetoden understøtter bedst analyser, der anvendes på vide indikationer i klinisk praksis, dvs. rutineanalyser til at vurdere en patients almene tilstand. Analyser, der overvejende rekvireres på specifikke indikationer eller stærk mistanke om sygdom, findes sjældent blandt patienter med kun få blodprøver. På den baggrund har vi testet konceptet på NORIP referenceintervaller ved at isolere testresultater fra patienter med 1-3 blodprøver pr. 10 år og beregnet referenceintervaller med almindeligt anvendt statistisk metode. Herved har vi på en række analyser opnået konklusive indsigter i, hvordan de mere end ti år gamle NORIP referenceintervaller forholder sig til nuværende, analytiske metoder og præanalytiske procedurer [5].

Referencer

1. Jones GRD, Haeckel R, Loh TP, Sikaris K, Streichert T, Katayev A, et al. Indirect methods for reference interval determination—review and recommendations. Clin Chem Lab Med. 2018;57:20–29.
2. Farrell CJL, Nguyen L. Indirect reference intervals: harnessing the power of stored laboratory data. Clin Biochem Rev. 2019;40:99–111.
3. Haeckel R, Wosniok W, Streichert T. Review of potentials and limitations of indirect approaches for estimating reference limits/intervals of quantitative procedures in laboratory medicine. Journal of Laboratory Medicine. 2021;45:35–53.
4. Jørgensen L, Brandslund I, Petersen P. Should we maintain the 95 percent reference intervals in the era of wellness testing? A concept paper. Clin Chem Lab Med. 2004;42:747–751.
5. Lykkeboe S, Andersen SL, Nielsen CG, Vestergaard P, Christensen PA. Blood sampling frequency as a proxy for comorbidity indices when identifying patient samples for review of reference intervals. Clin Chem Lab Med. 2021;60:252–260.

Til dig, der bruger ekstern kvalitetssikring

DEKS vil meget gerne høre fra dig om eventuelle udfordringer eller ønsker til forbedringer til eksterne kvalitetssikringsprogrammer.

Ser du udfordringer i dine eksterne kvalitetssikringsprogrammer?

Har din metode f.eks. en bias, som bør undersøges nærmere? Det kan vi hjælpe med ved f.eks. at se på, om samme udfordring ses i programmer fra andre leverandører eller ved at gå i dialog med producenten.

Mangler du et eksternt kvalitetssikringsprogram til en bestemt komponent?

Vi kan undersøge, om det findes hos vores samarbejdspartnere eller vurdere, om det giver mening at lave et dansk program.

Savner du sammenligning af danske resultater i et program fra en udenlandsk leverandør?

Vi kan undersøge mulighederne. F.eks. har vi indgået et samarbejde med den hollandske organisation, ECAT, om INR til POCT, hvor deltagerne, ud over den almindelige rapport, også får en særlig dansk rapport, med sammenligning af de lot-numre, der er opgivet fra de danske deltagere. På den måde kan vi både have et højt deltagerantal og følge kvaliteten af POCT nationalt.

Læs mere på vores hjemmeside: www.deks.dk og skriv meget gerne til os på e-mail: deks@deks.dk



Gitte Marie Henriksen
Institutchef i DEKS
gitte.henriksen@deks.dk

Speciallægekurser i Klinisk Biokemi: Indhold, rammer og struktur



Nete Hornung
Hovedkursusleder

nete.hornung@goedstrup.rm.dk

På vegne af DSKB's Uddannelsesudvalg
for Læger

I seneste DSKB-Nyt (2, 2022) kunne man læse et indlæg om afholdelse af hoveduddannelseskurserne i Klinisk Biokemi. Hoveduddannelselæge Eline Sandvig Andersen gav sit syn på speciallægekursusenes afholdelse, og hvad der er vigtigt i den sammenhæng. Der nævnes to formål med kurserne: a) at introducere de uddannelsessøgende læger for hinanden såvel som for speciallæger og kemikere til gavn for arbejdsglæden og samarbejdet, og b) at give konkret faglig viden og værktøjer, som kan bruges i det daglige arbejde. Ligeledes gav Eline Sandvig Andersen et bud på, hvordan et kursus kunne strikkes sammen med hensyn til form og indhold med henblik på at forbedre udbyttet af kurserne.

Der vil altid være forskellige holdninger til, hvordan et kursus bedst skrues sammen, og den overordnede tilrettelæggelse af hoveduddannelseskurserne i Klinisk Biokemi er i regi af DSKB's Uddannelsesudvalg for Læger (UUfL). I juni mødtes UUfL, som omfatter uddannelsesansvarlige overlæger, yngre læger og postgraduate kliniske lektorer på tværs af uddannelsesregionerne samt professorer, DSKB's formand og formanden for UUfL. Det er således en ret bred skare med en stor samlet mængde viden, interesse, erfaring og kompetencer inden for speciallægeuddannelsen i Klinisk Biokemi. Det skulle derfor gerne samlet afspejle en bred vinkel på kursernes indhold og struktur. I forhold til planlægningen af kurserne ses der på møderne i udvalget altid på kursusevalueringerne. Udvalget drøfter på basis af dette og eventuelle tilbagemeldinger fra delkursusledelserne vedr. revision af programmet og mundtlige evalueringer, om der skal korrigeres noget i forhold til

læringsmål og struktur. For alle kurser foreligger der læringsmål, som kan findes på DSKB's hjemmeside. I Sundhedsstyrelsens (SST) vejledning for specialespecifikke kurser fremgår det, at *'det primære formål med kurserne er at sikre, at de uddannelsessøgende læger får mulighed for at opnå de kompetencer, der indgår i specialets målbeskrivelse, og at det især skal sikre opnåelse af kompetencer, der er vanskelige at erhverve i det daglige kliniske arbejde'* [1].

Det samlede kursusindhold og dermed læringsmålene skal derfor naturligt være samstemt med målbeskrivelsen i specialet. Med udgangspunkt i kursusrullet ser UUfL også på forestående kurser, og hvorvidt der bør ske en drejning i forhold til seneste afholdte kursus, hvad angår indhold, oplægsholdere og struktur. Endelig ses der på delkursusledelsen, og om der er styr på dette. Her skal det nævnes, at der er ønske om, at en yngre person i faget, enten læge eller biokemiker, indgår i planlægningen af kurserne. Dette vil blive prioriteret løbende, efterhånden som kurserne planlægges.

Ud over indhold og læringsmålene drøftede UUfL denne gang også rammerne og strukturen for kursernes afholdelse. Her blev nedenstående pointer drøftet som værende vigtige elementer til 'et godt kursus', som både lever op til SST's krav og kursernes læringsmål, men som samtidig øger kursisternes bidrag til og læring på kurserne.

1. Relevant afvejning mellem kliniske og biokemiske elementer. Der har tidligere været kurser med for stor andel af undervisere fra klinikken med vægt på klinik og behandling snarere end på diagnostik.

2. Kursus mængden skal være tilpasset kursus længden. I delkursusledernes iver efter at dække så meget som muligt har der til tider været for meget på programmet. Her kan også ses på antallet af undervisere, hvor det kan være en fordel at arrangere med færre undervisere, der så til gengæld giver mulighed for at udøve en mere interaktiv undervisning.
3. Kurserne skal være flerdimensionelle. Dette forstået på den måde, at undervisningen skal afspejle både det almindelige og det sjældne i specialet.
4. Jævn fordeling mellem oplæg og læring med aktiv deltagelse. Der er mange muligheder, f.eks. 'walk and talk', gruppearbejde, peer feedback, sidemandsdiskussion, mentimeter og kursist fremlæggelse.
5. Opgaver med hjemmeforberedelse før kurset. Disse bør være formuleret præcist og være konkrete, så der kan følges op på disse under kurset.
6. Idéer til undervisningsformer, som dels kan skabe mere liv i undervisningslokalet, og dels kan aktivere kursisterne og skærpe læringen:
 - a. Problem-Based Learning, hvor kursisterne langt hen ad vejen selv finder svarene.
 - b. Fremlæggelse ved kursisterne, eventuelt ud fra hjemmeopgave.
 - c. Flere undervisere på samme session, gerne ved emner, hvor der er forskellige holdninger.

Ovenstående meddeles delkursuslederne i den fremtidige planlægning af speciallægekurser. UUFL ønsker til hver en tid at styrke speciallægeuddannelsen i Klinisk Biokemi, og at hoveduddannelseskurserne understøtter det bedst muligt. I nær fremtid vil UUFL tage fat på en revision af målbeskrivelsen. I den forbindelse hører vi meget gerne fra de faglige miljøer i det biokemiske landskab om eventuelle ændringsforslag til målbeskrivelsen for de kommende speciallæger i Klinisk Biokemi.

Referencer

1. Vejledning om de specialespecifikke kurser i den lægelige videreuddannelse. VEJ nr. 9320 af 17/07/2012, tilgængelig på: www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2012/9320

Overgange i speciallægeuddannelsen – tab eller udvikling?



Birgitte Sandfeld Paulsen
Afdelingslæge
Blodprøver og Biokemi
Hospitalsenhed Midt
birgne@rm.dk



Tina Parkner
Uddannelsesansvarlig overlæge,
postgraduat klinisk lektor
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital
tinapark@rm.dk

Som uddannelseslæge skifter man regelmæssigt arbejdssted, fra man starter i klinisk basislægeuddannelse til man har fuldført en speciallægeuddannelse. Det har sine fordele, da man som ny læge har brug for et vist kendskab til arbejdsgangene på et sygehus og i almen praksis, ligesom det giver nye læger muligheden for at prøve kræfter med forskellige specialer. I forbindelse med overgange er der dog altid en risiko for, at noget tabes på gulvet. Det ved vi gælder for patienter, der skifter afdeling, men det samme kan ske for uddannelseslæger.

Når man skifter arbejdssted, hvad enten der er tale om en ny afdeling eller en ny laboratoriesektion, bruges den første tid for uddannelseslægen ofte på at 'lande' det nye sted og orientere sig i de skrevne såvel som uskrevne sociale og faglige spilleregler. Samme indkøringsfase gælder for de daglige uddannelsesgivende læger, der skal lære uddannelseslægens præferencer og kvaliteter at kende for at kunne vejlede på bedst mulig måde og få mest muligt ud af den kapacitet, som de har fået ind ad døren. De uddannelsesgivende læger skal også kunne identificere eventuelle uheldige uddannelsesforløb, inden de kører af sporet. Med andre ord kan skift i ansættelsessted risikere at spille uddannelses tid i de, til tider, korte ophold og et øget fokus på netop denne del af uddannelsesforløbene vil kunne være til gavn for både uddannelseslægen samt den enkelte laboratoriesektion/afdeling.

Man løfter i bunden, men også i toppen

Under speciallægeuddannelsen skal en række kompetencer opnås i introduktionsstillingen. Disse kompetencer udbygges under hoveduddannelsen, hvor i alt 50 kompetencer skal være godkendt, inden speciallægeanerkendelsen kan komme i

hus. Hvor man tidligere har set på kompetencer som et bestået/ikke-bestået spørgsmål, bliver kompetencer i dag tilgået mere nuanceret og raffineret, hvor fokus er en kontinuerlig udvikling af den enkelte for derved at optimere både performance og arbejdsglæde. For de uheldige uddannelsesforløb kan skift af laboratoriesektion/afdeling føre til et brud i kontinuiteten og derved medføre, at et uddannelsesforløb ikke optimeres løbende eller i værste fald kører skævt, uden at det opdages.

Et uheldigt uddannelsesforløb kan fylde meget på en afdeling, men antalsmæssigt udgør de en meget lille del. I det hele taget opleves de uddannelsessøgende læger som kapaciteter, der bidrager positivt ind i afdelingerne både fagligt og som inspirationskilder. Så omvendt kan sektionen/afdelingen måske endda få mere ud af de unge kollegaer? Som uddannelsesgivende læge kan man både løfte den uddannelsessøgende læge uanset dennes faglige niveau, men også give en hjælpende hånd til den kommende uddannelsesgivende læge ved at italesætte, hvilke særlige kvalifikationer den enkelte uddannelsessøgende læge har, inden vedkommende træder ind ad døren på sit nye ansættelsessted.

I Videreuddannelsesregion Nord har der været fokus på systematisk overdragelse, hvilket nu også er indført i andre parakliniske specialer. På baggrund af de gode erfaringer har man på Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, indført systematisk overdragelse i forbindelse med skift mellem laboratoriesektioner og forsøgsvis imellem uddannelsessteder.

Individet i fokus til gavn for alle

Formålet med indførsel af systematiske overdragelser er 1) at lette overgangen mel-



lem laborariesektioner/afdelinger for den yngre læge, 2) at få kortlagt fokusområder og forventningsafstemme, 3) at bidrage til at undgå uhensigtsmæssige uddannelsesforløb, og 4) at fremme den yngre læges muligheder for at vokse på det niveau, som den enkelte har.

Skift imellem laborariesektioner internt på afdelingen

- Der afholdes et 'formøde' med de sektionsansvarlige fra den afgående og tilgående sektion samt den uddannelsessøgende læge. Mødet bookes af den uddannelsessøgende og er fastsat til at vare 15 min. Formålet er at kortlægge kompetencer, der er delvist godkendt, samt eventuelle uafsluttede opgaver fra den tidligere sektion, der forventes varetaget under det kommende sektionsophold. Evt. tværgående forskningsprojekter og fremtidige planer for kurser, orlov etc. berøres også.
- Inden for den første uge i den nye sektion afholdes et 'hvordan arbejder vi bedst sammen møde' med deltagelse af den uddannelsessøgende læge og den nye sektionsansvarlige overlæge. Formålet er at tale om de skrevne og uskrevne regler i sektionen samt at få lavet en forventningsafstemning til det kommende samarbejde (hvornår og hvordan

forstyrrer vi hinanden og med hvad, hvilken arbejdsform foretrækker den enkelte samt eventuelle særlige opmærksomhedspunkter).

- Efter ca. en måned afholdes et 'forudringsmøde' med den uddannelsessøgende læge og den nye sektionsledelse. Formålet er at drage nytte af, at uddannelseslægen går på tværs imellem sektioner og derved ser på den nye sektion med friske øjne, men med erfaring fra tidligere sektioner. En forudsætning for succes med disse møder er en høj grad af psykologisk sikkerhed!

Skift imellem afdelinger

- To til fire måneder forud for skiftet afholdes et 'overdragelsesmøde' telefonisk eller virtuelt imellem uddannelsesansvarlig overlæge fra afgående og tilgående afdeling samt eventuelt den uddannelsessøgende læge. Dette aftales med den uddannelsessøgende, som eventuelt selv ønsker at stå for dette. Formålet er at kortlægge manglende kompetencer, der forventes opnået under det kommende ophold, samt at få eventuelle interesseområder og særlige kompetencer frem i lyset, så den uddannelsessøgende læge tænkes ind i relevante projekter og arbejdsopgaver allerede fra starten.

Nye anbefalinger for diagnostisk misbrugsanalysering i Klinisk Biokemi



1



2



3



4



5



6



7

Der var wienerbrød og højt humør, da den nye arbejdsgruppe for revision af DSKB's retningslinje for misbrugsanalysering mødtes første gang. Nu skulle der knokles og arbejdes videre på det gode arbejde, der var startet tilbage i 2013, og som lagde grund til den første version af retningslinjen. Formålet med retningslinjen er at give råd og vejledning om diagnostisk misbrugsanalysering til klinisk biokemiske laboratorier. Den nye version af retningslinjen skulle indeholde den nyeste viden og desuden bidrage til national ensretning inden for misbrugsanalysering. Derudover var det også et ønsket fokus at give mere information til rekvirenter om rekvirering, prøvehåndtering og fortolkning. Men til trods for søde sager og god stemning blev det hurtigt klart, at opgaven var større end først antaget. Holdninger var mange, drøftelserne svære, lovgivningen mangelfuld og den nationale anvendelse af NPU-koder overvældende kreativ og mangfoldig. Det skulle tage mange måneder med møder, skrivelser og gode diskussioner inden arbejdsgruppen kunne nå til enighed om et færdigt produkt, men i foråret 2022 lykkedes det. Ingen mennesker kom til skade under udarbejdelsen af den nye retningslinje, men flere venskaber blev formet undervejs. Her præsenteres et kort resumé af retningslinjen samt et udpluk af de nye anbefalinger.

Den nye retningslinje [1] har baggrund i den tidligere 'Retningslinje for udførelse af misbrugsanalyser i klinisk biokemi' [2] udgivet af DSKB i 2013. Retningslinjen er rettet imod både klinikere og laboratorier og indeholder anbefalinger til både rekvirenten og de udførende laboratorier.

Generelle anbefalinger

- Manuelle hurtigtests (urinstix) bør ikke anvendes i rutinebrug i et klinisk biokemisk laboratorium, men bør kun benyttes til akutte undersøgelser i samarbejde med kliniske afdelinger, hvis 'positive' resultater altid verificeres med en konfirmatorisk analyse.
- Tæt samarbejde mellem rekvirent og analyserende laboratorium bør tilstræbes omkring prøvetagning og tolkning af analyseresultater.

Anbefalinger til rekvirenten

- Rekvirenten bør kontrollere prøvetagningen, da incitamentet for at snyde eller manipulere med prøven kan være betydelig.
- Rekvirenten bør være særligt opmærksom på korrekt håndtering (beskrevet i retningslinjen) og forsendelse af prøvemateriale for at sikre korrekt resultat.

Anbefalinger til laboratoriet

- Laboratoriet, der udfører misbrugsanalyser, bør have et metodespecifikt kvalitetssikringssystem, og som minimum tilbyde konfirmatorisk analyse af de mest almindelige og hyppigste misbrugsstoffer, der er angivet i retningslinjen som 'gængse misbrugsstoffer'.
- Laboratoriet bør tilbyde rådgivning om prøvetagning samt tolkning af analyseresultat.
- Laboratoriet bør altid rapportere stofkoncentrationer $\leq$ cut-off som 'negative' og stofkoncentrationer $>$ cut-off som 'positive' ved diktome svar.
- Prøvematerialets validitet bør altid testes før analyse for misbrugsstoffer. Analyse af U-Kreatinin bør som minimum foretages og gerne suppleres med

bestemmelse af pH, osmolaritet og/eller massefylde.

- Entydig stofidentifikation ved massespektrometriske analyser bør altid sikres ved bestemmelser af mindst én 'qualifier' pr. analyt.

Retningslinjen præsenterer mange aspekter af den daglige rutine inden for misbrugsanalysering, som udvælgelse, indsamling og håndtering af prøver eller test af prøvematerialets validitet. For et biokemiker-hjerte præsenterer retningslinjen også mulighed for fordybelse i metodespecifikke detaljer og kvalitetssikring. Arbejdsgruppen vil gerne pointere, at retningslinjen er en konsensus guideline og er bevidst om, at der ikke kun i den præanalytiske håndtering, men også i tolkningsfasen, stadig er mulighed for optimering. Øget lovgivning inden for misbrugsanalysering er nødvendigt for at kunne løfte udredningen på et nyt niveau, der også tager de forskellige formål og konsekvenser i betragtning. De misbrugsanalyser, der er nævnt som de mest gængse i Danmark [1], er et øjebliksbillede. Der er allerede nye psykoaktive substanser i anvendelse, hvor det bliver en fremtidig opgave sammen med klinikere at definere, hvilke stoffer der skal kunne analyseres i diagnostisk regi på klinisk biokemiske laboratorier. Arbejdsgruppen drømmer om ensretning af de anvendte NPU-koder på tværs af landet. I henhold til udredningsstrategien, bygget op på screening med efterfølgende obligatorisk konfirmation, findes der i retningslinjen også konkrete anbefalinger til NPU-numre for de respektive analyser. Den fulde retningslinje, der hviler på internationale guidelines [3,4] suppleret med udvalgte originalarbejder, kan ses på DSKB's hjemmeside [1].

Referencer

1. Greibe E, Breindahl T, Hoffmann-Lücke E, Pedersen L, Fruekilde P, Jensen PB, Dalhoff K. DSKB Retningslinje for misbrugsanalysering for klinisk biokemiske laboratorier (2022): www.dskb.dk/faglige-rapporter/
2. Breindahl T, Hindersson P, Hardlei T, Brock B, Eriksen K, Hannibal J. Retningslinje for udførelse af misbrugsanalyser i klinisk biokemi (2013).
3. Det Europæiske overvågningscenter for narkotika og narkotikamisbrug (EMCDDA): www.emcdda.europa.eu
4. European Guidelines for Workplace Drug Testing in Urine. European Workplace Drug Testing Society (EWDTS), 2015, version 2: www.ewdts.org

1) Elke Hoffmann-Lücke
Overlæge
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital
elkehoff@rm.dk

2) Eva Greibe
Biokemiker
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital

3) Torben Breindahl
Hospitalskemiker
Klinisk Biokemisk Afdeling
Regionshospital Nordjylland

4) Lars Pedersen
Kemiker
Klinisk Biokemisk Afdeling
Slagelse Sygehus

5) Palle Fruekilde
Biokemiker
Blodprøver og Biokemi
Odense Universitetshospital

6) Per Bo Jensen
Kemiker
Klinisk Biokemisk Afdeling
Bispebjerg Hospital

7) Kim Dalhoff
Professor
Klinisk Farmakologisk Afdeling
Bispebjerg Hospital

Arbejdsgruppen bag retningslinjen:

Inge Bernstein
Dansk Colorectal Cancer Group (DCCG)
Klinik Kirurgi og Kræft,
Aalborg Universitetshospital

Karin Wadt
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)
Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet

Charlotte Laurrup
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)
Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus
Universitetshospital

Karina Rønlund
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)
Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle Sygehus

Louise Klarskov
Dansk Patologisk Selskab (DPAS)
Patologisk Afdeling, Herlev og Gentofte
Hospital

Henrik Okkels
Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB)
Afdeling for Molekylær Diagnostik,
Aalborg Universitetshospital

Zohreh Ketabi
Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
(DSOG)
Gynækologisk Afdeling, Rigshospitalet

Lars Henrik Jensen
Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO)
Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus

Christina Therkildsen
HNPCC-registret
Gastroenheden, Hvidovre Hospital

Maria Rasmussen
HNPCC-registret
Klinisk Forskningsafdeling, Hvidovre Hospital

Mia Gebauer Madsen
Dansk Urologisk Selskab (DUS)
Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital

Ole Thorlacius-Ussing
Dansk Kirurgisk Selskab (DKS)
Kirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Vibeke Koudahl
Dansk Selskab for Plastik og
Rekonstruktionskirurgi (DPRK)
Plastikkirurgisk Afdeling, Vejle Sygehus

Ny retningslinje for arvelig kolorektalcancer

I 2022 er den nye fælles retningslinje, version 2.0, for arvelig kolorektalcancer udgivet med titlen 'Arvelig disposition for kolorektalcancer, Lynch syndrom, FCC (familier colorectal cancer) og let øget risiko - Udredning, behandling og screeningsprogrammer'. Den nye retningslinje er udgivet som resultatet af et omfattende samarbejde mellem de specialer, der er involveret i udredning, behandling og screening af patienter med arvelig kolorektalcancer (KRC). For første gang er alle relevante specialer officielt inviteret til at deltage i udarbejdelsen af én fælles retningslinje omfattende alle specialers individuelle håndtering af patienter med arvelig KRC. Alle specialer og relevante Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG'er) har ligeledes deltaget i høringsfasen, og det er vores håb fremover at fastholde en fælles national retningslinje for at sikre ensartet behandling af patienter med arvelig KRC.

Hvordan har vi arbejdet?

Deltagerne i arbejdsgruppen var udpeget af de respektive specialer. Mødeaktiviteten er foregået virtuelt, og arbejdet er foregået i flere faser:

1. Etableringsfase: etablering af mindre arbejdsgrupper med hvert sit speciale område, hvor den specifikke litteratursøgning og gennemgang er varetaget emnevis.
2. Udarbejdelsesfase: udarbejdelse af selve retningslinjen, efterfulgt af gennemgang og tilpasning ved fællesmøder i hele arbejdsgruppen ud fra ovenstående litteraturgennemgang.
3. Høringsfase: de involverede specialeselskaber og DMCG'er har haft retningslinjen til gennemgang.
4. Gennemgangsfase: gennemgang af input fra høringspartnere og tilpasning af retningslinjen.

5. Indsendelsesfase: indsendelse af retningslinjen til regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) med efterfølgende godkendelse.

Hvad er nyt?

De væsentligste nye anbefalinger i retningslinjen er:

- Universel screening for MMR-defekt (mismatch repair) bør foreligge på alle patienter med adenokarcinomer i kolon/ rektum, tyndtarm, endometrie, ovarie samt invasive og ikke-invasive tumorer i øvre urinveje og sebaceøse hudtumorer.
- Mere individualiseret screening og behandling til patienter med Lynch Syndrom afhængig af, i hvilket gen den patogene variant er lokaliseret.
- Overveje profylaktisk acetylsalicylsyre til patienter med Lynch Syndrom.

Hvor kan man finde retningslinjen?

Retningslinjen er tiltænkt som en guide for klinisk personale i forhold til udredning, behandling og genetisk rådgivning af familierne og er tilgængelig på DMCG's hjemmeside (www.dmcg.dk) og på hjemmesiderne for de selskaber, der har udpeget repræsentanter til arbejdsgruppen (herunder DSKB: www.dskb.dk/faglige-rapporter/).

Hvilke planer er der fremover?

Der er planlagt ny revision af retningslinjen til primo 2024, hvor også relevante selskaber og DMCG'er inviteres til deltagelse på initiativ fra DCCG.

Integration af procalcitonin (PCT) i den kliniske hverdag

Antibiotika – et tveægget sværd

En af de hyppigste årsager til død og tabte leveår på verdensplan er smitsomme sygdomme, hvor luftvejsinfektioner udgør den største undergruppe [1]. Som konsekvens af dette er antibiotika nogle af de hyppigst ordinerede lægemidler globalt [2]. Antimikrobielle lægemidler har potentialet til at kunne bidrage til signifikant lavere mortalitet og morbiditet, når behandlingen er indiceret [2]. Ud fra tidligere opgørelser, skønnes det dog at omkring 30-50% af antibiotika, der ordineres, ikke er indicerede [3, 4]. Dette er med til at øge sandsynligheden for bivirkninger, lægemiddelinteraktioner og udvikling af resistente bakterier [3]. Klinisk kan det ofte være svært at skelne mellem bakterielle og især virale infektioner [4].

Problemet med de klassiske infektionsmarkører

De klassiske, veletablerede mikrobiologiske og biokemiske metoder bidrager desværre sjældent til mindre forbrug af antibiotika [4]. Niveaue af C-reaktivt protein (CRP), leukocytter og de forskellige leukocytundergrupper i blodet bruges stadig af mange ved håndtering af patienter mistænkt for at have en infektionsmedicinsk problemstilling. Især ved bakterielle infektioner ser man ofte en reaktiv neutrofil i sygdomsforløbet [5]. Men for det første, så er udvikling af leukocytose en dynamisk, tidsafhængig og individuel proces [5]. For det andet er der beskrevet mange ikke-infektive årsager til leukocytose [6]. CRP, en akut fase reaktant, har både proinflammatoriske og antiinflammatoriske virkninger, men den primære effekt skønnes dog at være antiinflammatorisk [7]. Værdien af CRP-målinger til at afgrænse en bakteriel fra en viral infektion eller en ikke-infektøs årsag til patientens tilstand er dog begrænset af lav specificitet

og langsom kinetik [7]. Selvom måling af leukocytal og CRP er billige, nemme og – formentlig også derfor – meget udbredte, så er deres diagnostiske værdi således begrænset. En vurdering af indikation for antibiotika eller muligt behandlingssvigt ved allerede iværksat behandling er derfor vanskelig. Nyere biomarkører, som kan vejlede klinikerne i sikker og effektiv antibiotikareduktion, er derfor ønskværdige og eftertragtede [4]. Igennem de sidste årtier har biomarkøren procalcitonin (PCT), der har højere diagnostisk specificitet end CRP ved sepsis [8], været genstand for en lang række studier og har også vist at have potentiale i at opnå en reduktion af antibiotikaforbruget i den kliniske hverdag. PCT har endvidere vist sig særligt anvendelig til at udelukke, at en patient udvikler bakteriæmi [9].

Procalcitonins biologi

PCT, et prohormon for calcitonin som består af 116 aminosyrer, produceres forskellige steder i kroppen afhængig af den inflammatoriske tilstand patienten befinder sig i [10]. Under normale fysiologiske forhold dannes PCT kun i C-celler i glandula thyroidea som led i dannelsen af calcitonin. Omvendt, under systemisk inflammation ved bakteriel infektion, eller lidt sjældnere svampe- eller parasitinfektion, syntetiseres PCT i næsten alle væv og frigives til blodet [10]. PCT kan detekteres i blodet indenfor ca. 3-4 timer, de højeste værdier opnås indenfor ca. 6-12 timer og halveringstiden er ca. 24 timer [11].

Evidensgrundlag for anvendelsen af procalcitonin

PCT kan a) hjælpe med diagnosticering af bakterielle infektioner og b) bruges som en markør til at vejlede og afkorte antibiotikabehandlingen [11]. Der er efterhånden



Markus Fally
Afdelingslæge, klinisk lektor, PhD, MPH
Afdeling for Lunge- og Infektionssygdomme
Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Jens-Ulrik Stæhr Jensen
Professor, overlæge, PhD
Medicinsk Afdeling, Lungemedicinsk Enhed
Herlev og Gentofte Hospital
jens.ulrik.jensen@regionh.dk

Tabel 1
Fortolkning af PCT-måleresultater og kliniske implikationer. Adapteret fra Samsudin et al. 2017 og Schuetz et al. 2019 [11, 15]. NB. ved tegn til svær infektion, trods lav PCT, bør patienten få antimikrobiel behandling, inklusive antibiotika.

PCT (µg/L)	Fortolkning	Antibiotika strategi	Monitorering
<0,25	Bakteriel infektion usandsynlig	Antibiotika frarådes som udgangspunkt	Gentag eventuelt PCT inden for de følgende 24-48 timer
0,25-<0,5	Bakteriel infektion mulig (systemisk infektion usandsynlig, lokaliseret infektion sandsynlig)	Antibiotika kan overvejes uden for intensivafdeling (mild til moderat sygdom)	PCT hver 24.-48. time, seponer antibiotika hvis PCT <0,25 µg/L eller falder med 80%
0,5-<2,0	Bakteriel infektion sandsynlig (systemisk infektion mulig)	Antibiotika anbefales	
2,0-<10,0	Bakteriel infektion sandsynlig (systemisk infektion sandsynlig)		
≥10	Høj sandsynlighed for svær sepsis eller septisk shock		

lavet adskillige kliniske og observationelle studier, der undersøgte brugen af PCT til initiering, seponering og eskalering af antibiotikabrug baseret på specifikke algoritmer. Den bedste evidens for brugen af PCT-algoritmer stammer fra studier, der inkluderede patienter med pulmonale infektioner, især samfundserhvervet pneumoni, bronkitis og eksacerbationer af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). I den seneste meta-analyse om emnet, der analyserede 6708 individuelle patientdata, kunne man konstatere at brugen af PCT-vejledning resulterede i signifikant mindre antibiotikaforbrug (opstart af antibiotika var faldet fra 86% til 72%, behandlingsvarigheden fra 8,1 til 5,7 dage), bivirkninger til antibiotikabehandling (fald fra 22% til 16%) og lavere mortalitet (fald fra 10% til 9%, odds ratio 0,83 med 95% konfidensinterval 0,70-0,99) [12]. Også hos patienter med sepsis er der beskrevet positive effekter af PCT-vejledning i en nyere meta-analyse, der analyserede data fra i alt 2252 patienter [13]. Således var både mortaliteten (24% mod 21%) og varigheden af antibiotikabehandlingen (10,4 mod 9,3 dage) lavere i PCT-armen, og dette i samtlige subgrupper hvad sværhedsgrad og infektionsfokus angik [13]. Der har dog også været negative studier, blandt disse PASS-studiet fra Danmark, hvor der ikke

var nogen positiv effekt af PCT-målinger, hvad overlevelsen på intensivafdelingen angik [14]. I dette studie blev en stigning i PCT koblet til en eskalation af antibiotikabehandlingen [14]. Den manglende positive effekt kan derfor muligvis forklares af bivirkninger i forbindelse med eskaleret antibiotikabehandling [15]. Et andet eksempel på et negativt studie stammer fra USA, hvor man anvendte en PCT-algoritme til at vejlede antibiotikastrategien for ikke-kritisk syge [16]. Her kan den manglende effekt muligvis tilskrives inklusionen af patienter med meget lav a priori sandsynlighed for bakterielle infektioner (kun halvdelen blev indlagt og fik serielle PCT-målinger), samt en dårlig adhærens til PCT-algoritmerne og studieprotokollen (muligvis relateret til den langsomme inklusion af patienter) [15]. Samlet set ser det således ud til at PCT-målinger, hvis de tages på alle indlagte patienter med luftvejsinfektioner og/eller sepsis med et interval på 24-48 timer, og hvis der er adhærens fra klinikerne til at stoppe antibiotika når PCT er lav, kan føre til lavere dødelighed, færre antibiotika-relaterede bivirkninger og en signifikant reduktion af antibiotikaforbruget. Omvendt er der ligeledes stærk evidens for, at en eskaleringsstrategi, hvor det antibakterielle spektrum øges ved stigende PCT, ikke

forbedrer patientforløbet, i hvert fald hos intensivpatienter.

Analysemetoder

Langt fra alle Klinisk Biokemiske Afdelinger i Danmark tilbyder i øjeblikket PCT-målinger. Ud fra de tilgængelige laboratorievejledninger på DSKB's hjemmeside er det i øjeblikket fire udstyr, der bruges til automatiserede PCT-målinger: Cobas (Roche Diagnostics), Atellica og ADVIA Centaur (begge Siemens Healthineers) og Alinity (Abbott Laboratories). Der findes i øjeblikket ikke nogen referenceteknik til måling af PCT [17, 18]. I og med at BRAHMS PCT Kryptor-metoden har været den første automatiserede metode godkendt af Food and Drug Agency (FDA) til diagnosticering af svær sepsis og septisk shock, bruges dette assay ofte til sammenligning [17]. Alle udstyr, der nu er tilgængelig og bruges i Danmark, viste at have god overensstemmelse med BRAHMS PCT Kryptor-metoden i forskellige valideringsstudier, og for disse metoder er Functional Assay Sensitivity (FAS) ca. 0,20-0,25 µg/L, hvilket gør dem relevante for brug hos patienter udenfor intensivafdelingen, hvor cut-off-værdien oftest vil være 0,25 µg/L [17, 18].

Præanalytiske og analytiske forhold

PCT er stabil i nogle timer ved stuetemperatur og i nogle dage under lagring ved 4°C, og der kan bruges både vene- og arterieblod i glas med eller uden antikoagulant [19]. Desuden er det beskrevet, at frosne prøver kan bruges til analyserne, idet PCT-niveauerne kun falder i beskednen grad ifm. optøning [19]. Hos raske voksne er PCT-koncentrationen i blodet typisk <0,1 µg/L [11, 20]. Der er beskrevet visse patientpopulationer, hvor PCT kan være forhøjet, uden at der er tale om en infektion. Således kan PCT være forhøjet ved nyrsvigt, levercirrhose, akut pankreatit, efter større operationer, svære traumer, svære forbrændinger, ved prolongeret kardiogen shock samt visse cancerformer, der resulterer i paraneoplastiske syndromer [11, 20]. Hos de fleste af disse patienter med midlertidige kliniske problemstillinger, og som ikke har en bakteriel infektion, plejer PCT dog at falde forholdsvis hurtigt i de følgende målinger [11]. Også visse lægemiddelgrupper, der stimulerer cytokinproduktionen, har vist at have falsk forhøjede PCT-værdier som følge, f.eks. antistoffer som alemtuzumab samt interleukin-2- og granulocyt-infusioner [11]. Historiske data tydede på, at virale infektioner ikke bidrog til syntese af PCT [10], men nogle patienter med et svært forløb med COVID-19 havde høje PCT-værdier, uden at der var mistanke om bakteriel superinfektion [21]. Også falsk lave værdier er tidligere blevet beskrevet, især hos patienter, hvor PCT var særdeles høj. Dette kan muligvis tilskrives hook-effekt, hvor antistoffer fører til disse lave målinger [11].

Fortolkning af resultatet

Forskellige cut-offs blev foreslået afhængigt af sandsynligheden for bakteriel infektion i visse grupper af patienter og kliniske situationer [11]. En grundlæggende vejledning,

hvad fortolkning af PCT-måleresultater angår, kan ses i Tabel 1. Hos patienter med en lavere a priori sandsynlighed for en bakteriel infektion, som det ses i primærsektoren og i akutmodtagelser, frarådes antibiotika som udgangspunkt, hvis PCT er <0,25 µg/L [11]. Højere PCT cut-off-værdier bruges til patienter på intensivafdelingen.

Konklusion

Brug af PCT til at vejlede behandlingen hos patienter med akutte bakterielle infektioner kan reducere antibiotikaeksposering, antallet af bivirkninger til antibiotikabehandling og mortaliteten, men kun hvis a) prøven håndteres korrekt og analyseres på apparatur med passende lav FAS, b) der laves serielle målinger f.eks. hver 24.-48. time, og svaret udkommer nogenlunde 'real-time', c) klinikerne reagerer især på lave målinger, som skal føre til seponering af antibiotika, med mindre der er sikre kliniske tegn på en pågående eller progredierende bakteriel infektion. Idet PCT nu er mere udbredt i Danmark, og hurtige målinger er en mulighed, kan en inklusion af PCT i behandlingsalgoritmer anbefales, især til sygdomsområder hvor den bedste evidens foreligger, pulmonale infektioner og sepsis udenfor intensivafdelingen.

Dansk Lungemedicinsk Selskab og Dansk Selskab for Infektionsmedicin har allerede inkluderet en konditionel anbefaling for brugen af PCT til at afkorte antibiotikabehandlingen i deres seneste nationale retningslinje om pneumoni [22]. Når man lokalt på en afdeling indfører PCT-målinger, bør serielle målinger sættes i system, ligesom der skal arbejdes målrettet, f.eks. ved daglig konference, på at gennemføre antibiotika seponering. Der bør også auditeres på indsatsen, og hvis adhærens til seponering ved lav PCT er <80%, bør PCT-målinger stoppes.

Referencer

1. Wang H, Naghavi M, Allen C, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459-1544.
2. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:167-175.
3. Bauer KA, Kullar R, Gilchrist M, File TM. Antibiotics and adverse events: The role of antimicrobial stewardship programs in "doing no harm." *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:553-558.
4. van Houten CB, Oved K, Eden E, et al. Observational multi-centre, prospective study to characterize novel pathogen- and host-related factors in hospitalized patients with lower respiratory tract infections and/or sepsis - the "TAILORED-Treatment" study. *BMC Infect Dis*. 2018;18:377.
5. Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. *Clin Chim Acta*. 2016;457:46-53.

Information om reference 6-22 citeret i artiklen kan fås ved henvendelse til korresponderende forfatter.

Postkort fra fronten: Fra en klinisk biokemisk læge i 6 måneders klinisk ophold



Nikki Have Mitchell
Læge i hoveduddannelse
Klinisk BiokemiskAfdeling
Sjællands Universitetshospital Roskilde
nihm@regionsjaelland.dk

'Hvad er blodtrykket nu?'

'Stadig 73 over 40... Skal jeg give endnu en liter saltvand til hurtigt indløb?'

Som jeg stod der med en septisk patient klokken halv fem om morgenen, og ihærdigt forsøgte at aktivere en efterhånden mere end almindeligt groggy hjerne til at formulere et såvel brugbart som fornuftigt svar på sygeplejerskens så ganske relevante spørgsmål – ja, så følte jeg mig nu engang ret langt væk fra den velkendte dagligdag på Klinisk Biokemisk Afdeling (KBA). For hvorfor er det nu lige, at det er relevant for min parakliniske speciallægeuddannelse, at jeg skal gå en seks måneder lang march i klinikerens sko? Jo, her på den anden side af de seks måneder kan jeg sige, at min holdning (fortsat) er, at det sagtens kan være relevant.

Jeg valgte at tage mit ophold på Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital. Indgangsporten var forskningsprojekt forankret i afdelingen, som jeg var involveret i. Foruden min forskningsmæssige tilknytning, øjnede jeg ydermere en mulighed for at kunne agere bindeled mellem infektionsmedicinerne og KBA, da vi på daværende tidspunkt var ved at etablere en række antibiotika-analyser. Jeg vil i overordnede vendinger beskrive nogle af de aspekter, som gør, at jeg opfatter det kliniske ophold som værende en ganske brugbar del af vores speciallægeuddannelse. Forhåbningen herfra er at inspirere andre til, i højere grad, at se frem til disse seks måneder.

Det kliniske ophold bliver i sig selv jo lidt et slags feltstudie hos modtageren af de svar, som vi i en lind strøm udsender fra laboratorieparken. Det, at få et indblik i hvilke arbejdsgange, tanker og for nogens vedkommende indgroede vaner (gode såvel som dårlige), der ligger til grund for bestillings- og tolkningsmønstre, er i min optik

brugbart, når man sidenhen skal indgå i dialog og samarbejde med klinikerne. Man får eksempelvis en klar forståelse for, hvorfor der til tider bestilles flere analyser end der nok burde. Der er simpelthen ikke tid til at sidde og lave analyse-pick-and-mix, når der er pres på. Nej, så fyrer man da hele pakken af (særligt klokken halv fem om morgenen) og glemmer alt om 'rationel rekvirering af blodprøver' – også selvom man kommer fra KBA.

Man får også syn for, hvad der skaber problemer hos modtageren, og hvad der giver ophav til udfordringer. Ofte er der tale om (for os) praktiske småting, som alligevel giver anledning til en masse besvær. Det kan være beregningsanalyser, der pludselig ikke beregnes, eller usikkerhed omkring hvordan man lige får et 'større end øvre målegrænse svar' kvantificeret. Indblikket i disse udfordringer kan i sagens natur bruges til at højne niveauet af den service, som vi jo alt andet lige ønsker at yde. Og så er der jo det med at øge bevidstheden om, at vi som læger i Klinisk Biokemi er til rådighed, og at vi altid gerne vil rådgive og diskutere såvel enkeltsager som analyser og arbejdsgange generelt. Man kan bare ringe.

Infektionsmedicinsk Afdeling ved Hvidovre Hospital bød mig velkommen til et sted med trygge og behagelige rammer samt lutter fantastiske mennesker, men alle er måske ikke lige så heldige, som jeg har været. For det er selvfølgelig essentielt, at den afdeling man kommer til formår at skabe rammerne for et godt og udbytterigt ophold. Ligesom det er essentielt, at man går ind til det med en positiv indstilling. Så – hvis dette lille 'opinion piece' ikke inspirerer til andet, så lad det som minimum være et bevis på, at de seks måneders kliniske ophold sagtens kan være en helt igennem fed oplevelse.



Den 15. Danske Kongres i Klinisk Biokemi afholdes i Esbjerg, 6.-8. juni 2023

På baggrund af COVID-19 situationen blev den 15. Danske Kongres i Klinisk Biokemi desværre udskudt i 2021. Nu er vi dog klar til at melde nye datoer ud. Sæt derfor allerede nu kryds i kalenderen den 6.-8. juni 2023.

Det er Klinisk Biokemisk Afsnit ved Klinisk Diagnostik Afdeling, Sydvestjysk Sygehus, der denne gang har fornøjelsen af at arrangere kongressen, som bliver afholdt i Esbjerg.

De nationale kongresser i Dansk Selskab for Klinisk Biokemi er vigtige for udvikling og styrkelse af både professionelle og personlige netværk på tværs af afdelinger og faggrupper. Kongresserne er ligeledes en god anledning til at møde repræsentanter for de mange virksomheder, der leverer de højteknologiske produkter, som vi anvender i dagligdagen. Det er et arrangement, der byder på meget mere end formidling af ny og vigtig viden vedrørende faget. Det sociale aspekt er nemlig en mindst lige så vigtig del af kongressen som de planlagte

sessioner. Både i forhold til at netværke, men også fordi det vægtes højt at give kollegaer muligheden for at drøfte den faglige viden og de implikationer, som denne kan medføre for udviklingen i vores fag.

Vi håber, at I alle vil sætte kryds i kalenderen til næste kongres, der bliver holdt i Musikhuset i Esbjerg. Musikhuset er en smuk og funktionel bygning, der vil danne rammen om både kongres, udstillinger og sociale arrangementer, så det hele er samlet ét sted.

Vi glæder os til at byde velkommen i Esbjerg efter den lange pause, som COVID-19 har medført!



Vakur Bor
Overlæge
Klinisk Biokemisk Afsnit
Sydvestjysk Sygehus
vakur.bor@rsyd.dk
På vegne af kongreskomitéen

Makro-X til påvisning af proteinkomplekser i blodet



Martin Overgaard
Biokemiker, lektor
Blodprøver og Biokemi
Odense Universitetshospital
martin.overgaard@rsyd.dk

Blodprøver og Biokemi, Odense Universitetshospital (OUH), udbyder nu en ny analyse til biokemiske og kliniske afdelinger i Danmark under navnet Makro-X.

Baggrund

Analyseinterferens er en underrapporteret og udbredt problemstilling i Klinisk Biokemi. Selvom forekomsten af interfererede målinger er lav, har det ofte stor betydning for klinisk tolkning og behandling af vores patienter.

Der findes utallige eksempler på både positiv og negativ interferens, primært i immunkemiske assays [1]. Hvad enten interferensen fører til falsk for lav eller falsk for høj måling, kan interferenstyper groft opdeles i dem, som knytter sig til forstyrrelse af selve assayet (f.eks. via biotin

eller heterofile antistoffer), og dem, der skyldes ændring/påvirkning af analytten/antigenet, som måles. Sidstnævnte kan typisk være isoformer med ændret intra- og/eller intermolekylær kompleksdannelse, f.eks. protein dimerisering/oligomerisering, eller ændret binding til transportproteiner eller immunglobuliner (autoantistoffer). For detaljeret gennemgang af analyseinterferens i immunkemiske analyser henvises til Ward et al. [1].

Makro-X analysen

Makro-X analysen er en biokemisk analyse til udredning for makroformer af forskellige kliniske relevante biomarkører som f.eks. TSH, insulin, troponin, kreatin-kinase, alanin-aminotransferase og andre – deraf navnet 'X'. Guldstandarden til påvisning af makroformer er gelfiltreringskromatografi



Bioanalytiker Niels Strømvig Larsen
og biokemiker Martin Overgaard
analyserer kromatografiske resultater
fra en Makro-X analyse på Blodprøver
og Biokemi, OUH.

(GFC) koblet til en specifik detektionsmetode, som kan være immunkemisk, enzymatisk eller massespektrometrisk. Metoden giver mulighed for at estimere molekyl størrelsen af de påviste komplekser via en standardkurve.

Vi har anvendt denne type størrelseskromatografi i over 10 år og har i denne periode oplevet en stigende efterspørgsel på netop denne type analyse, selvom disse cases dog er relativt sjældne. Analytisk GFC har den fordel, at det er skånsomt, og relative svage proteinkomplekser kan derfor detekteres. En anden, mere grov metode til påvisning af makrokomplekser, er polyethylenglycol (PEG) fældning. Ulempen ved denne metode er, at den fælder alle typer af proteiner afhængig af PEG koncentration, hvorfor den bedst anvendes til overordnet screening.

Makrointerferens i klinikken

I endokrinologien er makroprolaktin beskrevet som en biologisk inaktiv form af prolaktin, der forekommer som dimer eller i kompleks med immunglobuliner, også benævnt henholdsvis big-prolaktin og big-big makroprolaktin [2]. Typisk vil det immunkemiske assay medbestemme disse komplekser og give et forhøjet resultat i forhold til måling af frit aktivt hormon. Forekomsten af makroprolaktin varierer typisk fra 1-10%, afhængig af patientgruppe (endokrinologi, fertilitet, psykiatri m.v.) og screeningsmetode.

I Region Syddanmark løser vi dette ved at screene prøver, som i første omgang måler over øvre grænse for normalområdet. På disse prøver udføres PEG fældning af makrokomplekser, hvorved vi kan bestemme koncentrationen af ufældet prolaktin monomer og svarafgive med et tilhørende

post-PEG referenceinterval [3]. Vi har også tidligere anvendt Makro-X til at påvise, hvorledes automatiserede analysemetoder medbestemmer makroprolaktin på trods af, at producenten angiver det modsatte i analysedokumentationen [3].

I DSKB-Nyt 4, 2021, beskrev Eva Rabing Brix Petersen et al. en case med makro-TSH hos en euthyroid patient henvist pga. persisterende forhøjet TSH (148 mU/L) [4]. I dette tilfælde gav makroanalysen holdepunkt for ikke at fortsætte thyroidea hormon-substitutionsbehandling. Et andet nyligt eksempel, hvor analysen har været anvendt, var til udredning af en patient med 'insulin autoimmunt syndrom', som havde episoder af hyperinsulinæmisk hypoglykæmi grundet insulin autoantistoffer. Her viste Makro-X analysen sig nyttig under diagnose, behandling og opfølgning (Christesen HT et al., upubliceret).

Opsummering

Indikation for Makro-X udredning kan typisk være et uforklarligt højt biokemisk måleresultat, som samtidigt udviser normale fortyndingsresultater. Der kan dog være mange andre indikationer for at udføre analysen, og vi udfører den altid i samråd med rekvirenten, og hvor en almindelig interferensudredning har fundet sted. Makro-X analysen er et nyttigt værktøj til at understøtte diagnostik og behandling af patienter med sjældne og oftest autoimmune tilstande.

Referencer

1. Ward G, Simpson A, Boscatto L, Hickman PE. The investigation of interferences in immunoassay. Clin Biochem. 2017;50:1306-1311.
2. Garnier PE, Aubert ML, Kaplan SL, Grumbach MM. Heterogeneity of pituitary and plasma prolactin in man: decreased affinity of "Big" prolactin in a radioreceptor assay and evidence for its secretion. J Clin Endocrinol Metab. 1978;47:1273-1281.
3. Overgaard M, Pedersen SM. Serum prolactin revisited: parametric reference intervals and cross platform evaluation of polyethylene glycol precipitation-based methods for discrimination between hyperprolactinemia and macroprolactinemia. Clin Chem Lab Med. 2017;55:1744-1753.
4. Larsen CB, Petersen E, Overgaard M, Bonnema SJ. Macro-TSH: A Diagnostic Challenge. Eur Thyroid J. 2021;10:93-97.

Biotin-interferens ved behandlingsresistent hypertension



Cindy Søndersø Knudsen
Biokemiker
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital
cindy.knudsen@aarhus.rm.dk

Kasper Adelborg
Læge i hoveduddannelse
Blodprøver og Biokemi
Regionshospitalet Gødstrup

Tina Parkner
Overlæge
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital

Introduktion

Biotin (B7) findes i alle kroppens celler og i en stor del af den føde, som vi indtager. Det anbefalede daglige indtag af biotin i Danmark er 50 µg [1], hvilket normalt dækkes via kosten. Plasma-halveringstiden for biotin er 110 min., og det clears fra blodbanen inden for ca. 9 timer [2]. Biotin anvendes ofte i immunoassays (IA) grundet stærk binding til enten avidin eller streptavidin, og biotin i plasma kan derfor potentielt interferere med prøvesvaret.

Forbruget af biotinholdigt kosttilskud er ifølge data fra USA steget kraftigt de senere år [3]. Lignende data for Danmark findes ikke, men formodes at følge samme trend. Dette kan bl.a. tilskrives øget indtag af multivitaminpiller og yummy gummies produkter med højt indhold af biotin, der markedsføres til at styrke hår og negle. Nogle biotinholdige kosttilskud indeholder en biotinmængde svarende til et indtag på omkring 5-10 mg/døgn [4], hvilket er væsentligt højere end det anbefalede daglige behov. Indtag af anbefalet daglig biotindosis vil normalt ikke forårsage interferens på IA [4]. Interferensproblematikken opstår normalt kun, når patienten indtager større mængder biotin end anbefalet.

På Aarhus Universitetshospital (AUH) anvendes Immunodiagnostik Systems (IDS) immunoassays til måling af Aldosteron og Renin. IDS angiver en grænse for betydelig

biotin-interferens på deres iSYS Aldosteron assay til 22 nM (5,4 ng/ml). iSYS Aldosteron assayet anvender et kompetitivt analyseprincip og vil derfor give falsk forhøjede værdier ved biotin-interferens, mens iSYS Renin assayet vil give falsk for lave værdier, da det er et non-kompetitivt assay. En enkelt biotin-dosis på 5 mg, 10 mg eller 20 mg kan give peak biotin-koncentrationer på hhv. 41 ng/ml, 91 ng/ml og 184 ng/ml hos nyre-raske personer (2). Dvs. niveauer der potentielt kan påvirke iSYS assayene. Aldosteron måling anvendes bl.a. til diagnostik af primær hyperaldosteronisme. Renin undersøges samtidigt, da aldosteron/reninratioen benyttes. Et falsk forhøjet aldosteron sammenholdt med et falsk for lavt renin vil give en større aldosteron/renin-ratio. Denne falsk forhøjede ratio vil potentielt kunne medføre fejldiagnosticering af primær hyperaldosteronisme ud fra referenceværdierne (P-Aldosteron/Renin <31,0 nmol/IU).

Patientcase

En ung mand på 27 år blev henvist fra blodtryksklinikken til Endokrinologisk Afdeling i Aarhus grundet behandlingsresistent blodtryk på 147/101 mmHg og mistanke om hyperaldosteronisme. P-Aldosteron og P-Renin var målt flere gange (Tabel 1). Resultaterne vakte mistanke hos klinikerne, da første prøveresultat var foreneligt med primær hyperaldosteronisme. Under konsultationen kom det frem, at patienten inden første prøvetagning havde

Tabel 1 Biokemiske resultater hos case-patienten.

	September 2020	Oktober 2020
P-Aldosteron (pmol/l)	3495	<102
P-Renin (10 ⁻³ int.enh./l)	4,9	17,5
P-Aldosteron/Renin (nmol/IU)	713,3	<5,8

taget biotin-tilskud, men at dette ikke var tilfældet op til anden prøvetagning. Derfor opstod tanken om, at biotin-interferens var en plausibel årsag til de overraskende ændringer i analyseresultaterne over kort tid. Man opfordrede ham derfor til helt at seponere biotin-tilskuddet.

I oktober 2020 blev P-Aldosteron gentaget i Aarhus (IA, iSYS) og samtidig blev analysen sendt til kontrolmåling i Aalborg, som anvender et radioimmunoassay (RIA), hvori der ikke indgår biotin i assayet. P-Aldosteron i Aalborg blev målt til 206 pmol/l, og resultatet i Aarhus var igen <102 pmol/l. Tidligere metodesammenligning mellem de to matrikler har vist, at RIA-metoden måler ca. dobbelt så høje koncentrationer som iSYS-assayet. Patienten i casen endte med at blive diagnosticeret med essentiel hypertension. Havde patienten fortsat sit biotin-indtag op til prøvetagningen i oktober 2020 kunne biotininterferensen potentielt have medført unødigt diagnostisk udredning med bl.a. binyre-vene-katerisation. En procedure, som ikke er uden risiko for komplikationer.

Opfølgning

I forlængelse af ovenstående case ønskede vi at belyse biotins påvirkning af vores iSYS assays. Vi gennemførte derfor en række tilsætningsforsøg, hvor biotin i stigende koncentrationer blev tilsat patientmateriale. Forsøgene bekræftede, at biotin giver falsk forhøjede værdier af aldosteron selv ved koncentrationer af biotin svarende til kosttilskud, og at analysen af renin vil blive påvirket i en falsk for lav retning, men dog i mindre grad. Analyserne IGF-1, GH og basisk fosfatase var i mindre grad påvirkede, og påvirkningen blev kun observeret ved højere dosis af biotin [5]. For at minimere

risikoen for biotin interferens fremadrettet, har vi i analysefortegnelsen tydeliggjort, at biotin påvirker aldosteron- og renin-analysen, og samtidigt anbefales det, at patienter pauserer biotinkosttilskud minimum tre dage forud for blodprøvetagning.

Referencer

1. Fødevarestyrelsen. Næringsdeklarationsvejledning, Bilag 4 - Dagligt referenceindtag af vitaminer og mineraler, 2016.
2. Luong JHT & Vashist SK. Chemistry of Biotin-Streptavidin and the Growing Concern of an Emerging Biotin Interference in Clinical Immunoassays. ACS Omega. 2020;5:10-18.
3. Li D, Rooney MR, Burmeister LA, Basta NE, Lutsey PL. Trends in Daily Use of Biotin Supplements Among US Adults, 1999-2016. Jama. 2020;324:605-607.
4. Colon PJ, Greene DN. Biotin Interference in Clinical Immunoassays. J Appl Lab Med. 2018;2:941-951.
5. Knudsen CS, Adelborg K, Søndergaard E, Parkner T. Biotin interference for aldosterone, renin, insulin-like growth factor 1, growth hormone and bone alkaline phosphatase. SJCLI. 2022;82:6-11.

Fra Klinisk Biokemi til dekan – hvorfor nu det?



Anne-Mette Hvas
Dekan, professor,
speciallæge i Klinisk Biokemi
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Aarhus Universitet
am.hvas@au.dk

Med udgangspunkt i spørgsmål fra formanden for DSKB, cheflæge Mads Nybo, vil jeg dele nogle af de tanker, som jeg har gjort mig om vejen fra overlæge og klinisk professor i trombose og hæmostase til jobbet som dekan ved Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet på Aarhus Universitet. Jeg har æren af at være den anden dekan fra Klinisk Biokemi, der vælger at tage springet til dekan – og hvorfor nu det?

De store sko

Da jeg mødte ind på mit nye kontor første arbejdsdag lå bogen 'How to be a dean' af George Justice på mit bord. Bogen var en gave fra den tidligere dekan, speciallæge i Klinisk Biokemi Lars Bo Nielsen, nu direktør i Lægemedelstyrelsen. Bogen fik jeg sammen med et par aflagte meget store sko. Dem tænker jeg ikke at udfylde 1:1, men finder stille og roligt min egen vej i sko med en anden størrelse og andre farver.

Hvordan går det så med at lede et helt fakultet – er det lige så sjovt, som du regnede med?
Jeg ved ikke helt, hvad jeg regnede med, men jeg havde en masse, som jeg gerne ville arbejde for, særligt med afsæt i min forskningserfaring, erfaring med forskeruddannelse og en voksende interesse for, hvordan vi kan skabe en top-god forskningskultur. Og ja, det er sjovt! Før jeg startede, blev jeg bl.a. mødt med spørgsmål som: 'Er det ikke spild i forhold til dét, du har bygget op?', 'Er det ikke bare mange møder?', 'Er det ikke bare administration?', hvor jeg tænker, at 'bare' indikerer en opfattelse af nogle trin ned på interessanthedsstigen. Som jeg ser det, er dette et andet ståsted, hvorfra jeg kan arbejde for forskning og

uddannelse inden for sundhedsvidenskab. Ikke 'bare' noget. Jeg har en del mærkesager med mig i bagagen, som jeg synes, det er sjovt, interessant og udfordrende at arbejde for på en anden måde end som forsker. Her har jeg brug for alt dét, jeg har med mig. Vejen hertil har på ingen måde være lige; min karriere har nok nærmere være præget af at gribe de chancer, jeg har fået undervejs. Jeg føler på ingen måde, at de tidligere lange seje træk i forhold til at opbygge mig selv som ekspert inden for trombose og hæmostase er spildt. Jeg har brug for al den erfaring og viden, som jeg overhovedet kan få sat i spil. Og her er kendskabet til hospitalet indefra og mange års erfaring med forskning, forskningsledelse og uddannelse en stor fordel.

Hvad har overrasket dig mest?

Min allerstørste overraskelse er, hvor forskelligt de to organisationer, hospitalsvæsnet og universitetet, arbejder. Eksekveringshastigheden er ekstremt hurtig i hospitalsvæsnet, hvilket selvfølgelig er begrundet i, at der står en patient enten lige over for dig eller meget tæt på dig. At træde ind i dekanatet og dermed en fuldtids universitetsansættelse føles som at være steget om bord på en supertanker. En supertanker, som ligger tungt i vandet, stikker dybt og skuer langt ud. Tempoet er på samme tid langsomt og alligevel hurtigt. Overvejelserne og diskussionerne kræver mange runder rundt i hele organisationen, før de når frem til en kvalificeret afklaring, som så måske igen bliver udfordret, fordi vi er blevet klogere i mellemtiden. Utålmodighed er ét af de karaktertræk, jeg prøver at omsætte til noget godt i mit nye job.

Dernæst er jeg blevet overrasket over, eller nok nærmere ramt af, hvor omsorgsfulde og opmærksomme medarbejderne er over for hinanden i de dele af universitetet, som jeg indtil videre har stiftet bekendtskab med. Måske bliver empati og opmærksomhed spist af det patientnære arbejde på hospitalet, og man får en følelsesmæssig træthed, som betyder, at der ikke er så megen opmærksomhed tilbage til kolleger. Det har virkelig slået mig, at vi ganske enkelt viser mere interesse i hinanden som mennesker, hvor jeg er nu.

Hvad er det med ledelse og Klinisk Biokemi – hvorfor bliver så mange klinisk biokemikere ledere?

Når man til en ansættelsessamtale skal motivere, hvorfor man gerne vil være klinisk biokemiker, tror jeg, at de fleste har sagt noget i stil med 'jeg vil gerne have muligheden for at fordybe mig' – men dét, som vi alle bliver uddannet til, er at være fantastiske gode projektledere. Små og store projekter. I driften f.eks. de store automatiserede laboratorier. I forskningen, som for seniore forskere nærmest svarer til at drive sin egen lille virksomhed med medarbejdere alias unge forskere og en økonomisk opgave, som blot bliver større og større. Denne basis, tror jeg, giver et rigtig godt springbræt til ledelse på forskellige niveauer f.eks. som cheflæge, ledende stillinger i regionskoncernen, lægefaglig direktør og ledende stillinger på universitetet. Så Klinisk Biokemi udvikler nogle af de kompetencer, som åbner øjnene for at se sig selv som kommende leder – og giver modet til at prøve at tage springet.

Har du nogle tips til Klinisk Biokemi – noget vi skal være opmærksomme på, såvel ledelses-, forsknings- som uddannelsesmæssigt?

På alle tre spor er mit bedste råd at sætte meget mere lys på de kommende fyrtårne. Vi kan noget forskelligt, og det skal der være rigtig god plads til. Der er så mange ekstremt dygtige læger i hoveduddannelse og nyuddannede speciallæger i Klinisk Biokemi. I skal turde gøre forskel, så alle eksplicit og aktivt kan få plads og shine dér, hvor de er allerbedst, og hvor der er mest brug for dem. Det kunne specialet blive meget bedre til. Der er så store unge talenter nu, på vej, og de kan komme meget mere frem i lyset. Det er en gammel betragtning, at 'folk skal behandles forskelligt for at blive behandlet lige', men det er ikke desto mindre vigtigt. Giv max projektorlys – også i det offentlige rum – giv plads, dyrk talenterne og fremelsk eksperterne.

CV – Anne-Mette Hvas

1. december 2021: Dekan, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet
2020-2021: Viceinstituteder for forskning, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet
2013: Klinisk professor inden for trombose og hæmostase, Aarhus Universitet
2007-21: Overlæge, Klinisk Biokemisk Afdeling først Skejby Sygehus (ledende overlæge 2008-2011), dernæst Aarhus Universitetshospital
2005: Speciallæge i Klinisk Biokemi
2001: Ph.d., Aarhus Universitet
1994: Cand. med., Aarhus Universitet

Udvalgte mærkesager som dekan:

- Høj forskningsintegritet og -frihed
- Respektfuld og åben forskningskultur
- Ligestilling og inklusion i academia
- Transparens i karriereveje og ansættelsesprocedurer
- Samarbejde på tværs af forskningsdiscipliner
- Sundhedsvidenskabelige uddannelser i fortsat udvikling
- Styrket samarbejde omkring life-science

Hæmolyse – hvor stort er problemet?



Kasper Munch Lauridsen
Læge i introduktionsstilling
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital
kasplr@rm.dk



Tina Parkner
Overlæge
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital



Cindy Knudsen
Biokemiker
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital

Hæmolyse er en hyppigt forekommende årsag til interferens i biokemiske analyser og kan skyldes mange forskellige faktorer [1]. Måling af hæmolyse (H-index = koncentration af frit hæmoglobin) er normalvis integreret på moderne båndløsninger, således at langt de fleste rutineanalyser automatisk undersøges for hæmolyse [2]. For hver analyse kan defineres en hæmolysegrænse, der ved overskridelse resulterer i svarafgivelse med forbehold eller tilbageholdelse af svaret med kommentaren 'prøven hæmolyseret'. Ovenstående praksis er i overensstemmelse med rekommandationen udarbejdet af Lippi et al., hvor der opfordres til, at der for alle analyser bør foretages automatiseret, maskinel måling af H-index [3]. For nuværende er det dog fortsat praksis i mange speciallaboratorier at vurdere hæmolyse udelukkende ud fra en visuel inspektion, og der er således potentiale for forbedringer i dette regi.

Fastsættelse af hæmolysegrænsen for en analyse er først og fremmest baseret på den maksimale tilladte bias, der kan accepteres ud fra klinisk anvendelse og variation af analyseresultatet. Sekundært må der tages højde for logistiske og produktionsmæssige forhold, herunder:

- Hvor værdifuldt er prøvematerialet? F.eks. blodprøve til P-Insulin efter 3 dage faste.
- Hvor stor er produktionen af den pågældende analyse, og hvor mange prøver forventes afvist?

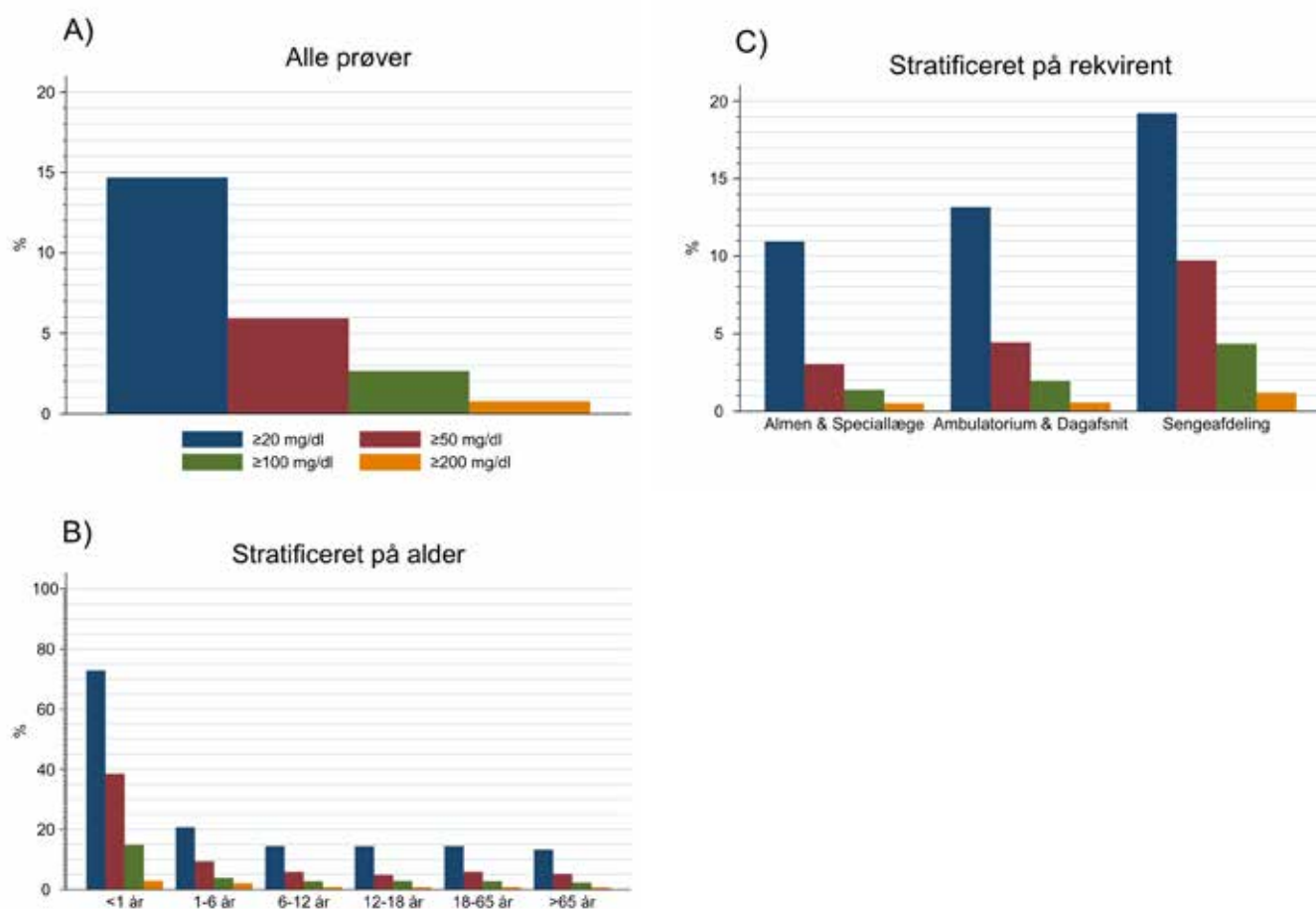
Antallet af prøver, som må afvises, afhænger af tendensen til hæmolyse ved den pågældende analyse (som igen afhænger af populationen, indikation for prøvetagning, prøvetagningsteknik m.v.), samt hvor restriktivt den tilladte hæmolysegrænse fastlægges.

Estimering af ovenstående forhold kræver et kendskab til, hvor ofte og i hvor høj grad hæmolyse forekommer i de blodprøver, der analyseres på det enkelte laboratorium.

Med baggrund i dette har vi undersøgt et dataudtræk (maj 2021) fra vores '24/7'-bånd ved Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital (AUH), hvor de fleste rutineanalyser tilhørende kemi, hæmatologi og koagulation foretages. Dataudtrækket indeholder H-index og rørtype for alle prøver, patient alder og rekvirent. Følgende hæmolysegrænser blev anvendt: 20 mg/dl (12,4 µmol/l), 50 mg/dl (31,0 µmol/l), 100 mg/dl (62,1 µmol/l) og 200 mg/dl (124,1 µmol/l). De mest restriktive hæmolysegrænser er ofte omkring 20 mg/dl (f.eks. 23 mg/dl for P-Laktatdehydrogenase). En konverteringsfaktor på 0,6206 blev anvendt for omregning af H-index fra mg/dl til µmol/l (beregnet ud fra molmasse for hæmoglobin på 16114 g/mol).

Resultater

I alt blev der inkluderet måling af H-index på 64042 prøver taget i perioden 1.-31. maj 2021. Det mediane H-index var 7 mg/dl (IQR 9 mg/dl). I alt 14,7% af prøverne havde et H-index $\geq$ 20 mg/dl og frekvensen faldt med stigende H-index grænse (Figur 1A). Stratificeret på patient alder var frekvensen af hæmolyserede prøver markant højest hos børn under 1 år (Figur 1B). Årsagen dertil kan tænkes at være flere, herunder at blodprøver kun tages ved svært syge børn samt at prøvetagningen kan være under besværlige omstændigheder og med anvendelse af kapillærprøver. Stratificeret på rekvirent var frekvensen af hæmolyserede prøver højst på sengeafdelinger, dernæst ambulatorium og dagafsnit, og lavest i almen praksis og speciallægepraksis (Figur 1C). En af årsagerne dertil kan være øget



morbiditet hos patienter, som følges på sygehuset fremfor i praksis. Dette kan også indikere, at transporten fra praksis til udførende laboratorium er mindre belastende i relation til hæmolyse end morbiditeten hos patienten. Det vides dog ikke, hvor mange af prøverne rekvireret fra praksis, som er taget i Blodprøver og Biokemi's blodprøveambulatorier og i dag anvendes forskellige rørsystemer til intern transport på sygehuse, som kan påvirke blodprøverne. Stratificering på rørtype medførte også forskellige niveauer af hæmolyse, dette dog primært ved et H-index ≥ 20 mg/dl. Lithium-heparin (grøn) havde den laveste

tendens til H-index ≥ 20 mg/dl med 9,4%, sammenlignet med 17,2% og 16,0% for hhv. K2-EDTA (lilla) og serumrør (rød). Glucoserør (pink) lå i toppen med 62,1% af alle prøver med et H-index ≥ 20 mg/dl, og 5,7% af alle prøver med et H-index ≥ 200 mg/dl. Dette er dog formentlig uden klinisk betydning, da P-Glukose er robust overfor hæmolytisk interferens; jf. producenten er der ingen signifikant bias ($\pm 10\%$) op til H-index på 1000 mg/dl. Den tilgrundliggende årsag til differensen i hæmolyse ved rørtyperne er formentlig multifaktorielt betinget.

*Figur 1
Procentvis fordeling af H-index for
rutineprøver ved Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital.*

Referencer

1. Heireman L, Van Geel P, Musger L, Heylen E, Uyttenbroeck W, Mahieu B. Causes, consequences and management of sample hemolysis in the clinical laboratory. Clin Biochem. 2017;50:1317-1322.
2. Gidske G, Aakre KM, Rustad P, Sandberg S, Norling A, Pelanti J, et al. Handling of hemolyzed serum samples in clinical chemistry laboratories: the Nordic hemolysis project. Clin Chem Lab Med. 2019;57:1699-711.
3. Lippi G, Cadamuro J, von Meyer A, Simundic AM, European Federation of Clinical C, Laboratory Medicine Working Group for Preanalytical P. Practical recommendations for managing hemolyzed samples in clinical chemistry testing. Clin Chem Lab Med. 2018;56:718-727.

Praktiske anvendelighed

Det gode spørgsmål er så hvilke brugbare informationer, der kan trækkes ud af ovenstående opgørelse.

1) Kan vi med nogenlunde sikkerhed prædiktere antallet af svar, der vil blive afvist? Fra den 1. januar til 25. juni 2022 er der ved Blodprøver og Biokemi, AUH, udført 30862 analyser af P-laktatdehydrogenase hos patienter i alderen 18-65 år, hvoraf 5,7% er svaret "HEMO" svarende til H-index ≥ 23 mg/dl. Selektres der på rørtype (grøn) og alder (18-65 år) i vores datasæt estimeres det, at 6,5% (95% CI: 6,3-6,8%) af prøverne skulle være svaret "HEMO" ved et H-index ≥ 23 mg/dl. Gøres samme øvelse ved P-Kalium er der i samme periode udført 119.640 analyser med 0,7% svaret som 'HEMO' svarende til H-index ≥ 82 mg/dl. Selektres der på rørtype (grøn) og alder (18-65 år) estimeres det, at 0,8% (95% CI: 0,7-0,9%) af prøverne skulle være svaret "HEMO" ved et H-index ≥ 82 mg/dl. Retrospektivt findes der umiddelbart en nogenlunde overensstemmelse imellem faktiske afviste prøver og estimerede afviste prøver ud fra dataudtræk for en begrænset periode med relativ simpel stratificering. Jo bedre kendskab til populationen, som undersøges med den pågældende analyse, des bedre vil man formentlig kunne prædiktere prøver, der skal afvises.

2) Kan analysen anvendes til den påtænkte målgruppe?

Frekvensen af hæmolyse ved bestemte populationer kan desuden være med til at guide ved implementering af en analyse; f.eks. er en biomarkør hos børn under 1 år formentlig ikke særlig brugbar, hvis der ses markant bias, selv ved let hæmolysering af prøven. Den samme tanke er gældende hos

intensiv- og traumepatienter, dog trods alt i mindre udstrækning. Denne information kan også anvendes modsat; biomarkører som anvendes hos små børn, bør være testet omhyggeligt for interferens forårsaget af hæmolyse for at vurdere deres validitet.

3) Hvornår skal der måles hæmolyse ved specialanalyser?

I speciallaboratorier må man være særlig opmærksom på analyser med stor følsomhed for hæmolytisk interferens f.eks. neuron-specifik enolase (NSE) og insulin. Under antagelse af at synlig hæmolyse sikkert kan bestemmes ved 50 mg/dl, og det valgte tilladte H-index er 20 mg/dl, vil der potentielt set stadig være ca. 8,8% af prøverne, som vil være med betydende hæmolyse, men som ikke vil blive opdaget ved visuel inspektion. Ovenstående estimat er selvfølgelig behæftet med en stor usikkerhed, da det er usikkert om data for H-index fra rutineanalyser kan overføres til speciallaboratorier, bl.a. anvendes serum ofte som matrix her. NSE og insulin undersøges konsekvent for H-index med maskinel, fotometrisk kvantitering hos Blodprøver og Biokemi, AUH, selvom disse er specialanalyser. Ud fra dette kan beregnes at 6,3% (95% CI: 3,6-10,0%) af NSE prøverne (n = 255) har haft et H-index ≥ 20 mg/dl, men mindre end 50 mg/dl. For insulin (n = 509) er dette 7,9% (95% CI: 5,7-10,5%). Det er således ikke helt urealistisk med ca. 8,8% af prøverne med et H-index imellem 20-50 mg/dl. Ovenstående er eksempler på, hvorledes produktionsstatistik kan være med til at guide i det daglige arbejde og understøtte beslutninger, der tages under validering af nye analyser.

Korrektion

Forfatterne til artiklen 'Underdiagnosticeres blodprop i hjertet hos kvinder? Det vil det nationale DANSPOT-studie forsøge at finde svare på', som blev bragt i DSKB-Nyt 2, 2022, har fremsendt følgende korrektion til artiklen:

Vi er blevet opmærksomme på, at 99. percentilerne for P-Troponin fastlagt i DANSPOT-studiet ikke var korrekte i artiklens Tabel 1.

De korrekte 99. percentiler (p99) fastlagt i DANSPOT og anvendt i studiet er som angivet i nedenstående tabel.

Det kan tilføjes, at DANSPOT-studiet er kommet godt fra start, og alle centre har taget godt imod projektet. Pr. 1. september 2022 har seks centre implementeret de nye kønsspecifikke 99. percentiler. Sidste center er planlagt til implementering pr. 1. januar 2024.

	Cobas, Roche			Alinity, Abbott			Vista, Siemens			Atellica, Siemens		
	n	Alder ¹	p99	n	Alder ¹	p99	n	Alder ¹	p99	n	Alder ¹	p99
DANSPOT												
Alle	1304	18-88	16	1296	18-88	30	1300	18-88	97	1317	18-88	65
Kvinder	711	18-88	10	706	18-88	14	711	18-88	46	717	18-88	33
Mænd	593	18-88	19	589	18-88	44	588	18-88	124	599	18-88	94

¹Alder i år angivet som range (minimum-maximum).

It all starts with a good smear

Smearing

RAL SmearBox

Staining

RAL StainBox

Analysing

CellaVision® DC-1

The RAL SmearBox is your tool to automate, standardise and ensure high-quality blood smears – every time. Discover how to optimise your smear workflow and improve laboratory efficiency.

www.sysmex.dk/smearworkflow

RAL SmearBox and RAL StainBox are manufactured by RAL Diagnostics · www.ral-diagnostics.fr
CellaVision® DC-1 is manufactured by CellaVision AB · www.cellavision.com

Nyt om navne – 3, 2022



Ansættelser og udnævnelser

Ingrid Eliana Buenaventura Ruiz

1. juni 2022

Molekylær biolog

Klinisk Biokemisk Afdeling,
Amager og Hvidovre Hospital

Mia Elbek Schørring

1. juni 2022

Læge i introduktionsstilling
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Louise Lylloff

1. juni 2022

Overlæge
Blodprøver og Biokemi,
Regionshospitalet Gødstrup

Stine Linding Andersen

1 juni 2022

Overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital

Eva Rabing Brix Petersen

1. september 2022

Ledende overlæge (speciale- og uddannelsesansvarlig overlæge)
Biokemi og Immunologi,
Sygehus Lillebælt

Anna Elise Engell

1. september 2022

Læge i hoveduddannelsesstilling
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Amager og Hvidovre Hospital

Mette Christensen

1. oktober 2022

Biokemiker
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Sjællands Universitetshospital

Nye medlemmer af DSKB

Gabriela Amariei

Biokemiker
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Nordsjællands Hospital

Helene Gellert-Kristensen

Læge
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Rigshospitalet

Inga Damsgaard

Bioanalytiker
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Regionshospitalet Nordjylland

Jesper Sloth Kelleman

Læge
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Julia Roman Møller

Kemiker
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital

Liv Nordestgaard

Læge
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Rigshospitalet

Parag Dabir

Læge
Blodprøver og Biokemi,
Regionshospitalet Randers

Shabnam Anvari Aria

Læge
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Nordsjællands Hospital

Signe Sørensen

Molekylærbiolog
Blodprøver, Biokemi og Immunologi,
Sygehus Sønderjylland

Sune Møller Skov-Jeppesen

Læge
Herlev og Gentofte Hospital



Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
www.dskb.dk

DSKB-Nyt redaktionsgruppe



Redaktør
Stine Linding Andersen
stine.a@rn.dk



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



Redaktionsgruppemedlem
Lene Rosenberg
lene.rosenberg2@rsyd.dk



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



Formand
Mads Nybo
e-mail: mads.nybo@rsyd.dk



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



Webredaktør
Elke Hoffmann-Lücke
elkehoff@rm.dk



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

cobas[®] pro integrated solutions

Simplicity meets Excellence



**Automated
maintenance**



**Predictive
loading list**



**cobas[®]
SonicWash**



**Loading
on the fly**



**cobas[®]
AutoCal**



**cobas[®]
mobile solution**