

DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi



Nr. 4 November 2022

Fjerde og sidste DSKB-Nyt i 2022
— et temanummer om graviditet!

Indhold:

- » Nyt fra Bestyrelsen
- » The Copenhagen Primary Care Laboratory Pregnancy-database (CopPreg) — en ny og unik dataresource
- » Screener vi de rette gravide for hæmoglobinopati?
- » Optimering af Sundhedsstyrelsens screeningsprogram for hæmoglobinopati — et demonstrationsprojekt
- » sFIt-1/PIGF-ratio til tidlig opsporing af præeeklampi
- » Fedtsyrestatus i tidlig graviditet
- » Leverbetinget graviditetskløe og galdesalte
- » Den orale glukosetolerancetest i diagnostikken af graviditetsdiabetes
- » Biokemisk diagnostik af thyroidea sygdom hos gravide
- » YLKB-case: Hypothyroidisme identificeret post-partum på baggrund af forlænget APTT
- » Den 15. Danske Kongres i Klinisk Biokemi nærmer sig
- » Fra Klinisk Biokemi til vicedirektør på Rigshospitalet — hvorfor nu det?
- » YLKB-siden: Hvad er en speciallæge i Klinisk Biokemi?
- » Astrup konkurrencen 2022
- » Learning Lab — et adaptivt læringsprogram for laboratoriemedicin
- » 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. 4/2022

Udgiver:

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

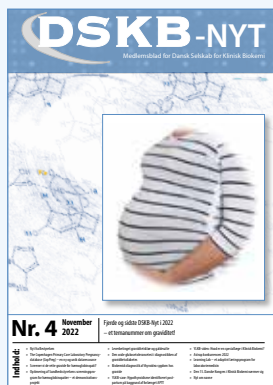
Ansvarshavende redaktør:

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: pernille.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

Så er vi nået frem til fjerde og sidste nummer af DSKB-Nyt i 2022. Et år, som heldigvis var præget af langt færre restriktioner grundet COVID-19 end de forrige år, og dermed mulighed for at gennemføre selskabets medlemsmøder med fysisk fremmøde. Vi har netop afholdt efterårsmødet i Fredericia med emnerne anæmiudredning og troponiner på programmet, og det var herligt at se det store fremmøde og opbakning fra medlemmerne. I Region Syddanmark, og med Klinisk Biokemisk Afsnit ved Sydvestjysk Sygehus i spidsen, er alle sejl sat ind i planlægningen af Den Danske Kongres i Klinisk Biokemi, som finder sted den 6.-8. juni 2023 i Esbjerg. I dette nummer af DSKB-Nyt giver kongres-komiteen et smugkig på indholdet i det faglige program – og der er rigtig meget at glæde sig til, så sæt kryds i kalenderen allerede nu.

I DSKB's bestyrelse har vi også rettet blikket mod 2023, og en af de første ting, som vi vil tage fat på i forbindelse med vores visionsseminar i slutningen af januar 2023, er en gennemgang af selskabets strategi- og visionspapirer. Nuværende version, som er tilgængelig på selskabets hjemmeside (www.dskb.dk/visions-og-strategipapirer/), er fra 2011 og blev præsenteret i forbindelse med selskabets generalforsamling 24. maj 2011. Det er et flot, stort og relevant arbejde, som blev lavet med at nedskrive selskabets strategi og visioner på daværende tidspunkt. Nu – mere end 10 år senere – vil vi i bestyrelsen gå det igennem, vurdere om det fortsat er opdateret, og om der er behov for justering. Vi hører meget gerne fra jer medlemmer, hvis I har tanker, overvejelser og inputs i relation dertil.

Selskabets hjemmeside er et forsat vigtigt omdrejningspunkt for vores selskab, aktivitet og annoncering. Vores webmaster, Elke Hoffmann-Lücke, gør et fortrinligt og stort arbejde med løbende at holde hjemmesiden opdateret, nydelig og overskuelig. Aktuelt kan vi nævne, at omtalen af selskabets nuværende æresmedlemmer bragt i DSKB-Nyt 3, 2022, nu også er tilgængelig på hjemmesiden (under fanen 'OM DSKB'). Derudover kan vi med glæde fortælle, at der fra 2023 vil være elektronisk kursustilmelding via hjemmesiden. Hvis I har forslag eller kommentarer til hjemmesiden, er I altid meget velkomne til at kontakte os.

I dette nummer af DSKB-Nyt fortsætter vi temaet om ledelse inden for Klinisk Biokemi. Stafetten er givet videre til vicedirektør ved Rigshospitalet, Per E. Jørgensen, som giver sit perspektiv på, hvorfor Klinisk Biokemi og ledelse ofte går hånd i hånd. Derudover sætter et medlem af YLKB med inspiration fra det nyligt afholdte Nordiske Kursus i Klinisk Biokemi perspektiv på definitionen af rollen som speciallæge i Klinisk Biokemi. Endelig skal det nævnes, at dette nummer af DSKB-Nyt er et temanummer om graviditet. Med en række indlæg sættes fokus på biokemiske aspekter i relation til diagnostik og monitorering af sygdomme hos gravide samt tilgængelige dataresourcer til forskning inden for området. Vi håber, at I vil læse med!

The Copenhagen Primary Care Laboratory Pregnancy-database (CopPreg) – en ny og unik dataressource



Janet Janbek
Postdoc

Nationalt Videnscenter for Demens,
Rigshospitalet og
Forskningsenheden for Almen Praksis,
Center for Almen Medicin,
Institut for Folkesundhedsvidenskab,
Københavns Universitet.
janet.janbek@regionh.dk

Bent Lind
Overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Amager og Hvidovre Hospital

Berit Heitmann
Professor, forskningsleder
Center for Almen Medicin,
Institut for Folkesundhedsvidenskab,
Københavns Universitet og
Enheden for Epidemiologisk
Kostforskning,
Parker Institutttet,
Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Baggrund og historie

The Copenhagen Primary Care Laboratory Pregnancy-database (CopPreg) er en ny-etableret og unik dataressource til forskningsformål [1]. Databasen kan stilles til rådighed for forskere, der ønsker at undersøge den langsigtede helbreds betydning relateret til en eller flere af de mange kliniske testresultater, der er rekvireret af københavnske praktiserende læger på mor, far og afkom før og under graviditeten. Formålet med denne artikel er at præsentere CopPreg-databasen, dens historie, population og indhold, med henblik på at tilskynde til fremtidigt forskningssamarbejde og brug af databasens ressourcer.

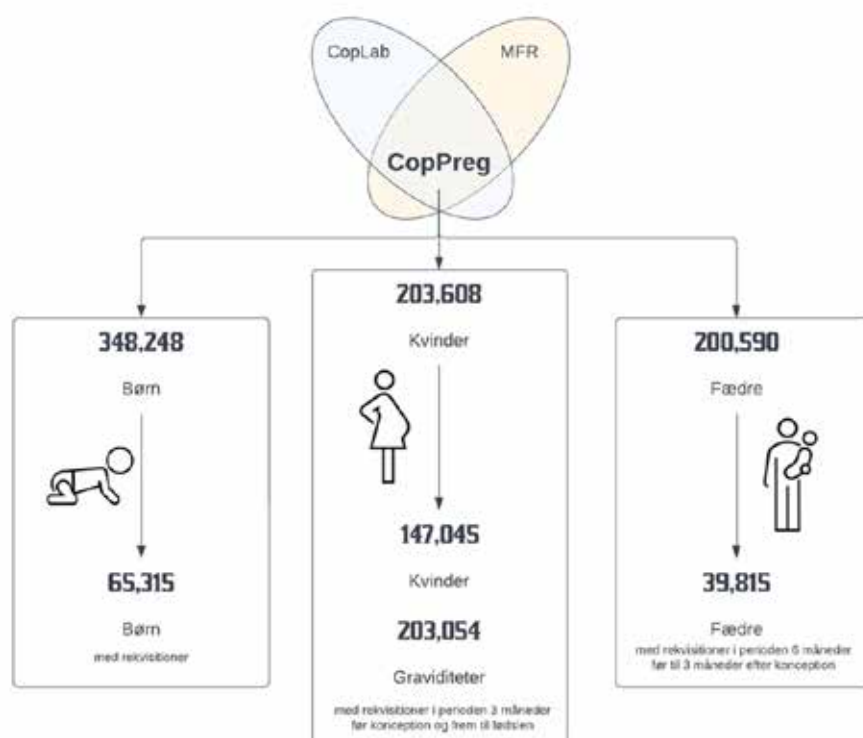
CopPreg-databasen blev dannet i 2017 ved at sammenlægge de kliniske testresultater (biomarkører) fra The Copenhagen Primary Care Laboratory (CopLab)-databasen med Det Medicinske Fødselsregister (MFR) via CPR-nummeret. Kort fortalt indeholder CopLab-databasen ca. 176 mio. kliniske testresultater og ca. 10,5 mio. rekviritioner fra omkring 1,3 mio. forskellige individer fra Storkøbenhavnområdet. De kliniske tests blev foretaget i perioden 2000 til og med 2015 og omfatter en bred vifte af blod-, urin-, sæd-, hjerte-, lunge- og andre klinisk fysiologiske tests. Alle kliniske undersøgelser blev udført på Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium (KPLL), som siden 1922 har betjent alle praktiserende læger og private speciallæger i Københavns Kommune og det tidligere Københavns Amt med kliniske undersøgelser. KPLL var akkrediteret af DANAK i henhold til ISO 17025 og 15189, og dermed er der dokumentation for kvaliteten af alle udførte tests, alle ændringer i analysemetoder såvel som historikken for anbefalingerne til lægerne

fra laboratoriet [2]. MFR blev etableret i 1973 og indeholder løbende indsamlede data om alle levende og dødfødte børn af kvinder, der bor og føder i Danmark, og tilmed registreres også fædre [3].

CopPreg-databasens indhold

Blandt alle med rekviritioner i CopLab identificeredes kvinder med en registreret fødsel i MFR svarende til 203.608 kvinder med mindst en rekvirition (Figur 1). Blandt alle identificerede kvinder beskrives i det følgende graviditeter med mindst én rekvirition i løbet af en periode fra 3 måneder før konceptionen og frem til fødslen. Disse udgjordes af 147.045 kvinder (72%) med i alt 203.054 graviditeter. Hver kvinde kunne have flere graviditeter med rekviritioner i den definerede periode (67% havde én graviditet, 28% havde to graviditeter og 5% havde tre eller flere (maksimalt otte) graviditeter). Det gennemsnitlige antal rekviritioner pr. graviditet var 1,8. De resterende kvinder ($n = 56.563$ sv.t. 28% af alle identificerede kvinder i databasen) havde ingen rekviritioner omkring den definerede graviditetsperiode, men havde rekviritioner bestilt uden for denne periode mellem 2000 til 2015 (f.eks. rekviritioner bestilt to, tre eller 10 år før eller efter den definerede graviditetsperiode). Af alle relaterede fædre ($n = 200.590$) havde 39.815 (20%) rekviritioner i perioden fra 6 måneder før til 3 måneder efter konception (Figur 1). For disse fædre var det gennemsnitlige antal rekviritioner 1,6. Blandt de 348.248 relaterede børn havde 65.315 rekviritioner (Figur 1), og det gennemsnitlige antal rekviritioner pr. barn var 1,8.

De kliniske analyser i databasen omfatter generelle blodprøver, ernæringsmæssige



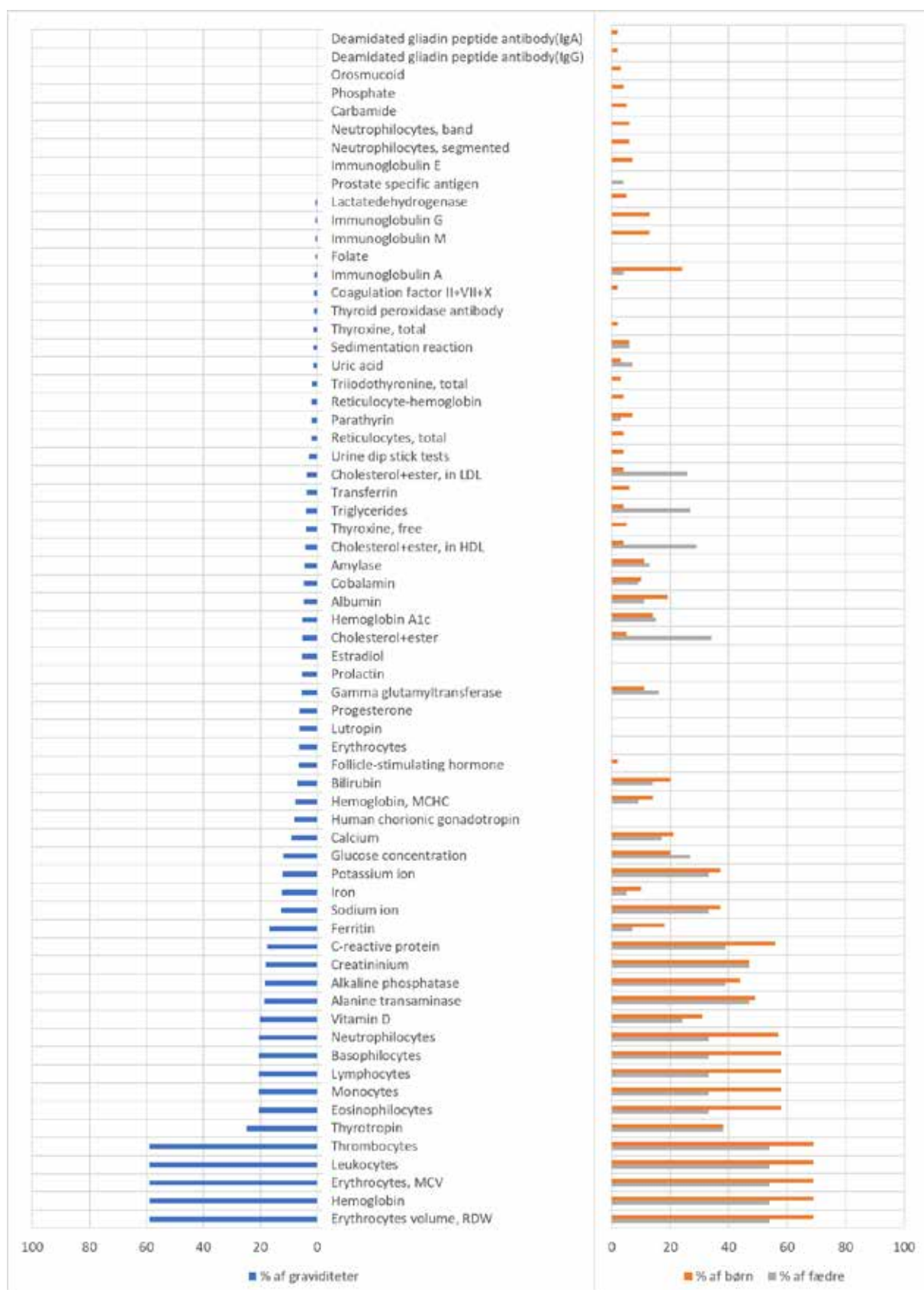
Figur 1 Oversigt over antallet af kvinder/graviditeter, fædre og børn i CopPreg. CopLab: The Copenhagen Primary Care Laboratory database; MFR: Det Medicinske Fødselsregister; CopPreg: The Copenhagen Primary Care Laboratory Pregnancy database.

biomarkører (makro- og mikronæringsstoffer) og hormonprøver foruden talrige tests relateret til infektioner (antistoffer), allergier og hjerte- og lungefunktion. Databasen indeholder også rekvisitioner for sædanalyser af fædre og variable som sædvolumen, klarhed og motilitet. Graviditeter med rekvisitioner i inklusionsperioden (3 måneder prækonception frem til fødsel) havde +2,2 mio. tilgængelige klinisk relevante testresultater. Fædre med rekvisitioner i inklusionsperioden (6 måneder før til 3 måneder efter konception) havde +600.000 klinisk relevante testresultater, og børn havde +1,5 mio. resultater. Figur 2 viser en oversigt over de typer af blodprøveresultater, der er tilgængelige for mødre, fædre og børn i databasen.

I databasen er hver rekvisition registreret med den nøjagtige dato for prøvetagning og analyse samt det kliniske testresultat. Sammen med information fra MFR for

gestationsalder ved fødslen og barnets fødselsdato, kan gestationsalder på tidspunktet for udført klinisk test beregnes. Databasen indeholder information om referencegrænser, og testresultater kan kategoriseres efter grænserne på analysetidspunktet som enten normale, under eller over referenceområdet. Desuden er de fleste af de numeriske testresultater for hver komponent sammenlignelige over tid (2000 til 2015), eller kan korrigeres via en sporbar dokumenterbar faktoriserings baseret på eksperimentelle resultater opnået som en del af KPLL's validering.

Data fra CopPreg-databasen er via CPR knyttet til information fra en række andre nationale registre og kliniske databaser, hvilket giver mulighed for at undersøge relationer til talrige validerede sygdomsudfald og for at tage højde for betydningen af f.eks. sociodemografiske variable. Som eksempel kan nævnes fødselsinformation og



Figur 2 Oversigt over de hyppigste blodprøveresultater, der er tilgængelige for mødre, fædre og børn i CopPreg. Figuren viser procentdelen af graviditeter, fædre og børn med det tilgængelige testresultat af de 203.054 graviditeter med rekvisitioner i inklusionsperioden (3 måneder prækonception frem til fødsel), 39.815 fædre med rekvisitioner i inklusionsperioden (6 måneder før til 3 måneder efter konception), og 65.315 børn fra fødslen.

antropometri fra MFR, sygdomsdiagnoser fra Landspatientregistret, indløst medicin fra Lægemiddeldatabasen og uddannelsesniveau og andre socioøkonomiske faktorer fra forskellige andre nationale registre.

Forskningsperspektiver og overvejelser

CopPreg-databasen bidrager som en ny, omfattende klinisk dataressource til fremtidige forskningsformål og omkostningseffektiv testning af adskillige forskningsspørgsmål. Millioner af testresultater er tilgængelige for hundredtusindvis af graviditeter over en periode på 16 år og med gentagne målinger over tid. Alle data fra de kliniske tests (biomarkørprøver) er allerede indsamlet, analyseret, opbevaret og renset og giver dermed forskere valide og objektive testresultater klar til at blive anvendt i forskningsspørgsmål. Dette gør sammen med tilgængelige testresultater for fædre omkring graviditetsperioden samt børns biomarkørniveauer efter fødslen CopPreg-databasen til en unik ressource for forskning inden for tidlig sygdomsprogrammering - måske den eneste af sin slags på verdensplan.

Der skal her nævnes nogle overvejelser vedrørende databasen. For det første er indikationen for, hvorfor der er bestilt en klinisk test, ukendt, så vi kan ikke antage, at der er tale om rutinetests. Dette kan give anledning til indikationsbias. Der arbejdes i øjeblikket på at finde de nødvendige løsninger til, hvordan man specifikt håndterer mulig indikationsbias. For det andet, som det fremgår af antallet af graviditeter ovenfor, var det ikke alle gravide, der havde en rekvisition under graviditeten, så det vides ikke, om de kvinder, der fik taget testene, er repræsentative for alle gravide. Kvinder, der under deres graviditet fik taget prøver på et sygehus, fik f.eks. bestilt deres prøver fra et andet laboratorium (ikke KPLL), og andre kan for mere rutineprægede analyser have fået taget og analyseret disse direkte hos den praktiserende læge. Hverken prøver bestilt

fra sygehus eller taget og analyseret af den praktiserende læge er inkluderet i CopLab/CopPreg. Der arbejdes pt. på at undersøge kvindernes/graviditeternes repræsentativitet.

Potentialet for forskning i CopPreg omfatter mange eksempler: sammenhængen mellem moderens og faderens biomarkørniveauer omkring undfangelsen/under graviditeten og afkomets fremtidige sundhedsudfald (f.eks. astma, neuroudvikling, fedme, psykiatrisk sundhed, cancer og mortalitet); sammenhængen mellem moderens biomarkørniveauer både før og under graviditet med fødselsudfald og komplikationer; sammenhængen mellem moderens biomarkørniveauer før og under graviditet samt efter fødslen og kvindens sundhedstilstand. De gentagne biomarkørmålinger samt den longitudinelle opfølgning af mødre, fædre og børn giver mulighed for udforskning af både kort- og langsigtede helbreds- og sygdomsudfald. Databasen giver samtidig mulighed for retrospektive undersøgelser af eksponeringer.

Forskning i data fra denne dataressource kan have vigtige implikationer for såvel klinisk praksis som politisk og kan bidrage til at skabe grundlag for bedre prioriteringer på forebyggelsesområdet blandt politikere og fagfolk. Analyser af visse sygdomme og deres relation til graviditet og afkomsudfald kan føre til nye hypoteser og muligvis prioriteringer inden for området. Den opnåede evidens kan underbygge nationale og globale anbefalinger vedrørende graviditet/mødres, fædres og afkoms sundhed. Disse kan omfatte retningslinjer for tilskud, testning og anden praksis inden for svangerskabspleje. Vi inviterer derfor alle med interesse for området til at bruge denne database i forskningssammenhæng og til at kontakte os for at samarbejde om forskningsspørgsmål og idéer.

Referencer

1. Janbek J, Kriegbaum M, Grand MK, et al. The Copenhagen Primary Care Laboratory Pregnancy (CopPreg) database. *BMJ Open*. 2020;10:e034318.
2. CopLab - The Copenhagen Primary Care Laboratory Database. Tilgængelig på: www.publichealth.ku.dk/research/databases-for-collaboration/coplab/
3. Bliddal M, Broe A, Pottegård A, Olsen J, Langhoff-Roos J. The Danish Medical Birth Register. *Eur J Epidemiol*. 2018;33:27-36.

Screenere vi de rette gravide for hæmoglobinopati?



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



Anne Winther Larsen
Afdelingslæge
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Baggrund

Hæmoglobin er et essentielt protein, der findes i de røde blodlegemer, hvis funktion det er at binde og transportere ilt rundt i kroppen. Hæmoglobinopatiene er arvelige blodsygdomme, der skyldes en punktmutation eller deletion i de gener, der koder for syntesen af globin. Overordnet kan hæmoglobinopatiene inddeles i thalassæmier, der er kendetegnet ved ophørt eller reduceret syntese af globin, og i hæmoglobinvarianter, hvor der dannes strukturelt ændret globin (såsom hæmoglobin S, der giver seglcelleanæmi) [1]. Hæmoglobinopatiene udgør de hyppigste monogene, arvelige sygdomme på verdensplan, og det estimeres, at 7% af verdens befolkning har en hæmoglobinmutation [1].

Størstedelen af hæmoglobinopatiene nedarves recessivt, hvilket oftest medfører få eller ingen kliniske symptomer hos heterozygot bærere. Dog har næsten alle bærere af α -thalassæmi mild til moderat mikrocytotisk, hypokrom anæmi [2], hvorfor måling af middelcelle volumen (MCV) og middelcelle hæmoglobin (MCH) er en fast bestanddel af screeningsprogrammer for hæmoglobinopati. Homozygot hæmoglobinopati kan medføre betydelig morbiditet,

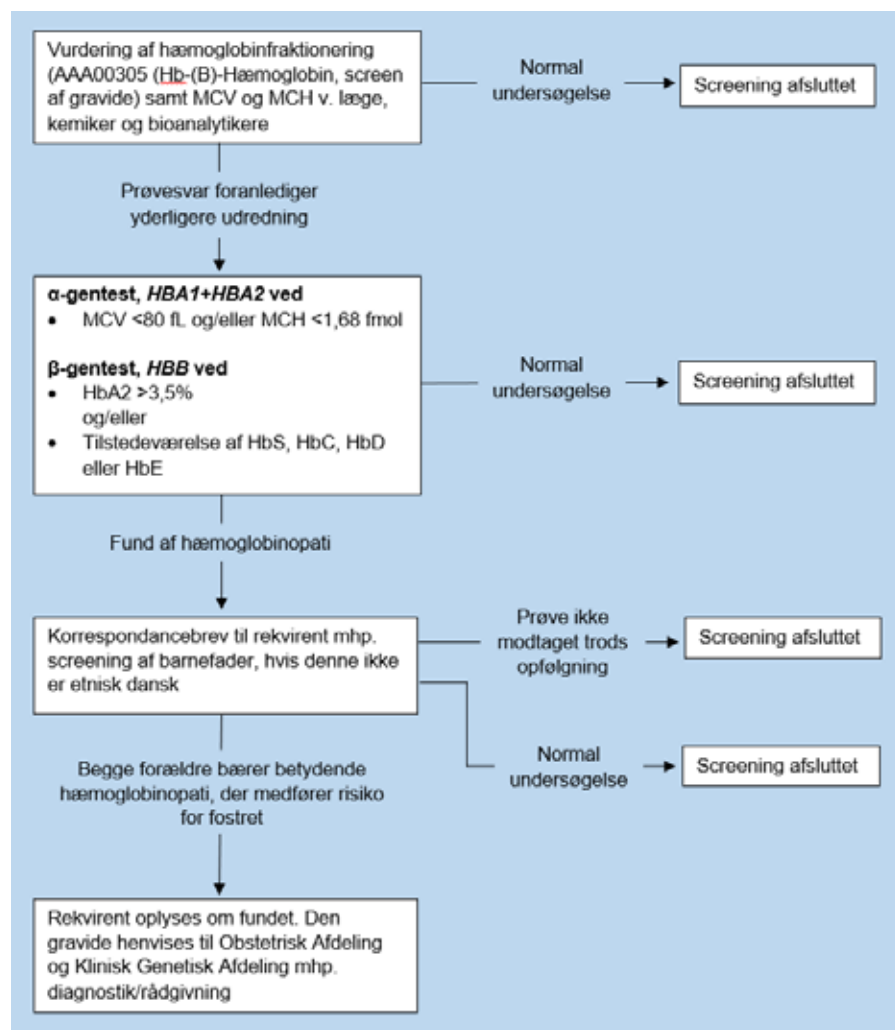
herunder svær anæmi, knoglemisdannelser, knoglesmerter og øget risiko for blodpropper og deraf øget mortalitet [3]. Prævalensen af hæmoglobinopati-bærere i Danmark er mangedoblet siden år 2000 som følge af migration, og det anslås, at ca. en tiendedel af danskere i dag har etniske rødder i lande, hvor hæmoglobinopati er endemisk [1], hvilket har medført en øget risiko for fødsler af børn med betydelig hæmoglobinopati-sygdom. Da de homozygote tilstande er særdeles ressourcekrævende for såvel samfundet som de afficerede familier [1,4], anbefaler Sundhedsstyrelsen, at gravide kvinder med relevant etnisk oprindelse bliver screenet for hæmoglobinopati [4]. På trods af dette er det tvivlsomt, om alle i målgruppen faktisk bliver screenet – og om målgruppen er omfattende nok til at gøre screeningsprogrammet effektivt.

Analyserede prøver ved Blodprøver og Biokemi

Ved Blodprøver og Biokemi (BoB), Aarhus Universitetshospital (AUH), er der siden 2014 blevet analyseret 2779 hæmoglobinopati-screeningsprøver på gravide (Tabel 1). Langt størstedelen af prøverne blev rekvireret af praktiserende læger i Aarhus-området og i Region Syddanmark. Kun ganske få

Tabel 1 Antal screenede, gentestede og hæmoglobinopati-diagnosticerede gravide samt antal udbedte og modtagne prøver på barnefædre i perioden januar 2014 til maj 2022 ved Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital.

	n (%)
Totalt antal screenede gravide	2779
Antal udførte gentest (% af screenede gravide)	703 (25)
Gravide diagnosticeret med hæmoglobinopati ved gentest (% af screenede gravide)	343 (12)
Prøver udbedt på barnefader (% af screenede gravide)	241 (9)
Modtagne prøver på barnefader (% af udbedte prøver)	204 (85)



Figur 1 Arbejdsgang ved Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, for hæmoglobinopati-screeningsprøver på gravide.

prøver blev modtaget fra praktiserende læger i Randers og Horsens, mens der slet ingen blev modtaget fra de øvrige dele af Region Midtjylland. Der blev modtaget færre prøver fra Region Syddanmark end Region Midtjylland, men til gengæld var der større geografisk spredning i, hvor prøverne blev taget i Region Syddanmark.

Af de screenede gravide blev 12% diagnosticeret med en hæmoglobinopati (Tabel 1). Kommende fædre til børn af de diagnosticerede gravide blev opfordret til at afgive en blodprøve (Figur 1), men BoB modtog kun 67-94% (gennemsnitligt 85%) af de udbedte prøver om året (Tabel 1). Generelt blev der udbedt færre prøver på kommende barnefædre, end der blev fundet gravide med hæmoglobinopati (Tabel 1). Dette skyldes dels, at man ved BoB frem til 2018 ikke undersøgte en barnefader, såfremt en evt. hæmoglobinopati hos denne – i kombination med den fundne hæmoglobinopati hos den gravide – ikke kunne resultere i så

alvorlig sygdom hos fosteret, at det kunne være grundlag for svangerskabsafbrydelse (f.eks. HbH-sygdom). Derudover var nogle barnefædre tidligere udredt, hvorfor det ikke var nødvendigt at bede om en ny prøve. Fra 2018 og frem har man dog udbedt prøver på barnefaderen, uanset hvilken hæmoglobinopati den gravide diagnosticeres med, hvilket giver de kommende forældre mulighed for at forberede sig på at få et potentielt sygt barn.

Arbejdsgang

AUH modtager screeningsprøver på gravide fra Region Midtjylland og Region Syddanmark, og analysering samt risikovurdering foregår ved BoB. Rekvirering udløser automatisk bestilling af MCV og MCH, da disse parametre indgår som en del af vurderingen. Analysesvar gennemgås én gang ugentligt af en læge, en kemiker og to bioanalytikere, hvor det vurderes, om der skal foretages yderligere analyser på blodprøven, eller om screeningen

kan afsluttes (Figur 1). Selve analysen indebærer en hæmoglobinfraktionering foretaget ved højtryksvæske-kromatografi samt molekylærgenetiske undersøgelser af α - og β -globin generne. Der undersøges for tilstedeværelsen af abnorme hæmoglobinfraktioner, samt om størrelsen på de enkelte fraktioner er normal. Genundersøgelser udføres kun, såfremt hæmoglobinfraktioneringen og/eller de hæmatologiske parametre giver anledning hertil. Ved fund af MCV <80 fL og/eller MCH <1,68 fmol udføres α -genundersøgelse på mistanke om α -thalassæmi, og ved fund af HbA2 >3,5% og/eller tilstedeværelse af en hæmoglobinvariant laves β -genundersøgelse. Ved fund af HbF >5% og MCV/MCH under normalniveauet, videresendes prøven til Videnscenter for Hæmoglobinsygdomme ved Rigshospitalet på mistanke om β - δ -thalassæmi. Såfremt en gravid ved molekylærgenetisk analyse diagnosticeres med en hæmoglobinopati, sendes et korrespondancebrev til rekvirenten (ofte praktiserende læge) med information om fundet samt en opfordring om, at barnefaderen undersøges hurtigst muligt, medmindre han er etnisk dansk. Hvis rekvirenten ikke svarer inden for fem dage, kontaktes denne telefonisk, idet tidsperspektivet er af stor vigtighed ift. potentiel svangerskabsafbrydelse. Såfremt en barnefader ikke kan opspores, eller ikke ønsker at afgive en blodprøve, afsluttes screeningen administrativt.

Prøver taget på barnefædre vurderes efter samme kriterier som screeningsprøverne på gravide med henblik på indikation for genetisk udredning. Ved fund af hæmoglobino-pati hos både den gravide og barnefaderen vurderes det, om kombinationen udgør en risiko for at fosteret fødes med klinisk bety-

dende hæmoglobinopati. Er dette tilfældet oplyses rekvirenten hurtigst muligt om fundet, og informeres om at henvise den gravide til prænatal diagnostik på Kvinde-sygdomme og Fødsler, AUH, såfremt den gravide ønsker dette. Derudover informeres Kvindesygdomme og Fødsler samt Klinisk Genetisk Afdeling om, at der er fundet et foster med risiko for hæmoglobinopati, hvorefter patientansvaret overtages af obstetrikkerne og/eller genetikerne. Når et foster identificeres med risiko for alvorlig sygdom, tilbydes den gravide prænatal diagnostik i form af moderkagebiopsi eller fostervandsprøve. Hvis diagnosen homozygot hæmoglobinopati bekræftes herved, har kvinden mulighed for svangerskabsafbrydelse, og ved fremtidige graviditeter vil hun blive tilbudt prænatal test eller ægsortering [1].

Diskussion

På grund af de store demografiske ændringer der er sket som følge af migration i verden gennem de sidste årtier, er det blevet relevant at screene for hæmoglobinopatier i lande, som ellers traditionelt har meget lav prævalens af disse sygdomme. Dette er baggrunden for etableringen af screeningsprogrammet af gravide med relevant etnisk herkomst i Danmark. Af de gravide, som siden 2014 er blevet screenet ved BoB, fik 12% diagnosticeret en hæmoglobino-pati svarende til halvdelen af de genetisk udredte, men hvis ikke den kommende barnefader efterfølgende undersøges, er det ikke muligt at vurdere, om fosteret har risiko for alvorlig sygdom. Et tidligere studie har vist, at flere mænd end kvinder finder det unødvendigt at blive undersøgt, fordi de jo fænotypisk er raske [3], hvilket understreger vigtigheden af at give begge de kommende forældre fyldestgørende

information om rationalet bag screeningsprogrammet og de potentielle konsekvenser af at fravælge tilbuddet. I Danmark vælger langt størstedelen af par at få foretaget prænatal diagnostik, hvis screeningen viser risiko for at få et barn med betydende hæmoglobinsygdom [3], men dette valg kan naturligvis kun træffes på et oplyst grundlag om barnets risiko.

Aktuelt tilbydes hæmoglobinopati-screening til gravide med rødder i bestemte geografiske områder, og barnefædre screenes ikke, såfremt de er etnisk danske. I takt med at flere og flere danskere i fremtiden må forventes at have aner uden for Nord-europa, må det overvejes, hvor grænsen skal gå for at blive tilbudt screening fra et hæmoglobinopati-risikomæssigt perspektiv; bør man ifølge etnicitetskriteriet f.eks. tilbydes screening, hvis man har en eller flere bedsteforældre fra endemiske områder? Hvad med oldeforældre eller tipoldeforældre? Efterhånden som der fødes flere danskere med ikke udelukkende nordeuropæisk ophav, må det løbende vurderes, om hæmoglobinopati-screeningsprogrammet bør tilbydes en bredere befolkningsgruppe for fortsat at være effektivt.

I Danmark bør alle gravide med relevant etnisk baggrund i dag tilbydes screening for hæmoglobinopati. Ved BoB, AUH, modtages dog meget få prøver fra praktiserende læger i Region Midtjylland uden for Aarhus-området (og færre prøver end forventet fra Region Syddanmark), hvilket kan foranledige en mistanke om, at ikke alle kvinder i målgruppen faktisk bliver tilbudt screening. Der bor langt flere kvinder med indvandrerbaggrund i Aarhus Kommune sammenlignet med de øvrige kommuner

i regionen, og forskelle i befolkningssammensætning medfører naturligvis forskel i antal rekvisitioner; men at ikke en eneste kvinde i screeningsprogrammets målgruppe skulle være blevet gravid i større byer som Holstebro, Viborg og Herning siden 2014 virker usandsynligt. En undersøgelse fra 2009 viste, at kun en tredjedel af gravide kvinder i målgruppen faktisk blev screenet [3], hvorfor det ikke er utænkeligt, at der stadig er praktiserende læger såvel som borgere, der ikke kender til programmet. Hæmoglobinopatiene udgør en meget heterogen sygdomsgruppe, hvoraf de mest alvorlige tilstande medfører nedsat livskvalitet og svær morbiditet på individniveau og er meget omkostningstunge for samfundet. Det er derfor vigtigt, at praktiserende læger er opmærksomme på at tilbyde hæmoglobinopati-screening til alle gravide med relevant etnisk baggrund, både fordi det er gavnligt fra et samfundsøkonomisk perspektiv, og for at give alle kommende forældre mulighed for at træffe et oplyst, reproduktivt valg.

Referencer

1. Glenthøj A, Samson M, Toft N, Diness BR, Askjær N, Vojdeman FJ, et al. Det danske screeningsprogram for hæmoglobinopati. Ugeskrift for Læger. 2021;183:V07200536.
2. Hartevelde CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:13.
3. Hvas AM, Ehlers L, Møller HJ. Screening Af Gravide Indvandrere for Hæmoglobinopati - En Medicinsk Teknologivurdering. 2009.
4. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for svangreomsorgen. 2021.

Optimering af Sundhedsstyrelsens screeningsprogram for hæmoglobinopatii – et demonstrationsprojekt

Esther Agnethe Ejlskjær Gravholt
Forskningsårsstuderende
Videnscenter for Hæmoglobinsygdomme,
Afdeling for Blodsygdomme,
Rigshospitalet og
Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling,
Amager og Hvidovre Hospital

Finn Stener Jørgensen
Professor
Ultralydklinikken,
Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling,
Amager og Hvidovre Hospital

Charlotte Holm
Afdelingslæge
Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling,
Amager og Hvidovre Hospital

Jesper Petersen
Laboratorieleder
Videnscenter for Hæmoglobinsygdomme,
Afdeling for Blodsygdomme,
Rigshospitalet



Andreas Glenthøj
Overlæge
Videnscenter for Hæmoglobinsygdomme,
Afdeling for Blodsygdomme,
Rigshospitalet
andreas.glenthoej@regionh.dk

Baggrund

Hæmoglobinopatii er globalt de hyppigste arvelige sygdomme og inddeles overordnet i thalassæmier og hæmoglobinvarianter. Karakteristisk er sygdommene uden væsentlige symptomer i heterozygot form, men kan medføre alvorlig sygdom i homozygot eller compound heterozygot form. Heterozygoti medfører en robust beskyttelse mod alvorlig malarieinfektion [1], hvilket er baggrunden for den endemiske forekomst i Mellemøsten, Afrika og Middelhavsområdet, Sydamerika, Det indiske subkontinent og Sydøstasien. Årligt dør flere hundredtusinde børn under fem år af disse sygdomme, hvor en stor del skyldes manglende diagnostik og behandling i lavindkomst lande. I højindkomst lande som Danmark har patienter med hæmoglobinopatii en langt bedre overlevelse, dog med svært nedsat livskvalitet. Foruden de menneskelige omkostninger er behandlingen økonomisk belastende for samfundet. Endemiske lande med veludviklede sundhedssystemer, f.eks. Cypern, Italien og Grækenland, har haft screeningsprogrammer for hæmoglobinopatii i fem årtier [2], der sidenhen er implementeret i store dele af verden. Et screeningsprogram vil afhænge af lokale forhold, især adgang til provokeret abort, og omfatter overordnet præmarital screening (før ægteskab), prænatal screening (før fødsel) og neonatal screening (efter fødsel). Ved brug af in vitro fertilisation koblet med præimplantationsdiagnostik (ægsortering) er det muligt for to anlægsgæbere af alvorlig hæmoglobinopatii at sikre sig et foster uden hæmoglobinopatii.

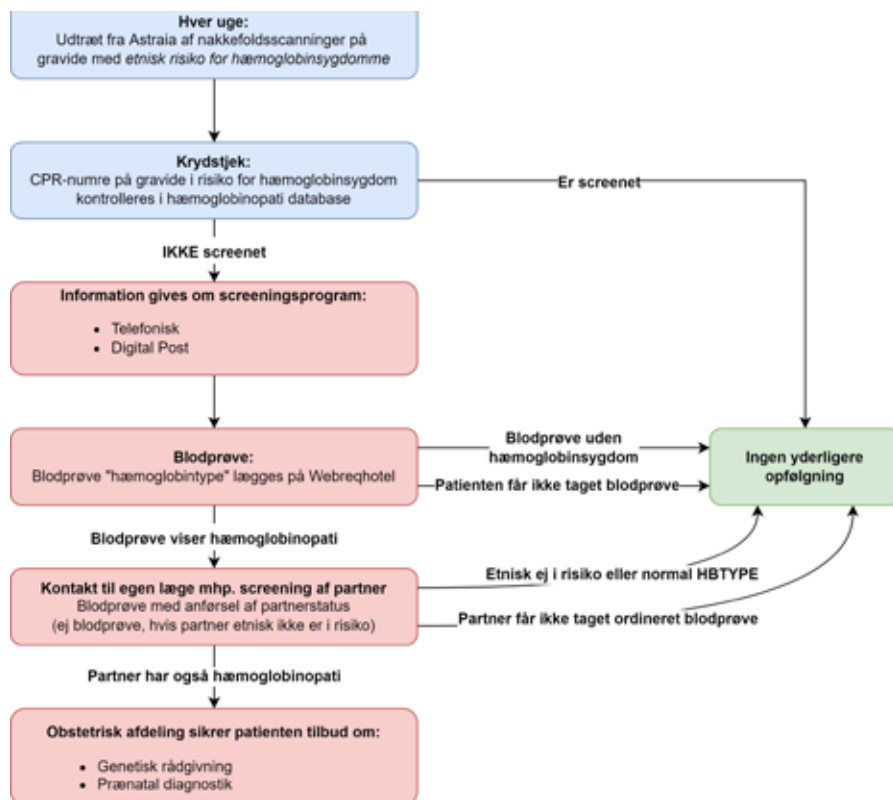
Det danske screeningsprogram - og dets svagheder

Tilbud om screening for hæmoglobinsygdomme i Danmark startede i 1995 og er i dag landsdækkende i henhold til Sundhedsstyrelsens 'Anbefalinger for Svangreomsorgen' [3]. Kendetegnende for det danske pro-

gram er, at screening er målrettet gravide med etnisk oprindelse i endemiske områder [4]. Proceduren er, at praktiserende læger i forbindelse med oprettelse af svangrejournalen i første trimester forventes at screene gravide af relevant etnisk oprindelse med en blodprøve (hæmoglobintype). Opgørelser fra Region Midt har vist, at kun 1/3 af målgruppen screenes trods diverse oplysningskampagner [5]. Ved nylig gennemgang af 150 svangrejournaler for gravide tilknyttet Amager og Hvidovre Hospital fandt vi, at rubrikken 'hæmoglobinopatii' kun var udfyldt i 5% af journalerne, hvilket indikerer, at den lave deltagelse i screeningsprogrammet sandsynligvis skyldes manglende opmærksomhed fra lægen og ikke manglende ønske om deltagelse fra patienten. Manglende tilbud om rettidig screening fratager gravide deres reproduktive rettigheder om eventuelt at kunne fravælge et barn med svær hæmoglobinopatii. Hvis graviditeten fuldføres, er tidlig diagnostik af børn med svær hæmoglobinopatii en forudsætning for optimal behandling.

Optimering af screeningsprogrammet - et demonstrationsprojekt

På grund af den lave tilslutning til screeningsprogrammet har Videnscenter for Hæmoglobinsygdomme i samarbejde med Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling ved Amager og Hvidovre Hospital iværksat et projekt. Herigennem søger vi at identificere ikke-screenede gravide og tilbyde dem screening i forbindelse med nakkefolds-scanningen omkring uge 12 (Figur 1). Som led i klinisk praksis registreres den gravides etnicitet i det føtalmedicinske elektroniske journalsystem (Astraia) med henblik på risikostratificering i forhold til kromosomfejl. De etniske kategorier er: 1) Kaukasisk, 2) Afrocaribisk, 3) Sydasiatisk, 4) Østasiatisk, 5) Andet, og kvinder i kategori 2-5 bør screenes for hæmoglobinsygdomme ved graviditet. Dette gælder ydermere en væ-



Figur 1 Arbejdsgang i projektet.

sentlig del af 'kaukasere', da denne kategori, foruden Europa, omfatter Nordafrika, Middelhavsområdet og Mellemøsten. Derfor har vi indført et ekstra spørgsmål i Astraia: 'Hvis kaukasisk: Har den gravide etniske rødder udenfor Nordeuropa?'

Vi laver ugentligt udtræk fra Astraia med følgende oplysninger: Navn, CPR-nummer, etnisk baggrund, gestationsalder, paritet, scanningsdato, terminsdato, procedure og telefonnummer. Kvindens CPR-nummer tjekkes semiautomeret i laboratedatabasen for Videnscenter for Hæmoglobinsygdomme. Databasen dækker hovedparten af de screenede i Danmark herunder optageområdet for Amager og Hvidovre Hospital. Gravide, som ikke tidligere er screenet for hæmoglobinopati, kontaktes indenfor få dage via Digital Post og telefonisk med tilbud om screening for hæmoglobinsygdom ved blodprøvetagning. Informationen sendes på dansk og engelsk. I henhold til Sundhedsstyrelsens nuværende anbefalinger [3] vil gravide anlagsbærere få tilbudt screening af barnefader, hvis denne er af relevant etnicitet. Hvis barnefaderen er anlagsbærer af hæmoglobinopati, som i kombination med den gravides hæmoglobinopati kan føre til alvorlig sygdom, tilbydes prænatal screening og genetisk rådgivning i henhold til normal klinisk praksis.

Forventede resultater af projektet

Selvom screeningsprogrammet for hæmoglobinsygdomme har en væsentlig forebyggende effekt, medfører den aktuelle tilslutning på omkring 30% af målgruppen (kvinder med etniske rødder udenfor Europa) uønskede fødsler af børn med alvorlig hæmoglobinsygdom. Samtidig oplever vi ofte, at gravide først bliver opmærksomme på deres bærerstatus på Obstetrisk Afdeling meget sent i graviditeten, hvor muligheden for et reproduktivt valg er passeret. Manglende screening skyldes næsten udelukkende, at kvinderne ikke har fået tilbudt screening. Med det aktuelle projekt sikrer vi, at alle gravide ved Amager og Hvidovre Hospital fra risikoområder får tilbudt screening. Håbet er, at vi i første omgang øger screeningsfrekvensen til >50%. Ud fra kvalitativt interview forsøger vi at forstå baggrunden for, at nogle kvinder fravælger screening. Vi sikrer feedback til praktiserende læger, hvor gravide ikke er blevet tilbudt screening, med henblik på at øge opmærksomheden på screeningsprogrammet og sikre, at undersøgelser udføres før graviditet eller i forbindelse med oprettelse af svangrejournalen. Projektet vil blive evalueret og erfaringerne benyttet i en kontinuerlig indsats for at øge effektiviteten af screeningsprogrammet. Projektet er støttet af Novo Nordisk Fonden.

Referencer

1. Rockett KA, Clarke GM, Fitzpatrick K, et al. Reappraisal of known malaria resistance loci in a large multicenter study. *Nat Genet.* 2014;46:1197-1204.
2. Cao A, Kan YW. The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3:1-15.
3. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for Svangreomsorgen. 2021.
4. Glenthøj A, Samson M, Toft N, Diness BR, Askjær N, Vojdeman FJ, et al. Det danske screeningsprogram for hæmoglobinopati. *Ugeskrift for Læger.* 2021;183:V07200536.
5. Hvas AM, Ehlers L, Møller HJ. Screening Af Gravide Indvandrere for Hæmoglobinopati - En Medicinsk Teknologivurdering. 2009.

sFlt-1/PlGF-ratio til tidlig opsporing af præeklamsi



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

Lise Lotte Torvin Andersen
Overlæge
Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling,
Odense Universitetshospital

Line Rode
Overlæge
Afdeling for Klinisk Biokemi,
Rigshospitalet Glostrup

I disse år udbredes præeklamsi-analysen sFlt-1/PlGF-ratio i Norden og internationalt. Præeklamsi (svangerskabsforgiftning) er et multi-organ syndrom, som kan udvikle sig til alt fra milde ukomplicerede forløb sent i graviditet til svære komplicerede forløb tidligt i graviditet. Symptomerne er meget varierende og ofte uspecifikke, og derfor kan specifikke biomarkører være et nyttigt hjælpeværktøj til at afgøre, om den gravide skal indlægges eller indgå i et skræddersyet ambulant kontrolforløb.

Baggrund

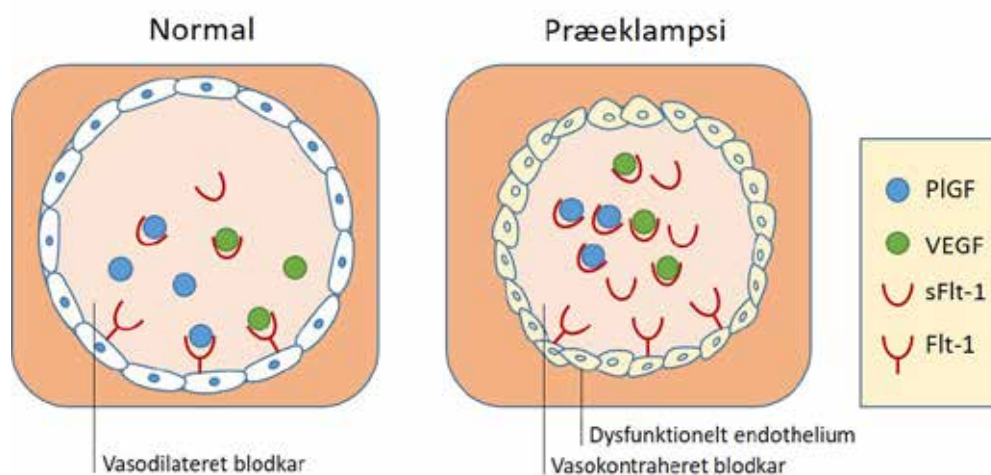
Præeklamsi har en forekomst på 3% i Danmark, er defineret ved hypertension og/eller proteinuri eller anden organpåvirkning (f.eks. svær væksthæmning, påvirket koagulation eller leverpåvirkning efter 20. graviditetsuge) og er forbundet med øget morbiditet og mortalitet hos mor og barn. Svære komplicerede forløb tidligt i graviditeten kan resultere i præterm fødsel med deraf følgende risici for barnet, men også svær maternel sygdom med multiorgansvigt og eventuelt kramper. Der er derudover beskrevet øget risiko for kronisk sygdom senere i livet. Der er ikke nogen optimal behandling af præeklamsi udover behandling af hypertension. Den eneste endegyldige behandling er forløsning af barnet for at fjerne den udløsende faktor, som er placenta.

Mistanken om præeklamsi udløser i den daglige klinik mange kontroller med blodtryksmåling, blodprøver og skanninger samt eventuelt indlæggelse. I den danske svangreomsorg måles blodtryk ved hvert besøg, og samtidig stikses urinen ved hvert besøg. Det er påvist, at behandling med

Aspirin (i Danmark Hjertemagnyl) kan forebygge godt halvdelen af de tilfælde af præeklamsi, der fører til fødsel før graviditetsuge 37 (præterm præeklamsi), hvis behandling startes før 16. graviditetsuge. I Danmark anbefales det aktuelt at tilbyde Hjertemagnyl 150 mg/dag til gravide med kendte risikofaktorer såsom svær præeklamsi i tidligere graviditet, kronisk nyresygdom, autoimmun sygdom som systemisk lupus erythematosus eller antiphospholipid syndrom, diabetes og essentiel hypertension. Ud fra disse kriterier tilbydes ca. 3,5% af danske gravide forebyggende behandling, men kun godt 25% af tilfældene af præterm præeklamsi forekommer i denne gruppe. Fetal Medicine Foundation (FMF) i England har udviklet en første trimesters screeningsalgoritme, der ud over ovenstående risikofaktorer inkluderer måling af blodtryk, flow i arteria uterina, pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) og placental growth factor (PlGF) i graviditetsuge 11-14 [1]. Herved kan detektionsraten øges til 80% for en screen-positiv rate på 10%. Denne screening er endnu ikke implementeret i Danmark, men er netop ved at blive undersøgt i det danske multicenterstudie PRESIDE (Preeclampsia Screening i Denmark).

Patogenese og angiogene faktorer

Ætiologien bag præeklamsi er uafklaret, men det vides, at syndromet er forbundet med en mangelfuld udvikling af placenta og betragtes derfor hovedsageligt som en placentasygdom [2]. Patogenesen forløber typisk via to stadier; I første stadie (1. trimester) fører insufficient remodelering af spiralarterierne til nedsat perfusion i placenta, hvilket kan måles som øget



modstand i livmoderens arterier (arteriae uterinae) ved ultralydsundersøgelse (Doppler flow). Senere i 2. og 3. trimester vil der forekomme et overskud af maternelle cirkulerende anti-angiogene faktorer såsom solubel fms-like tyrosin kinase 1 (sFlt-1) og solubel endoglin (sEng) samt andre inflammatoriske mediatorer som fører til endothel dysfunktion og præeklamsi (Figur 1).

Tidlige studier af placentavæv fra gravide med præeklamsi har påvist forøget genekspression og protein niveauer af den soluble receptor sFlt-1 [3]. Sammenhængen mellem forøget sFlt-1 og præeklamsi blev vist i en rottemodel, hvor injektioner af eksogent sFlt-1 inducerede hypertension og proteinuri [3]. Den anti-angiogene effekt af sFlt-1 er påvist at ske ved binding til og hæmning af den biologiske aktivitet af pro-angiogene proteiner såsom vascular endothelial growth factor (VEGF) og PIGF [2]. VEGF-aktivitet er vigtig for normal endothelcelle funktion, især i hjerne, lever og nyre, som netop er de organer, der primært påvirkes ved præeklamsi, mens PIGF er vigtig for angiogenesen, idet proteinet selektivt binder til VEGF-receptor R1 og sFlt-1, men ikke til VEGF-receptor R2 [2].

PIGF og sFlt-1/PIGF-ratio i kliniske studier

Et stort klinisk studie fandt, at niveauet af frit PIGF er lavere allerede i 1. trimester hos gravide, som senere udvikler præeklamsi, i forhold til kvinder med ukompliceret graviditet [4]. Dette danner i dag grundlag for anvendelsen af PIGF som en vigtig biomarkør i den tidligere nævnte første trimester screeningsalgoritme fra FME. Et andet vigtigt fund var, at sFlt-1/PIGF som ratio er højest hos gravide, når de har

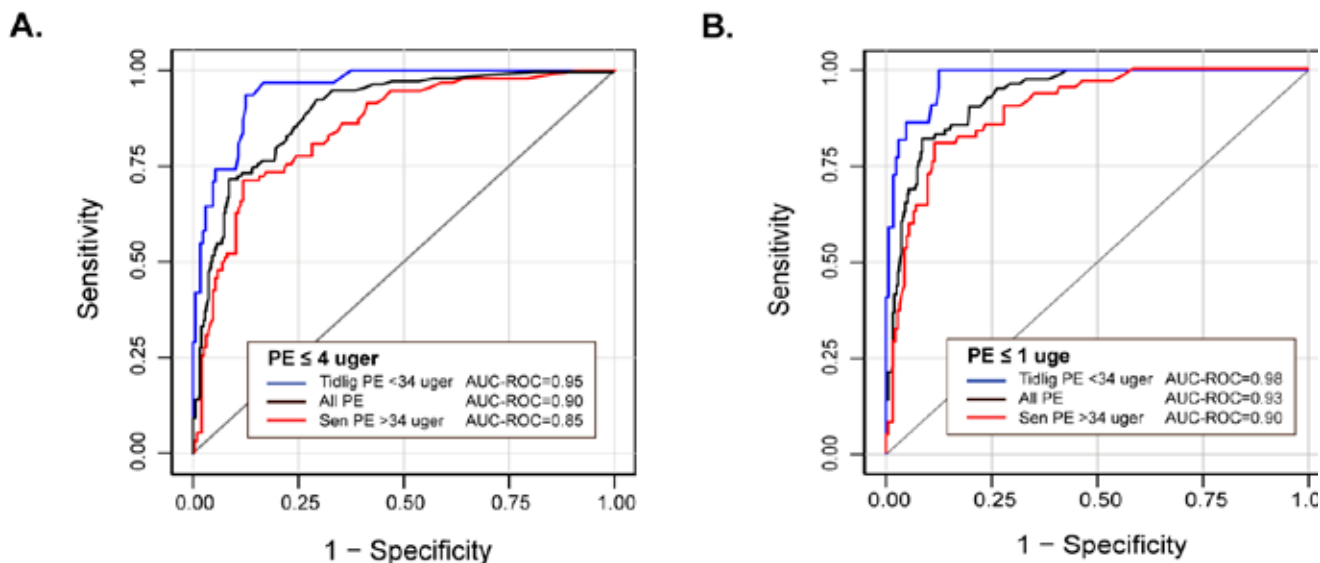
udviklet præeklamsi og stiger i ugerne op til dette [4]. Efterfølgende studier af sFlt-1/PIGF har siden vist, at ratioen er særdeles velegnet til at forudsige (rule-in) eller afvise (rule-out) nært forestående udvikling af præeklamsi hos gravide efter 20. graviditetsuge [5]. Ratioen er særdeles velegnet hos gravide før 34. graviditetsuge (area under curve (AUC)>0,95), mens ratioen også er velegnet, men med lavere diskriminering (AUC>0,90), for gravide efter 34. graviditetsuge. Der er nogen evidens for, at sFlt-1/PIGF kan bruges til at forudsige komplikationer hos gravide, som har udviklet præeklamsi. En forhøjet ratio ses tillige i nogen grad ved andre tilstande med placentaldysfunktion, bl.a. normotensiv intrauterin væksthæmning (IUGR).

Implementering i klinikken

I dag er sFlt-1 og PIGF analyserne tilgængelige på automatiserede udstyr såsom KRYPTOR (ThermoFisher Scientific/BRAHMS), Cobas (Roche) og Atellica (Siemens) med flere. Vi implementerede analyserne på Blodprøver og Biokemi, Odense Universitetshospital, i 2017 i tæt samarbejde med vores Gynækologisk-Obstetriske Afdeling. sFlt-1/PIGF-ratio er første gang beskrevet i klinisk guideline om hypertension og præeklamsi fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi i 2017. Analysen udføres på KRYPTOR compact PLUS, og vi modtager prøver fra både svangreambulatoriet og fødeafdelingen ved mistanke om præeklamsi før 37. graviditetsuge.

Der har været foreslået forskellige regimer for den kliniske anvendelse. Det mest udbredte er en cut-off værdi for rule-out på 33 eller 38 med høj negativ prædiktiv værdi samt en cut-off værdi på 85 for rule-in med

Figur 1 Den angiogene ubalance i præeklamsi. Hos normale ukomplicerede graviditeter vil en lav sFlt-1/PIGF-ratio føre til PIGF- og VEGF-stimuleret angiogenese og vasodilatering via Flt-1 receptor signalering. Hos gravide, som udvikler præeklamsi, er der forhøjet sFlt-1, som sekvestrerer de angiogene vækstfaktorer og medfører en høj sFlt-1/PIGF-ratio. Dette fører til et dysfunktionelt endothel og kontraherede blodkar. En forhøjet ratio kan måles uger før den gravide diagnosticeres med præeklamsi.



Figur 2 sFlt-1/PlGF ROC kurve analyse for prædiktation af præeklamsi indenfor 4 uger (A) eller 1 uge (B) i et studie med gravide, som rutinemæssigt får målt en sFlt-1/PlGF-ratio ved mistanke om præeklamsi (5). Præeklamsi før 34. graviditetsuge (blå), efter 34. graviditetsuge (rød) og alle gestationsalder (sort).

Referencer

1. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2014;2014:297397.
2. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124:1094-1112.
3. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim K, Li J, Modan S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111:649-658.
4. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672-683.
5. Andersen LLT, Helt A, Sperling L, Overgaard M. Decision Threshold for Kryptor sFlt-1/PlGF Ratio in Women With Suspected Preeclampsia: Retrospective Study in a Routine Clinical Setting. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021376.

Information om reference 6-7 citeret i artiklen samt komplet referenceliste kan fås ved henvendelse til korresponderende forfatter.

moderat positiv prædiktiv værdi. Derudover har man fundet forskellige optimale cut-off værdier afhængig af gestationsalder og analyseplatform. I Odense har vi ændret til en mere simpel brug af ratioen ud fra vores egne resultater fra et retrospektivt studie af 501 gravide med mistanke om præeklamsi [5]. Vi kunne påvise, at sFlt-1/PlGF ratio er et stærkt diagnostisk værktøj i klinisk rutine med en god evne til at forudsige præeklamsi hos gravide diagnosticeret både før og efter 34. graviditetsuge, med AUC på henholdsvis 0,98 og 0,90 for prædiktation af præeklamsi inden for syv dage (Figur 2). Endvidere kunne vi verificere, at KRYPTOR-analysen giver højere ratio end Cobas og fandt en optimal universel cut-off på 66 uanset gestationsalder. Dette giver i dag mulighed for mere simpel fortolkning af analyseresultat ude i klinikken.

Udbredelse af analysen og økonomiske perspektiver

Vi har i Norden foreløbigt hjulpet to sygehuse i gang med sFlt-1/PlGF-ratio; Linköping Universitetshospital, Sverige og St. Olavs Hospital, Trondheim, Norge. Foreløbig er vi dog det eneste laboratorium i Danmark som udfører analysen, selvom der arbejdes på at få analysen udbredt til resten af landet. Selvom analyseprisen er relativ

høj, så modsvares dette af et beskedent antal analyser. En række cost-effectiveness studier har endvidere påvist, at anvendelse af analysen sparer indlæggelser og forbedrer den ambulante kontrol. Besparselsen per patient er blevet estimeret til omregnet at være 2700 kr. i et tysk studie og 5300 kr. i et nyligt belgisk studie [6-7].

Konklusion og perspektiver

Den angiogene ubalance i præeklamsi, udtrykt ved sFlt-1/PlGF-ratio, er en særdeles sensitiv og specifik biomarkør for udvikling af præeklamsi. Ratioen anvendes som et hjælpeværktøj til at optimere frekvens af kontrolbesøg i klinikken samt til at træffe beslutning om indlæggelse. Fremtidige studier skal afklare, hvorvidt sFlt-1/PlGF-ratio kan anvendes til at forudsige komplikationer og/eller bidrage til timing af optimalt forløbsnøjdstidspunkt.

Fedtsyrestatus i tidlig graviditet

Kostens sammensætning hos gravide, herunder indtag af fedt og fedtsyrer, er væsentlig for normal fosterudvikling [1]. Udover at være hovedkomponenter i energioplagring besidder fedtsyrer en lang række vigtige biologiske effekter, der afhænger af typen af fedtsyre, hvor der skelnes mellem mættede og umættede fedtsyrer (Figur 1). Groft sagt indtages mættede fedtsyrer især fra kød og animalsk fedt, mens umættede fedtsyrer især stammer fra grøntsager og fisk. Fedtsyrer består af en kæde af kulstofatomer, der på baggrund af antallet af dobbeltbindinger kan opdeles i mættede (ingen dobbeltbindinger), monumættede (en dobbeltbinding) og polyumættede (mindst to dobbeltbindinger) fedtsyrer (Figur 1). Polyumættede fedtsyrer kan

desuden opdeles i n-3 og n-6 fedtsyrer, der er såkaldte essentielle fedtsyrer, da de ikke kan dannes i menneskekroppen, men skal tilføres gennem kosten. De vigtigste n-6 fedtsyrer er linolsyre og arakidonsyre, mens n-3 fedtsyrer kan underopdeles i plantederiverede og marinderiverede. Den vigtigste plantederiverede n-3 fedtsyre er alpha-linolensyre, mens de primære marint deriverede n-3 fedtsyrer er eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA) (Figur 1). Fedtsyresammensætningen i kosten hos gravide menes at have stor biologisk betydning, f.eks. har EPA og DHA vist sig nødvendige for udvikling af centralnervesystemet, synet og immunsystemet hos fosteret [2]. Da fosterets organer primært anlægges i de første 10 uger af graviditeten,

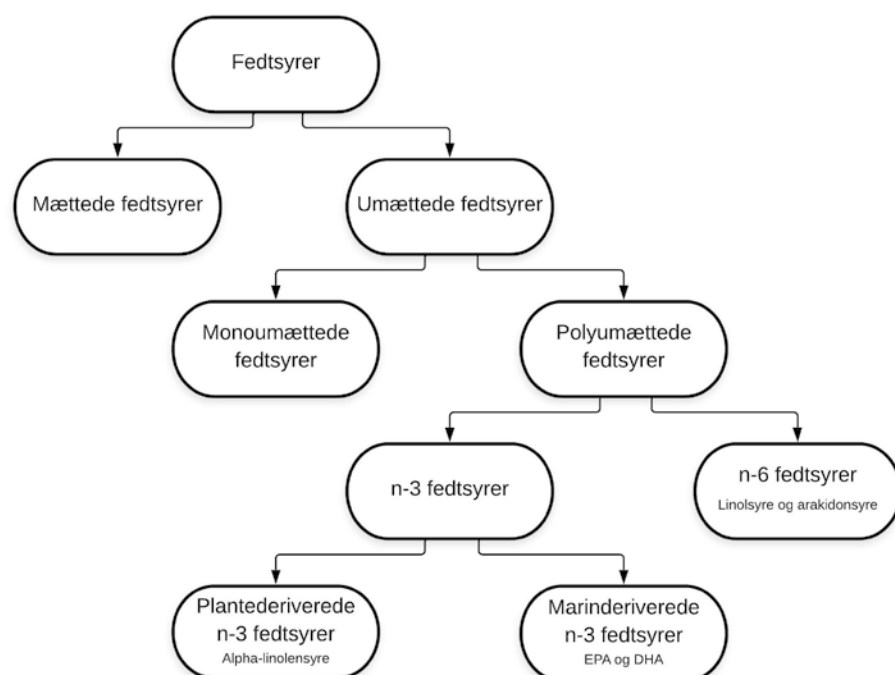


Stine Krogh Venø
Reservelæge
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital
s.venoe@rn.dk

Erik Berg Schmidt
Professor emeritus
Kardiologisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital

Stine Linding Andersen
Overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital

Aase Handberg
Professor
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital



Figur 1 Skematisk oversigt med inddeling af fedtsyrer i mættede, monoumættede og polyumættede fedtsyrer. EPA; eikosapentaensyre, DHA; dokosaheksaensyre.

Referencer

1. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and micronutrient intake during pregnancy: An overview of recent evidence. *Nutrients*. 2019;11:1-20.
2. Wu G, Imhoff-Kunsch B, Girard AW. Biological mechanisms for nutritional regulation of maternal health and fetal development. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26:4-26.
3. Pardi G, Cetin I. Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:1088-1099.
4. Otto SJ, Van Houwelingen AC, Badart-Smoock A, Hornstra G. Changes in the maternal essential fatty acid profile during early pregnancy and the relation of the profile to diet. *Am J Clin Nutr*. 2001;73 :302-307.
5. Araujo P, Kjelleve M, Nerhus I, et al. Fatty acid reference intervals in red blood cells among pregnant women in Norway—Cross sectional data from the 'little in Norway' cohort. *Nutrients*. 2020;12:1-17.

menes fedtsyresammensætningen at være af særlig stor betydning tidligt i graviditeten [3]. Fedtsyresammensætning i blodet har vist sig at være en god markør for indtag af fedtsyrer i kosten nogle uger før og indtil blodprøvetagning. Nogle studier peger i retning af, at fedtsyresammensætningen i blodet ændres hos gravide fra uge til uge, måske tilpasset fostrets behov, men disse studier har været små og har alene fokuseret på enkelte fedtsyrer [4-5].

Med henblik på at undersøge betydningen af fedtsyreindtaget hos gravide for graviditetsforløbet og fosterets udvikling er mere viden om niveauet og fordelingen af fedtsyrer i blodprøver fra gravide afgørende. Vi har i 2022 igangsat et stort dansk studie, som har til formål at undersøge fedtsyrefordelingen i blodprøver fra gravide i Region Nordjylland. Blodprøverne er fra tidlig graviditet (median uge 10) og anvendes retrospektivt i projektet. Fedtsyreanalyserne foretages ved hjælp af gaskromatografi i Kardiometabolisk Laboratorium, der drives i samarbejde mellem Klinisk Biokemisk Afdeling og Kardiologisk Afdeling ved Aalborg Universitetshospital. Vi vil undersøge fordelingen af individuelle fedtsyrer

til etablering af graviditets-ugespecifikke referenceintervaller for fedtsyrer. Derefter ønsker vi at undersøge, om der er sammenhæng mellem indholdet af forskellige typer af fedtsyrer i blodet tidligt i graviditeten og graviditetsudfald som præeklamsi, gestationel diabetes, præterm fødsel og fødselsvægt ved kobling af de biokemiske resultater til information i danske nationale registre. På længere sigt vil vi undersøge, om fedtsyresammensætningen hos gravide kan have sammenhæng med senere sygdom hos barnet, eksempelvis astma og diabetes mellitus. Resultaterne vil på sigt kunne bidrage til optimering af anbefalinger for fedtindtag og andre kostråd hos gravide og potentielt forebyggelse af graviditetskomplikationer hos mor og barn.

Leverbetinget graviditetskløe og galdesalte



Bent Lind
Overlæge

Klinisk Biokemisk Afdeling,
Amager og Hvidovre Hospital

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi har i en ny guideline for leverbetinget graviditetskløe [1] ændret anbefalingerne, så der ikke længere er krav om faste forud for blodprøvetagning til undersøgelse af galdesalte. Samtidig ændres den diagnostiske grænseværdi for P-Galdesalte til $\geq 19 \mu\text{mol/L}$.

Leverbetinget graviditetskløe, også betegnet Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP), er karakteriseret ved hudkløe ledsaget af forhøjede plasma galdesalte og/eller forhøjede transaminaser, almindeligvis med debut i sidste trimester. Undersøgelse af galdesalte anvendes både ved diagnostik og monitorering af tilstanden.

Ved svær ICP (P-Galdesalte $\geq 40 \mu\text{mol/L}$) øges risikoen for præterm fødsel, føtal stress og intrauterin fosterdød. Da koncentrationen af galdesalte påvirkes postprandielt, har tidligere guidelines anbefalet faste forud for prøvetagning til undersøgelsen. Imidlertid er forskellen mellem random (ikke-fastende) og fastende galdesalte beskeden, og flere kliniske undersøgelser har anvendt random galdesalte, hvilket er baggrunden for den nye anbefaling.

Referencer

1. Leverbetinget graviditetskløe – Revideret 2022, Guideline fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, tilgængelig på www.dsog.dk under obstetriske guidelines.

Den orale glukosetolerancetest i diagnostikken af graviditetsdiabetes

I et nationalt kvalitetssikringsstudie indsamles aktuelt data til en systematisk undersøgelse af de lokale screeningsprocedurer for graviditetsdiabetes på landets obstetriske og klinisk biokemiske afdelinger. Formålet er at kunne identificere eventuelle forskelle afdelingerne imellem, og resultaterne af undersøgelsen skal indgå i den kommende revision af de nationale retningslinjer for screening, diagnostik og behandling af graviditetsdiabetes med henblik på at højne kvaliteten af det nationale screeningstilbud.

Den danske screening for graviditetsdiabetes

Graviditetsdiabetes er en af de hyppigste graviditetskomplikationer i Danmark og kan ubehandlet resultere i en række komplikationer for mor og barn. Forekomsten af graviditetsdiabetes i Danmark nåede i 2021 op på 5,9% og har været støt stigende siden de første registreringer i 1997. Der er

således sket en fordobling i sygdomsforekomsten siden 2011 på trods af stort set uændrede retningslinjer for screening. I Danmark har vi mangeårig tradition for kun at screene de gravide, der har en forøget risiko for at udvikle graviditetsdiabetes (Figur 1) [1]. Disse kvinder inviteres til en diagnostisk oral glukosetolerancetest (OGTT) i 24.-28. graviditetsuge og i nogle tilfælde også i den tidlige graviditet (10.-20. graviditetsuge). Ved OGTT indtages 75 g glukose opblandet i vand med eller uden tilsat citron efter en nats faste, og der måles en glukoseværdi efter to timer. Diagnosen graviditetsdiabetes stilles, såfremt denne 2-timers glukoseværdi er $\geq 9,0$ mmol/L. Ifølge et dansk studie fra 2003, som ligger til grund for de nuværende danske retningslinjer, overser vi med denne risikofaktor-baserede screening ca. 20% sammenlignet med et universelt (alle gravide) screenings-tilbud [2].

Screening og diagnostik af graviditetsdiabetes	
Nuværende danske retningslinjer	WHO-2013 anbefalinger
- Risikofaktor-baseret screeningstilbud - Graviditetsuge 10-20 og/eller 24-28 2-timers 75 g OGTT	- Universelt screeningstilbud - Graviditetsuge 24-28 2-timers 75 g OGTT
DIAGNOSTISKE KRITERIER	DIAGNOSTISKE KRITERIER
Fasteglukose: — 1-times glukose: — 2-timers glukose: $\geq 9,0$ mmol/L	Fasteglukose: $\geq 5,1$ mmol/L eller 1-times glukose: $\geq 10,0$ mmol/L eller 2-timers glukose: $\geq 8,5$ mmol/L
Den danske risikofaktor-baserede screening	
Risikofaktorer 1. Glukosuri 2. Graviditetsdiabetes i en tidligere graviditet 3. Maternel overvægt (BMI ≥ 27 kg/m ²) 4. Familiær disposition til diabetes 5. Tidligere fødsel af stort barn (≥ 4.500 g) 6. Polycystisk ovariesyndrom 7. Flerfoldigraviditet	- Tilfælde af glukosuri vil altid udløse diagnostisk test med mindre et normalt testresultat foreligger indenfor de sidste 4-6 uger. - Ved graviditetsdiabetes i en tidligere graviditet eller for kvinder med ≥ 2 risikofaktorer anbefales screening både i graviditetsuge 10-20 samt 24-28. - Alle kvinder screenet tidligere i graviditeten med normalt resultat tilbydes gentaget screening i uge 24-28. - Kvinder med kun én risikofaktor (nr. 3-7) anbefales screening i uge 24-28.



Cathrine Scheuer
Læge, ph.d.-studerende
Gynækologisk Obstetrisk Afdeling,
Nordsjællands Hospital Hillerød
cathrine.munk.scheuer.01@regionh.dk

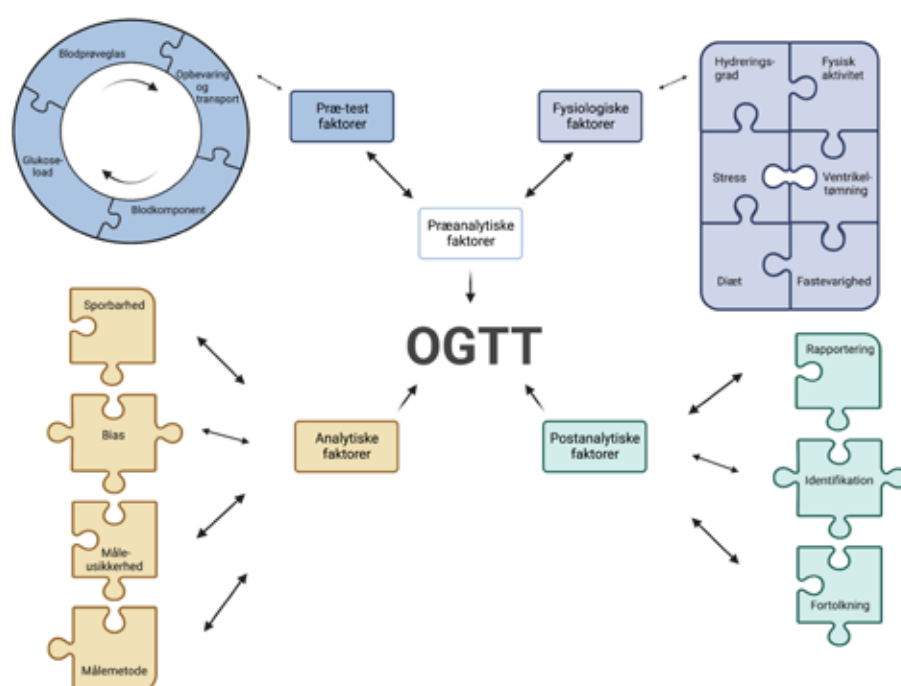
Eva Rabing Brix Petersen
Ledende overlæge
Biokemi og Immunologi,
Sygehus Lillebælt

Martin Overgaard
Biokemiker
Blodprøver og Biokemi,
Odense Universitetshospital

Tine Dalsgaard Clausen
Klinisk Forskningslektor
Gynækologisk Obstetrisk Afdeling,
Nordsjællands Hospital og
Institut for Klinisk Medicin,
Københavns Universitet

Figur 1 Anbefalinger for screening og diagnostik af graviditetsdiabetes.

Figur 2 Faktorer, der kan påvirke glukosemåling, som led i en oral glukosetolerancetest (OGTT). Figuren er udarbejdet med inspiration fra [5].



Internationale anbefalinger fra WHO i 2013 har givet anledning til en diskussion af, hvorvidt vi i Danmark bør screene alle gravide samt justere de nuværende diagnostiske kriterier [3]. De foreslåede diagnostiske kriterier fra WHO inkluderer både en faste, 1-times og 2-timers glukoseværdi samt en lavere diagnostisk grænse for 2-timers værdien, hvorfor implementering af WHO's anbefalinger i Danmark uvægerligt vil medføre en stigning i forekomsten af graviditetsdiabetes (Figur 1). Denne stigning forventes endnu større, såfremt der også indføres universel screening. Hvordan de nye nationale anbefalinger lander i relation til WHO's anbefalinger, er endnu ikke afklaret.

Analysen af glukose er altafgørende

Da diagnosen graviditetsdiabetes baseres på glukosemålinger, er det væsentligt, at disse udføres standardiseret og med god overensstemmelse mellem landets laboratorier. De analytiske usikkerheder er dog langt fra de mest betydende, da især den biologiske variation influerer på den målte værdi. Det er velkendt, at OGTT ikke er den mest reproducerbare test, hverken mellem individer eller for samme individ, men der er en lang række præanalytiske og analytiske faktorer, hvis betydning kan reduceres, såfremt proceduren er standardiseret og ensrettet afdelinger imellem. Især de præanalytiske faktorer er talrige og involverer blandt andet varighed og definition af faste forud

for undersøgelsen, hvilken blodkomponent der anvendes til diagnostik, hvilken rørtype blodet opsamles i, samt hvordan prøven opbevares og transporteres (Figur 2). Anbefalinger fra American Diabetes Association fra 2011 vedrørende laboratorieanalyser i forbindelse med diabetesdiagnostisering er formentligt det nærmeste, som vi kommer på en international guld standard for OGTT-proceduren, herunder hvilke forudsætninger, der ideelt set skal være opfyldt [4]. I Danmark har vi dog ikke en fælles national retningslinje for OGTT hverken for gravide eller ikke-gravide, og dette kan give anledning til en ikke uvæsentlig variation afdelingerne imellem.

Gør vi det ens?

Som led i et ph.d.-projekt ved Nordsjællands Hospital Hillerød indsamler vi aktuelt data til en systematisk oversigt over alle landets obstetriske og klinisk biokemiske afdelingers procedurer i forbindelse med screening for graviditetsdiabetes. Denne oversigt inkluderer parametre som f.eks. ved hvilken gestationsalder kvinden indkaldes til OGTT, hvilke retningslinjer hun bliver bedt om at følge forud for og under undersøgelsen, samt hvor mange blodprøver, der tages, og med hvilket udstyr prøverne analyseres.

Indenfor obstetrikken er der en mangeårig tradition for nationale retningslinjer, der løbende opdateres, og dette gælder også screening for graviditetsdiabetes. Noget overraskende viser præliminære data fra ovenstående studie, at der på trods af disse retningslinjer er væsentlige forskelle på flere parametre ved de obstetriske afdelinger, heriblandt ved hvilken gestationsalder kvinderne testes, samt hvor længe kvinderne instrueres i at faste. Selvom de obstetriske retningslinjer for screening for graviditetsdiabetes ikke har været væsentligt ændret

siden de først udkom i 2003, er der alligevel sket enkelte større ændringer i proceduren; i dag udfører langt de fleste sygehuse OGTT med venøst plasma og hexokinase-metode på fuldautomatiseret udstyr. Tidligere anvendtes ofte point-of-care udstyr som HemoCue, og glukosen blev rapporteret i kapillært fuldblod eller omregnet til plasma-ækvivalenter. På trods af at de klinisk biokemiske og obstetriske afdelinger er underlagt forskellige former for kontrol, så forventer vi også at finde forskelle i den klinisk biokemiske del af undersøgelsen, da der endnu ikke foreligger en fælles national retningslinje for udførelse af OGTT på gravide.

Fremtidens screening

Aktuelt er der nedsat en arbejdsgruppe fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, der i samarbejde med repræsentanter fra Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi diskuterer de 'bedste' nye danske anbefalinger for screening, diagnostik og behandling af graviditetsdiabetes i Danmark. Anbefalingerne forventes at blive gennemgået på det årlige obstetriske guidelinemøde i foråret 2023, men tidspunktet for en endelig implementering afhænger dog af politisk opbakning. Målet med arbejdet er – udover at opdatere anbefalingerne for diagnostik ud fra nyeste evidens siden sidste guideline blev udgivet i 2014 – at ensrette patientinformationen, der gives til kvinderne forud for OGTT, såvel som at udforme en fælles national vejledning for OGTT på gravide. Det er håbet, at alle landets klinisk biokemiske afdelinger samt de almen praktiserende læger, der udfører OGTT på gravide, i fremtiden vil anvende denne.

Referencer

1. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Obstetrisk guideline: Gestationel diabetes mellitus: Screening og diagnose. 2014.
2. Jensen DM, Mølsted-Pedersen L, Beck-Nielsen H, Westergaard JG, Ovesen P, Damm P. Screening for gestational diabetes mellitus by a model based on risk indicators: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1383–8.
3. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. 2013.
4. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2011;57:e1–e47.
5. Bogdanet D, O'Shea P, Lyons C, Shafat A, Dunne F. The Oral Glucose Tolerance Test - Is it time for a change? - A literature review with an emphasis on pregnancy. *J Clin Med.* 2020;9:3451.

Biokemisk diagnostik af thyroidea sygdom hos gravide



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

Jesper Karmisholt
Overlæge
Endokrinologisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital

Stig Andersen
Professor
Geriatrisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital

Indledning

Thyroidea sygdomme forekommer overvejende hos kvinder og udgør en ikke ubetydelig andel af den kroniske sygdomsbyrde i fødedygtig alder. Dertil er thyroidea hormonerne essentielle udviklingsfaktorer, særligt hvad angår hjernens udvikling. Hjerneudvikling finder sted i de helt tidlige graviditetsuger, hvor fosterets skjoldbrusk-kirtel endnu ikke er fuldt funktionsdygtig, og tilførsel af den rette mængde stofskiftet hormon fra moderen via placenta er afgørende. Således har overvejelser om diagnostik, monitorering og behandling af thyroidea sygdomme under graviditet længe været et vigtigt opmærksomhedspunkt. Der er imidlertid endnu en række forhold, som er uafklarede og omdiskuterede.

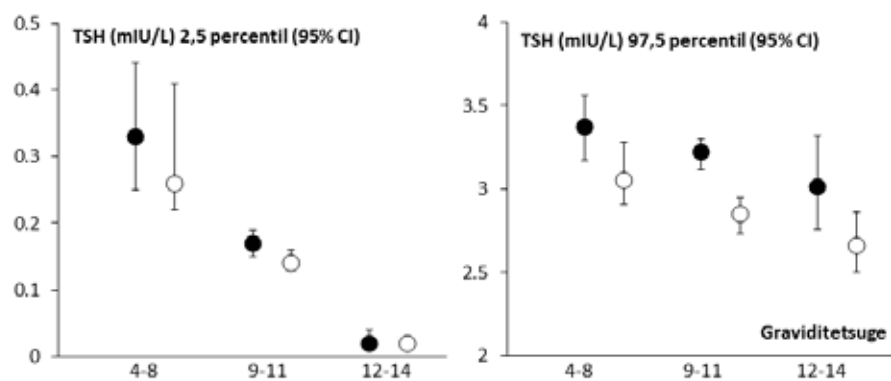
Thyroidea sygdom - hos kvinder i fødedygtig alder

Glandula thyroideas sygdomme omfatter tilstande med abnorm thyroidea funktion og/eller abnorm struktur. Forstyrrelser i thyroidea funktionen kan overordnet inddeles i hyper- og hypothyroidisme, og dertil findes de mindre hyppigt forekommende subtyper af f.eks. thyroiditis, som kan have et bifasisk forløb. Ser man på årsagerne til hyper- og hypothyroidisme, så er autoimmunitet og befolkningens jodindtag afgørende, foruden de mindre hyppigt forekommende årsager som f.eks. kongenit hypothyroidisme og forstyrrelser i thyroidea funktionen sekundært til anden medicinsk behandling. Hos kvinder i fødedygtig alder er autoimmun sygdom den væsentligste årsag til forstyrrelser i thyroidea funktionen. Den autoimmune patogenese ses ved tilstedeværelsen af thyroidea auto-antistoffer, herunder TSH-receptor antistoffer (TRAb) ved Graves' hyperthyroidisme og thyroidea peroxidase (TPO)- samt thyroglobulin (Tg)-antistoffer ved spontan, autoimmun hypothyroidisme

(også kaldet Hashimotos thyroiditis). Efter 50-års alderen er autoimmunitet fortsat den hyppigste årsag til hypothyroidisme i Danmark, men hvad angår hyperthyroidisme dominerer her multinodøs toksisk struma. I Danmark var der tidligere jodmangel og en deraf følgende høj forekomst af struma. Dette var baggrunden for indførelse af den obligatoriske jodberigelse af salt i Danmark i år 2000. Hos individer med multinodøs struma betinget af jodmangel kan der over tid udvikles hyperthyroidisme (multinodøs toksisk struma) grundet autonome områder i kirtlen, som 'overhører' den negative feedback og konstitutivt producerer en øget mængde thyroidea hormon.

Thyroidea sygdom – kompleksiteten hos gravide

De hyppigst forekommende thyroidea sygdomme hos kvinder i fødedygtig alder, og dermed hos gravide, er således hyper- og hypothyroidisme som led i autoimmun sygdom. I mange tilfælde vil sygdommene være kendt før graviditeten indtræder, og prækonceptionel rådgivning er her anbefalet. Karakteristisk for thyroidea sygdomme er imidlertid, at symptomerne ofte er uspecifikke. Derudover er der ikke på nuværende tidspunkt anbefalinger om rutinemæssig undersøgelse af thyroidea funktionen hos gravide, men en risikobaseret strategi [1]. Det er vist retrospektivt i en række kohorter med opbevaret biobank materiale fra et stort antal gravide, herunder danske kohorter, at uerkendt abnorm thyroidea funktion hos gravide forekommer. Hypotesen om, at abnorm thyroidea funktion hos gravide negativt kan influere på graviditetens forløb og fosterets udvikling og måske endda programmere fosteret til senere udvikling af sygdom er ligeledes biologisk plausibel og velunderstøttet, hvad angår svær, uerkendt og ubehandlet thyroidea sygdom hos moderen [2]. Kompleksiteten opstår



Figur 1 Nedre (2,5 percentil) og øvre (97,5 percentil) referenceinterval med 95% konfidensinterval (CI) for moderens TSH i tidlig graviditet stratificeret på graviditetsuge ved blodprøvetagningen (4). De samme prøver blev analyseret med Cobas 8000, Roche Diagnostics (lukkede cirkler), og ADVIA Centaur XPT, Siemens Healthineers (åbne cirkler).

imidlertid ved det enorme fokus henimod mindre forstyrrelser i thyroidea funktionen hos gravide. Det være sig subkliniske forandringer med isoleret let abnorm TSH. Men derudover er megen fokus hos gravide på betydningen af isolerede forandringer i moderens T4 (såkaldt hyper- og hypothyroxinæmi) samt betydningen af at være TPO-antistof-positiv med samtidig TSH i øvre ende af referenceintervallet. Det kan til dels undre, hvordan denne drejning væk fra egentlig thyroidea sygdom over mod mindre forstyrrelser i thyroidea funktionen er sket, men som diskuteret i nærmere detalje nedenfor, så er der udfordringer med den biokemiske diagnostik af abnorm thyroidea funktion, som stiller spørgsmålstejn ved den underliggende årsagsmekanisme for mindre forstyrrelser i thyroidea funktionen hos gravide. En undren, som understøttes af, at en række store randomiserede studier ikke har vist effekt af behandling hos gravide med mindre forstyrrelser i thyroidea funktionen eller hos TPO-antistof-positiv gravide med normal TSH [1,2].

Thyroidea sygdom - diagnostik hos gravide

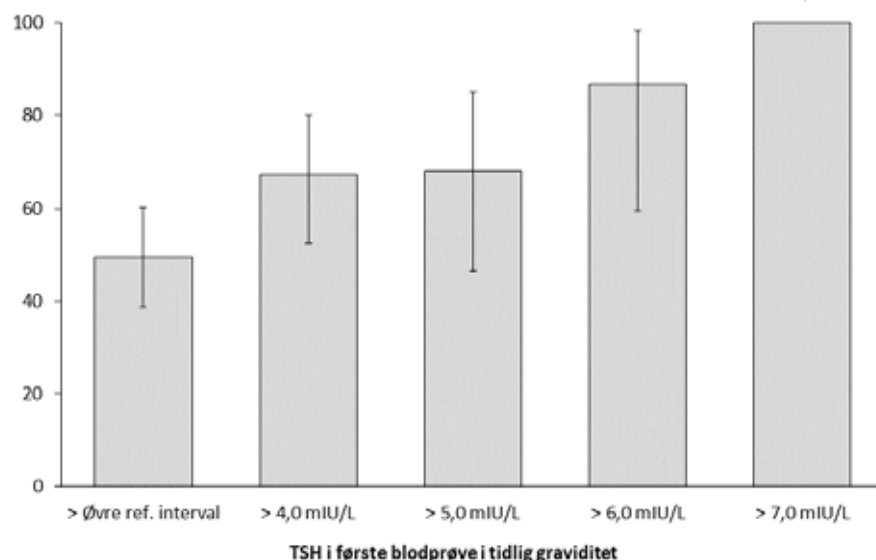
Udfordringen ved biokemisk diagnostik af thyroidea sygdomme hos gravide er især de fysiologiske forandringer under en normal graviditet. Den mest markante fysiologiske ændring i tidlig graviditet er effekten af graviditetshormonet hCG, der har strukturel lighed med TSH og dermed kan stimulere skjoldbruskkirtlen til en øget produktion af thyroidea hormoner. Den biokemiske effekt heraf er kompensatorisk lavere niveauer af TSH i løbet af første trimester (Figur 1). Det høje niveau af østrogen vil fra tidlig graviditet påvirke leveren til en øget produktion af bindingsproteiner, herunder thyroxin-bindende globulin (TBG), som er det primære

bindingshormon for thyroidea hormonerne. Dette fører biokemisk til en stigning i de totale hormonkoncentrationer fra tidlig graviditet. De her nævnte fysiologiske effekter under en normal graviditet nødvendiggør etablering og anvendelse af graviditetsspecifikke referenceintervaller. Imidlertid har de fysiologiske ændringer i TBG og dermed stigning i total T4 og total T3 ført til udbredt brug af biokemisk måling af frie thyroidea hormonkoncentrationer hos gravide. Rationalet har været, at der ved vurdering af den frie fraktion alene ikke er udfordringer med niveauændring grundet fysiologisk ændring i bindingsproteiner. Det er imidlertid ikke så simpelt med de automatiserede, immunologiske metoder til måling af frit T4 og frit T3, da disse er indirekte metoder uden forudgående separation af frit og proteinbundet hormon. Således kan ændringer i bindingsproteiner også påvirke resultatet af de frie hormonkoncentrationer, når indirekte metoder anvendes, som det er vist særligt hos gravide og hos kritisk syge patienter [2]. Dertil er der nødvendigheden generelt af metodespecifikke referenceintervaller for de frie thyroidea hormoner for at undgå misklassifikation. Med tanke på disse biokemiske, metodemæssige forhold, så kan den udbredte brug af frie hormon målinger hos gravide samt det videnskabelige fokus på betydningen af mindre forstyrrelser i frit T4 vække undren, når vi (endnu) har uafklarede forhold vedrørende anbefalinger for diagnostik og behandling af egentlig thyroidea sygdom hos gravide.

Thyroidea sygdom – screening af gravide?

I dag anvendes i Danmark og internationalt en risikobaseret screening af gravide for thyroidea sygdom. Hvad angår overvejelser om rutinemæssig undersøgelse af thyroidea funktionen hos alle gravide, så vurderes

Overensstemmelse ved gentagen blodprøve i % (95% CI)



Figur 2 Overensstemmelse i % (med 95% konfidensinterval (CI)) for diagnostik af hypothyroidisme (forhøjet TSH) i tidlig graviditet ved gentagen blodprøve [5]. Første kolonne (> Øvre ref. interval) angiver TSH over øvre metode- og graviditetsuge-specifikke referenceinterval. Øvrige kolonner angiver TSH over specifik cut-off værdi. * indikerer 100% overensstemmelse.

Referencer

1. Laurberg P, Andersen SL, Pedersen IB, Andersen S, Carle A. Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;79:297–304.
2. Andersen SL, Andersen S. Turning to Thyroid Disease in Pregnant Women. Eur Thyroid J. 2020;9:225–33.
3. Uldall Torp NM, Bruun NH, Christensen PA, Handberg A, Andersen S, Andersen SL. Thyrotropin Receptor Antibodies in Early Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107:e3705–13.
4. Andersen SL, Christensen PA, Knøsgaard L, Andersen S, Handberg A, Hansen AB, et al. Classification of Thyroid Dysfunction in Pregnant Women Differs by Analytical Method and Type of Thyroid Function Test. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:e4012–e4022.
5. Knøsgaard L, Andersen S, Hansen AB, Vestergaard P, Andersen SL. Classification of maternal thyroid function in early pregnancy using repeated blood samples. Eur Thyroid J. 2022;11; e210055.

forholdene forskelligt for hhv. hyperthyroidisme og hypothyroidisme. For hyperthyroidisme er der, til trods for anvendelse af graviditetsspecifikke referenceintervaller, udfordringer ved at skelne fysiologisk betinget lav TSH (gestationel hyperthyroidisme) fra hyperthyroidisme som led i Graves' sygdom [3]. Den gestationelle hyperthyroidisme er ofte reversibel, og der er oftest ikke indikation for medicinsk behandling. Anderledes er det med hyperthyroidisme, som led i Graves' sygdom, hvor medicinsk behandling er afgørende for at forebygge komplikationer. Men behandlingen med antithyroid medicin er ikke uden bivirkninger herunder en risiko for teratogene effekter, og behandling af Graves' sygdom hos gravide er en højt specialiseret funktion. Vender vi blikket mod hypothyroidisme, så opfylder denne sygdom for så vidt mange nødvendige kriterier for befolkningsrettede screeningsprogrammer, og vi har i Danmark og mange egne af verden i årtier undersøgt alle nyfødte for kongenit hypothyroidisme ved måling af TSH i hælblodprøven. Denne screening finder kongenit hypothyroidisme hos 1/3000 (0,03%) [2]. Omend kliniske guidelines nationalt og internationalt anbefaler, at hypothyroidisme hos gravide skal behandles, så anbefales rutinemæssig undersøgelse af thyroidea funktionen mhp. diagnostik af hypothyroidisme ikke på nuværende tidspunkt. Dette beror især på den tvivl, som hersker vedrørende diagnostik og betydning af mindre forstyrrelser i thyroidea funktionen hos gravide. Der er flere forhold som peger i retning af at dreje fokus mod regelret thyroidea

sygdom og mulighederne for at identificere markant, uerkendt hypothyroidisme fremfor mindre forandringer under eller lige omkring øvre referenceinterval. Sådanne mindre forstyrrelser påvist i tidlig graviditet vil sjældent persistere, mens markant forhøjet TSH (større end 7 mIU/L) med stor sandsynlighed indikerer persisterende hypothyroidisme (Figur 2) [4]. Tilsvarende er det markant og uerkendt hypothyroidisme hos gravide, som historisk, eksperimentelt og observationelt er associeret med komplikationer [1,2].

Perspektivering

Fra retrospektive undersøgelser ved vi, at uerkendt, markant hypothyroidisme hos gravide forekommer hos 1/300 (0,3%) [1,2]. Forekomsten er således højere end forekomsten af kongenit hypothyroidisme, hvor der i store dele af verden foregår systematisk undersøgelse af alle nyfødte. Et videnskabeligt fokus på mindre forstyrrelser i thyroidea funktionen hos gravide, som ikke nødvendigvis afspejler bagvedliggende thyroidea sygdom, synes at have sat en bremse for overvejelserne om rutinemæssig undersøgelse. I forlængelse af hidtidige retrospektive undersøgelser hos danske gravide, har vi iværksat et prospektivt studie, som har til formål at diagnosticere svær, uerkendt hypothyroidisme i tidlig graviditet for at a) kvalificere debatten om rutinemæssig undersøgelse af thyroidea funktionen hos gravide, og b) evaluere en konkret, praktisk, tværfaglig organisering forankret i Klinisk Biokemi med involvering af almen praksis samt endokrinologisk speciale.

YLKB-case

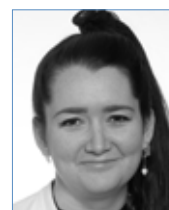
Hypothyroidisme identificeret postpartum på baggrund af forlænget APTT

Baggrund

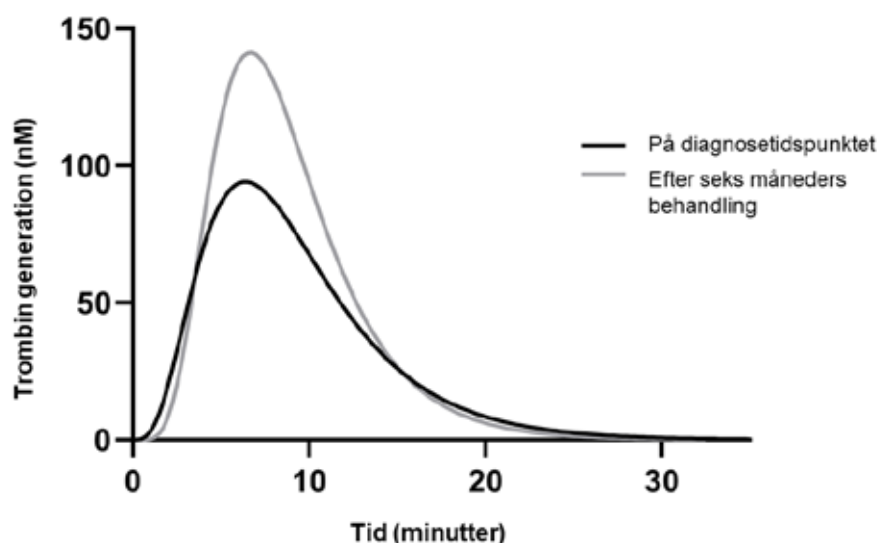
Thyroideasygdom er i en række studier associeret med ændringer i koagulationssystemet [1]. Der synes at være en omvendt association mellem thyroideafunktionen og koagulationssystemet, således at hyperthyroidisme er associeret med en prokoagulant tilstand og trombose, mens der for hypothyroidisme altovervejende er beskrevet en nedsat funktion i koagulationssystemet og øget blødningstendens [1,2]. Rekommandationer vedrørende trombofili- og blødningsudredninger indeholder imidlertid ikke anbefalinger for rutinemæssig biokemisk vurdering af thyroideafunktionen.

Case beskrivelse

En 32-årig kvinde blev henvist til trombofiliudredning seks måneder postpartum med baggrund i placenta dysfunktion i graviditeten, som havde ført til svær præeklamsi med præterm fødsel (35+0) ved subakut sectio. Biokemisk udredning postpartum viste en forlænget APTT på 43 sekunder (referenceinterval 22-38 sekunder), som normaliseredes ved blanding med normalplasma, og samtidigt fandtes et lavt niveau af koagulationsfaktor VIII (0,44 IU/mL) og von Willebrand faktor (0,35 IU/mL). Der var ingen forhøjede niveauer af beta2-glykoprotein-1 antistoffer eller cardiolipin-



Maja Hjelm Lundgaard
Reservelæge
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital
m.hjelm@rn.dk



Figur 1 Undersøgelse af trombin generation.

Referencer

1. Andersen SL, Nielsen KK, Kristensen SR. The interrelationship between pregnancy, venous thromboembolism, and thyroid disease: a hypothesis-generating review. *Thyroid Res.* 2021;14:12.
2. Simone JV, Abildgaard CF, Schulman I. Blood coagulation in thyroid dysfunction. *N Engl J Med.* 1965;273:1057–61.
3. Gullu S, Sav H, Kamel N. Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:355–61.
4. Stuijver DJF, Piantanida E, Van Zaane B, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with overt hypothyroidism: A prospective cohort study. *Haemophilia.* 2014;20:326–32.
5. Lundgaard MH, Carlé A, Christiansen UB, Sørensen A, Kristensen SR, Andersen SL. Prolonged APTT and autoimmune overt hypothyroidism identified postpartum: A case report. *Eur Thyroid J.* 2022;11:e220109.

antistoffer og ingen påviselig lupus antikoagulans. Der var således ikke en umiddelbar forklaring på de biokemiske fund og den forlængede APTT, og ingen anamnese eller familiehistorie med blødningstendens. Med tanke på den i litteraturen hidtil beskrevne sammenhæng mellem thyroideasygdom og ændringer i koagulationssystemet, blev udredningen suppleret med biokemisk vurdering af thyroideafunktionen, som aldrig tidligere var foretaget hos patienten. Herved fandtes TSH på 139 mIU/L, lave niveauer af de perifere thyroideahormoner (total T4: 43 nmol/L, total T3: 0,9 nmol/L), samt høje niveauer af thyroidea peroxidase-antistoffer (296 U/mL) og thyroglobulin-antistoffer (927 U/mL). Således diagnostisk for svær autoimmun hypothyroidisme, hvorfor behandling med Levothyroxin straks blev iværksat via Endokrinologisk Afdeling. Efter seks måneders medicinsk behandling var APTT 39 sekunder, og niveauet af koagulationsfaktor VIII samt von Willebrand faktor bevægede sig i retning af normalområdet. Tilmed viste supplerende undersøgelse af trombin generation, ved diagnosetidspunktet og efter seks måneders behandling, en dynamisk ændring med lavt endogent trombin potentiale og reduceret peak højde ved diagnosen, der normaliseredes under behandling (Figur 1).

Diskussion

Denne case illustrerer, hvordan en rutinemæssig trombofiliudredning med påvisning af forlænget APTT førte til diagnostik af svær, autoimmun hypothyroidisme. En sammenhæng mellem hypothyroidisme og forstyrrelser i koagulationssystemet er hidtil beskrevet herunder specifikt forlænget APTT og nedsatte niveauer af von Willebrand faktor og koagulationsfaktor VIII [3,4]. Derudover er det rapporteret, at sværhedsgraden af hypothyroidismen spiller ind, at der i mange tilfælde ikke er blødningssymptomer, og at der ofte ses en normalisering af forandringerne i koagulationssystemet efter behandling [3,4]. Patientforløbet i denne case sammenholdt med litteraturen fører til overvejelser om den kliniske relevans af TSH-bestemmelse i tilfælde af uforklarlig forlænget APTT eller ved andre biokemiske tegn på abnormaliteter i koagulationssystemet uden oplagt årsag.

Casen er tidligere publiceret i *European Thyroid Journal* [5].

Den 15. Danske Kongres i Klinisk Biokemi nærmer sig



Hvis du ikke allerede har gjort det, så sæt kryds i kalenderen den 6.-8. juni 2023, hvor den 15. Danske Kongres i Klinisk Biokemi bliver afholdt i Esbjerg. Det er Klinisk Biokemisk Afsnit ved Klinisk Diagnostisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus, der denne gang har fornøjelsen af at arrangere kongressen. Det faglige program udarbejdes i samarbejde med de klinisk biokemiske kolleger i Region Syddanmark.

Den 15. Danske Kongres i Klinisk Biokemi nærmer sig med hastige skridt. Nu er der godt seks måneder til, at kolleger fra alle faggrupper i specialet samles i Esbjerg for at få et overblik over udviklingen inden for området.

De nationale kongresser er vigtige for udvikling og styrkelse af både professionelle og personlige netværk på tværs af afdelinger og faggrupper. Kongressen er samtidig en anledning til at møde repræsentanter fra de mange virksomheder, der leverer de højteknologiske produkter, som vi anvender i dagligdagen. Kongressen i 2023 er ingen undtagelse. Her vil det være muligt at få et overblik over en bred vifte af aktuelle emner, som har betydning for Klinisk Biokemi nu og i fremtiden.

Et smugkig på programmet

Programmet bliver fastlagt i et samarbejde mellem alle de Klinisk Biokemiske Afdelinger i Region Syddanmark, og arbejdet med at få sammensat et program med den nyeste viden er allerede godt i gang.

1) Kontaktaktivering: Esbjerg er hjemsted for basal og klinisk forskning om 'kontaktaktivering' inden for koagulation, og dette emne vil være på programmet med

indlæg fra internationalt anerkendte forskere.

- 2) Nye teknologiske muligheder: 'big data' og 'kunstig intelligens' vil være på programmet herunder en session arrangeret af Biokemi og Immunologi ved Sygehus Lillebælt om, hvordan kunstig intelligens vil forandre Klinisk Biokemi.
- 3) Proteomanalyser: I Odense er der forskningsaktivitet inden for 'clinical proteomics', og proteomanalyser vil også være en del af programmet.
- 4) Inflammationsmarkører: Blodprøver, Biokemi og Immunologi ved Sygehus Sønderjylland arrangerer en session om 'nyere inflammationsmarkører'.
- 5) Samarbejde med almen praksis: Klinisk Biokemisk Afdeling i Svendborg vil stå for en session om 'rationel brug af klinisk biokemiske undersøgelser i almen praksis'.

Udover de fremhævede eksempler vil der ved posters og en foredragskonkurrence være fokus på at give yngre kolleger inden for alle faggrupper gode muligheder for at præsentere deres forsknings- og udviklingsprojekter.

Musikhuset Esbjerg danner rammen

Til sidst vil vi gerne fremhæve, at vi er særligt stolte over, at vi kan invitere til kongressen i Musikhuset Esbjerg. Det er en smuk og funktionel bygning, som vil blive brugt til selve kongressen, til udstillinger og til de sociale arrangementer, så det hele vil være samlet ét sted.

Vi glæder os til at byde velkommen i Esbjerg.



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

Fra Klinisk Biokemi til vicedirektør på Rigshospitalet – hvorfor nu det?



Per E. Jørgensen
Vicedirektør
Rigshospitalet
per.joergensen.01@regionh.dk

I det forrige nummer af DSKB-Nyt fortalte dekan Anne-Mette Hvas om sin spændende vej fra speciallæge i Klinisk Biokemi til en fuldtids lederstilling uden for specialet. Og nu har formanden for DSKB, cheflæge Mads Nybo, givet stafetten videre til mig. Det er en spændende og sjov, men også svær opgave at svare på Mads' spørgsmål, for hvorfor gik det egentlig, som det gjorde? I virkeligheden er det nok to DSKB-koryfæers skyld eller fortjeneste, alt efter hvordan man ser på det.

Grundlæggende har jeg altid brændt for den faglige udvikling af Klinisk Biokemi og for at gøre det så godt for patienterne som muligt. Under min uddannelse i Klinisk Biokemi på Hillerød Sygehus og i Århus på Amtssygehuset og Kommunehospital let lærte jeg, at den faglige udvikling var baseret på god forskning. Derfor koncentrerede jeg mig under hele uddannelsen om at blive en dygtig forsker. Da jeg så var blevet dr.med. og speciallæge og prøvede at komme videre, var jeg så heldig at havne som overlæge hos DSKB's æresmedlem, professor Axel Brock på Viborg Sygehus. Det blev en meget spændende og lærerig tid. Jeg blev lægelig souschef for Axel Brock, hvilket ikke var så imponerende, da vi kun var to læger i afdelingen. Men det betød, at jeg fik mulighed for at deltage i møderne med sygehusledelsen og blive involveret i ledelsesarbejdet. Selvom forskning vitterligt er meget vigtig, så opdagede jeg, at man kan fremme den faglige udvikling og hjælpe patienterne mindst lige så meget gennem god ledelse. I virkeligheden er forskningsmæssig stringens og forståelse kombineret med faglighed og ledelsesmæssig indsigt og indflydelse måske det allerstærkeste værktøj. Min næste stilling var som ledende overlæge (som det hed dengang) på Afdeling for Biokemi, Genetik og Farmakologi på Odense Universitetshospital. Her fyldte ledelsesopgaven så meget, at jeg måtte

droppe min akademiske karriere og i stedet koncentrere mig om den ledelsesmæssige. Årene på afdelingen i Odense blev vigtige for mig. For det første fordi dekan og professor Mogens Hørder her lærte mig så meget om ledelse og ledelsesrollen i hospitalsvæsenet, at alle mine efterfølgende ledelseskurser og -uddannelser kun har kunnet supplere. For det andet fordi det at lede en afdeling med tre specialer tvang mig til at tænke udover Klinisk Biokemi. At jeg er havnet som vicedirektør på Rigshospitalet skyldes nok en række tilfældigheder kombineret med min dybe interesse i at fremme faglig udvikling og at gøre det bedste for patienterne. At være leder i en virksomhed udenfor sundhedsvæsenet ville slet ikke interessere mig.

Hvordan er det at være vicedirektør på Rigshospitalet – er det lige så sjovt, som du regnede med?

Jeg tror egentlig ikke, at jeg regnede med, at det skulle være sjovt, da jeg startede. Men skal man arbejde meget, så skal det helst være med noget man kan lide og sammen med kolleger, som man har det godt sammen med. Og ja, der er heldigvis også mange gode og sjove stunder som vicedirektør. Men det er mindst lige så vigtigt for mig, at det er meningsfuldt og interessant – og det er det. Noget af det jeg nyder mest, og hvor jeg føler mig privilegeret, det er det at arbejde sammen med så mange ekstremt dygtige fagfolk og kolleger.

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

Det er vel ret besat også en ny tendens. Da jeg var under uddannelse i Klinisk Biokemi, mener jeg ikke, at det var tilfældet. Interessen hos speciallæger i Klinisk Biokemi afspejler nok, at der nu er meget mere fokus på betydningen af faglig ledelse i sundhedsvæsenet. Når det er sagt, så tror jeg også, at

der er en række andre forhold, som spiller en rolle. For det første er der jo ikke så mange speciallæger på de Klinisk Biokemiske Afdelinger. Det betyder, at en ret stor andel af de biokemiske speciallæger får muligheden for at prøve kræfter med afdelingsledelse. For det andet er Klinisk Biokemi et tværgående speciale, som har kontakt med og samarbejder med næsten alle andre specialer og afdelinger på et hospital. Det, tror jeg, er med til at give et organisatorisk helhedssyn, som kan fremme lysten til ledelse. For det tredje tror jeg, at den stærke videnskabelige skoling kombineret med de mange projektledelsesopgaver, som man får under speciallægeuddannelsen, kan være med til at fremme ens lyst til og flair for ledelse i sundhedsvæsenet.

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

Uh – det er svært, for der er mange ting. Men skal jeg nævne én ting, som gælder for alle tre områder, så er det at have fokus på det, som det hele handler om – nemlig patienten. Hav fokus på, hvad der gavner patienterne, når der skal træffes ledelsesmæssige beslutninger. Sørg for at forskningen har et klinisk sigte, der gør fremtidens sundhedsvæsen bedre for patienterne. Og læg i uddannelsesarbejdet vægt på, at morgendagens kliniske biokemikere skal kunne håndtere den faglige udvikling og de nye muligheder – til gavn for patienten.



XQ-Series

Excellence in quality and usability

Results in less than 60 seconds

The XQ is our new series of compact 3-part differential analysers that provide results for 20 diagnostic parameters, including a dedicated neutrophil count, in less than 60 seconds. With a throughput of up to 70 samples/hour and only one weekly maintenance, the XQ is the ideal fit for any lab network where fast-response testing is essential.

Discover the XQ analyser for your needs at:
www.sysmex.dk/3PD



YLKB-siden

Hvad er en speciallæge i Klinisk Biokemi?



Rie Harboe Nygaard
Læge i hoveduddannelse
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital
rinyga@rm.dk

'Hvem er du? Og hvor kommer du fra?' var to af de spørgsmål, som jeg og de andre kursister på det tredje Nordiske Kursus i Klinisk Biokemi blev stillet i starten af oktober 2022, da vi var på tre dages kursus i København. Afhængigt af hvor dybt man tænker over disse spørgsmål, kan de være lidt af en mundfuld sådan at summe over i fem minutter. Underviserens pointe var, at man skal kende sig selv for at kunne være en god leder. Kursets overordnede tema var den professionelle rolle som læge i Klinisk Biokemi, og herunder blev der fokuseret på lederskab, kommunikation, 'goldmining' af nye biomarkører og optimering af laboratoriedrift. Det var et fantastisk kursus med inspirerende undervisere og masser af dialog. Et af de temaer, som vi brugte tid på at diskutere, var netop det første af de to indledende spørgsmål, dog i højere grad set fra specialets vinkel end ud fra et personligt synspunkt – nemlig: Hvem er vi som læger i Klinisk Biokemi? Hvad er vores fælles identitet?

Samtlige undervisere og kursister blev på kurset bedt om at præsentere sig selv og berette om vores vej ind i specialet. Med meget få undtagelser kunne undervisere og kursister fortælle om en mere eller mindre tilfældig vej, der baserede sig på et eller flere sammentræf, før vi så dumpede ned i Klinisk Biokemi. Jeg er uddannelseskoordinerende læge (UKYL) på Aarhus Universitetshospital, og fra et uddannelsessynspunkt fik de efterhånden flere og flere enslydende historier mig til at reflektere over, hvor besynderligt det egentlig er, at ingen kendte specialet bedre på forhånd. Jeg mener, at vi har et stort problem, når ingen andre rigtigt ved, hvem vi er – og ved vi det egentlig

helt selv? Jeg har tit svært ved kortfattet at beskrive for en potentiel ny kollega, hvad en læge i Klinisk Biokemi laver. Da jeg spurgte en af underviserne på kurset, gav han denne korte definition: 'Vi har ansvaret for at give det rigtige svar, på det rigtige tidspunkt, med den rigtige kvalitet'. Jeg kan egentlig rigtig godt lide det svar, men jeg tror alligevel heller ikke, at jeg var den eneste, der sad og tænkte, at vi da også kan meget mere end det. Måske er det netop også det fantastiske ved vores speciale, at vi i høj grad selv kan præge vores karrierevej allerede under uddannelsen. Til et gruppearbejde på kurset skulle vi formulere, hvad den vigtigste læring under hoveduddannelsen er. Det mest præcise, som vi kunne komme op med, var: 'At lære en systematik til problemløsning'.

Jeg har ikke svaret på præcis, hvad vores fælles identitet i Klinisk Biokemi er, men min personlige holdning er, at vi skal være mere synlige og bevidste om dette i specialet. Både for at drage de rigtige nye kollegaer ind i specialet og for at gøre vores kliniske kollegaer klart, hvad de kan bruge os til, men også for vores egen skyld og for vores speciales skyld. Jeg er sikker på, at det vil være en fordel for bedre at tydeliggøre os i professionel og forskningsmæssig sammenhæng, i forhold til diverse medier og i forhold til Sundhedsstyrelsen og en potentiel sammenlægning af laboratoriespecialerne. Dette skriv er inspireret af vores diskussioner på det Nordiske Kursus, hvor jeg oplevede mange nordiske kollegaer af samme holdning, og det er også mit indtryk, at flere afdelinger i Danmark netop arbejder med dette emne. Måske et emne der kunne tages op i DSKB-regi?

Astrup konkurrencen 2022

Poul Bjørndahl Astrup var den første danske professor i Klinisk Kemi. Hvert andet år uddeler Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK) en pris i hans navn til yngre forskere inden for Klinisk Biokemi. Dette års Astrup konkurrence skulle oprindeligt have været afholdt i forbindelse med den nordiske kongres på Island, der som bekendt blev aflyst. Derfor blev Astrup konkurrencen i stedet afholdt virtuelt den 12. september 2022. Konkurrencens tre deltagere var Shruti Jain fra Finland med oplægget 'Nanoparticle aided glycovariant assays for cancer diagnostics', Rasmus Bo Hasselbalch fra Danmark med oplægget 'The impact of age on the 99th percentile of cardiac troponin' og undertegnede med oplægget 'The long-term benefits and harm associated with genetic CETP deficiency'. Dommerkomitéen bestod af Ísleifur Olafsson (Island), Anders Larsson (Sverige), Terho Lehtimäki (Finland), Gunhild Garmo Hov (Norge) og Lars Melholt Rasmussen (Danmark).

Jeg var utrolig glad for og stolt over at være blevet udtaget til konkurrencen, men også en smule skuffet over, at den ikke blev afholdt på Island foran et 'live' publikum. Lige inden jeg skulle deltage i konkurrencen, havde jeg været på en konference i det smukke Sydtyskland og efterfølgende var jeg taget til Garmisch-Partenkirchen for at vandre med to kollegaer. Det var egentlig meningen, at vi skulle holde fri i tre dage, men med Astrup konkurrencen, en re-submission til et anerkendt tidsskrift og en enkelt anden presserende deadline, så blev vi nødt til også at trække mentalt i arbejdstøjet i de Bayerske alper. Mine meget tålmodige kollegaer fik derfor lov til at høre min 'Astrup præsentation' et par gange.

Selve konkurrencen blev for mit vedkommende afholdt i seminarrummet på Afdeling for Klinisk Biokemi på Rigshospitalet med konkurrencens øvrige deltagere og dommere med på zoom-forbindelser fra de nordiske lande. Jeg var så heldig at have et 'live' publikum bestående af kollegaer fra afdelingen. Som den sidste af oplægsholderne fik jeg lov til at høre mine to konkurrenters præsentationer, inden jeg selv skulle præsentere. Det var både spændende og velforberedte oplæg, og især Shruti Jain imponerede mig med sin knivskarpe sans for pædagogik, præsentationsteknik samt et klinisk vigtigt forskningsprojekt.

Da det blev min tur til at præsentere, var jeg blevet en smule nervøs, men jeg følte mig samtidig velforberedt og klar til at gøre mit bedste. Udover en smule bøvls med teknikken gik det godt, og jeg holdt mig til dét, som jeg havde indøvet. Dommerne stillede efterfølgende nogle få spørgsmål, som jeg forsøgte at besvare efter bedste evne.

Dagen efter blev spændingen forløst. Jeg fik en e-mail, hvor der stod, at jeg havde fået en andenplads i konkurrencen, Shruti Jain havde fået førstepladsen og Rasmus Bo Hasselbalch en tredjeplads. Jeg var både glad og stolt. Alt var gået efter planen. Det eneste, som jeg savnede, var en tur til Island...



Liv Tybjerg Nordestgaard
Reservelæge
Afdeling for Klinisk Biokemi,
Rigshospitalet
liv.tybjerg.nordestgaard@regionh.dk

Learning Lab – et adaptivt læringsprogram for laboratoriemedicin



Christina Ellervik
Affilieret professor
Data og Udviklingsstøtte,
Region Sjælland,
Københavns Universitet
cel@regionsjaelland.dk
og klinisk lektor
Harvard Medical School
christina.ellervik@childrens.harvard.edu

COVID-19 understregede behovet for at indarbejde virtuelle undervisnings- og læringsmetoder og revidere de tidligere undervisningsplaner. Den ældre generation er uddannet med traditionelle forelæsnings, klasseundervisning og lærebøger. Men de gamle lærebøger på hylden på vores kontorer repræsenterer en statisk viden. I den digitale tidsalder vokser viden hurtigt, og der er brug for en mere individualiseret og fleksibel tilgang til læring, da traditionel passiv indlæring ikke virker for alle. Det digitale adaptive læringsprogram for laboratoriemedicin AACC Learning Lab for Laboratory Medicine on NEJM Knowledge+ (forkortet: Learning Lab) er et eksempel på, hvordan man kan bidrage til at løse denne udfordring [1].

Learning Lab er produceret i samarbejde mellem NEJM Group, som publicerer New England Journal of Medicine, American Association of Clinical Chemistry (AACC), som publicerer Clinical Chemistry, og Area9 Lyceum, som er en international virksomhed med fokus på digitale læringsværktøjer. Jeg er co-editor af programmet sammen med professor Nader Rifai, forhenværende editor-in-chief for Clinical Chemistry. Programmet har nu mere end 100 publicerede kurser indenfor klinisk biokemi, transfusion, hæmatologi og koagulation, immunologi, molekylær diagnostik og mikrobiologi. Indenfor hver søjle er der 2-3 redaktører med ansvar for indholdet i kurserne [2]. Når programmet er færdigt, vil det indeholde ca. 120 kurser. Mere end 100 praktiserende professionelle akademikere indenfor laboratoriemedicin

fra en række lande har medvirket til at udvikle indholdet i kurserne [2]. Hvert kursus er udviklet af en eller flere eksperter efterfulgt af review ved eksperter samt sundhedsprofessionelle under uddannelse. Da programmet er digitalt, kan kurserne til enhver tid justeres til nye guidelines, således at programmet er tidssvarende. Kurserne er målrettet læger, kemikere, bioanalytikere og andre sundhedsprofessionelle med fokus på laboratoriemedicin og henvender sig både til studerende og færdiguddannede. Programmet kan bruges til almen læring, forberedelse til eksamen og fortsat medicinsk uddannelse. Vi arbejder på at få oversat programmet fra engelsk til andre sprog, herunder kinesisk. Der vil være links til programmet i den kommende 7. udgave af 'Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics', og programmet er godkendt af IFCC.

Brugere af programmet kan registrere gratis til individuelle abonnementer, men institutioner kan også købe programmet med ekstra features, herunder monitorering af sundhedsprofessionelles uddannelse i laboratoriemedicin. Programmet har over 7000 abonnenter fra hele verden. Programmet kan anvendes fra computer, tablet og telefon og har to settings: en basis setting for nybegyndere, hvor læringsressourcer vises for spørgsmålene, og en avanceret setting for mere erfarne professionelle, hvor spørgsmålene vises for læringsressourcerne. Hvert kursus er designet med klare læringsmål, spørgsmål og aktiviteter, samt læringsressourcer med et blandet indhold af tekst, billeder, oplæsning og video. Programmet

registrerer ikke kun rigtige og forkerte svar, men også hvor overbevist brugeren er om, hvorvidt et svar er korrekt. Sofistikerede algoritmer identificerer brugerens svage og stærke sider. Denne information ligger til grund for såvel nye spørgsmål samt tidligere stillede spørgsmål, når et kursus gentages af brugeren. Brugere af programmet vil derfor ikke nødvendigvis se de samme spørgsmål, da programmet er tilpasset og målrettet den enkelte brugers behov. Brugere kan også give feedback til hvert spørgsmål og læringsressource.

Den personlige og adaptive læringsmetode er fleksibel for brugere, som kan anvende programmet når som helst, hvor som helst og i et hvilket som helst læringstempo [3-5]. Programmet danner en ramme for et trygt læringsmiljø, hvor brugeren kan eksperimentere og øve sig. Programmet kan give baggrundsviden som tillæg til den daglige kliniske uddannelse, som dermed kan fokusere på færdighedstræning, komplekse problemløsninger og samarbejde.

Links til programmet:

<https://area9lyceum.com/laboratorymedicine/>
<https://area9lyceum.com/laboratorymedicine/course/>

Interessekonflikt: Christina Ellervik er gift med Ulrik Juul Christensen, som er medejer af Area9.

Referencer

1. The Editor-in-Chief of Clinical Chemistry chats with the Editor-in-Chief of NEJM Group about AACC Learning Lab for Laboratory Medicine on NEJM Knowledge+. Clin Chem. 2017;63:1175.
2. NEJM Knowledge+/AACC Learning Lab Contributors 2020. Clin Chem. 2020;66:1581-1582.
3. Healy MG, Gray BM, Duhigg LM, O'Rourke M, Marchwinski L, Elmore M, Phitayakorn R. Association of Use of the NEJM Knowledge+ Product and Performance on the ABIM IM-MOC Exam. Teach Learn Med. 2021;33:21-27.
4. Rifai N, Rose T, McMahon GT, Saxberg B, Christensen UJ. Learning in the 21st Century: Concepts and Tools. Clin Chem. 2018;64:1423-1429.
5. Wiencek JR, Chambliss AB, Bertholf RL, Cotten SW, Ellervik C, Kreuter JD, et al. A Paradigm Shift: Engagement of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Trainees by Innovative Teaching Methods. Clin Chem. 2022;68:619-626.

Nyt om navne – 4, 2022



Ansættelser og udnævnelser

Mette Christensen

1. oktober 2022

Biokemiker

Klinisk Biokemisk Afdeling,

Amager og Hvidovre Hospital

Tobias Skou Kjølner

1. oktober 2022

Læge i introduktionsstilling

Klinisk Biokemisk Afdeling,

Amager og Hvidovre Hospital

Christina Gallø Schioldann Nielsen

1. november 2022

Biokemiker

Klinisk Biokemisk Afdeling,

Amager og Hvidovre Hospital

Lea Tybirk

1. november 2022

Læge i hoveduddannelse

Blodprøver og Biokemi,

Aarhus Universitetshospital

Stine Krogh Venø

1. december 2022

Læge i hoveduddannelse

Klinisk Biokemisk Afdeling,

Aalborg Universitetshospital

Nye medlemmer af DSKB

Anne Marie Lyng-Sørensen

Bioanalytiker

Klinisk Biokemisk Afdeling,

Amager og Hvidovre Hospital

Barbara Toftanes

Faglig specialist

Blodprøver og Biokemi,

Odense Universitetshospital

Claus Dall Larsen

LABLAB ApS

Gitte Olander

Ingeniør og bioanalytiker

Blodprøver og Biokemi,

Odense Universitetshospital

Johannes Manner-Jakobsen

Biokemiker

Jurgita Janukonyté

Læge

Blodprøver og Biokemi,

Hospitalsenhed Midt

Lea Tybirk

Læge

Blodprøver og Biokemi,

Aarhus Universitetshospital

Line Haugaard Fly

Læge

Mette Christensen

Biokemiker

Klinisk Biokemisk Afdeling,

Amager og Hvidovre Hospital

Mia Schjørring

Læge

Blodprøver og Biokemi,

Aarhus Universitetshospital

Nanna Mørk Vammen

Læge

Pia Bruun Jensen

Bioanalytikerunderviser

Tobias Skou Kjølner

Læge

Klinisk Biokemisk Afdeling,

Amager og Hvidovre Hospital

Ulla Steffensen

Bioanalytiker

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



Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
www.dskb.dk

DSKB-Nyt redaktionsgruppe



Redaktør
Stine Linding Andersen
stine.a@rn.dk



Redaktionsgruppemedlem
Louise Lylloff
louise.lylloff@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**