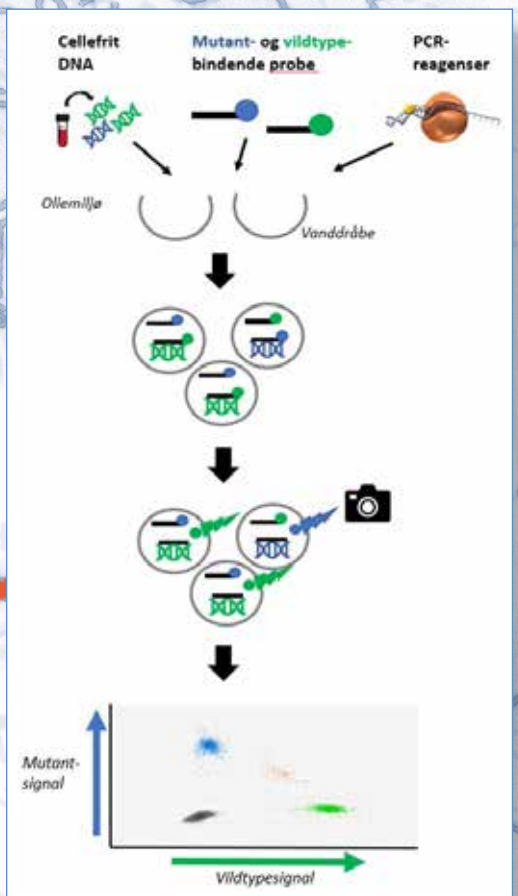
DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi



Droplet digital PCR til analysering af cirkulerende tumor DNA

Nr. 2 Juni 2020

Formandens beretning

Læs mere på side 4

Indhold:

» Nyt fra Bestyrelsen
» Formandens beretning
» Regnskab 2019
» Kronisk hoste hos personer med astma eller KOL er forbundet med mere alvorlig sygdom
» Hospitalsenhed Midt: Kvalitetssikring af patientnære analyser udført i kommunalt regi
» Modsatrettet interferens i TSH og total T4 og T3
» Analyse af cirkulerende tumor DNA med droplet digital PCR
» Klinisk biokemisk læge i klinikken
» YLKB-siden
» YLKB-cases
» Nyt om navne

ISSN 1902-1526

SARS-CoV-2 Antibody Assay

To aid in the COVID-19 pandemic we are proud to launch an assay for testing SARS-CoV-2 antibodies.

Siemens Healthineers total antibody assay has been designed to provide outstanding specificity and sensitivity, both greater than 99%. The test will be available on our Atellica® IM analyzers, ADVIA Centaur® XP/XPT and ADVIA Centaur® CP Immunoassay systems.

Only 10 minutes to first result

The test has demonstrated an initial time-to-first-result of 10 minutes on the Atellica IM analyzers. An Atellica® Solution IM analyzer can run up to 440 tests per hour. The ADVIA Centaur® XP and XPT systems time-to-first-result has been demonstrated to be 18 minutes, which can run up to 240 tests per hour. Availability of this test on these industry-leading high-throughput platforms ensures more patients are tested in a shorter

Visit our COVID-19 serology testing webpage for more information, or contact your local Siemens Healthineers representative:

www.siemens-healthineers.dk

SIEMENS Healthineers

Kolofon

DSKB-Nyt nr. 2/2020
Udgiver:
Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

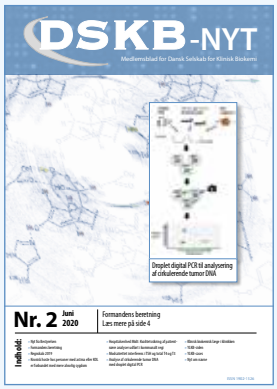
Ansvarshavende redaktør:
Eva Rabing Brix Petersen

Layout og redaktionel tilrettelæggelse:
tuen

Bladet udgives 4 gange årligt

Indlæg til DSKB-Nyt
Se bagerst i bladet

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



DSKB Bestyrelse
Lise Bathum
e-mail: lise.bathum@regionh.dk

Eva Rabing Brix Petersen
e-mail: eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

Cindy Søndersø Knudsen
e-mail: cindy.knudsen@aarhus.rm.dk

Trine Rennebod Larsen
e-mail: trine.rennebod.larsen@rsyd.dk

Fie Juhl Vojdeman
e-mail: fie.juhl.vojdeman.01@regionh.dk

Annebirthe Bo Hansen
e-mail: annebirthe.bo@rn.dk

Pernille Just Vinholdt
e-mail: pernille.vinholdt@rsyd.dk

Nyt fra Bestyrelsen

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

Det har været et forår præget af en noget anderledes dagsorden, end nogen af os kunne have forestillet os. Arbejdsopgaverne i klinisk biokemi har næppe været færre end vanligt, men nok for de fleste af os været markant forskellig fra det, der oprindeligt var planlagt i kalenderen. Mange kurser og møder er blevet aflyst – eller erstattet af videomøder, hvilket i hvert fald for min egen afdeling har givet anledning til at blive fortrolig med en teknologi, vi længe har haft uden egentlig at gøre ret meget brug af den. I mange tilfælde fungerer det overraskende fint og kan opleves som effektivt og tidssparende, men i andre situationer må man erkende, at det aldrig erstatter den sociale kontakt og networking, kun et fysisk møde kan.

En af de begivenheder, som også er blevet ramt af Covid-19 situationen, er årets Nordiske Kongres i Klinisk Biokemi, der skulle være afholdt medio juni i smukke Trondheim. Kongressen er nu aflyst og næste nordiske kongres i klinisk biokemi bliver på Island i 2022.

I dette nummer af DSKB-Nyt bringer vi formandens beretning, der normalt ville være fremlagt sammen med DSKBs regnskab på forårsmedlemsmødet under den efterfølgende generalforsamling. Da vi ikke kan afholde medlemsmødet førend til oktober (fredag d. 9.10.2020 på Trinity i Fredericia), må I foreløbigt nøjes med at læse beretningen og orientere jer i regnskabet – begge dele vil blive gennemgået på den udskudte Generalforsamling i oktober.

Vi er heldige at have mange aktive yngre læger, der gerne sender klinisk biokemiske patient-cases ind til os. Vi har fornøjelsen af at bringe 3 af dem i dette nummer til god læring for os alle. Vi vil fortsat opfordre til, at alle sender cases ind til DSKB-Nyt.

Som led i en serie indlæg, vi de sidste par numre har bragt om forskellige professorer i klinisk biokemi og deres vision for forskning, har Morten Dahl givet os et indblik i sin forskning bl.a. i sammenhæng mellem alvorlig sygdom og kronisk hoste hos personer med astma eller KOL.

Desuden kan man blive indført i droplet digital PCR teknologi og cirkulerende tumor DNA af Christian Hussing.

God læselyst og god sommer!

Formandens beretning

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

Verden er af lave… Sådan føles det, når man ser på et landskab af aflysninger grundet COVID-19. Aflyste hoveduddannelseskurser, kurser for biokemikere, NFKK-kongres, forårsmøde og generalforsamling. Og Klinisk Biokemi føles som et speciale, hvis hovedformål er at holde hånden under alle andre ved at bidrage til udførsel af hastigt planlagte forskningsprojekter, sørge for POCT udstyr til isolationsafsnit, korrekt brug af værnemidler, podeklinikker, afstand i venteområder i prøvetagningsambulatorier, prøvetagning på COVID-patienter i eget hjem osv. Vi har heldigvis meget at bidrage med både fagligt og organisatorisk, så vi kan hjælpe godt til med, at sundhedsvæsenet kommer igennem denne krise. Og glæde os til igen at vende tilbage til vores kernekompetencer.

Vores kernekompetencer har været flittigt i brug det sidste år. Igen har flere arbejdsgrupper leveret et stort arbejde med at lave anbefalinger og retningslinjer til brug for os alle. Der er blevet udarbejdet en anbefaling om Point-Of-Care-Testing på hospitaler, i kommuner og i patientens eget hjem af en tværregional gruppe med Søren Ladefoged som formand. Anbefalingen har været i høring og er nu færdiggjort. Den publiceres på DSKB's hjemmeside snarest og bliver trykt i papirformat i et mindre oplag.

På sidste generalforsamling var der bemærkninger om, at området misbrugsanalyser trænger til en gennemgang. På DSKB's hjemmeside ligger "RETNINGSLINJER FOR UDFØRELSE AF MISBRUGSANALYSER I KLINISK BIOKEMI" fra år 2013, men eksperterne på området finder, at der allerede nu er behov for en opdatering. Derfor har vi nedsat en gruppe under ledelse af Eva Greibe, Aarhus, med bred repræsentation fra klinisk biokemi samt klinisk farmakologi, der skal opdatere denne retningslinje.

Gruppen med Ebba Nexø som formand, der så på brug af vitamin B12-analyserne over landet, færdiggjorde sin rapport allerede sidste år. Emnet blev med udgangspunkt i rapporten behandlet ved et velbesøgt medlemsmøde november, 2019. Konklusionerne fra medlemsmødet og rapporten var:

- Vi har et meget forskelligt brug af de forskellige B12-analyser i de forskellige regioner
- Diagnosen B12-mangel er vanskelig. Er den biokemiske diagnose overhovedet korrekt? Mangler vi analyser?
- Forbruget af B12-analyser er alt for højt
- Vi mangler basal viden på mange områder bl.a. om referenceintervaller for børn.

Drøftelserne viste, at der for nuværende er for meget uafklaret til, at vi kan nedsætte en arbejdsgruppe med andre faglige selskaber for at lave en fælles anbefaling om diagnostik af vitamin B12-mangel. Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus, har som det eneste sted i landet en højt specialiseret funktion til B12 diagnostik. De har påtaget sig opgaven med at arbejde videre med de uafklarede spørgsmål og vil løbende orientere i DSKB-Nyt.

Der har i DSKB tidligere været en gruppe, der så på børnereferenceintervaller. Drøftelser på sidste generalforsamling viste, at der stadig er behov for nye og evidensbaserede børnereferenceintervaller. Bestyrelsen har derfor taget initiativ til, at der nedsættes en ny gruppe med Pernille Just Vinholt som formand og med repræsentation fra alle regioner. Ambitionen er at lave nationale børnereferenceintervaller baseret på udtræk fra Laboratoriesvarportalen. Gruppen vil

begynde med at se på de hæmatologiske parametre samt lipider.

En af fremtidens udfordringer er IVD-forordningen, der træder i kraft maj 2022. Lægemiddelstyrelsen er klar over, at vi ønsker at blive inddraget, og vil planlægge en serie workshops sammen med laboratoriespecialerne. Men Lægemiddelstyrelsen har for nuværende størst fokus på MDR (medicinsk udstyr-forordningen), som finder anvendelse i 2020. IVD-forordningen finder som bekendt anvendelse d. 26. maj 2022, og Lægemiddelstyrelsen har først overskud til at afklare fremtiden for bl.a. "In-house"-fremstilling af IVD, når der er mere overblik over konsekvenserne af MDR-delen. Men emnet er på næste medlemsmøde, der er rykket til d. 9.oktober 2020.

Vi arbejder fortsat mod en specialistanerkendelse til specialets biokemikere. Dansk Selskab for Klinisk Biokemi har sammen med Dansk Selskab for Medicinsk Genetik lavet en fælles henvendelse til Danske Regioner, hvor vi anbefaler, at der etableres en myndighedsgodkendelse af biokemikere og laboratoriegenetikere, der arbejder indenfor de 2 specialer og har gennemgået det videreuddannelsesforløb, som specialerne har etableret på lige fod med hoveduddannelsen for læger. Henvendelsen er videresendt til Sundheds- og Ældreministeriet.

Året har budt på udskiftninger i Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI). Mads Nybo har overtaget posten som fagredaktør efter Holger Jon Møller. Niklas Rye Jørgensen er den anden danske fagredaktør i SJCLI.

Styrelsen for Patientsikkerhed gik fra september 2019 risikobaseret tilsyn i alle parakliniske specialer. Målepunkterne var udarbejdet ved en proces, hvor de faglige selskaber blev inddraget. Målepunktsættet indeholdt to forskellige typer målepunkter, juridiske og fagspecifikke. De juridiske målepunkter baserer sig på generelle krav, der skal overholdes af autoriserede sundhedspersoner, såsom journalføring, samtykke og hygiejne. De fagspecifikke målepunkter havde især fokus på POCT samt overgange mellem klinik og paraklinik. Det er bestyrelsens opfattelse, at processen var god, og at der kun blev givet få bemærkninger.

Bestyrelsen har efter henvendelse fra yngre læger i specialet besluttet, at der så vidt muligt skal være en juniorinspektor i hver uddannelsesregion. Inspektorordningen er vigtig for at sikre fokus på speciallægeuddannelsen, og input fra yngre læger vil kunne bidrage til en god evaluering. Yngre Læger i Klinisk Biokemi (YLKB) forestod indhentning af interessetilkendegivelser, og bestyrelsen foretog det svære valg blandt flere interesserede. Ved valget lagde vi vægt på, at juniorinspektorerne skulle have minimum 2 år tilbage af uddannelsen. Men der var stor interesse, så vi kan glæde os over, at der er mange engagerede yngre læger i specialet.

DSKB er i årets løb blevet bedt om at indstille deltagere til flere forskellige faglige udvalg. Medicinrådet har nedsat et fagudvalg vedrørende behandling og forebyggelse af venøse blodpropper hos kræftpatienter. Ifølge kommissoriet skal Dansk Selskab for Klinisk Biokemi udpege en speciallæge til fagudvalget, og DSKB udpegede Anne-Mette Hvas. Sundhedsstyrelsen har bedt DSKB om at udpege et medlem til "Arbejdsgruppe for revision af Diagnostisk pakkeforløb for patienter med uspecifikke symptomer på alvorlig sygdom, der kunne være kræft'. Vi har udpeget Nete Hornung. Ole Halfdan

Larsen er af DSKB udpeget til at deltage i en arbejdsgruppe vedrørende revideringen af Medcom-standarden "Det gode genetiksvar". Styregruppen for Dansk Voksen Diabetes Databasen (DVDD) ønskede at rekruttere en repræsentant fra DSKB til styregruppen for DVDD. Bestyrelsen har indstillet Eva Rabing Brix Petersen.

Vi er foranlediget af EU-persondataforordningen (GDPR) og den danske databeskyttelseslov ved at gennemgå og lave nye retningslinjer for hjemmeside, kursusregistrering, håndtering af personfølsomme oplysninger osv. Det er en lidt langsommelig proces, for vi er lidt overraskede over flere ting, så som at det er personfølsomt, om man er yngre læge eller overlæge. Vi må erkende, at vores hjemmeside nok ikke kan leve op til de krav, der er, og vi er derfor i en proces med at undersøge forskellige muligheder for at udvikle på vores hjemmeside – som vi i bestyrelsen også finder, trænger til en layoutmæssig opdatering. Vi skal udarbejde databehandleraftaler, have en privatlivspolitik samt sikkert opbevare alle tilsagn i 5 år. Tilsagn kan være foredragsholders accept af, at vedkommendes navn står i programmet for medlemsmøder på hjemmeside og i DSKB-Nyt. Bestyrelsen har udpeget en IT-sikkerhedsansvarlig (Fie Juhl Vojdeman) og vil have fokus på dette område fremover.

Sundhedsstyrelsen sendte forslag til dimensionering af speciallægeuddannelsen 2021-2025 i høring. Uddannelsesudvalg for læger anbefalede uændret uddannelseskapacitet i uddannelsesregion Nord og Syd i perioden 2021-2025, idet denne dimensionering formentligt vil kunne sikre et tilstrækkeligt udbud af speciallæger i specialet i disse regioner. Vi mener, at uddannelseskapaciteten i uddannelsesregion Øst skal øges med 2 hoveduddannelsesforløb årligt. Dette grundet alderssammensætningen, hvor en del overlæger når pensionsalderen indenfor de næste par år. Det ene af disse forløb skal målrettes Region Sjælland. Vi foreslår en ratio mellem introduktions- og hoveduddannelsesforløb på 3:1, idet der er et ret stort frafald både under og efter introduktionsstillinger til andre specialer og til industrien.

En af årets højdepunkter var, at professor Børge Nordestgaard efter indstilling fra DSKB, fik Marie og August Krogh Prisen 2020. Marie og August Krogh Prisen uddeles en gang årligt af Novo Nordisk Fonden på LVS' årsmøde. Prisen blev uddelt fredag den 24. januar 2020. Børge vil fortælle om sin forskning i et senere nummer af DSKB-Nyt.

I landskabet af aflysninger må vi glæde os over, at den næste danske kongres i Esbjerg er ved at blive planlagt til afholdelse d. 15.-17. juni (uge 24) i 2021 i Musikhuset, Esbjerg. Forhåbentlig får vi alle mulighed for at mødes til medlemsmødet til oktober og så igen til kongressen i Esbjerg.

Regnskab 2019

Resultatopgørelse 1. januar - 31. december

Note		2019	2018
2	Indtægter	363.551	384.651
	Indtægter i alt	**363.551**	**384.651**
3	Fremstillingsomkostninger, DSKB-nyt/hjemmeside	-163.459	-154.788
4	Møde- og udvalgsomkostninger	-68.880	-322.864
5	Administrationsomkostninger	-132.994	-127.830
	Kapacitetsomkostninger i alt	-365.333	-605.482
	Driftsresultat	**-1.782**	**-220.831**
6	Kursusindtægter	623.666	903.484
7	Kursusudgifter	-609.063	-842.639
	Overskud i kursusafdelingen	14.603	60.845
	Resultat før finansielle poster	**12.821**	**-159.986**
8	Andre finansielle indtægter	24.951	29.003
9	Øvrige finansielle omkostninger	-973	-1.264
	Finansiering netto	23.978	27.739
	Årets resultat	**36.799**	**-132.247**
	Forslag til resultatdisponering:		
	Overføres til overført resultat	36.799	0
	Disponeret fra overført resultat	0	-132.247
	Disponeret i alt	**36.799**	**-132.247**

Regnskab 2019, forts.

Balance 31. december

Note	Aktiver	2019	2018
	Omsætningsaktiver		
	Tilgodehavender fra salg og tjenesteydelser	219.800	395.075
10	Andre tilgodehavender	6.505	0
	Tilgodehavender i alt	226.305	395.075
11	Andre værdipapirer	1.247.054	1.484.758
	Værdipapirer i alt	1.247.054	1.484.758
	Likvide beholdninger	473.088	186.043
	Omsætningsaktiver i alt	**1.946.447**	**2.065.876**
	Aktiver i alt	**1.946.447**	**2.065.876**
	Passiver		
	Egenkapital		
12	Overført resultat	1.736.796	1.737.645
	Egenkapital i alt	**1.736.796**	**1.737.645**
	Hensatte forpligtelser		
13	Henlæggelse til uddeling vedrørende foredragskonkurrence	7.259	17.259
	Hensatte forpligtelser i alt	**7.259**	**17.259**
	Gældsforpligtelser		
14	Anden gæld	202.392	310.972
	Kortfristede gældsforpligtelser i alt	202.392	310.972
	Gældsforpligtelser i alt	**202.392**	**310.972**
	Passiver i alt	**1.946.447**	**2.065.876**

Noter

1. Foreningens væsentligste aktiviteter

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

	2019	2018
2. Indtægter		
Kontingenter	138.751	147.151
Annonceindtægter	171.000	175.000
Sponsorindtægter, møder	53.800	62.500
	363.551	**384.651**
3. Fremstillingsomkostninger, DSKB-nyt/hjemmeside		
Trykkeudgifter	123.053	123.818
Forsendelse	35.019	20.197
Vedligeholdelse af hjemmeside	5.387	10.773
	163.459	**154.788**
4. Møde- og udvalgsomkostninger		
Redaktionsudvalgsudgifter	30.998	6.691
Ordinære møder	66.203	198.703
Bestyrelsesmøder	16.626	18.683
Internationale og nordiske møder	17.553	50.406
Udvalgsmøder	85.204	41.547
Tilskud til kongresser	-147.704	6.834
	68.880	**322.864**

Regnskab 2019, forts.

		2019	2018
5.	**Administrationsomkostninger**		
	Kontorartikler	0	1.717
	Edb-omkostninger, hjemmeside	817	754
	Economic abonnement og rekruterinsfolder	9.837	8.827
	Revisorhonorar	49.349	28.246
	Sekretær	22.804	75.064
	Kontingent NFKK (2018 og 2019)	35.637	0
	Kontingenter internationale sammenslutninger	14.550	13.222
		132.994	**127.830**
6.	**Kursusindtægter**		
	ENDO Kursus	0	208.000
	Kursus for leder	0	169.000
	POCT Kursus	0	145.909
	MOB Kursus	0	180.500
	Nordic Courses	0	200.075
	Klinisk Biokemisk Onkologi	215.000	0
	Forskningskursus	180.000	0
	Kvalitetsstyring	228.666	0
		623.666	**903.484**
7.	**Kursusudgifter**		
	ENDO Kursus	0	176.759
	Kursus for leder	0	171.752
	POCT Kursus	0	161.645
	MOB Kursus	0	199.276
	Nordic Courses	0	133.207
	Klinisk Biokemisk Onkologi	229.764	0
	Forskningskursus	206.722	0
	Kvalitetsstyring	172.577	0
		609.063	**842.639**
8.	**Andre finansielle indtægter**		
	Udbytte porteføljeaktier	24.951	29.003
		24.951	**29.003**

Noter

		2019	2018
9.	**Øvrige finansielle omkostninger**		
	Renter, pengeinstitutter	406	0
	Renter, kreditorer	0	450
	Renter skattekonto	567	814
		973	**1.264**
10.	**Andre tilgodehavender**		
	Moms	6.505	0
		6.505	**0**
11.	**Andre værdipapirer**		
	Aktier, Danske Bank	122.892	146.946
	Investeringsbeviser, Danske Invest Fonde	1.124.162	1.337.812
		1.247.054	**1.484.758**
12.	**Overført resultat**		
	Overført resultat primo	1.737.645	2.011.586
	Årets overførte overskud eller underskud	36.799	-132.247
	Værdiregulering af værdipapirer	-37.648	-141.694
		1.736.796	**1.737.645**
13.	**Henlæggelse til uddeling vedrørende foredragskonkurrence**		
	Hensættelser primo	17.259	17.259
	Uddelt i året	-10.000	0
		7.259	**17.259**

Kronisk hoste hos personer med astma eller KOL er forbundet med mere alvorlig sygdom

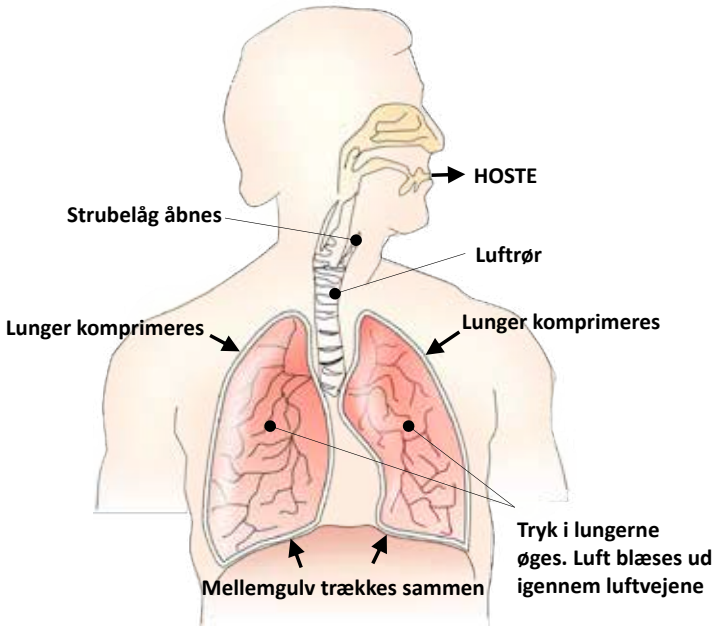
Morten Dahl
Professor, overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Sjællands Universitetshospital Køge
modah@regionsjaelland.dk

Kronisk hoste

Hoste er en naturlig refleks, der hjælper med at beskytte lungerne imod infektiøse organismer, skadelige substanser og fremmedlegemer (figur 1). Er hosten meget generende eller vedvarende, kan den føre til henvendelse til sundhedsvæsnet. Den mest almindelige årsag til hoste i almen praksis er igangværende eller nylig overstået luftvejsinfektion, og dette er oftest en benign og selvlimiterende tilstand [1]. Men varer hosten længere end 8 uger, defineres den som kronisk og bør i så fald udredes. Kronisk hoste kan påvirke tilværelsen markant med komplikationer som muskelsmerter, kvalme og opkast, træthed, søvnbesvær, inkontinens og hernier og kan også være årsag til dårligt humør og tristhed og reducerede sociale aktiviteter. Hyppige ætiologiske faktorer for kronisk hoste er rygning, overvægt, kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), astma, gastroøsofageal reflux og postnasal dryp [2]. Det vurderes, at man ved grundig udredning vil kunne stille diagnosen og behandle op til 90% af af tilfældene [3].

Kronisk hoste hos personer med astma og KOL

Undersøgelser af Herlev-Østerbrounder-søgelsen estimerer, at 4% i den danske befolkning har kronisk hoste [2], hvilket er overraskende mange og svarer i omfang til velkendte folkesygdomme som leddegigt og type 2 diabetes. Sammenligninger af astma- og KOL-patienter med kronisk hoste, med astma- og KOL-patienter uden kronisk hoste, viser, at dem med kronisk hoste har øgede værdier for plasma fibrinogen og blod leukocytter, har oftere åndenød, hvæsende vejrtrækning og slim fra luftveje, har nedsat lungefunktion og henvender sig oftere til sundhedsvæsnet (figur 2) [4,5]. Det er velkendt, at astma og KOL fører til øget niveau af inflammationsmarkører i



Figur 1: Lunger og hoste

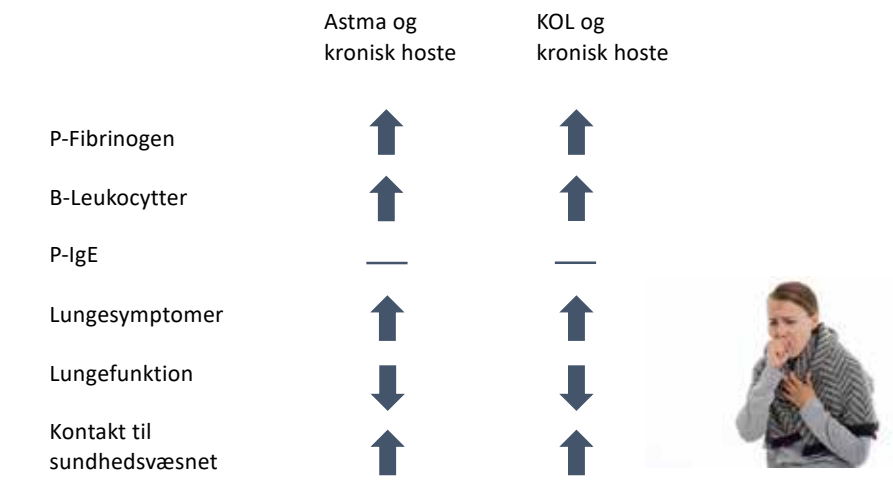
blodet, flere luftvejssymptomer og lavere lungefunktion, men samtidig tilstedeværelse af kronisk hoste er forbundet med endnu sværere sygdom. Dette kan formentlig forklare, hvorfor astma- og KOL-patienter med kronisk hoste også oftere henvender sig til sundhedsvæsnet (figur 2). Resultaterne tyder på, at kronisk hoste er en markør for svær sygdom hos personer med astma og KOL, hvilket måske i fremtiden kan bruges til at målrette behandlingen af astma og KOL til de patienter, der er i høj risiko for indlæggelse eller kontakt til sundhedsvæsnet.

Fremtiden

Vores fortsatte undersøgelser af Herlev-Østerbroundersøgelsen sigter imod at beskrive forløb og prognose af kronisk hoste i den almindelige danske befolkning, og at beskrive genetiske risikofaktorer for kronisk hoste og andre lungesygdomme ved hjælp af mendelske randomiseringsstudier og next generation sekventeringsstudier. Det Mendelske randomiseringsstudiedesign er blevet beskrevet af Prof. Marianne Benn i forrige DSKB-Nyt. Vi håber, at studierne vil hjælpe med at afklare betydningen af kronisk hoste i befolkningen, samt genetiske risikofaktorers betydning for lungemedicinske sygdomme i Danmark og internationalt.

Referencer

1 Çolak Y, Laursen LC. Udredning og behandling af hoste. Ugeskr Læger 2013; 175: 418-424.
2 Çolak Y, Nordestgaard BG, Laursen LC, Afzal S, Lange P, Dahl M. Risk factors for chronic cough among 14,669 individuals from the general population. CHEST 2017; 152:563-573.
3 Morice AH. Epidemiology of cough. Pulm Pharmacol Ther 2002; 15: 253-259.
4 Çolak Y, Afzal S, Lange P, Laursen LC, Nordestgaard BG, Dahl M. Role and impact of chronic cough in individuals with asthma from the general population. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 1783-1792.
5 Landt E, Çolak Y, Lange P, Laursen LC, Nordestgaard BG, Dahl M. Chronic cough in individuals with COPD: A population-based cohort study. CHEST 2020; doi: 10.1016/j.chest.2019.12.038 (online ahead of print).



Figur 2: Kronisk hoste hos personer med astma eller KOL er forbundet med mere alvorlig sygdom

Den borgernære bioanalytiker – erfaringer fra flere kommuner

Danske Bioanalytikere (dbio) har igennem de seneste år haft tiltagende fokus på 'den borgernære bioanalytiker', herunder mulighederne for, i et samarbejde mellem klinisk biokemiske afdelinger og kommunerne, at knytte bioanalytikere til brugen og kvalitetssikringen af POCT-udstyr i kommunernes akutteams og sundhedshuse. Dette fokus har foranlediget en række projekter, og samarbejdet mellem Hospitalsenheden Vest, Holstebro og Struer Kommune har tidligere været omtalt i DSKB-Nyt i 2018. Med denne artikel bringes erfaringer fra et projekt i Hospitalsenhed Midt, som inkluderede tre kommuner (Silkeborg, Viborg og Skive) og sideløbende projekter ved bioanalytikerstuderende.

Hospitalsenhed Midt: Kvalitetssikring af patientnære analyser udført i kommunalt regi

Eva Skødt Nielsen
Områdeansvarlig bioanalytiker
Blodprøver og Biokemi
Hospitalsenhed Midt

Baggrunden for projektet i Hospitalsenhed Midt var et ønske om at undersøge kvaliteten af patientnære målinger i kommunerne samt at belyse mulighederne for forbedring. Projektet blev igangsat på baggrund af konkrete henvendelser fra de kommunale akutteams samt med en forventning om, at kvalitetssikringsbistand fra bioanalytikere kunne bidrage til at reducere præanalytiske fejl. Derudover var det hensigten at belyse, hvordan akutteams oplever bioanalytikerens bidrag samt at udvikle undervisningstilbud målrettet akutteams.

Projektet var et samarbejde mellem regionalt ansatte bioanalytikere ved Hospitalsenhed Midt, og kommunalt ansatte sygeplejersker i Silkeborg, Viborg og Skive kommune. Projektet bestod bl.a. af en spørgeskemaundersøgelse og indhentning af oplysninger om kommunalt anvendt patientnært udstyr. Desuden løbende observationer af akutteamets arbejde og interviews, undervisning af akutteamets medarbejdere på baggrund af observationer samt slutevaluering. Gennem hele projektperioden udførte bioanalytikerstuderende mindre sideløbende projekter. Disse forsøg blev udført på baggrund af bioanalytikerens observationer og akutsygeplejerskernes nysgerrighed og undren. Resultaterne har været brugt til at målrette undervisningen og dialogen mod de kvalitetsbrist, som viste sig særligt kritiske.

Projektevalueringen viste, at de kommunale ledere og akutsygeplejersker oplevede bioanalytikerens bidrag som et kvalitetsløft og en øjenåbner. De fremhævede særligt øget tryghed ved brug af udstyret samt bedre rådgivning, undervisning og kvalitetssikring. Medarbejderne i de tre akutteams udtalte, at de via samarbejdet med en bioanalytiker fik ryddet op i gamle og dårlige vaner, og de ytrede stort ønske om fremover at være opdateret på ny viden og procedurer. Afslutningsvist ville de anbefale andre kommuner at indgå i et lignende samarbejde med bioanalytikere. Projektet var også lærerigt for bioanalytikerne, som bragte egen faglighed på banen og opnåede kompetencer i at vejlede og undervise.

Akutteam-bil

Med projektet har vi etableret et tværfagligt og tværsektorielt samarbejde til gavn for alle involverede parter. Projektet har været en succes blandt andet på baggrund af et fælles mål, gensidig respekt, fleksibilitet, åbenhed og tæt dialog. Observationerne i de tre kommuner var i høj grad sammenlignelige, og alle var interesserede i at fortsætte samarbejdet efter projektets afslutning. Der findes nu samarbejdsaftaler mellem Blodprøver og Biokemi, Hospitalsenhed Midt, og de tre kommunale akutteams, og samarbejdet evalueres årligt. Der udføres løbende kvalitetssikring af kommunernes patientnære udstyr, og på sigt vil det være hensigtsmæssigt at iværksætte audits.

På opfordring fra akutsygeplejerskerne afholdes der løbende undervisning med forskellige temaer, og derudover bidrager bioanalytikeren med fortsat rådgivning, fejlfinding og optimering. Samlet set peger projektet på, at inddragelse af bioanalytikere i kvalitetssikringsarbejdet i de kommunale akuttilbud er en stor kvalitetsmæssig forbedring på et kritisk område.

POCT-måling

Modsatrettet interferens i TSH og total T4 og T3

Stine Linding Andersen, læge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital
stine.a@rn.dk
Peter Astrup Christensen, biokemiker
Klinisk Biokemisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital
Jesper Karmisholt, overlæge
Endokrinologisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital
Aase Handberg, professor
Klinisk Biokemisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital

Klinisk problemstilling

Endokrinologisk Afdeling ved Aalborg Universitetshospital henvendte sig til Klinisk Biokemisk Afdeling med mistanke om interferens i thyroideaanalyserne hos en 73-årig mand. Patienten var kendt med iskæmisk hjertesygdom og havde som 70-årig gennemgået koronar bypass operation, hvor han i efterforløbet udviklede atrieflimmer, der blev behandlet med Cordarone. Et halvt år derefter blev han via egen læge diagnosticeret med hyperthyroidisme, opstartet i medicinsk behandling og henvist til endokrinologisk ambulatorium. Der var ved behandlingsstart fuldt supprimeret TSH og forhøjet total T4 og T3 (Tabel 1). Ved indledende besøg i endokrinologisk ambulatorium var patienten klinisk euthyroid, alle thyroidea autoantistoffer var negative, niveauet af thyroxinbindende globulin var normalt, og ultralyd af glandula thyroidea var ligeledes normal. På thyroideaskintigrafien var der mistanke om lav aktivitetsoptagelse. Den tentative diagnose var Cordarone udløst thyroidit, og der blev påbegyndt behandling med prednisolon. De følgende to år var patienten vedvarende klinisk euthyroid, og man så en normalisering af TSH, mens total T4 og T3 vedblev at være forhøjede. Patientcompliance var høj. Der blev løbende reduceret i dosis af den antithyroide behandling, og da patienten efter to års behandling fortsat var klinisk euthyroid med TSH i normalområdet og forhøjet total T4 og T3 (Tabel 1), ophørte man med behandling og anmodede om udredning for interferens. En måned efter behandlingsophør var der forsat væsentligt forhøjede koncentrationer af total T4 og T3 (Tabel 1).

Biokemisk udredning

En ny blodprøve blev analyseret ved flere klinisk biokemiske afdelinger, og resultaterne bekræftede mistanken om interferens (Tabel 2). Sammenlignet med resultaterne fra Aalborg var total T4 og T3 lavere og inden for normalområdet med en anden metode, og TSH var højere med tre andre metoder. En efterfølgende analysering af prøvemateriale hos leverandøren bag metoden i Aalborg bekræftede, at der hos denne patient var en interfererende komponent, som gav anledning til falsk for lavt TSH og falsk forhøjet total T4 og T3.

Tabel 1
Resultatet af thyroidea funktionsanalyser udført ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital på Cobas 8000 (Roche Diagnostics).

	TSH (mIU/l)	Total T4 (nmol/l)	Total T3 (nmol/l)
Reference interval	0,3-4,5	60-140	1,1-2,5
Ved behandlingsstart	< 0,001	263	5,5
To år senere	1,1	196	5,6
Ophør med behandling			
En måned senere	0,33	187	5,0

	TSH (mIU/l)	Total T4 (nmol/l)	Total T3 (nmol/l)
Reference interval	0,3-4,5	60-140	1,1-2,5
Aalborg[1]	0,25	195	4,6
Hjørring[2]	1,4	-	-
Hjørring/Aarhus[3]	2,0	96	1,5
Herning[4]	1,8	-	-

Tabel 2:
Resultatet af patientens thyroidea funktionsanalyser i samme blodprøve udført ved forskellige klinisk biokemiske afdelinger.

[1]Cobas 8000, Roche Diagnostics.
[2]Dimension Vista, Siemens Healthineers.
[3]Advia Centaur, Siemens Healthineers.
[4]ARCHITECT, Abbott.

Interferens er en kendt begrænsning ved immunanalyser baseret på antigen-antistof interaktion [1]. Om end princippet er det samme, varierer det mellem metoder, hvilke komponenter og antistoffer, som anvendes. Hvordan en interferens påvirker analyseresultatet er ikke altid forudsigeligt [2]. Resultaterne hos denne patient indikerer, at den interfererende komponent giver falsk for lave resultater i sandwich assays og falsk for høje resultater i kompetitive assays. Både biotin og antistoffer mod ruthenium og streptavidin kan forårsage en sådan interferens [2], men der var ikke anamnestiske oplysninger omkring indtag af biotin hos denne patient.

Praktisk håndtering

Patienten blev afsluttet fra endokrinologisk ambulatorium og fulgt med biokemisk kontrol af thyroidea funktionen, hvor det blev arrangeret, at prøver til bestemmelse af TSH, total T4 og T3 fremover skulle analyseres ved en anden afdeling, som anvender en metode, hvor der hos denne patient ikke var påvist interferens. En anden udfordring var vurderingen af, om der hos denne patient kunne forekomme interferens på andre immunanalyser udført med samme metode fx. B-12 og vitamin D, men også analyser som anvendes i akut diagnostik fx CK-MB og TNT. Patientens lægepraksis blev informeret omkring dette, og derudover blev der oprettet en fast note til prøvetageren ved klinisk biokemisk afdeling og en meddelelse i den elektroniske patientjournal, som angiver, at der hos denne patient er risiko for interferens, og at klinisk biokemisk afdeling bør kontaktes forud for prøvetagning og analysering.

Casen illustrerer, hvordan en analytisk interferens skaber udfordringer i diagnostik og behandling. Det er vanskeligt at få mistanken for dernæst ved påvist interferens at sikre, at der ikke handles på fejlagtige biokemiske resultater. Ydermere ses det, hvordan forskelligt apparatur ved de klinisk biokemiske afdelinger i Danmark understøtter udredningen af analytisk interferens. Patienten har givet samtykke til publicering af casen.

Referencer

1 Andersen SL. Håndtering af mistanke om interferens i thyroidea-analyser. DSKB-Nyt. 2019; 1: 4-6.

2 Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences with Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. Endocrine Reviews. 2018;29:830-850.

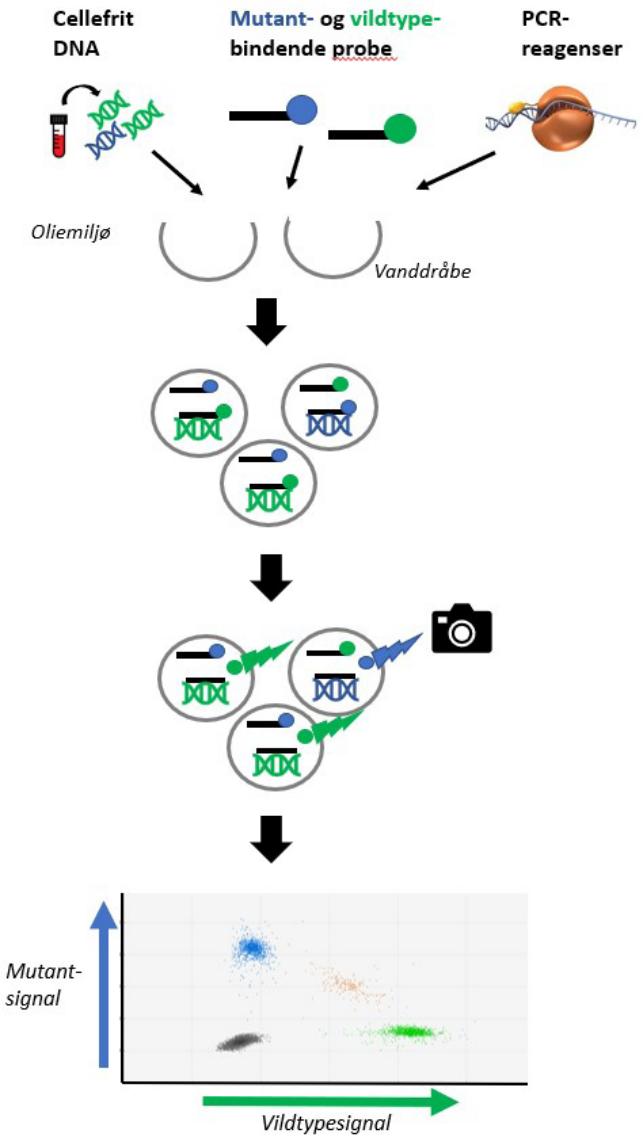
Analyse af cirkulerende tumor DNA med droplet digital PCR

Christian Hussing, molekylærbiolog
Klinisk Biokemisk Afdeling
Herlev og Gentofte Hospital
Christian.hussing@regionh.dk

Når celler nedbrydes, udskilles deres DNA til blodbanen, som herved bliver til cellefrit DNA i plasma. Dette gælder for alle kroppens celler inkl. tumorceller, hvis cellefrie DNA kaldes cirkulerende tumor DNA (ctDNA). Tumorcellernes genetiske profil er ofte vigtig for behandlingen og leveres i dag fra vævsprøver. ctDNA isoleret fra blodprøver er nemmere og mindre ubehagelige for patienten og kan derfor gentages hyppigere. Ydermere leverer den kvantitative måling af ctDNA i alleller per mL plasma et indblik i tumorens vækst og dermed, om behandlingen virker eller ej. En stigning i koncentrationen af ctDNA indikerer vækst af tumor eller recidiv. Studier tyder på, at recidiv kan findes tidligere med ctDNA-analyse end med CT-scanninger [1]. En tidligere opsporing af recidiv kan føre til en hurtigere behandlingsstart af denne. Tidligere detektion af svigtende behandling muliggør desuden hurtigere skift i behandlingsregime. Alternativt skånes patienten for bivirkningerne ved en nytteløs behandling.

På Klinisk Biokemisk Afdeling på Herlev og Gentofte Hospital (KBA-HGH) implementerede vi analyser af ctDNA i løbet af 2019 og analyserede de første patientprøver i efteråret 2019. Vi har opsat analyser til at detektere mutationer i tre forskellige gener. I genet KRAS analyserer vi for syv mutationer, som alle omfatter udskiftning af et enkelt nukleotid (enkeltbasemutationer) i KRAS-proteinets kodon 12 og 13. Disse mutationer har typisk relevans for patienter med pancreas- og kolorektalcancer. I genet BRAF har vi en analyse til at detektere udskiftning af et nukleotid i proteinets position 600. Denne mutation er typisk relevant for patienter med melanomer. I genet EGFR kan vi analysere for udskiftning af et nukleotid i proteinets position 790, som typisk kan have en betydning for valg af behandlingsregime for patienter med lungecancer. For alle de nævnte mutationer gælder det dog, at målingens relevans ikke afgøres af tumors anatomiske placering, men derimod af tumors genetiske konstitution og behandlingsmulighederne. Der afgives både svar på plasmakoncentrationen af ctDNA med den analyserede mutation og plasmakoncentrationen af cellefrit DNA uden den analyserede mutation (baggrunden af cellefrit vildtype-DNA). Studier tyder på, at en stigning i koncentrationen af den samlede mængde cellefrit DNA også kan indikere vækst i tumor og recidiv [2,3].

Vævsskader, inflammation, operationer og fysisk aktivitet kan dog også øge den samlede mængde cellefrit DNA, hvilket kan give øget niveau af cellefrit DNA hos raske. Hvis fordelene ved tidlig detektion af recidiv og behandlingssvigt skal realiseres, kræver det, at selv små mængder af ctDNA kan detekteres, også selvom der er en høj baggrund af cellefrit vildtype-DNA. På KBA-HGH anvender vi droplet digital PCR (ddPCR), nærmere bestemt QX200™ ddPCR-systemet fra BioRad. Teknikken har en øget sensitivitet ift. konventionel PCR og kvantitativ PCR (qPCR), da DNA-molekylerne inddeles i vanddråber, og der i hver vanddråbe sker en separat PCR (Fig 1). Dermed fås et separat signal fra hver dråbe. Mængden af inputmateriale kan tilpasses, så man stort set får et signal fra hvert DNA-



Figur 1:
Droplet digital PCR af en enkeltbasemutation og det tilhørende vildtypeallel: Oprenset cellefrit DNA indkapsles sammen med PCR-reagenser og TaqMan-prober i vanddråber i et oliemiljø. Der tilsættes to TaqMan-prober med hver sin fluorofor, som binder til DNA-sekvenser hhv. med og uden mutationen. Proberne binder til DNA under PCR'en. Proberne udsender kun fluorescenssignal, efter de har bundet til et DNA-molekyle. Efter fuldendt PCR aflæses fluorescenssignalerne fra hver dråbe. Signalerne plottes i et scattergram, så man kan aflæse mutationsstatus for hver dråbe.

molekyle. Teknikken leverer principielt et kvantitativt signal på en absolut skala uden behov for kalibrering eller standardkurver. Signalerne får vi fra TaqMan-prober. Til analyse af en mutation hører to prober: én som binder til DNA-sekvensen med mutationen og én som binder til vildtype-DNA. Som udgangspunkt analyserer man derfor for én mutation ad gangen. Der er dog mulighed for at kombinere proberne til en screeningsanalyse. Da vi analyserer for syv mutationer i KRAS-genet, har det været relevant for KRAS-analysen. Vi udfører først en screeningsanalyse, som giver et positivt/negativt svar på, om én af de syv mutationer er til stede eller ej. Ved positivt resultat udfører vi analyser for alle syv mutationer separat for at afgøre, hvilken der er tilstede i prøven.

Da man gerne vil detektere små mængder af ctDNA, er detektionsgrænsen af afgørende betydning for analysen. Den præcise sensitivitet afhænger af volumen anvendt prøvemateriale. Jo mere materiale man screener for ctDNA, jo lavere koncentrationer kan man detektere. Derudover kan assayets design have en betydning. I vores analyse af enkeltbasemutationer observerede vi lidt falsk positivt signal fra vildtypebaggrunden af cellefrit DNA. Der sås dog stadig en høj sensitivitet. Ved anvendelse af 4 mL plasma som input opererer vi med en detektionsgrænse på 15 kopier muteret ctDNA/mL plasma, sv.t. 50 pg/mL plasma.

I implementeringen af ctDNA-analyserne stødte vi på en række udfordringer. I præanalysen er tiden fra blodprøvetagning til

Figur 2:
BioRads QX200 droplet digital PCR system. Auto Droplet Generator instrumentet (længst til venstre) udfører en automatiseret generering af vanddråber i et oliemiljø. Alternativt kan genereringen af vanddråber udføres manuelt på Droplet Generator instrumentet (længst til højre). Efter dråbegenerering udføres en PCR på et PCR-instrument. Herefter aflæses fluorescenssignaler på Droplet Reader instrumentet (i midten).

isolering af plasma vigtig. Dels fordi cellefrit DNA har en halveringstid på under to timer [4], og dels fordi de hvide blodlegemer vil nedbrydes med tiden og tilføje genomisk DNA til det cellefrie DNA. Derved vil ctDNA bliver endnu mere "fortyndet" med celle-DNA fra ikke-tumor celler, end det allerede er. I takt med etableringen af rørpost på Herlev Hospital fra blodprøvetagningen til vores laboratorium, har vi kunnet opsætte en arbejdsgang, som understøtter dette. I selve analysen havde vi i starten af implementeringen problemer med at bevare ddPCR-vanddråberne intakte. Vanddråberne bliver først robuste efter PCR'en. Dette betød, at tiden mellem dråbegenerering og PCR skulle være kort, mens at der mellem PCR og aflæsning af fluorescenssignaler skulle afsættes tid til, at dråberne kunne blive yderligere hårde. Vi fandt også, at det var essentielt for bevarelse af dråberne, at reagenser og DNA blev blandet grundigt inden dråbegenereringen.

I implementeringen af analyserne har vi haft god gavn af sparring med andre laboratorier. Vi har besøgt National Cancer Institute i Amsterdam (NKI), som allerede har lavet et rutine set-up omkring ctDNA-analyser. Derudover har vi udvekslet prøver med to danske laboratorier, nemlig Molekylær Medicinsk Afdeling på Aarhus Universitetshospital samt Klinisk Biokemi og Immunologi på Sygehus Lillebælt, som har opsat nogle af de samme ctDNA-analyser, som vi har.

Yderligere deltager vi i en halvårlig ekstern kvalitetskontrol, som udbydes af et samarbejde mellem European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) og Reference Institute for Bioanalytics (RfB). Endelig har vi bistået Labterm med at tildele analyserne koder i IUPAC-systemet.

I 2019 blev Dansk Forskningscenter for cirkulerende tumor DNA guided kræftbehandling (DCCC) oprettet. Centeret er støttet af Kræftens Bekæmpelse med 25 millioner kr. og ledes af Professor Claus Lindbjerg Andersen fra Molekylær Medicinsk Afdeling på Aarhus Universitetshospital. Centeret er et nationalt samarbejde med deltagelse af klinikere, paraklinikere, forskere og sundhedsøkonomer fra hospitaler og universiteter i hele landet. Kapaciteten til at udføre ctDNA-analyser findes på en række steder i Danmark. På nuværende tidspunkt mangler ctDNA-analyser dog at blive indarbejdet i kliniske guidelines. Ligeledes er der indtil videre ingen officielle guidelines for udførelse og fortolkning af ctDNA-analyser. Det nationale center har bl.a. til formål at facilitere en hurtig implementering af protokoller og klinisk brug af ctDNA-analyser inden for kræftbehandling samt at udvikle nationale guidelines for udførelse, resultatbehandling og validering af analyserne.

Referencer

1 Reinert et al., JAMA Oncol 2019; 5(8):1124-1131.
2 Fleischhacker og Schmidt, Biochim Biophys Acta 2007; 1775(1):181-232.
3 Schwarzenbach et al., Nat Rev Cancer 2011; 11(6):426-37.
4 Khier og Lohan, Future Sci OA 2018; 4(4):FSO295.

Klinisk biokemisk læge i klinikken

Hoveduddannelsen til at blive speciallæge i klinisk biokemi indeholder et halvt års ansættelse i et klinisk speciale. Opholdet er ikke fastlagt på forhånd, og det kan være forskelligt fra region til region, hvilke kliniske specialer, som godkendes, og hvordan et ophold arrangeres. Med denne artikel ønsker vi med tre nylige eksempler fra forskellige regioner at sætte fokus på det kliniske ophold, herunder de praktiske forhold i forbindelse dermed, og udbyttet af at være klinisk biokemisk læge i klinikken.

Gynækologi og obstetrik

Af læge Stine Linding Andersen
Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
stine.a@rn.dk

Mit kliniske ophold under hoveduddannelsen i klinisk biokemi begyndte den 1. juli 2019. På daværende tidspunkt var det knap 7,5 år siden, jeg sidst havde arbejdet i et klinisk speciale, da jeg afsluttede min kliniske basislægeuddannelse i 2012, og siden da har lavet forskning og været ansat ved en klinisk biokemisk afdeling.

I uddannelsesregion Nord er mulighederne defineret ved de 9 intern medicinske specialer, onkologi, pædiatri, almen medicin, psykiatri, anæstesiologi og gynækologi-obstetrik, og aftalen skal være på plads 6 måneder før, at opholdet påbegyndes. Valget faldt således på gynækologi og obstetrik ud fra min forskningsmæssige interesse.

Den indledende kontakt til afdelingen var i maj 2018, men først i januar 2019 kom der en positiv tilkendegivelse om, at en ansættelse kunne imødekommes. Herefter kom et møde i stand mellem undertegnede og de uddannelsesansvarlige overlæger ved henholdsvis klinisk biokemi og gynækologi-obstetrik. Ud fra logbogens kompetencer blev indholdet i et klinisk ophold diskuteret, og en detaljeret plan for dette blev godkendt af det klinisk biokemiske speciales postgraduate kliniske lektor.

Det overordnede fokus for ansættelsen var den medicinske del af det gynækologisk-obstetriske speciale med primært fokus på sygdomme, som diagnosticeres og monitoreres ved brug af biokemiske analyser. Opholdet var sammensat med særlig fokus på sygdomme og komplikationer i forbindelse med graviditet, således var der indenfor gynækologien fokus på de tidlige graviditetskomplikationer, abortus habitualis og polycytisk ovariesygdom, og indenfor obstetrikken var fokus på medicinske sygdomme, præeklampsi og immunisering. Jeg deltog i afdelingens forvagtslag, som omfattede vagtarbejde i dagtid med vagtfunktion i gynækologisk akutstue og stuegang på barselsafsnittet. Derudover havde jeg dage med fokuseret ophold i de gynækologiske og obstetriske ambulatorier, og i sidste del af opholdet var der skemalagte dage til fokuseret arbejde med afdelingens blodprøveprofiler og instrukser.

Det var en brat overgang fra klinisk biokemi til vagtfunktionen i gynækologisk akutstue. Dels var der arbejdet med igen at komme ind i den kliniske verdens logistik og IT-systemer, dels var der udfordringen ved hurtigt at skulle mestre specialets praktiske færdigheder såsom gynækologisk undersøgelse og transvaginal ultralydsscanning. Patientgrundlaget i gynækologisk akutstue spænder bredt, og der var til tider langt til biokemien ved de mere kirurgisk orienterede cases. Men med deltagelse i afdelingens vagtarbejde blev jeg i højere grad en integreret del af afdelingen, det relativt korte ophold til trods, og biokemien kom bestemt ind i billedet. Dette ved hyppig anvendelse af serum-hcg, men også præeklampsiprøver, tumormarkører og infektionstal som led i afdelingens udredning og monitorering af patienterne.

Af læge Fie Juhl Vojdeman
Klinik for Blodsygdomme,
Rigshospitalet
fie.juhl.vojdeman.01@regionh.dk

Hæmatologi

Opholdet begyndte 1. juli 2019, hvor jeg blev kastet ud i det kliniske arbejde efter 1 uges sidemandsoplæring i Sundhedsplatformen (SP). Det var på daværende tidspunkt ca. 8 år siden, jeg sidst havde arbejdet som læge i klinikken på selvsamme afdeling med alt, hvad det indebærer. Jeg havde i sin tid været i turnus samt haft 2 korterevarende vikariater, og havde derfor samlet set haft knap 12 måneders intern medicin forud for det kliniske ophold.

I Videreuddannelsesregion Øst er mulighederne for det kliniske ophold primært begrænset til de intern medicinske specialer samt neurologi, og der er en tidsfrist for, hvornår opholdet skal være aftalt. Jeg valgte at aftale et ophold med Klinik for Blodsygdomme på Rigshospitalet, hvor jeg i øvrigt havde arbejdet tidligere både som kliniker og forsker, da jeg der kunne opnå viden om patienter med sygdomme indenfor hæmostase og trombose og derved de analyser, der knytter sig hertil. Opholdet måtte tidsmæssigt flyttes 6 måneder for, at ansættelse kunne imødekommes.

Jeg var en del af afdelingens forvagtslag, hvor der er vagtarbejde i dagtid samt aften- og natarbejde på hverdage og i weekender. Det blev prioriteret i vagtplanen, at jeg varetog koagulationsvagten i dagtid ca. 3-4 dage per måned for at opnå mine læringsmål. Jeg deltog desuden i afdelingens undervisning af kollegaer efter morgenkonferencen, hvor jeg underviste i både klinisk biokemiske analyser samt diagnostik og behandling af en blødersygdom. I forhold til SP var det meget lærerigt at opleve, hvordan det er som kliniker at skulle finde frem til blodprøvesvar, som er ordnet alfabetisk og ikke efter den gruppe af analyser, der giver mening i en klinisk udredning af patienten. Der er klart rum for forbedring her!

Jeg oplevede at blive taget godt imod af tidligere og nye kolleger både på læge- og sygeplejesiden. Det var en omvæltning at skulle arbejde i et vagtlag med tilstedeværelse aften-nat og i weekender med en vagtplan, der kun strakte sig 1 måned frem ad gangen, når jeg de sidste 8 år i både forskeransættelse og i klinisk biokemi havde haft almindelig dagarbejde, hvor der kunne planlægges længere ud i fremtiden.

Endokrinologi

I Videreuddannelsesregion Syd er valgmulighederne for det kliniske ophold primært begrænset til de intern medicinske specialer, onkologi, pædiatri og FAM.

Mit 6 måneders kliniske ophold var af flere - familiære som forskningsmæssige - årsager henlagt til den allersidste del af min Hoveduddannelse i perioden 1.9.2018-28.2.2019. Det gjorde, at min biokemiske ballast var langt større, end hvis jeg havde haft opholdet på det oprindeligt planlagte tidspunkt, der i Region Syddanmark oftest er midt i Hoveduddannelsesforløbet. Til gengæld havde jeg ikke været i klinikken, siden jeg i juni 2011 søgte og fik min H-stilling, hvilket naturligt udfordrer på selv ret basale klinikrelaterede problemstillinger.

Den endokrinologiske afdeling, som jeg fik fornøjelsen af at arbejde på, varetager sammen med en række andre medicinske specialer arbejdet i FAM, men eftersom mit fokusområde ud fra min forskningsinteresse er endokrinologien, ville det relativt korte ophold, som 6 måneder trods alt er, blive noget fragmenteret og langt mindre intensivt, hvis jeg skulle have været halvdelen af tiden i vagt på FAM. Ved forhåndssamtaler med og stor velvilje fra den daværende ledende overlæge på Endokrinologisk Afdeling blev mit ophold tilrettelagt således, at jeg arbejdede alle hverdage i dagtid i forskellige endokrinologiske ambulatorier. Dette gav en unik mulighed for kontinuitet og for at tilegne sig læring i en afdeling med høj faglighed og engagement – og et ganske højt arbejdspres – og med opgaver, der er yderst relevante for en klinisk biokemisk speciallægeuddannelse. Det gav også mulighed for faglig sparring begge veje med kliniske kolleger, mulighed for undervisning i afdelingen indenfor klinisk biokemiske kerneområder (fx interferens på analyser, kvalitetssikring) og gav mig et netværk, som jeg sætter stor pris på.

Jeg blev af alle taget godt imod og hjulpet godt undervejs, og jeg drager fortsat stor nytte af de ting, jeg lærte i mit kliniske ophold i min parakliniske hverdag.

Af læge Eva Rabing Brix Petersen
Endokrinologisk Afdeling M,
Odense Universitetshospital
eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

YLKB-Siden

Nuværende YLKB-bestyrelse:

Formand:
Nikki Have Mitchell
Klinisk Biokemisk Afdeling
Amager og Hvidovre Hospital (Region H)
Email: nikki.have.mitchell@regionh.dk
(tager imod alle generelle henvendelser)

Næstformand:
Ubesat

Sekretær:
Charlotte Gils
Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi
Odense Universitetshospital (Region Syd)
Email: charlotte.gils@rsyd.dk

Hjemmesideansvarlig:
Johanne Andersen Højbjerg (til og med 31/8/2020)
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital (Region Midt)
Email: johanand@rm.dk

Cases til DSKB-Nyt:
Agnes Ziobrowska Bech
Klinisk Biokemisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital (Region Nord)
Email: agnes.bech@rn.dk

YLKB-Siden – siden sidst:

Normalt (når pandemiske tilstande ikke har indflydelse på dagsordenen) afholder vi i YLKB's bestyrelse vores årlige generalforsamling om foråret, gerne i forbindelse med hoveduddannelseskurset. Planen er derfor, at generalforsamlingen afholdes i forbindelse med det flyttede hæmostasekursus – altså i august. Ændringer i YLKB's bestyrelse:

- Pia Bükmann Larsen har trukket sig fra næstformandsposten grundet færdiggjort hoveduddannelse – mange tak til Pia for indsatsen!
- Johanne Andersen Højbjerg flytter til Region Nord pr. 1/9/2020 – og vil i denne forbindelse forlade bestyrelsen.

Vi skal derfor (ved generalforsamlingen) have valgt to nye medlemmer til vores bestyrelse – og gerne fra hhv. Region Sjælland og Region Midt (svarende til Pia og Johannes repræsentantskaber). Så hvis en post i YLKB's bestyrelse kunne have interesse – giv da endelig lyd!

thermo scientific

Complete pre-eclampsia portfolio

Reliable first trimester screening and improved diagnosis and short-term prognosis >20 weeks of gestation

B·R·A·H·M·S KRYPTOR assays for the biomarkers PAPP-A, PlGF plus and sFlt-1
Outstanding precision and long-term stability

B·R·A·H·M·S Fast Screen pre I plus
CE marked software for risk assessments

B·R·A·H·M·S KRYPTOR systems
Fast, precise and easy biomarker measurements

Your ACCESS to an interactive e-detail

Get more information on pre-eclampsia management throughout pregnancy

prenatal.world-of-biomarkers.com
Pin code: **ratio01**

10 min

© 2018 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.
All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.
These products are not FDA cleared. Availability of these products is related to the registration status in the countries.

ThermoFisher SCIENTIFIC

YLKB-case:

Diagnostisk værdi af lav HbA1c ved hæmolytisk anæmi

Jesper Strandberg, læge i introduktionsstilling
Klinisk Biokemisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital

Introduktion

Den stabile form af glykeret hæmoglobin, HbA1c, giver et estimat for det gennemsnitlige blodsukker under de seneste 8-12 uger, i daglig tale kaldet "langtidsblodsukker". HbA1c er en vigtig prøve ved diagnosticering og monitorering af diabetespatienter. Flere faktorer kan påvirke målingen af HbA1c, blandt andet hæmolyse.

Klinisk problemstilling

Det drejer sig om en patient i 40-års alderen med en sjælden form for hæmolyse, forårsaget af nedsat pyrovatkinase (blodprøve viste 31 kU/mol, hvor referenceintervallet er 87-285 kU/mol). Patientens hæmolyse var kompenseret med normal hæmoglobin, forhøjede retikulocytter (332x109/l), samt let forhøjet MCHC (23,2 mmol/l). Det noteredes, at patienten i løbet af 18 måneder havde fået taget fire HbA1c målinger (Capillarys 3, Sebia), som alle sammen havde været lave. Samtlige prøver var <18 mmol/mol (referenceintervallet for HbA1c er 31-44 mmol/mol).

Baggrund

Hæmolyse med pyrovatkinasemangel skyldes en arvelig enzymdefekt i erytrocytterne, som derfor nedbrydes hurtigere end normalt. Det drejer sig om en genfejl i PKLR-genet.
Pyrovatkinase producerer ATP i erytrocytterne, hvor nedsat aktivitet af pyrovatkinase fører til energimangel og dermed nedsat levetid af erytrocytterne, medførende anæmi.[1]

Take-home-messages

1. Faktorer, som påvirker levetiden af erytrocytter, kan påvirke målingen af HbA1c og dermed tolkningen.[2]
2. Hæmolytisk anæmi kan således give falsk for lave værdier af HbA1c, hvilket gør, at HbA1c ikke kan bruges diagnostisk hos disse patienter.[2]
3. Hos patienter med påvirket erytrocytlevetid og mistanke om diabetes må andre metoder end HbA1c bruges ved diagnosticering; eksempelvis P-Glukose eller oral glukosetolerancetest (OGTT).

Casen er anonymiseret.

Referencer

1 Uptodate.com/contents/pyrovate-kinase-deficiency
2 Aggarwal N, et al. BMJ Case Rep 2012. doi: 10.1136/bcr-2013-200307

YLKB-case:

Kardielle troponiner hos en patient med idiopatisk inflammatorisk myopati

Klinisk problemstilling

Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, kontaktes af overlæge på Reumatologisk Afdeling, som ønsker at få målt P-Troponin I på en patient i 70'erne, der er indlagt med immunmedieret nekrotiserende myopati. Der er ikke mistanke om myokardieinfarkt hos patienten, men EKG viser affladede T-takker i laterale afledninger, og der er målt gentagne P-Troponin T, som er forhøjet til mellem 55-84 ng/L (beslutningsgrænse: 14 ng/L). Man ønsker en måling af kardiel troponin I (cTnI) til vurdering af mulig myokardieinvolvering, idet kardiel troponin T (cTnT) ikke er myokardiespecifik og kan ses forhøjet hos patienter med myopati, uden at hjertemuskulaturen er afficeret.

På Klinisk Biokemisk Afdeling, Blegdamsvej, Rigshospitalet anvendes et sandwich elektrochemiluminescens-immunoassay på Cobas (Elecsys Troponin T hs) til bestemmelse af cTnT. Det er ikke muligt at bestille cTnI uden forudgående kontakt til afdelingen, da prøven skal håndteres manuelt og sendes ud af huset til analyse. Dette blev gjort, og man fandt en P-Troponin I på <12 ng/L (beslutningsgrænse: 12 ng/L).

Baggrund

Idiopatisk inflammatorisk myopati (IIM) er karakteriseret ved autoimmunt betingede betændelsesforandringer i skeletmuskulaturen [1,2]. Op til 75% af patienterne har involvering af hjertemuskulaturen, hvilket øger morbiditet og mortalitet sammenlignet med patienterne uden. Involvering af hjertemuskulaturen er ofte subklinisk. Både EKG og ekkokardiografi anvendes i vurderingen af myokardieinvolvering, men kardielle troponiner bruges også som biomarkører i hjerte-screeningen. Troponin T og troponin I er begge involveret i muskelkontraktion. Forskellige gener koder for specifikke former af TnT og TnI i hhv. hjertemuskulatur og tværstribet skeletmuskulatur, og de kardielle troponiner, cTnT og cTnI, anses derfor for at være hjertespecifikke. Elecsys Troponin T hs-analysen anvender to monoklonale antistoffer rettet mod humant cTnT. Antistofferne genkender to epitoper centralt i cTnT (aminosyrepositionerne 125-131 og 136-147).

Forhøjede værdier af cTnT kan imidlertid ses hos patienter med IIM, der ikke umiddelbart mistænkes for at have kardiel involvering af sygdommen.[2] Dette kan skyldes subklinisk hjertesygdom, dog har et proof-of-concept studie vist, at øgede koncentrationer af cTnT, som detekteres med både 4. generations og high-sensitivity cTnT assays, kan stamme fra den syge skeletmuskulatur hos patienter med myopati [3]. Dette gælder tilsyneladende ikke for cTnI. Desuden har cTnI en højere positiv prædiktiv værdi sammenlignet med cTnT, når det gælder detektering af kardiel involvering ved IIM[2].

Vurdering

Forhøjet cTnT grundet skeletal muskelsygdom er tidligere beskrevet i litteraturen. Hos patienter med myopati kan der være behov for cTnI i en samlet vurdering af den kardielle involvering af sygdommen.

Casen er anonymiseret.

Signe Vedel Krogh
1. reservelæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
Rigshospitalet
signe.vedel.krogh@regionh.dk

Louise Pyndt Diederichsen, overlæge
Afsnit for Højt Specialiseret Reumatologi
Videncenter for Reumatologi og Rygsygdomme
Rigshospitalet

Referencer

1 Diedrichsen LP, Witting N. Neurologisk National Behandlingsvejledning 2019: https://neuro.dk/wordpress/nnbv/myosit/

2 Lilleker JB, Diederichsen ACP, Jacobsen S, Guy M, Roberts ME, Sergeant JC, et al. Using serum troponins to screen for cardiac involvement and assess disease activity in the idiopathic inflammatory myopathies. Rheumatology (Oxford). 2018;57(6):1041-6.

3 Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. J Am Coll Cardiol. 2011;58(17):1819-24.

YLKB-case:

En klassisk præanalytisk fejl

Kristian Voss Bjerre, Reservelæge
Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi
Odense Universitetshospital
kristian.voss.bjerre@rsyd.dk

En midaldrende tidligere rask person indlægges grundet mavesmerter og enkelte opkastninger gennem fire dage. Patienten får 1 L isoton natriumklorid (NaCl) i drop, og der tages venøs blodprøve kort tid derefter (venøs prøve 1). Patienten har en perifer iltmætning på under 90%, hvorfor der tages arteriepunktur to timer efter den venøse prøve (arteriepunktur 1). Pga. kalium på 3,0 mmol/L i første venøse blodprøve, gives kalium-natrium-glukose (KNaG) i drop. Ny venøs blodprøve tages halvanden time senere (venøs prøve 2), og mindre end 30 minutter derefter tages også ny arteriepunktur (arteriepunktur 2).

Herefter kontakter klinikeren den lokale biokemiske afdeling med mistanke om fejlagtige resultater, særligt pga. store forskelle i hæmoglobinkoncentrationerne mellem de venøse og arterielle prøver.

Ved gennemgang af blodprøveresultaterne fra henholdsvis arterielt og venøst blod ses, at alle værdier fra venøst blod er forskudt i retning af koncentrationerne i de infusionsvæsker, som patienten har fået på daværende tidspunkt (Tabel 1).

Forurening af blodprøver med infusionsvæsker, såkaldt "drop-arm", er et klassisk og relativt hyppigt præanalytisk problem. I en italiensk opgørelse fra 2006 udgjorde disse 2% af alle kasserede blodprøvesvar, mens forekomsten var væsentlig lavere i en nyere indisk undersøgelse [1,2].

I denne case medførte fejlene en fejlbehandling af et reelt normalt kalium-niveau, og hvis klinikeren havde tolket den høje glukose som reel hyperglykæmi og handlet herpå, kunne det have medført yderligere potentiel farlig fejlbehandling [1].
Fejlkilden formodes at være utilstrækkelig ventetid fra droppet blev lukket, til venepunkturen blev taget. Hvor længe man bør vente er kontroversielt, og litteraturen er sparsom. DSKB's vejledning fra 2009 [3] anbefaler > 10 minutter, hvorimod CLSI guideline fra 2017 [4]angiver 2 minutter med placering af staseslange mellem indstikssted og IV adgang.

Tabel 1 Indhold af infusionsvæskerne isoton natriumklorid (Nacl) og kalium-natrim-glukose (KNaG) og patientresultaterne i venøse og arterielle prøver samt den beregnede drop forurening.

	Reference interval	NaCl	Venøs Prøve 1	Arterie punktur 1	Drop "forurening" 1[a]	KNaG	Venøs prøve 2	Arterie punktur 2	Drop "forurening" 2[a]
Hæmoglobin	8,3-10,5 mmol/L	0	6,7	8,0	16,3%	0	6,4	7,6	15,8%
Kreatinin	60-105 µmol/L	0	64	77	16,9%	0	67	79	15,2%
Kalium	3,5-4,4 mmol/L	0	3,0	4,0	25,0%	20	8,1	4,3	24,2%
Natrium	137-141 mmol/L	154	144	141	23,1%	40	119	138	19,4%
Calcium-ion frit (pH=7,4)	1,18-1,32 mmol/L	0	0,98	1,18	17,0%	0	0,92	1,14	19,3%
Glukose	2,5-11,0 mmol/L			8,7		2775	68,2	12,8	2,0%

[a]Drop-andel af venøs prøve, forudsat denne anses som en blanding af andel arteriepunktur og andel drop.
Drop "forurening"= (venøs prøve koncentration – arterie prøve koncentration)/(arterie prøve koncentration –infusionsvæske koncentration)

Udfordringen ved en sådan præanalytisk fejl er, at den leder til fejlagtige resultater, som kan være svære for laboratoriet at opdage, da kliniske informationer om patienten normalt ikke tilgår laboratoriet [3]. Der er beskrevet måder til at opdage resultater, hvor man har mistanke om forurening, herunder arbitrære grænseværdier for glukose og elektrolytter. I et studie har man således vha. Machine Learning sammenholdt med kliniske vurderinger og hensyn fundet frem til en udvælgelse baseret primært på glukoseværdi sammenholdt med anion gap. Der opnås her en sensitivitet på omkring 33% for glukose > 28 mmol/L ved klinisk implementering [5]. Forsat er det dog et område, hvor de klinisk biokemiske afdelinger er afhængige af, at klinikerne får den initiale mistanke og henvender sig til laboratoriet. Casen er anonymiseret.

Referencer:

1 Lippi, G., et al. "Blood sample contamination by glucose-containing solutions: effects and identification." British Journal of Biomedical Science (2013): 176-179.

2 Sushma, B. J., and C. Shrikant. "Study on "Pre-analytical Errors in a Clinical Biochemistry Laboratory": The Hidden Flaws in Total Testing." Biochem Anal Biochem (2019): 2161-1009.

3 DSKB's Vejledning "Prøvetagning fra katetre" (2009).

4 CLSI; Collection of diagnostic venous blood specimens; approved standard; CLSI Document GP41 (seventh ed.), Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (2017).

5 Baron, Jason M., et al. "Detection of preanalytic laboratory testing errors using a statistically guided protocol." American Journal of Clinical Pathology (2012): 406-413.

TOSOH

sysmex Lighting the way with diagnostics

Integration at its best

Make HbA_{1c} testing part of your Sysmex routine workflow with the Tosoh G11 glycohaemoglobin analyser

For further information please visit:
www.sysmex-nordic.com

Nyt om navne – 2, 2020

Ansættelser og udnævnelser

Ole Halfdan Larsen
1. februar 2020
Ledende overlæge ved Molekylær Medicinsk Afdeling (MOMA), Aarhus Universitetshospital

Kasper Meidahl Petersen
1. marts 2020
Reservelæge i introduktionsstilling ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev og Gentofte hospital

Christina Dahl Lindengren
1. marts 2020
Reservelæge i introduktionsstilling ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Inge Søkilde Pedersen
1. marts 2020
Udnævnt til professor i molekylær diagnostik ved Aalborg Universitetshospital og Klinisk Institut, Aalborg Universitet

Anne Juhl Nielsen
1. marts 2020
Biokemiker ved Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Jesper Farup Revsholm
1. marts 2020
Specialeansvarlig overlæge ved Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

Kathrine Sofia Glavind
1. maj 2020
Reservelæge i introduktionsstilling ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev og Gentofte hospital

Tua Gyldenholm
1. maj 2020
Reservelæge i introduktionsstilling ved Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Eva Rabing Brix Petersen
1. maj 2020
Ledende overlæge ved Blodprøver, Biokemi og Immunologi, Sygehus Sønderjylland

Katrine Laura Rasmussen
1. juni 2020
Afdelingslæge ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Nordsjællands Hospital

Elias Frost Wiwe
1. juni 2020
Reservelæge i introduktionsstilling ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Nordsjællands Hospital

Stine Linding Andersen
April 2020
Ansat som 1. reservelæge ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, har modtaget "Excellence Emerging Investigator Grant – Endocrinology & Metabolism 2020" fra Novo Nordisk Fonden til forskning i thyroidea sygdomme hos gravide

Nye medlemmer af DSKB

Marina Bjørling-Poulsen
Biokemiker
Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

Marie-Louise Lindberg Pind
Læge

Bidrag til 'Nyt om navne' kan sendes til Fie Juhl Vojdeman, e-mail: fie.juhl.vojdeman01@regionh.dk

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
www.dskb.dk

Ansvarshavende redaktører for bladets sektioner:

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

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

Redaktionsgruppemedlem
Stine Linding Andersen
stine.a@rn.dk

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

Formand
Lise Bathum
lise.bathum@regionh.dk

Nyt om navne
Fie Juhl Vojdeman
fie.juhl.vojdeman01@regionh.dk

Webredaktør
Elke Hoffmann-Lücke
elkehoff@rm.dk

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

Annoncebestilling og yderligere information
Eva Rabing Brix Petersen
Blodprøver, Biokemi og Immunologi
Sygehus Sønderjylland
e-mail: eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

cobas® pro integrated solutions

Simplicity meets Excellence

Automated maintenance

Predictive loading list

cobas SonicWash

Loading on the fly

cobas AutoCal

Roche Diagnostics A/S
Industriholmen 59
DK - 2650 Hvidovre
Tlf. 36 39 98 98

www.roche.dk/diagnostics

EM 2020 00445