DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Hejre i dårlig julestemning

Nr. 4 December 2016

Beretning fra centrallaboratoriet i Nuuk

Læs mere på s. 6

Indhold:

- Formandens beretning
- ISC 2016
- At arbejde på Centrallaboratoriet i Nuuk
- Pitfalls ved bestemmelse af uafklaret forhøjet total basisk fosfatase
- Bag om D-vitamin forgiftningssagen
- Stabiliteten af plasma albumin afhænger af målemetoden
- Forhøjet HCG – differentialdiagnostiske overvejelser i monitoreringen af patienter med testis cancer
- Rekommandation for antallet af betydende cifre på klinisk biokemiske laboratorier
- DEKS Brugermøde 2016
- Boganmeldelser
- Viatmin B12 – Transcobalamin Receptorer
- Møde- og kursuskalender 2017

ISSN 1902-1526

Skræddersyet automatisering

Siemens hjælper med at diagnosticere sygdomme og forbedrer produktiviteten ved at forene klinisk præcision med lean arbejdsprocesser.

www.healthcare.siemens.dk

Vi tilbyder fleksibel og skalerbar automatisering til alle typer af laboratorier, uanset fysisk størrelse og antallet af rør som processeres.

Automatiseringsløsningen kan sammensættes med et uendeligt antal af ens eller forskellige moduler. Du undgår flaskehalse, optimerer dit workflow og balancen i systemet opretholdes.

Hvert rør transporteres i en individuel holder og bevæger sig således uafhængigt.

Optimal rutineanalysering 24-7-365
Siemens kan koble mange forskellige typer af analyseinstrumenter/dicipliner til automatiseringsløsningen. Kombineret med en rørpost-løsning giver dette total laboratorieautomatisering.

Hvad mere? Vi tilbyder selvfølgelig undervisning, service og support, så alle er klædt på, og vi sikrer, at automatiseringen fungerer optimalt.

Læs mere på www.healthcare.siemens.dk eller kontakt os på telefon 4477 4715.

Kolofon

DSKB-Nyt nr. 4/2016
Udgiver:
Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

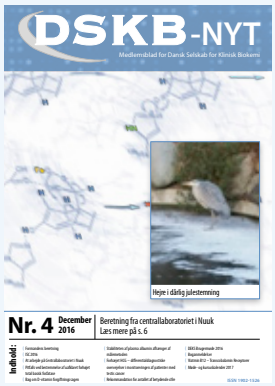
Ansvarlig redaktør:
Tina Parkner

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
Henrik Løvendahl Jørgensen
e-mail: hlj@dadlnet.dk

Jonna Skov Madsen
e-mail: jonna.skov.madsen@rsyd.dk

Mie Hessellund Samson
e-mail: miesamso@rm.dk

Martin Overgaard
e-mail: martin.overgaard@rsyd.dk

Tina Parkner
e-mail: tinapark@auh.rm.dk

Vakur Bor
e-mail: vakur.bor@rsyd.dk

Malene Bjerregaard Pass
e-mail: mbpa@regionsjaelland.dk

Nyt fra Bestyrelsen

Tina Parkner

Så blev det sidste blad i dette år – og når jeg kigger tilbage på året, vil vi meget gerne takke for de mange fine indlæg, som I alle har været med til at bidrage til. Bladet er da også over tiden vokset i omfang. Har I forslag til fremtidige temanumre for bladet, er I særdeles velkomne til at kontakte mig.

Forsidebilledet er denne gang taget af formanden, og det viser den hejre, som bor fast på Bispebjerg Hospital. Hver dag flyver den ned til dammen på billedet, hvor den en gang imellem spiser en af guldfiskene. Her på billedet er den dog i ualmindeligt dårligt humør, da den ikke rigtigt kan komme ned til fiskene...

I dette blad har vi også meget passende på side 6 et indlæg fra Grønland, hvor man virkelig kan komme til at arbejde selvstændigt, men også få et rigtigt godt fagligt fællesskab med de forskellige sundhedspersonaler.

Endvidere har vi to cases fra hverdagen på hhv. side 6 og 10, hvilket altid er meget lærerigt for alle, så I må meget gerne tænke på, om I mon ikke har sådanne liggende på jeres bord eller kan grave en frem fra en skuffe. Et andet meget nyttigt indlæg fra hverdagen finder I på side 17 om holdbarhed af albumin – ja, der er nok at gå i gang med.

Vitamin D sagen fra i sommer har også fået en plads på side 12, og denne har vi jo alle været involveret i. Jeg synes, den viser, hvor godt tingene kan gå, når vi indenfor og på tværs af regioner arbejder sammen på en fælles sag. Den er dog desværre også et eksempel på, hvor mange kosttilskud der kan være derude, som ikke bliver stramt kontrolleret.

Til sidst vil jeg opfordre jer alle til at sætte et stort kryds i det nye års kalender, idet der den 14.-17. juni 2017 afholdes Den 13. Danske Kongres i Klinisk Biokemi i Helsingør.

International Symposium on Chromatography (ISC) 2016

Torben Breindahl,
Kemiker, Klinisk Biokemisk afsnit,
Regionshospitalet Nordjylland,
Hjørring

International Symposium on Chromatography (ISC) er en europæisk kongres, som afholdes hvert andet år. Der er især en bred tilslutning fra universiteter og andre højere læreanstalter. Det medfører, at teoretiske aspekter af kromatografi - ikke kun anvendelse - er i fokus. I år blev konferencen afholdt i det sydvestlige Irland, i byen Cork, den største by i området med knap 120.000 indbyggere, hvoraf omtrent 10% er studerende. University College Cork (UCC) lagde de fysiske rammer for konferencen. Det blev grundlagt i år 1845, og det var her den berømte, irske professor i matematik, George Boyle, grublede over sin algebra.

Super-hurtig kromatografi

Når man sammenligner de hurtige autoanalysatorer i klinisk biokemi med kromatografiske metoder, skal man ofte undskylde, at sidstnævnte er afhængige af fysiske processer, der tager tid. Men kromatografi kan være lynhurtigt, hvilket blev slået fast allerede i åbningsforedraget *'Practise and ramification of ultrafast chiral and achiral separations'*. Daniel Armstrong præsenterede kromatogrammer, der så ganske normale ud, bortset fra at tidsenheden i minutter var afløst af sekunder.

Apparaturet sætter nu grænsen

Efter et årti med stor udvikling af kolonnematerialer til væskekromatografi er bolden nu tilbage hos leverandører af selve HPLC-apparatur. Der er flere ting under diskussion: i) for det første er der selve datahandlingen af signalet fra detektoren, der bør optages med meget høj hastighed for at sikre symmetriske toppe med et optimalt antal datapunkter. Viden om matematisk efterbehandling af rådata (smoothing m.m.) er normalt ikke tilgængeligt for brugere, og superhurtig kromatografi kan være begrænset af disse faktorer; (ii) dødvolumen har kolossal stor betydning for hurtige LC-systemer og forsøger man at implementere kapillar væskekromatografi, må der arbejdes med reduktion af dødvolumen; (iii) autosamplere (injektorer) er relativt langsomme, og tiden for en injektion (med skyl af nål m.m.) overstiger nemt analysetiden i superhurtig kromatografi. Flere injektorer i brug på samme tid kunne være løsningen. Kort sagt: Den begrænsende faktor for analysetiden ved væskekromatografi er i dag mere på apparatursiden end ved de kromatografiske kolonner.

Superkritisk væskekromatografi

For to årtier siden var superkritisk væskeekstraktion (SFE) et varmt emne for miljøkemiske analyser. Teknikken anvender superkritisk kuldioxid - ved høje tryk og temperatur, hvor kuldioxiden populært sagt har egenskaber halvvejs mellem væske og gas. Den gradvise udvikling og forbedring af apparatur og anvendelse af superkritisk væskekromatografi (SFC) har nu medført, at det er en alternativ apparaturkonfiguration, man skal tage med i sine overvejelser. Der er både fordele og ulemper ved teknikken, og det kan tænkes, at SFC finder vej ind i rutineanalyser i klinisk biokemi fremover. SFC er en form for normalfase kromatografi, men uden brug af toksiske, organiske opløsningsmidler. I lægemiddelindustrien giver SFC både tekniske, økonomiske og miljømæssige fordele til præparativ, chiral separation i produktionen.

Chiral kromatografi

Chirale analyser er sjældent anvendt i klinisk biokemi i Danmark, så vidt jeg ved.

Man skal dog være opmærksom på, at udviklingen på dette felt har været omfattende, og at det kan være relevant at tilbyde rutinemæssigt. Eksempelvis vil TDM-analyse af det nyere lægemiddel Eslicarbazepine (som ikke tilbydes i Danmark i øjeblikket) kræve en chiral separation. Lægemidlet indeholder en esterforbindelse - eslicarbazepin acetat - som metaboliseres til både det farmakologisk aktive S-(+)-licarbazepin og det mindre aktive R)-(-)-licarbazepin. Der er faktisk en reel risiko for, at klinikere kunne fristes til at rekvirere en almindelig rutine HPLC-analysen af oxcarbazepin metabolitten (licarbazepin),* hvor S-(+)-licarbazepin ikke separeres fra R)-(-)-licarbazepin. Indførelse af chirale TDM analyser - med det formål selektivt at detektere de farmakologiske aktive lægemidler/metabolitter - vil kræve en grundig undersøgelse og indførelse af nye terapeutiske referenceområder. Generelt kan man sige, at med et stigende antal registrerede chirale lægemidler i Danmark bør man i klinisk biokemi nøje overveje anvendelsen af chirale analyseteknikker.

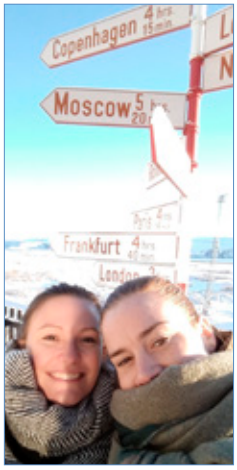
Overordnet kan man konkludere, at der er meget at hente i analysetid og performance ved moderne kromatografiske teknikker. Kromatografien bør ikke stå i skyggen i forhold til hurtige, kliniske autoanalysatorer i fremtiden, men *high throughput* kræver, at man får investeret i tidssvarende udstyr (minimum ultra HPLC) og måske også selv i laboratoriet skruer tingene sammen på en optimal måde.
Vejret i Cork viste sig fra sin bedste side med solskin under hele konferencen, hvilket nok er sjældent i Irland. ISC konferencen kan især anbefales til de, som interesserer sig for fundamental teori og nye teknologiske principper, selvom der selvfølgelig også var flere hundrede postere om anvendelse af kromatografiske separationer indenfor alle grene af natur- og ingeniørvidenskab.

** Bemærk i øvrigt at man i Danmark anvender forkert navn og NPU-kode til P-oxcarbazepin, idet man måler metabolitten licarbazepin (= 10-monohydroxycarbazepin), der har NPU-kode 10615. Det kan give anledning til en del misforståelser.*

Floden Lee løber igennem byen Cork og centrum af byen ligger på en ø (Foto: Torben Breindahl).

University College Cork (UCC) i Irland (Foto: Torben Breindahl).

Det at arbejde på Centrallaboratoriet i Nuuk, Grønland



Anne Katrine Rubech Hansen
og Sara Louise Schmidt,
bioanalytikere,
Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet

Ønsket om nye udfordringer inden for bioanalytikerfeltet skabte en drøm om at besøge Grønland og indgå i den daglige rutine på Dronning Ingrids Hospital, Centrallaboratoriet. Drømmen blev hurtigt til virkelighed, da der er en "overenskomst" mellem Danmark og Grønland, som gør det er muligt at søge om orlov og dermed blive udstationeret. Derudover er der stor udskiftning af medarbejdere, så behovet for flere hænder giver mulighed for jobsøgning. Anne Katrine Rubech Hansens fascination startede allerede tilbage i foråret 2011, hvor et udlandspraktikophold blev aktuelt. Efter endt professionsbachelor, blev det til 13 måneders fastansættelse. Oplevelserne og den anderledes arbejdsgang hun oplevede, bidrog til endnu tur, hvor Sara Louise Schmidt også var blevet nysgerrig og valgte at tage springet.

Afrejse

Det første der møder én, når man mellemlander i Kangerlussuaq i februar måned, er en storslået natur dækket af et hvidt lag sne. "Kulden var overvældende. Temperaturen lå på –35°C og ved vejrtrækning gennem næsen, kunne man mærke, hvordan de små iskrystaller dannedes" citat Sara Louise Schmidt. Området i Kangerlussuaq er indrammet af fjelde og har et befolkningstal på 350 indbyggere, som hovedsagligt lever af turismen. Byen er "kun" kommet med på landkortet, da amerikanerne valgte at oprette en lufthavn, hvor landingsbanen kunne være lang nok til turistfly.
De små Dash 8 fly ventede på landingsbanen til den videre rejse, da disse er nødvendige til de små landingsbaner rundt i Grønland.
Ved ankomst til lufthavnen i Nuuk bliver man næsten overhalet af ens kuffert på vej ind til ankomsthallen. Her forefindes de små postkasser, der indeholder nøglen til ens nye bolig. Dog kan der være nogle udfordringer med boligadministrationen grundet de store udskiftninger af personalet, så det er en god ide er at have telefonnummeret klar, hvis dette ikke går gnidningsfrit.

Livet på laboratoriet

Dagen starter med en fælles morgenrunde, hvor alle bioanalytikere går ud på afdelingerne og tager blodprøver, på nær én som forbliver på laboratoriet og laver opstart af apparatur, glukosebelastninger på gravide og tager telefonen. Efter morgenrunden går man til sin tildelte arbejdsplads: kemi/ABL, hæmatologi/koagulation, blodbanken, hormon kemi/virus, ambulatoriet eller prøvemodtagelse/klamydia/tuberkulose. Derudover er der en fastansat bioanalytiker, der styrer det mikrobiologiske speciale. Laboratoriet indeholder også et vandlaboratorie, som tjekker vandkvaliteten fra hele Grønland.
Centrallaboratoriet i Nuuk er ikke akkrediteret, dog tager man de mest basale forholdsregler i forhold til kalibrering af analyser samt kontroller på alle analyser. Derudover er der en dag-til-dag kontrol med en patientprøve, hvor man også sammenligner apparaturerne i mellem. På Rigshospitalet tager man hensyn til lipæmi, hæmolyse og ikterus i patientprøver, mens mikro-hæmatologiprøver tjekkes for koagler. Intet af dette bliver gjort på Centrallaboratoriet i Nuuk.
Derudover får laboratoriet tilsendt patientprøver fra alle kystbyerne i Grønland, da de kun analyserer på POCT-udstyr blandt andet Istat og Hæmocue. De tilsendte blodprøver kan godt være undervejs i op til 2 uger inden modtagelse af prøverne, og der tages forbehold for, at patientprøverne er

fra kysten. Grundet mangel på fagpersonale (det gælder alle professioner) læres ufaglært personale også op i betjening af POCT-udstyret.
Der bliver lagt en større vægt på bioanalytikerens fagviden fra uddannelsen, da der ikke forefindes ret mange vejledninger eller opdateringer af disse. Ved problemer er man også vant til at hente hjælp fra kolleger, mellemleder og læger med viden inden for et givent område. På Centrallaboratoriet er der kun en afdelingsbioanalytiker, som står for alle opgaverne med hjælp fra en medicinsk overlæge. Det kan godt give nogle kommunikationsproblemer i forhold til forståelse af de problemer, der kan opstå i laboratoriet. Derudover kan det faglige niveau godt variere rigtigt meget med det store udskift af personale, hvilket til tider gør det svært at uddelegere arbejdsopgaver. Der forefindes ikke superbrugere eller specialister på laboratoriet, som ville kunne hjælpe en del på den daglige rutinedrift og lette arbejdet for afdelingsbioanalytikeren.
Det kan godt være grænseoverskridende at være vagtgående bioanalytiker i laboratoriet, da man her har 24 timers vagter. Det betyder, at man møder ind sammen med sine kollegaer om morgenen, og efter endt arbejdsdag går man videre i tilkaldevagt. Her færdiggør man arbejdsopgaverne, hvis der stadig mangler noget, og ellers står det én frit for enten at blive på laboratoriet eller tage hjem. Det er en helt anden måde at arbejde på, og det at være alene om alle arbejdsopgaverne kan godt være en udfordring, hvis man ikke har prøvet det før. Dog har man en livline: at kunne ringe til afdelingsbioanalytikeren med spørgsmål. Derudover arbejder man tæt sammen med de

andre fagpersoner, hvor en faglig diskussion mellem professioner kan være med til at få patientforløbet til at forløbe så gnidningsfrit som muligt. Derfor kan man godt være ude for at skulle deltage i arbejdsopgaver, som egentlig ikke har noget med bioanalytikeren at gøre. Dette giver et stærkt bånd menneskerne i mellem, og man lærer en masse om de andre fagpersoners arbejdsopgaver, og ikke bare ens egne.
Det kan ske, at bioanalytikeren skal deltage i skadesstue/traume team, hvilket godt kan være voldsomme oplevelser, men der er mulighed for at snakke med fagpersonalet efterfølgende. Derudover kan det også ske, at man bliver kaldt ind til blodprøver midt under en fødsel, så man oplever en helt anden verden end kun at tage blodprøver på et sengeafsnit, hvilket gør det utroligt spændende.
Det bliver hurtigt klart for én, at det tværfaglige miljø er i fokus på hospitalet. Man lærer hurtigt, at man er afhængig af de andre professioner og får derved opbygget en social atmosfære. Dette er med til at give et bedre samarbejde på tværs af faggrupperne og dermed bidrage til et godt patientforløb. Som bioanalytiker får man et bedre indblik i patientforløbet, da mødet med patienterne sker hver dag, og man kan følge med i udviklingen af deres sygdom, hvilket giver en bedre sygdomsforståelse. Det er en stor kontrast til den korte (eller manglende) patientkontakt på Rigshospitalet, hvor patienten næsten "bare" er et CPR-nummer.

Mødet med den vilde natur

Nuuks befolkningstal er steget de sidste 10 år og ligger nu på ca. 17.000. Det har medvirket til, at der er sket en stor udvidelse af byen og dermed nye bydele. Kontrasten mellem de gamle og nye byggerier er stor, fra de gamle cementblokke til ny moderne arkitektur, der bliver løftet op i højden, så udsigten til fjorden bliver værdsat. Boligpriserne skal man ikke forvente er lave, de ligner københavnerpriserne en del i de nye byggerier.

Der er ikke langt til den vilde natur, hvor en tur på fjeldet kan være en oplevelse i sig selv. Man skal ikke langt ud over bygrænsen, før man møder naturen, og den skal man virkelig have respekt for. Nuuk er en af de kystbyer, hvor vejret kan ændre sig på en halv time. Så selvom vejrudsigten siger, det bliver flot vejr, og man har planlagt en tur rundt om fjeldet "Lille Malene", så kan man blive svært skuffet, når en tæt tåge kan komme snigende, så turen må aflyses. Det er en rigtig god ide at lytte til det grønlandske folk, da det virkelig ved, hvad det handler om.
En tur rundt om "Lille Malene" er en lille gåtur på 2-4 timer, alt efter hvor meget sne der ligger. I vinterperioderne er det slet ikke muligt at komme rundt. Men det er en helt fantastisk oplevelse, hvor man bliver udfordret på sine vandreskills, med en rygsæk pakket med engangsgrill og rensdyrpølser til en hotdog i det fri. Følelsen af at være helt alene i verden dukker op.
Til sejlture rundt i fjorden, hvor fiskeri lige pludselig får en helt anden betydning for den uvidende dansker. Ved pilking kan man i første hug få 3-4 store rødfisk på krogene. Det er en surrealistisk oplevelse, når man herhjemme kan stå en hel dag uden fangst. Derudover er det muligt at spotte sæler, der leger i vandet, og hvaler. Dog har der været stor hvalfangst omkring Nuuk på de stedkendte pukkelhvaler, og derfor er det blevet et sjældnere syn end blot for 4 år siden. "Fra terrassens udsigt på min bopæl i 2013 blev mine fødselsdagsgæster mødt af det fascinerende syn af to pukkelhvaler legende i fjorden " citat Anne Kathrine Rubech Hansen.
Da de fleste grønlændere taler dansk, får man ikke følelsen af at være kommet til udlandet, hvilket gør savnet hjem til mindre. Derudover ligner Nuuk især det vestlige meget, hvor byen har alle de dagligvarer, som man kender hjemmefra (dog en del dyrere). Fly-frisk mælk koster for eksempel 40 kr. og fly-frisk agurk 25 kr. Dog er der frisk fisk til ingen penge.
Derudover er det et meget socialt samfund, hvor alle snakker med alle, og alle bliver inviteret. Og dette tager danskerne til sig. Så den danske mentalitet, hvor man har en lukket facade, smuldrer, når man kommer derop. Hvis man selv vil dyrke det sociale, så giver det et helt fantastisk sammenhold og nogle helt specielle venskaber.

Vores oplevelser

Ud over den faglige viden har vi fået nogle fantastiske oplevelser med hjem. Efter de første 14 dage i Nuuk tog vi på ferie til Ilulissat, hvor vi var på en hundeslædetur henover tre dage. Turen gik til indlandsisen, hvor vi overnattede i en lille fiskerhytte indrettet med intet andet end et bord og et lille oliefyr til at lave mad over og varme hytten op. Dagene gik med isfiskeri med langline sammen med de grønlandske fiskere, en ekstra tur ud med hundeslæden, og ellers hygge i hytten, hvor fiskerne fortalte en masse historier.
Der er mange muligheder for at opleve Grønlands natur, selv omkring Nuuk. Der er masser af hytter i området, der kan lejes, mulighed for fiskeri og jagt (også selvom man ikke har jagttegn). Dog vil vi anbefale at have en lokal med, i forhold til noget af det vi har skrevet tidligere. De ved, hvad de snakker om. Vandreturer er essentielt i Nuuk, og dem kan man sammensætte, lige som man har lyst til. Derudover har Nuuk i vinterperioden to skibakker med lift, hvis man er fan af skisæsonen.

Så selvom Nuuk er en lille by, sker der masse af ting, og med lidt opfindsomhed keder man sig aldrig.

Pitfalls ved bestemmelse af uafklaret forhøjet total basisk fosfatase

Anne Winther Larsen[1],
email: (anlarsen@rm.dk),
Tina Parkner[2],
Holger Jon Møller[3]

[1] Læge, ph.d., Blodprøver og Biokemi,
[2] Overlæge, ph.d., Blodprøver og Biokemi,
[3] Overlæge, professor, Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Patienthistorie

En 77-årig mand henvises til medicinsk afdeling grundet 6-8 måneders træthed, vægttab og gastrointestinale gener med dyspepsi, ructus og meteorisme. Den initiale mistanke er malignitet, hvorfor en CT skanning foretages. Denne er dog uden tegn på solide tumores. Biokemisk måles der let forhøjede nyreparametre, en M-komponent på 5,6 g/l (IgA) samt forhøjede leverparametre, hvor især basisk fosfatase er svært forhøjet på mere end 2700 U/L (referenceinterval: 35-105 U/L), mens ALAT (100 U/L) og bilirubin (77 µmol/L) kun er let forhøjede. På baggrund af den fundne M-komponent mistænkes myelomatose og udredning for dette initieres. Da klinikerne er i tvivl om, hvorvidt den forhøjede basisk fosfatase skyldes knoglesygdom eller leversygdom, bestilles en fraktioneret basisk fosfatase samt en P-basisk fosfatase, knogletype. Svaret på fraktioneret basisk fosfatase viser, at 99 % af det totale basisk fosfatase stammer fra levertypen, mens knogletypen ikke kan påvises. Omvendt er den specifikke analyse, basisk fosfatase af knogletype, meget høj, >150 µg/L (referenceinterval: 5,7-32,9 µg/L). Disse to modstridende svar er selvfølgelig forvirrende for klinikerne og fører til kontakt til vores afdeling.
Patienten gennemgår et længere udredningsforløb, hvorefter mistanken om myelomatose kan afkræftes, og diagnosen AL amyloidose kan stilles. Patient har påvirkning af leveren på baggrund af amyloidosen, mens sygdom i knoglerne er udelukket med både PET/CT skanning og knoglescintigrafi.

Basisk fosfatase

Basisk fosfatase består af en række isoenzymer: intestinal, placental og tissue-nonspecific. Tissue-nonspecific basisk fosfatase genproduktet undergår en række post-translatoriske modifikationer med blandt andet glycosyleringer, hvorved de to isoformer knogletype og levertype dannes. De intestinale og placentale isoenzymer er nemt adskillelige fra hinanden og fra knogle- og leverisoformerne, da de stammer fra forskellige gener og derfor har forskellig aminosyresammensætning. Men eftersom knogletype og levertype stammer fra samme gen, har de samme aminosyresammensætning og kan kun adskilles på de post-translationelle modifikationer, som er forskellige i de to isoformer [1,2]. Hos voksne udgør lever- og knogletype normalt omkring 95 % af den totale basiske fosfatase og med en omtrent ligelig fordeling af de to typer.
Basisk fosfatase af knogletypen dannes i osteoblaster og formodes at være involveret i kalcifikationen af knogle matrix. Den anvendes derfor som markør for øget knogleformation, som led i øget knogleomsætning, mineraliseringsdefekter eller osteoblastiske metastaser. Basisk fosfatase af levertypen er udtrykt i leverceller, og syntesen stimuleres primært af galdevejsobstruktion, men også ved andre leverlidelser som cirrose, hepatitis og levermetastaser [1,2]. Adskillelsen af knogle- og levertype isoformer har derfor stor klinisk relevans i situationer, hvor der er uafklaret forhøjet total basisk fosfatase.

Metoder til adskillelse og kvantificering af isoenzymer

Analysen fraktioneret basisk fosfatase (NPU21551) anvender gelelektroforese til adskillelse og kvantificering af de fire forskellige isoenzymer. Metoden benytter sig af, at isoenzymerne har forskellige ladninger og molekylvægte, hvilket resulterer i forskelligt migrationsmønster igennem agarosegelen. Da adskillelsen af knogle- og levertypen kan være svær på grund af

overlappende bånd på gelen, tilsættes det kulhydrat-bindende protein lectin, som bindes i forskellig mængde på knogle- og levertypen. Knogletypens vandring nedsættes betydeligt ved lectinbindingen, mens levertypens vandring er stort set uændret. Kvantificeringen af hvert isoenzym sker efterfølgende ved densitometrisk skanning og angives som en fraktion af den totale basisk fosfatase i enheden U/L [1].
Ved bestemmelse af basisk fosfatase af knogletype (NPU28741) benyttes en immunkemisk metode, hvor monoklonale antistoffer rettet mod specifikke sukkersidekæder på knogletypen anvendes. Dog er det velkendt, at disse antistoffer ikke er fuldstændigt specifikke, og at der er en vis kryds-reaktion med levertypen. Denne er angivet til at være på 3-20 % afhængigt af, hvilket kit man anvender [3,4]. Det kit, vi anvender, angiver en kryds-reaktion på ca. 15-18 % [5]. I visse situationer har det dog vist sig, at denne krydsreaktion stiger markant. Den klinisk mest betydende situation er ved høj total koncentration af levertypen, hvor overestimeringen af knogletype på grund af krydsreaktionen er beskrevet at kunne stige markant [6].

Klinisk brug og tolkning af analyserne

Ved uafklaret forhøjet basisk fosfatase, hvor hverken leversygdom eller knoglesygdom kan afvises (som fx ved malignitets mistanke, hvor både knogle- og levermetastaser kan føre til forhøjet basisk fosfatase), er det mest hensigtsmæssigt at benytte analysen fraktioneret basisk fosfatase til afklaring af undertyperne. Det vil desuden være relevant at bestille analysen "P-Glutamyltransferase (GGT)" (NPU19657), da denne ofte vil være forhøjet i tilfælde af leversygdom. Klinikerne valgte i denne case at bestille både analysen fraktioneret basisk fosfatase og analysen basisk fosfatase af knogletype, hvilket førte til mere forvirring end gavn, da de to analyser gav modstridende oplysninger. Det er derfor vigtigt at præcisere, at analysen basisk fosfatase af knogletype er bedst indiceret til monitorering af patienter med kendt knoglesygdom eller mistanke herom, hvor der ikke er nogen formodning om leversygdom. Det kan ligefrem være vildledende at benytte analysen basisk fosfatase af knogletype ved uafklaret årsag til forhøjet basisk fosfatase.

Konsekvens af casen

Ovenstående case har synliggjort for os, at anvendelse af de to analyser kan føre til forvirring hos klinikerne. Som konsekvens har vi valgt at tydeliggøre i vores analysefortegnelse (www.analysefortegnelsen.dk), at analysen basisk fosfatase af knogletype er usikker ved forhøjede værdier af levertypen, og at den mest optimale analyse til adskillelse af basisk fosfatase isoenzymer ved uafklaret forhøjet total basisk fosfatase er fraktioneret basisk fosfatase.

Referenceliste

1. Van Hoof, De Broe ME. Interpretation and clinical significance of alkaline phosphatase isoenzyme patterns. Crit Rev Clin Lab Sci. 1994;31(3):197-293.
2. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: an overview. Indian J Clin Biochem. 2014 Jul;29(3):269-78
3. Siebel MJ: Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. Clin Biochem Rev. 2005 Nov;26(4):97-122.
4. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. Ann Clin Biochem. 2014 Mar;51(Pt 2):189-202.
5. Broyles DL, Nielsen RG, Bussett EM, Lu WD, Mizrahi IA, Nunnelly PA, Ngo TA, Noell J, Christenson RH, Kress BC. Analytical and clinical performance characteristics of TandemMP Ostase, a new immunoassay for serum bone alkaline phosphatase. Clin Chem. 1998 Oct;44(10):2139-47.
6. Van Hoof, Martin M, Blockx P, Prove A, Van Oosterom A, Couttenve MM, De Broe ME, Lepoutre LG. Immunoradiometric method and electrophoretic system compared for quantifying bone alkaline phosphatase in serum. Clin Chem. 1995 Jun;41 (6 Pt 1):853-7.

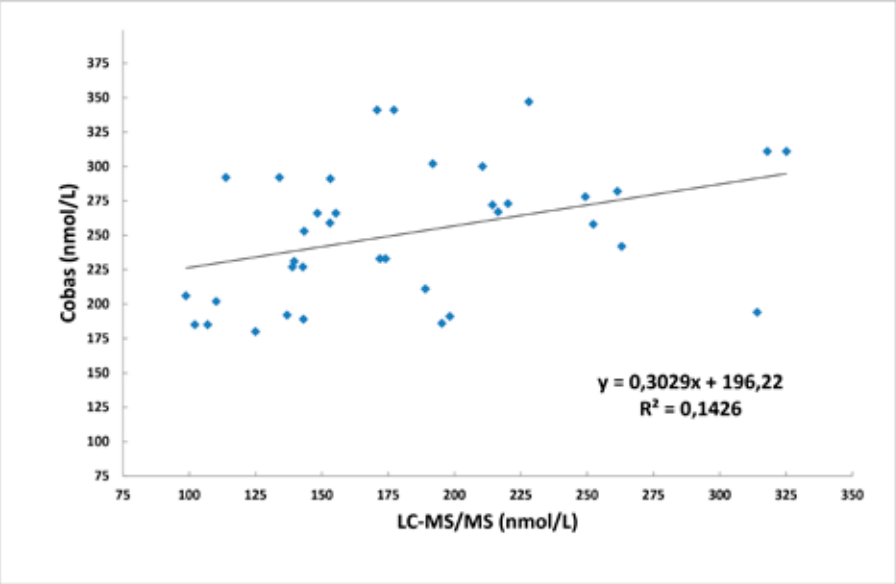
D-vitamin forgiftningssagen – og hvad den førte med sig for Klinisk Biokemisk afdeling på Sygehus Lillebælt

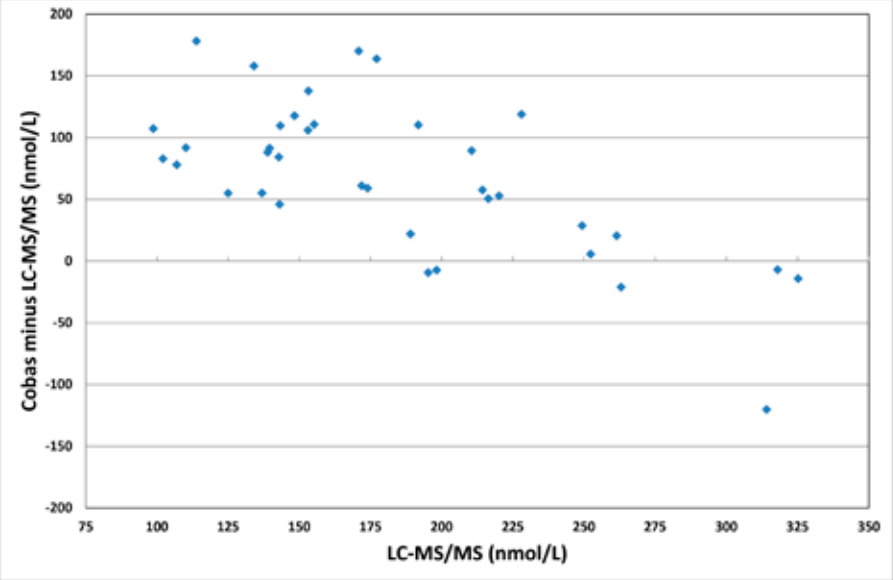
Anne Schmedes,
biokemiker, cand. pharm. PhD
og Ivan Brandslund, professor, overlæge
Klinisk Immunologisk og Biokemisk
afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle

Sagens baggrund

Den 22. juli 2016 udsendte Fødevarestyrelsen en beredskabsmeddelelse med titlen "Pas på farlige D-dråber" (1). Heri kunne man læse, at virksomheden Inno Pharma i Vejle havde tilbagekaldt sine D-vitamindråber, da der var påvist et stærkt forhøjet indhold af vitamin D3 i produktet.
Fødevarestyrelsen anførte samme dag, at *"D3-dråber fra Inno Pharma har vist sig at indeholde 75 gange mere D-vitamin end mærkaten oplyser. Dermed er produktet farligt at indtage. Fødevarestyrelsens laboratorium har opdaget den fejlagtige dosis efter analyse af en enkelt flaske af produktet. Flasken blev indleveret, efter et barn blev indlagt med symptomer på D-vitamin-forgiftning"* (1).
Det var nu reelt ikke Fødevarestyrelsen, men derimod professor og overlæge, Henrik Thybo Christesen (Børneafdelingen, Odense Universitetshospital) som opdagede, at dråberne måtte indeholde alt for høj mængde D-vitamin. Opdagelsen blev gjort, da Aabenraa Børneafdeling kontaktede Odense Universitetshospital vedrørende et barn med for meget calcium i blodet (2).
"Vi tog en masse prøver. De tydede på en svær D-vitaminforgiftning. Det forstod vi ikke, for forældrene havde givet nøjagtig fem dråber hver dag, siger overlægen. Han bad forældrene vise ham flasken med D-vitamin, og flasken undrede ham. Der stod ikke nogen koncentration på flasken, der var ingen 'sidste salgsdato', og der var ikke noget fabrikationsnummer, som der burde være. Derfor mistænkte jeg, at der kunne være forkert indhold i flasken", siger han (2).
Flasken blev sendt til undersøgelse hos Fødevarestyrelsen og svaret var, at der var 75 gange for meget D-vitamin i flasken.
Der skulle gå knapt 3 uger før Fødevarestyrelsens rejsehold tog på kontrolbesøg hos Inno Pharma. Det fremgår af kontrolrapporten fra den 9. august, at rejseholdet brugte 6,5 time på virksomheden (3). Fødevarestyrelsens rejsehold kunne konstatere to problemer med D3 dråberne: a) De kunne ikke se de beregninger, der lå til grund for recepten til dråberne, da de simpelthen ikke var gemt – og b) Inno Pharma havde ikke analyseret det færdige produkts indhold, inden det blev solgt. Der var altså ingen, som havde mulighed for at opdage misforholdet mellem produkt og etiket, før produktet ramte markedet.
Sanktionerne fra Fødevarestyrelsen var en bøde på 90.000 kr. for salg af farlige fødevarer samt et forbud mod at sælge kosttilskud tilsat vitamin.
Det, at produktet skulle have været analyseret, inden det blev solgt, er dog ikke indlysende, når man læser "Bekendtgørelse om Kosttilskud" (4). Bekendtgørelsen har 13 paragraffer og det er først i paragraf 10 i afsnittet "Mærkning og Markedsføring", at følgende anføres:
§ 10. Mængden af de næringsstoffer eller stoffer med en ernæringsmæssig eller fysiologisk virkning, som kosttilskuddet indeholder, skal anføres i mærkningen i numerisk form. De enheder, der skal benyttes for vitaminer og mineraler, er anført i bilag 1.
Stk. 2. Mængden af de anførte næringsstoffer eller andre stoffer skal angives i forhold til den i mærkningen anbefalede daglige dosis.
Stk. 3. De i stk. 1 og 2 nævnte værdier skal være gennemsnitsværdier fastsat på grundlag af producentens analyse af produktet.
Der er således kun ét sted i bekendtgørelsen, at ordet analyse anvendes. Der står ikke noget i tidligere afsnit om, at en sådan analyse skal finde sted, og der er ikke krav om, hvorvidt virksomheden selv kan foretage analysen, eller om det skal foregå på et eksternt laboratorium. Man kan derfor forestille sig, at Inno Pharma ikke er ene om

Figur 1.a
Sammenligning af LC-MS/MS og Cobas resultater (n=37) for 25-hydroxyvitamin D med Cobas resultat i området 175-350 nmol/L. Prøverne er fortyndet 1:2 før analyse på Cobas





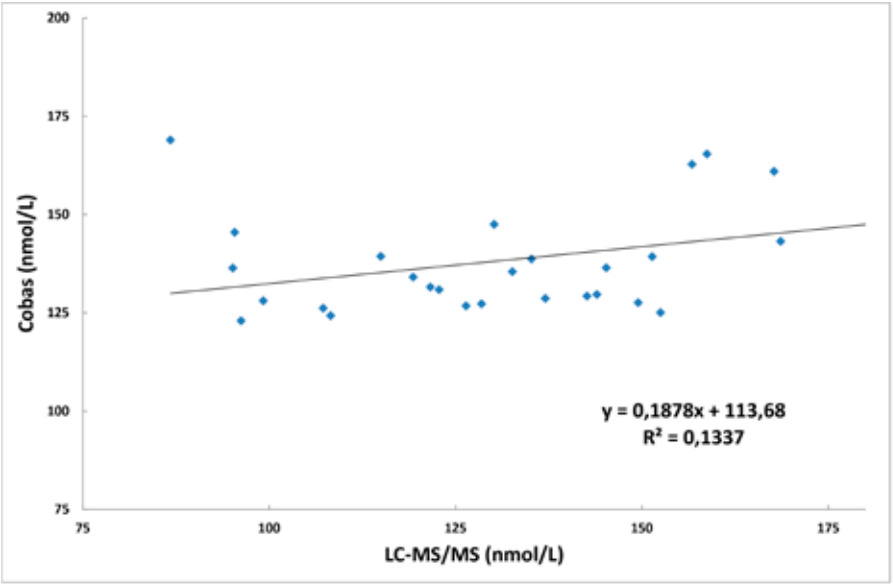
Figur 1.b
Differensplot for sammenligning af LC-MS/MS og Cobas resultater (n=37) for 25-hydroxyvitamin D med Cobas resultat i området 175-350 nmol/L. Prøverne er fortyndet 1:2 før analyse på Cobas

at overtræde denne bestemmelse. Analyse kunne vel i dette tilfælde tolkes som en "skrivebordsanalyse" – altså en beregning. Retfærdigvis skal det dog tilføjes, at der findes en kontrolvejledning (5) som egentlig ikke er rettet mod virksomheden, men som beskriver hvordan Fødevarestyrelsens tilsynsførende forbereder, gennemfører og afslutter et kontrolbesøg. Af denne vejledning fremgår det, at virksomheden kan vælge, om den selv vil udføre analyserne eller benytte et eksternt laboratorium. I begge tilfælde skal virksomheden kunne fremlægge dokumentation for, at det anvendte laboratorium har et dokumenteret kvalitetssikringssystem eller arbejder efter internationalt anerkendte kvalitetsprincipper.
Fødevarestyrelsen frikendte i øvrigt sig selv for ansvar i en redegørelse den 23. august 2016 (6). Her blev det igen understreget at *"En virksomhed, der producerer kosttilskud, skal foretage en analyse af produktet forud for mærkningen af produktet, dvs. før produktet markedsføres. Inno Pharma havde ikke foretaget en sådan analyse."* Bekendtgørelsen opfattes altså således, at analyse af færdigvaren kun skal ske efter første produktion. Producenten behøver ikke analysere nyere batches af samme vare nogensinde igen. I tilfælde, hvor problemet er en regnefejl ved fremstilling af selve recepten, vil en analyse første gang selvfølgelig også være tilstrækkelig til at afsløre fejlen. Skulle nogen dog sidde med en formodning om, at kosttilskud kontrolleres løbende, er det altså ikke nødvendigvis tilfældet.
Fødevarestyrelsens kontrol med kosttilskud (produktkontrol) foretages som en stikprøvebaseret kontrol, hvor der årligt udtages minimum 50 produkter til kontrol. Det er således kun en forsvindende lille del af kosttilskuddene, der bliver kontrolleret på et laboratorium.

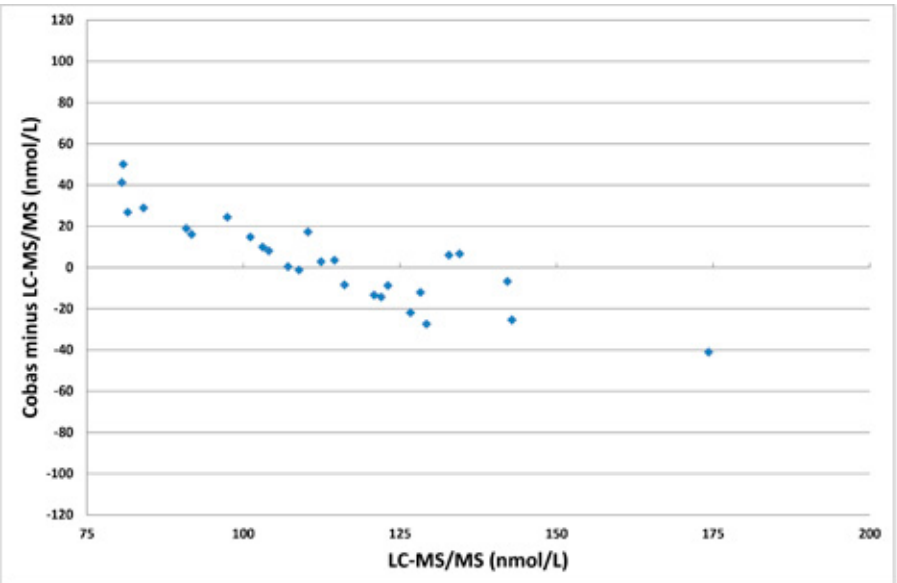
Henrik Thybo Christesen udtalte til DR følgende: *"Det er sjusk og uforsvarligt at udsætte børn for. Der burde have været kontrol-instanser, som havde forhindret, at produktet kunne komme på markedet, siger overlægen. Det ser ud som om, der er for lidt kontrol med, hvem der kan sende vitaminer til spædbørn og børn på markedet. Måske skal der være en mærkning, der viser, om produktet er godkendt"*, siger han.
Fødevarestyrelsen offentliggjorde da også den 6. september at *"Regeringen sætter kontrol med D-dråber under lup. Miljø- og fødevareminister Esben Lunde Larsen vil evaluere kontrollen med kosttilskud til spædbørn."* Og der afsluttes med: *"Allerede nu arbejdes der på en opfølgende vurdering af tilrettelæggelsen af den fremtidige kontrol med kosttilskud til spædbørn. Vurderingen forventes klar til oktober (7)."*

De forgiftede børn.

Børn, der får D-dråber med så høj koncentration af D3-vitamin, som beskrevet ovenfor, risikerer forgiftning, hvilket kan medføre symptomer som opkast, hovedpine og i sjældne tilfælde kronisk forgiftning, kramper og nyresvigt.
Sundhedsstyrelsen var ret hurtigt ude med en anbefaling til praktiserende læger,



Figur 2.a
Sammenligning af LC-MS/MS og Cobas resultater (n=28) for 25-hydroxyvitamin D med Cobas resultat i området 125-175 nmol/L



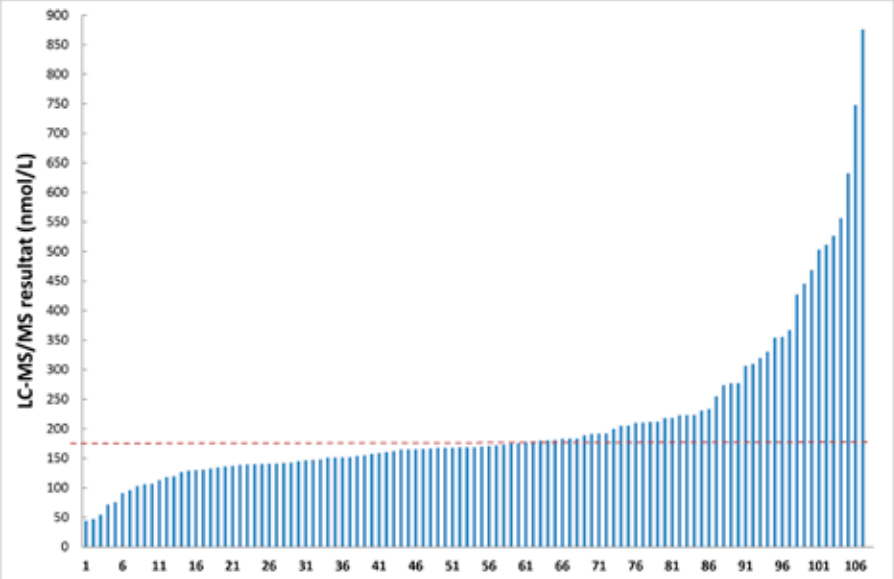
Figur 2.b
Differensplot for sammenligning af LC-MS/MS og Cobas resultater (n=28) for 25-hydroxyvitamin D med Cobas resultat i området 125-175 nmol/L

vagtlæger og relevante sygehusafdelinger. I denne anføres det blandt meget andet at: *"Hvis S-25-hydroxyvitamin D er over analysemetodens målegrænse (umåleligt høje værdier angives >175 eller >200 nmol/l i forskellige analyser) laves en fortynding mhp. at udgive en tal-værdi."* og *"Hvis S-calcium er normal, men S-25-hydroxyvitamin D er >175 nmol/l (>200 nmol/l) gentages blodprøverne hos spædbørn efter 4 + 4 + 4 dage, hos voksne efter 2 uger (8)."*
På Klinisk Biokemisk afdeling på Vejle Sygehus flyttede vi 1. juli 2015 analysen af 25-hydroxyvitamin D fra LC-MS/MS analyse til analyse på Roche Cobas 8000, e602. I pakningsindlægget til denne analyse oplyses det, at måleområdet går til 175 nmol/L og at man, i tilfælde af at prøven ligger over denne grænse, kan fortynde prøven 1:2 med en diluent.
Vi fik i slutningen af juli måned og i august måned prøver fra i alt 15 børn i alderen 1 måned til 2½ år, alle med 25-hydroxyvitamin D koncentrationer >175 nmol/L og mange af disse med >350 nmol/L på Cobas.

LC-MS/MS metoden genoplives, sammenligning for høje prøver

Da Sundhedsstyrelsen jo havde meldt ud, at prøven skulle fortyndes, så en talværdi kunne afgives som svar, skyndte vi os at reetablere LC-MS/MS analysen. Prøver med resultater >350 nmol/L blev derefter reanalyseret med LC-MS/MS. Ligeledes blev prøver med resultater i området 175-350 nmol/L analyseret med LC-MS/MS for at checke, om resultaterne på fortyndede prøver var valide.
Ret hurtigt kunne vi konstatere, at koncentrationen ved LC-MS/MS analyse ofte lå en del lavere end Cobas resultatet, og at 1:2 fortyndingen gav resultater, der korrelerede meget dårligt med LC-MS/MS, se Figur 1. Vi indførte derfor, at prøverne ikke blev fortyndet med henblik på Cobas analyse, og

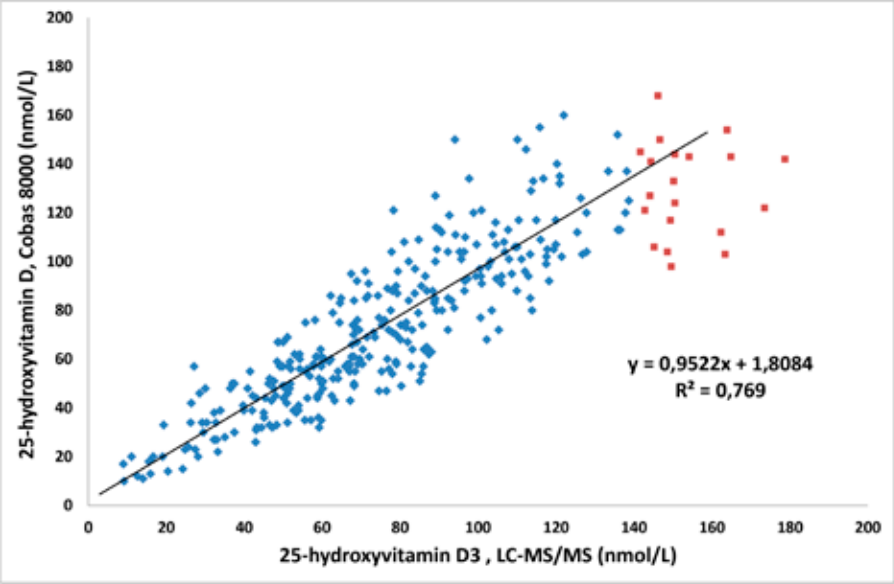
Figur 3
Resultater af LC-MS/MS analyse for 107 prøver med Cobas resultat > 175 nmol/L



alle prøver >175 nmol/L blev reanalyseret med LC-MS/MS.
Samtidig ønskede vi at checke kvaliteten af Cobas analysen i den øverste ende af det primære måleområde fra 125-175 nmol/L. Derfor blev prøver i dette område i en periode også analyseret med LC-MS/MS. I Figur 2 er vist sammenligningen udført for 28 prøver indsamlet i perioden. Igen viste det sig, at Cobas resultaterne afveg meget fra LC-MS/MS. Mens LC-MS/MS resultaterne for de 28 prøver spændte over koncentrationer fra 87-206 nmol/L, gav Cobas kun resultater i et meget snævert interval fra 123-169 nmol/L.
I perioden frem til oktober 2016 havde vi i alt 107 prøver med Cobas resultat >175 nmol/L, som også blev analyseret med LC-MS/MS. Fordelingen af LC-MS/MS resultater er vist i Figur 3.
Som det fremgår, er det mere end halvdelen (54 %), som ved LC-MS/MS analyse indeholder <175 nmol/L. Der er 5 prøver, som indeholder <80 nmol/L målt ved LC-MS/MS og 2 af disse sendte vi til reanalyse på Aarhus Universitetshospital, hvor man også anvender LC-MS/MS. For de to prøver var resultaterne 1) Cobas >175 nmol/L, LC-MS/MS Vejle: 44 nmol/L, LC-MS/MS Aarhus: 46 nmol/L og 2) Cobas >175 nmol/L, LC-MS/MS Vejle: 77 nmol/L, LC-MS/MS Aarhus: 80 nmol/L. Tre ud af de 5 prøver <80 nmol/L stammede fra den samme patient, og vi arbejder stadig på at finde en forklaring på interferens ved Cobas målingen hos denne patient.
Der er ikke fundet betydende mængder af 25-hydroxyvitamin D2 i nogle af de ovenfor nævnte prøver.

Sammenligning af 300 konsekutive produkter

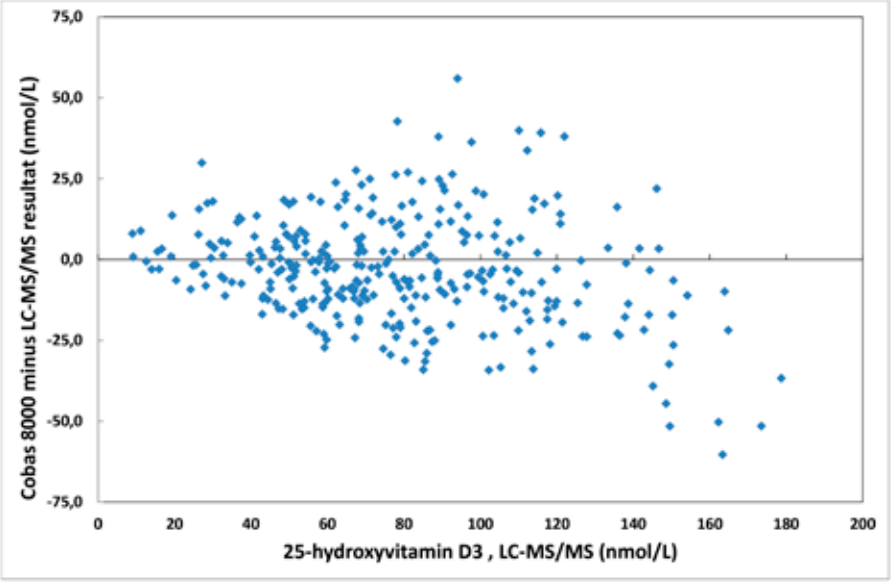
I sammenligningerne beskrevet ovenfor indgår kun prøver med høje koncentrationer, og på grund af de utilfredsstillende resultater besluttede vi at undersøge korrelationen mellem Cobas og LC-MS/MS for ca. 300 konsekutive prøver. Resultatet af denne sammenligning er vist i Figur 4. Igen ses det, at korrelationen for prøver med et højt indhold (> ca. 140 nmol/L) af 25-hydroxyvitamin D er dårlig. Til gengæld er der en pæn korrelation for hovedparten af prøverne i området 10-140 nmol/L. Vi planlægger endnu en sammenligning, som skal målrettes til at kontrollere, om D-vitamin resultater fra Roche Cobas 8000 analyse kan klassificere patienter korrekt med hensyn til, om de har D-vitamin insufficiens (25-50 nmol/l), moderat D-vitamin deficiens (12,5-25 nmol/l) eller alvorlig D-vitamin deficiens (<12,5 nmol/l).



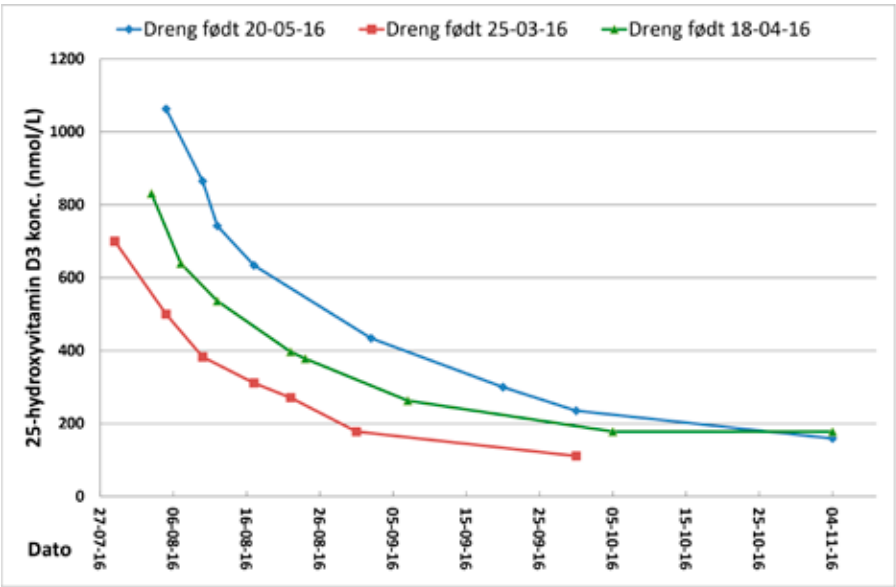
Figur 4.a
Sammenligning af LC-MS/MS og Roche Cobas 8000 resultater (n=323) for 25-hydroxyvitamin D i patientprøver sendt til analyse i oktober 2016. Prøver > 140 nmol/L bestemt med LC-MS/MS er markeret med rødt, og disse indgår ikke i beregningen af den lineære regression. Hvis de medtages, fås y = 0,8747x + 6,7557, R^2 = 0,7782

Konklusionen vedrørende brug af Roche Cobas 8000

Som konsekvens af undersøgelserne beskrevet ovenfor er følgende indført:
1) Prøveresultater >140 nmol/L afleveres som >140 nmol/L.
2) Undtagelse fra regel 1 er børn under 3 år. Ved prøveresultater >140 nmoL/L



Figur 4.b
Differensplot for sammenligning af LC-MS/MS og Roche Cobas 8000 resultater (n=323) for 25-hydroxyvitamin D i patientprøver sendt til analyse i oktober 2016



Figur 5
Faldet over tid i koncentrationen af 25-hydroxyvitamin D3 hos de 3 børn med det højeste udgangspunkt

reanalyseres prøven med LC-MS/MS, og det kvantitative måleresultat rapporteres som talværdi.
3) Herudover kan man ved særlig aftale få bestemt en talværdi med LC-MS/MS, hvor det skønnes relevant (specielle patienter, projekter, forskning etc).

Og hvad så med de forgiftede børn?

Som nævnt ovenfor modtog vi prøver fra 15 børn, der fra starten havde 25-hydroxyvitamin D >175 nmol/L, målt med Roche Cobas 8000. Eftersom det tog nogle dage at reetablere LC-MS/MS analysen, har vi ikke de allerhøjeste målinger med, men den højeste koncentration målt i hele forløbet var 1063 nmol/L, og den blev målt hos en dreng på ca. 2 måneder. I Figur 5 er som eksempler vist forløbet for 25-hydroxyvitamin D3 koncentrationerne over ca. 3 måneder for 3 af børnene.
For alle børnene er koncentrationen pr 1. november 2016 under 200 nmol/L.

Referencer:

1) Fødevarestyrelsens hjemmeside 22. juli 2016: https://www.foedevarestyrelsen.dk/Nyheder/Aktuelt/Sider/Pas-p%C3%A5-farlige-D-dr%C3%A5ber-.aspx
2) DR's hjemmeside 29. juli 2016: https://www.dr.dk/ligetil/overlaege-om-vitamin-forgiftning-det-er-sjusk-og-uforsvarligt
3) Fødevarestyrelsens hjemmeside, kontrolrapport for besøg 9. august 2016, Inno Pharma: http://www.findsmiley.dk/Sider/KontrolRapport.aspx?Virk1226586&IE
4) Bekendtgørelse om Kosttilskud. BEK nr 39 af 12/01/2016. Miljø- og Fødevareministeriet, Fødevarestyrelsen, j.nr. 2016-27-31-00193
5) Kontrolvejledning fra Fødevarestyrelsen https://www.foedevarestyrelsen.dk/fvst_ansvar_opgaver/Sider/Kontrolvejledningen.aspx
6) Fødevarestyrelsens redegørelse for sagen om forgiftning af spædbørn med D-vitamindråber fra virksomheden Inno Pharma. Miljø- og Fødevareministeriet, Ernæring J.nr. 2016-27-160-00149, Ref. ANFL, den 23. august 2016
7) Fødevarestyrelsens hjemmeside 6. september 2016: http://mfvm.dk/nyheder/nyhed/nyhed/regeringen-saetter-kontrol-med-d-draaber-under-lup/
8) Sundhedsstyrelsen 27-07-2016, Christine Brot, Sagsnr. 1-1810-91/1. Forholdsregler ved mistanke om D-vitaminforgiftning

Stabiliteten af plasma albumin afhænger af målemetoden

Peter Astrup Christensen,
Kemiker, Cand. Scient., Ph.D.
Klinisk biokemi,
Aalborg Universitetshospital

Baggrund

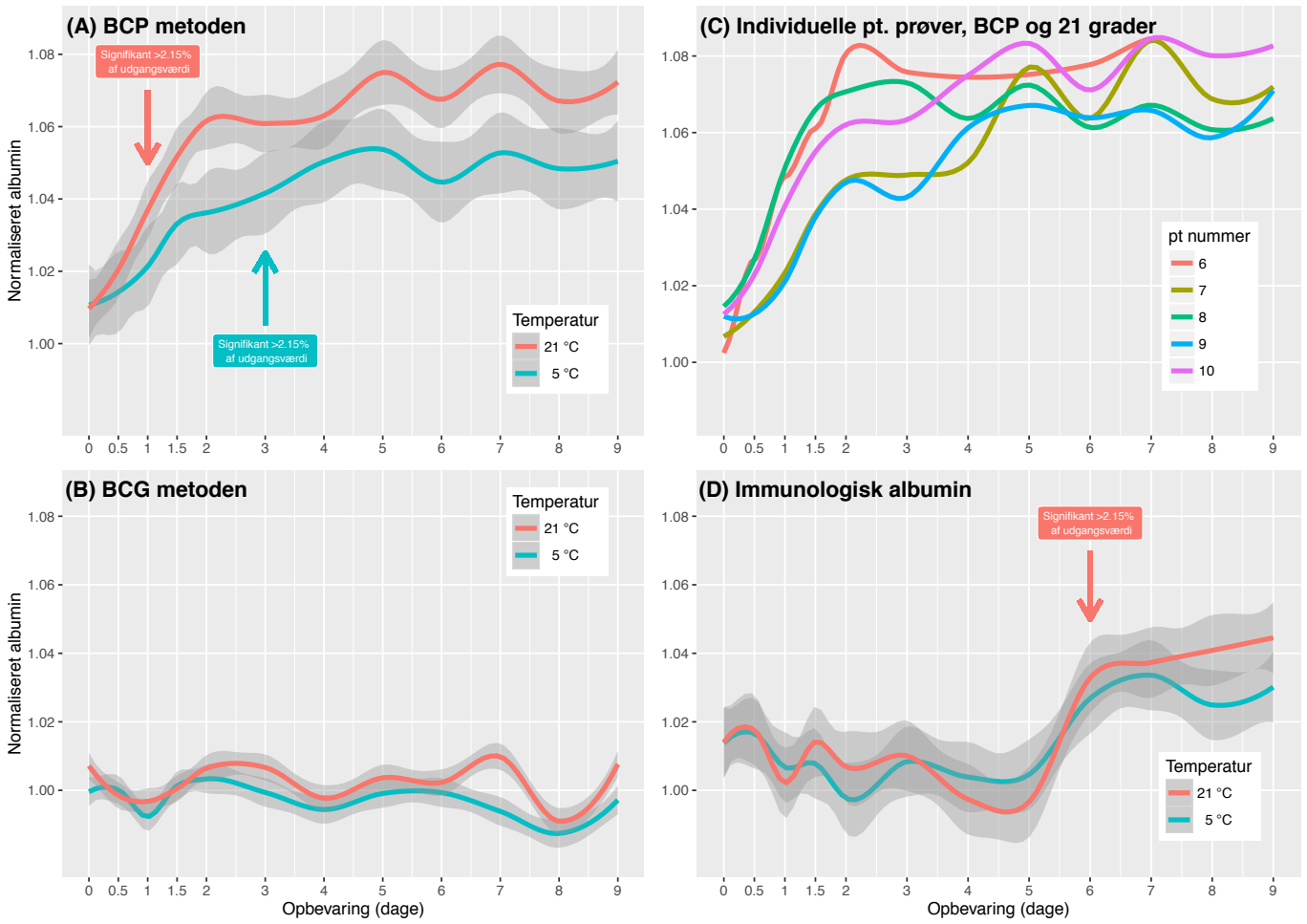
Som biomarkør er albumin vigtig specielt i det lave niveau. Serum og plasma albumin måles ofte med farvemetoder som bromocresol grøn (BCG) eller bromocresol purpur (BCP). Begge metoder anses generelt for at være gode, med hver deres styrker og svagheder [1–3]. Stabiliteten af albumin i serum og plasma angives af WHO til at være 2.5 og 5 måneder ved henholdsvis stuetemperatur og 4-8 °C [4]. Disse holdbarheder er ofte gengivet i leverandørernes kit-inserts til applikationerne uanset metode. Vi har i dette studie undersøgt bias på albuminmålinger med tre forskellige metoder, da vi igennem længere tid har haft mistanke om, at albumins stabilitet er metodeafhængig.

Metoder

10 ikke-fastende voksne, der var mødt op til blodprøvetagning i klinisk biokemis ambulatorium på Aalborg Universitetshospital donerede hver 2 x 10 ml blod. Blodprøverne blev taget i lithium-heparin rør af erfarne bioanalytikere i ambulatoriet. Primærrørene blev opbevaret ved rumtemperatur og centrifugeret senest halvanden time efter prøvetagning. Efter analysering af primærrørene blev plasma fra hver enkelt patient samlet, målt igen og aliquoteret i 11 sekundærrør. Indtil analysering blev aliquots opbevaret ved 5 eller 21 °C, med aliquots fra 5 patienter ved hver temperatur.
BCG, BCP og immunologisk albumin blev analyseret på et c702 modul på et Roche Cobas 8000 system til 11 tidspunkter over en periode på 9 døgn. Til hvert tidspunkt blev 1 aliquot fra hver patient analyseret 4 gange. CV% på de daglige kontroller over hele perioden var for BCP 1.1%, for BCG 1.3% og for immunologisk albumin 2.7%. Resultaterne for hver metode er præsenteret som middelværdien af alle prøver, hvor hver prøve er normaliseret til gennemsnitsværdien af de to primærprøver fra patienten. Students t-test til parrede prøver blev brugt til at undersøge for signifikante ændringer i forhold til primærprøvernes middelværdi (P-værdier < 0.05).
Vi undersøgte også albumins metodespecifikke holdbarhed ved hjælp af udtræk fra laboratoriets informationssystem (Labka). Patient medianer for albumin i perioden januar 2012-november 2014 blev trukket ud. Medianerne er delt op efter albumin målemetode, patientens prøvetagningssted (praksis eller laboratoriets ambulatorium) og levering fra praksis til laboratoriet så som henteordning (fuldblod) eller plasma sendt med ordinær post.

Resultater

Figur 1 viser resultaterne af holdbarhedsforsøget, hvor plasma afpippetteret i sekundærrør er blevet opbevaret ved henholdsvis 5 og 21 °C. Pilene angiver tidspunktet, hvor albumin niveauet er signifikant større end 2.15% i forhold til primærmaterialet. De 2.15% svarer til det minimale kvalitetskrav til bias ud fra biologisk variation[5]. Panel (A) viser niveauet af plasma albumin, når albumin måles med BCP metoden. Allerede efter 1 dag ved 21 °C overskrider niveauet af plasma albumin det minimale bias krav i forhold til målingerne på primærrørerne. Ved 5 °C grader sker dette fra 3 dages opbevaring. Panel (B) viser albumin niveauet ved begge temperaturer målt med BCG metoden. Her ses ingen signifikant ændring i forhold til kvalitetskravet i løbet af perioden. I panel (D) ses niveauet af plasma albumin, når der måles med den immunologiske metode. For begge temperaturer ses der en stigning fra 5. til 6. dag. Stigningen er dog kun signifikant over kvalitetskravet ved 21 °C. Panel (C) viser albumin variationen mellem de individuelle prøver målt med



Figur 1: Stabiliteten af plasma albumin i sekundærrør. Niveauet er normaliseret til niveauet i primærrørerne (N=5 for hver temperatur). (A) målt med BCP metoden; (B) målt med BCG metoden; (C) Udviklingen af de enkelte pt. prøver; (D) målt med immunologisk metode.

BCP ved 21 °C. Det kan her ses, at efter 2 dage er albuminniveauet øget med ca. 5-8%. I tabel 1 vises albumin medianer for tre forskellige aldersintervaller. Tabellens BCP_{post} kolonner viser medianer fra perioden, hvor praksis sender plasma i sekundærrør til laboratoriet med ordinær post, og målemetoden er BCP. Her kan det ses, at medianen er 1.2-1.8 g/L højere i praksis gruppen i forhold til den samme type patient gruppe, der får taget deres prøver i laboratoriets ambulatorium. Denne forskel kan ikke ses på albumin medianerne under andre forhold – hvor enten metoden er ændret til BCG (kolonner BCG_{post}) eller hvor prøvematerialet er ændret ved at praksis sender fuldblod til laboratoriet med henteordning ($BCP_{henteordning}$ kolonner).

Konklusioner

Vi har her undersøgt stabiliteten af plasma albumin i sekundærrør over ni dage med tre forskellige målemetoder (BCP, BCG og immunologisk albumin). Vi har fundet tydelige forskelle metoderne imellem. BCG viser et stabilt albumin niveau over hele perioden. Måles albumin niveauet derimod med andre metoder, viser albumin sig ikke at være lige så stabil, som BCG metoden antyder. Vi har fundet signifikante stigninger i forhold til et objektivt kvalitetskrav (biologisk variation) allerede efter 1 og 3 dage ved hhv. 21 og 5 °C med BCP metoden. Tilsvarende har vi fundet, at den immunologiske albuminmetode ikke kan overholde kvalitetskravet efter 6 dage ved 21 °C. Patient medianerne fra Labka understøtter, at der er forskellige holdbarheder af plasma albumin i sekundærrør metoderne imellem. De viser også, at det målte niveau af albumin stiger ved opbevaring af plasma i sekundærrør, når laboratoriets metode til albuminbestemmelse er BCP.
Når laboratorier og leverandører søger referencer til holdbarheder af analytter, bruges ofte materialet fra WHO [4]. Her anses stabiliteten af den enkelte analyt alene at være afhængig af analytten selv. Her har vi fundet, at det ikke er tilfældet for plasma albumin, selv for to meget ens målemetoder. Adskillige studier har undersøgt albumin og andre analytters stabilitet. Mange af studierne fokuserer på stabiliteten i fuldblod f. eks. i forbindelse med transport til laboratoriet, andre fokuserer på stabiliteten efter centrifugering og andre igen efter afpippettering [6–11]. Fælles for mange af studierne er, at de for albumins vedkommende oftest ikke oplyser målemetoden. Det kan føre til, at analyttens stabilitet overtages fra en tidligere målemetode, hvilket igen kan føre til betydelige fejl i koncentrationsbestemmelsen.

Resultaterne er publiceret i [12].

Metode/ prøvetype	BCG_{post}		BCP_{post}		$BCP_{henteordning}$	
	Ambulatorie[c]	Praksis[a]	Ambulatorie[c]	Praksis[a]	Ambulatorie[c]	Praksis[b]
Alders intervaller						
18–40 år	46 (563)	46 (5639)	39.7 (1002)	40.9 (10437)	39.0 (2050)	38.9 (23155)
40–70 år	45 (1137)	45 (23206)	38.6 (2279)	39.9 (42451)	38.0 (4223)	37.8 (86023)
> 70 år	43 (279)	44 (14214)	36.3 (809)	38.1 (27877)	36.2 (1437)	36.1 (59528)

Antal prøver inkluderet i hver gruppe er angivet i parentes. Albumin (ALB) enhed er i g/L.

[a] angiver plasmaprøver sendt i sekundærrør med almindelig post.

[b] angiver fuldblod sendt med henteordning ved 21 °C.

[c] angiver praksisprøver taget i laboratoriets ambulatorie.

Tabel 1: Sammenligning af patientmedianer (praksisprøver) opdelt på aldersinterval, efter transporttype, prøvetagningssted og analysemetode.

Referencer

1. Doumas, B. T. & Peters, T. Serum and urine albumin: a progress report on their measurement and clinical significance. Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem. 258, 3–20 (1997).
2. Doumas, B. T. & Peters, T. Origins of Dye-Binding Methods for Measuring Serum Albumin. Clin. Chem. 55, 583–584 (2009).
3. Pinnell, A. E. & Northam, B. E. New automated dye-binding method for serum albumin determination with bromcresol purple. Clin. Chem. 24, 80–86 (1978).
4. Westgard. Desirable Biological Variation Database specifications (http://www.westgard.com/biodatabase1. htm). Tilgået 2016-11-03.
5. World Health Organization. Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations (http://apps.who.int/iris/handle/10665/65957). (2002).
6. Henriksen, L. O., Faber, N. R., Moller, M. F., Nexo, E. & Hansen, A. B. Stability of 35 biochemical and immunological routine tests after 10 hours storage and transport of human whole blood at 21°C. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 74, 603–610 (2014).
7. Oddoze, C., Lombard, E. & Portugal, H. Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma. Clin. Biochem. 45, 464–469 (2012).
8. Tanner, M., Kent, N., Smith, B., Fletcher, S. & Lewer, M. Stability of common biochemical analytes in serum gel tubes subjected to various storage temperatures and times pre-centrifugation. Ann. Clin. Biochem. 45, 375–379 (2008).
9. Boyanton, B. L. & Blick, K. E. Stability studies of twenty-four analytes in human plasma and serum. Clin. Chem. 48, 2242–2247 (2002).
10. Clark, S. et al. Stability of plasma analytes after delayed separation of whole blood: implications for epidemiological studies. Int. J. Epidemiol. 32, 125–130 (2003).
11. Cuhadar, S., Atay, A., Koseoglu, M., Dirican, A. & Hur, A. Stability studies of common biochemical analytes in serum separator tubes with or without gel barrier subjected to various storage conditions. Biochem. Medica 22, 202–214 (2012).
12. Christensen, P. A. Stability of plasma albumin depends on measurement method. Clin. Chem. Lab. Med. CCLM 54, (2016).

Forhøjet HCG – differentialdiagnostiske overvejelser i monitoreringen af patienter med testis cancer

Emil Daniel Bartels[1]
(emil.daniel.bartels@regionh.dk),
Anne Juel Christensen[2],
Linda Maria Hilsted[1]

[1]Klinisk Biokemisk Afdeling,
[2]Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet.

Måling af choriogonadotropin (HCG) i plasma bruges i diagnostik og behandlingsmonitorering af patienter med testiscancer. Her rapporterer vi en case, hvor selvmedicinering medførte forhøjet plasma-HCG og på den baggrund kemoterapi hos en ellers recidivfri patient med testiscancer.

Case: En yngre mand, der gennem fire år efter radikal operation for testiscancer (med præoperativt forhøjet plasma-HCG) havde været fulgt med normale HCG-målinger, blev henvist til onkologisk afdeling under diagnosen obs. recidiv, grundet forhøjet plasma-HCG målt på lokalsygehus. Ved scanning kunne man ikke finde noget strukturelt recidiv. For at udelukke forekomsten af assay-specifikke heterofile antistoffer i plasma blev der udført analysering med HCG-assays fra både Roche og B.R.A.H.M.S.. Da det forhøjede HCG (niveau: ~450 int.enh./L) blev konfirmeret med begge assays, blev der påbegyndt kemoterapi. Trods kemoterapien fandtes uændret højt plasma-HCG (~440 int.enh./L). Ved yderligere gennemgang af anamnesen med patienten fortalte denne, at han gennem en periode havde anvendt et naturpræparat indeholdende Pregnyl®, administreret fortrinsvis sublingualt og en enkelt gang subkutant. Efter patienten ophørte med præparatet og samtidig fik seponeret kemoterapien, faldt P—HCG i løbet af en uge til 14 int.enh./L, og P—HCG var umålelig lav efter 14 dage.

Diskussion: Pregnyl® indeholder humant choriogonadotropin oprenset fra gravide kvinders urin. Den primære medicinske anvendelse af Pregnyl® er i fertilitetsbehandlingen, hvor det anvendes til at udløse ovulation efter stimulationsbehandling med f.eks clomifen eller follitropin (FSH)[1]. Administrationsvejen er subkutan eller intramuskulær injektion, hvorefter HCG kan måles i plasma med en halveringstid på 32-35 timer[2,3]. Der findes ikke studier, der viser at HCG har farmakologisk effekt ved sublingual administration, og da proteinet er ~25 kDa stort, er denne administrationsvej næppe effektiv. Der findes dog et enkelt studie af rektal absorption af HCG administreret i suppositorier, så det kan ikke udelukkes, at HCG i den rette formulering også kan optages over de orale slimhinder.

Ud over den gængse medicinske anvendelse findes der et marked for Pregnyl® blandt f.eks. mandlige sportsudøvere og bodybuildere, der udnytter at HCG stimulerer Leydig-cellerne i testes til at danne testosteron, hvorfor Pregnyl® er på WADAs liste over doping hos mandlige idrætsudøvere. Effekten på Leydig-cellerne udnyttes også til at undgå testis atrofi ved samtidig misbrug af anabolske steroider.

En anden off-label anvendelse af Pregnyl® er som vægttabsstimulans. Der findes en hel skole omkring "The HCG-diet", udsprunget af et studie fra 1954, hvor kalorierestriktion i kombination med lavdosis HCG-behandling skulle inducere varigt vægttab mere effektivt end kalorierestriktion alene[4]. Det har dog ikke kunne eftervises sidenhen, og der findes ikke solid

videnskabelig evidens for, at HCG skulle have nogen effekt på vægttab[5].

I den ovenstående case var selvmedicinering med Pregnyl® den mest sandsynlige årsag til det forhøjede plasma HCG. Om det var den sublinguale eller den subkutane injektion af medicinen, der forårsagede HCG-stigningen, er uklart, men fraværet af strukturelt recidiv af cancersygdommen, det tidsmæssige sammenfald mellem de forhøjede HCG-værdier og anvendelsen af Pregnyl®, samt det faktum, at patienten fortsat har umåleligt lavt P—HCG uden kemoterapi, støtter denne konklusion. Casen illustrerer, at i de tilfælde klinik og biokemi ikke stemmer overens, skal man ikke altid skyde skylden på analysetekniske problemer, men nogen gange overveje om patienten selvmedicinerer sig med medicin af ukendt oprindelse.

Referencer:

1: www.medicin.dk

2: Mannaerts BM, Geurts TB, Odink J. A randomized three-way cross-over study in healthy pituitary-suppressed women to compare the bioavailability of human chorionic gonadotrophin (Pregnyl) after intramuscular and subcutaneous administration. Hum Reprod. 1998 Jun;13(6):1461-4.

3: Kowari K, Hirosawa I, Kurai H, Utoguchi N, Fujii M, Watanabe Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of human chorionic gonadotropin (hCG) after rectal administration of hollow-type suppositories containing hCG. Biol Pharm Bull. 2002 May;25(5):678-81.

4: SIMEONS AT. The action of chorionic gonadotrophin in the obese. Lancet. 1954 Nov 6;267(6845):946-7.

5: Lijesen GK, Theeuwen I, Assendelft WJ, Van Der Wal G. The effect of human chorionic gonadotropin (HCG) in the treatment of obesity by means of the Simeons therapy: a criteria-based meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 1995 Sep;40(3):237-43.

Det videnskabelige udvalg for kvalitetssikring under DSKB
Møde den 9. december 2015.

Rekommandation for antallet af betydende cifre på klinisk biokemiske laboratorier

Ivan Brandslund
Professor, dr. med.

Baggrund
Der er forskel på, hvor mange cifre analyseresultatet afgives med fra forskellige klinisk biokemiske afdelinger, hvilket giver problemer, når der anvendes fælles EDB-systemer, men også i forståelsen hos klinikerne. F.eks. afgives INR-resultater nogle steder med 2 betydende cifre, og andre steder med 3 betydende cifre.

Nedenstående rekommandation for brug af betydende cifre gælder såvel svarafgivelse til klinikerne, som internt brug af analyseresultater i forbindelse med kvalitetsdokumentation og kvalitetssikring. Principielt er udgangspunktet som set af DSKB's VUK, at sidste ciffer skal være det ciffer, hvor usikkerheden på resultatet ligger.

Vedrørende afgivelse af kliniske svar via elektroniske laboratorieinformationssystemer til kliniske snitflader eller elektroniske patientjournalsystemer.
Usikkerheden på analyseresultatet er sammensat af såvel præanalytisk variation, patientens intraindividuelle biologiske variation, prøvetagningsvariation, analysevariation og eventuelt andre variationskomponenter. Betydende variationskomponenter er imidlertid hyppigst kun biologisk variation og analysevariation. Den til grundliggende CV for valg af antal cifre er således baseret på total variation ud fra biologisk og analytisk variation, bestemt ved formlen $\text{CV total} = \sqrt{\text{CV biologisk}^2 + \text{CV analytisk}^2}$.

Med en CV total på under 1% som er så sjælden, at det formentlig ikke forekommer for kliniske biokemiske parametre, vil usikkerheden ligge på promilleniveau dvs. på 4. ciffer, og svarafgivelse kan derfor ske med op til 4 betydende cifre. For CV total på 1-10% vil usikkerheden afspejles i 3. ciffer, og svar kan derfor afgives med højst 3 betydende cifre. For CV total over 10% vil usikkerheden ligge på 2. betydende ciffer, hvorfor svaret højst kan afgives med 2 betydende cifre.

De angivne CV total gælder ideelt for den CV, som det pågældende resultats kvantitative værdi er underkastet. Såfremt dette ikke kan varetages i et LIS, eller der ikke er dokumentation for CV profilen for hele måleområdet, benyttes den intraindividuelle og analytiske CV, der er fundet på klinisk mest kritiske niveau.

Kommentar
Dette skulle løse problemet med INR, som var årsag til formuleringen af denne problemstilling, idet svaret skal afgives med 2 cifre, f.eks. som 2,4 og ikke som 2,43, idet det er veldokumenteret, at 2 cifre er tilstrækkeligt, når blot den biologiske variation er minimum 10% og den analytiske variation minimum 3%. Et problem er her analyser med et stort målerange fra f.eks. 5 til 300.000, som det forekommer ved chorion gonadotropin under graviditet.

Her anbefaler udvalget, at CV total skønnes til ca. 10% ud fra en formodet CV biologisk på ca. 6% og en kendt analysevariation på ca. 8%. Svar skal derfor afgives med 2 betydende cifre, og dette betyder, at der kun angives de 2 første cifre som betydende cifre, mens efterfølgende cifre fra 99 ie/L angives med nuller. F.eks. afgives svaret 654.237 som 650.000 ie/L. Det anbefales ikke at anføre den som en faktor i tilknytning til enheden, idet der således kan blive tale om fortolkningsfejl i den kliniske situation.

Antallet af cifre i brug i laboratoriets kvalitetssikring og kontrol.
I denne situation anvendes kun den analytiske CV. Ved CV analytisk under 1% 4 cifre, ved CV analytisk 1-10% 3 cifre og CV analytisk over 10% 2 cifre.

Principielt bør der dog ske en reduktion i antallet af cifre så sent som muligt i den statistiske evaluerings-proces.

Denne rekommandation træder i kraft, når godkendelse fra udvalgets medlemmer foreligger.

Abbott

Personalised Solutions

A HEALTHIER HOSPITAL BEGINS WITH A HEALTHIER LAB

How can you help your healthcare system grow? Abbott is dedicated to partnering with you to elevate the health of your healthcare institution. With our personalised solutions consisting of resourceful advocates, harmonised systems, and intelligent insights, we are focused on helping you achieve measurably better healthcare performance.

For more information, please visit AbbottDiagnostics.com, ask your local Abbott Ambassador, or send an email: wired@abbott.com

CHOOSE TRANSFORMATION

Clinical Chemistry | Immunoassay | Hematology | Transfusion | Molecular | Point of Care | Professional Services

DEKS Brugermøde 2016

Dette års DEKS Brugermøde blev som i 2014 holdt sammen med LSB kongres og parallelt med CPH Labmed i Lokomotivværkstedet i København

Morten Pedersen, Kemiker, DEKS og
Gitte Marie Henriksen, Institutchef, DEKS

Forskningsleder Kristian Kidholm stod for første plenumforedrag med titlen "telemedicin – krav og effekt". Kristian Kidholm gav et overblik over forskellige forskningsstudier i telemedicin. Han mener, at de studier, der er lavet, er af mere eller mindre dårlig kvalitet og efterlyste kvalitetsstudier, der kan belyse, om der er gevinst ved brug af telemedicin. Blandt de studier, der foreligger, ses sjældent økonomisk gevinst ved brug af telemedicin, men til gengæld er der en overvejende tendens til, at både patienter og personale er glade for brugen af telemedicin. Konklusionen var, at der er brug for studier med bedre evidensniveau.

På den efterfølgende session var overskriften "Decentrale sundhedsydelser", hvor læge Emma Katrine Hansen fra Dansk Hovedpinecenter lagde ud med at fortælle os om migrænebussen, der rykker ud til forsøgspatienter for at tage blodprøver, når de har migræneanfald. Man håber på at finde biokemiske ændringer og dermed få øget forståelse af, hvad der sker, når en person får migræneanfald.

Professor Annelli Sandbæk fortalte os om "Helbredsundersøgelser som forebyggende tiltag i kommunalt regi". Hun fortalte bl.a. om vigtigheden af at lave helbredsundersøgelser og om, hvordan man får fat i dem, der er i højrisikogruppen, og får dem til at fastholde deres livsstilsændringer.

Efter åbningen var der frokostbuffet, som foregik i den store CPH LabMed udstilling, hvor der var 135 udstillere fra hele Skandinavien, som viste det sidste nye frem.

I eftermiddagssessionen gav tre foredragsholdere hver deres bud på, hvordan man også kan anvende alle de analysedata, vi har på laboratorierne, så de kan bruges til andet end diagnose af den enkelte patient. Læge Theis Aagaard gav en spændende præsentation med overskriften "Når biokemi bliver Big Data – og hvordan Big Data bruges til personlig medicin". Når analysedata og sygehistoriedata fra alle de andre patienter blev koblet sammen, så kunne det øge de diagnostiske muligheder for den konkrete patient. Dette virkede egentlig logisk nok og er en accelereret og avanceret form for erfaring. Forarbejdet med data er dog besværligt, idet vores data fra forskellige edb-systemer og forskellige hospitaler simpelthen ikke er tilstrækkeligt sammenlignelige, eller i hvert fald er det svært at koble dem sammen.

Biokemiker Claus Gyrup Nielsen fortalte om, hvordan han havde indført et system, der kan se, om analyseniveauet imellem et hospitals lokale POCT-instrumenter og dets centrale analysemaskiner er harmoniseret ud fra eksisterende data. Ved at sammenkoble to målinger på samme patient, der er udført på hhv. lokalt POCT-udstyr og på centrale analysemaskiner, kan de daglige automatiske rapporter ud fra datamining se, om der er udstyr, der har problemer. Interessant nok er det ikke begrænset til at se problemerne med de små POCT-instrumenter!

Bioanalytikerunderviser og laboratoriefaglig konsulent Erling Birkemose sluttede af med et foredrag om, hvordan patientmiddel kan beregnes og anvendes. Det var overraskende, at en 'middel' kan beregnes på så mange forskellige måder, og det var meget interessant at høre, hvordan patientmiddel kan anvendes som supplement eller erstatning for den interne kontrol. Det kræver dog, at variationen i patientresultater er

Onsdag aften blev der budt på lækker middag på Restaurant Nimb. Snakken gik lystigt, og der var super stemning og højt humør – en god lejlighed til at få hilst på kollegerne fra nær og fjern.

lille. Hvis det er tilfældet, så viser simulationer, at patientmiddel kan opdage over 95% af alle analytiske fejl og ofte uden falske alarmer. Selvom foredraget indeholdt en del lange formler, var formen og formidlingen dejlig konkret og forståelig.
Inden kongresmiddagen om aftenen holdt erhvervspsykolog Edith Kahlke et inspirerende foredrag om, hvordan vi som mennesker skal forholde os til de evige forandringer, som er kommet for at blive!
Torsdagens første plenum var med museumsinspektør Morten A. Skydsgaard fra Steno Museet i Aarhus. Han fortalte om, hvordan laboratoriemedicin 'opstod' som fagdisciplin ud fra teknologiske landevindinger såsom mikroskopet og derved skabte starten på den evidensbaserede udvikling, der stadig fører til de terapeutiske fremskridt, vi ser den dag i dag. Morten var en dygtig fortæller, der holdt salen tryllebundet og gav et levende indblik i, hvordan noget af evidensen i starten skyldtes heldige sammenfald og tilfældigheder, som dygtigt nok blev opdaget af datidens forskere. Også dengang blev nogle opdagelser overfortolket i konsekvens og muligheder, men engang imellem også opdaget og glemt for så at blive genopdaget i en anden sammenhæng med enorme muligheder for ny behandling.
Efter morgenens plenum foredrag var der flere parallelsessioner med et væld af indhold. Der var bl.a. en session om almen praksis med fokus på kvalitetssikring både i form af akkreditering - hvordan det er gået med de første akkrediteringer i almen praksis efter Den Danske Kvalitetsmodel, men også om kvalitetssikring af de laboratoriemedicinske undersøgelser i almen praksis. Sidstnævnte blev både skitseret ved brug af parallelanalyse, og ved behovet for også at bruge ekstern kvalitetssikring og hvordan ekstern kvalitetssikring og parallelanalyse kan supplere hinanden. Ledende overlæge Nete Hornung kom også med et indlæg i denne session "Kan - og skal - man styre de praktiserende lægers brug af biokemiske analyser". Nete fortalte om de konkrete indsatser, så som personlige henvendelser og faglige kampagner mm, der er gjort i Region Midt, for at dæmme op for det stadigt stigende antal analyser, der rekvireres af de praktiserende læger.
I mikrobiologi sessionen var der lidt startproblemer med teknologien, og sjovt nok var det første foredrag om brug af teknologiske værktøjer, og hvordan man kan bruge teknologi i undervisningen – altså når det virker. Det var bioanalytikerunderviser Mette Jørgensen, der havde flere spændende indslag med om emnet. Der var også indlæg om brug af metoden MALDI-TOF MS i klinisk mikrobiologi, og sidste foredrag i denne session var om brug af POCT i mikrobiologi – dette er ganske nyt indenfor klinisk mikrobiologi, og der blev bl.a. talt om udfordringer med apparater, der ikke er kontrolleret af mikrobiologiske afdelinger, og her blev der draget paralleller til klinisk biokemi, der i mange år har kæmpet med den udfordring, og man ønskede at lære af de biokemiske afdelinger.

Der var også en meget velbesøgt statistik session med fokus på metodesammenligninger. En undervisningssession med input fra to laboratorier, der fortalte om, hvordan de gør, når et kontrolresultat afviger. Disse to sessioner er tilbagevendende sessioner på DEKS Brugermøde og vil også næste år være at finde i programmet. Den klinisk biokemiske session bød i år på forskellige indlæg. Overlæge Jørgen Hjelm Poulsen fortalte bl.a. om indførelse af nye analyser og aflivning af obsolete analyser. Overlæge Lennart Friis-Hansen fortalte, at der ses varierende analyseniveauer for cortisol på de klinisk biokemiske afdelinger, og at dette har betydning for cut-off-værdien for ACTH-testen.
Vi vil gerne benytte denne lejlighed til at sige tak til alle, der har bidraget til DEKS Brugermøde både med foredrag og posters. Også tak til udstillere, sponsorer og dem, der har hjulpet med ideer og kontakter. Hvis du var forhindret i at deltage og er blevet nysgerrig, så er abstracts og præsentationer tilgængelige på deks.dk.
DEKS Brugermøde 2017 holdes den 13. til 14. september i H.C. Andersens hjemby på Radisson Blu i hjertet af Odense. Vi glæder os til at se jer.

Andreas Munk Petersen, overlæge fra Hvidovre Hospital stod for dagens afsluttende plenum. Foredraget handlede om et af de mere nytænkende områder, nemlig tarmfloraens interaktion med den syge patient. Det er ikke et område, hvor vi fuldt ud forstår, hvorfor det nogen gange virker at lave fæces-transplantationer og andre gange ikke virker. Og det er heller ikke på alle sygdomme, at dette er den mirakelkur, det blev udråbt til for få år siden, men fortalte Andreas, der er stor effekt ved behandling af recidiverende clostridium difficile infektioner.

Boganmeldelser:

Lucky Choices, The story of my Life in Science er en engelsk version af Jens Christian Skous (JCS) erindringer, som udkom i 2013 med titlen: *Om heldige valg: Eller hvad frøer, krabber og hajer også kan bruges til*

Boganmeldelse af Jens Hannibal, overlæge, phd., dr.med., Klinisk Biokemisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

Den engelske version beretter om JCS liv fra barndommen i Lemvig, hvor familien havde et tømmer- og brændselsfirma, og tiden som ung læge, men med fokus lagt på en lang forskningskarriere ved Aarhus Universitet, hvor videnskabsmanden JCS udvikler sine tanker og laver sine forsøg, og hvor han, efter karrieren er sluttet, honoreres som en af få danskere med Nobel-prisen (i kemi), som han delte med Johan Walker og Charles Boyer i 1997.

Bogen er skrevet i et letlæseligt engelsk og giver et historisk billede ikke kun af JCS videnskabelige liv, men også af forholdene ved danske hospitaler efter 2. verdenskrig og forholdene på Fysiologisk Institut på Aarhus Universitet i 1950'erne og fremefter. Fra en klinisk biokemisk synsvinkel har bogen en række spændende kapitler, som levende giver indblik i de initiale metoder, forsøg og tanker, som for JCS førte til interessen for mekanismer bag aktiv membrantransport, primært af ioner, og specielt natrium og kalium ioner. JCS ide om en energidrevet mekanisme lokaliseret i selve cellemembranen tager fart i en periode, hvor JCS er inspireret af blandt andet opdagelserne af Hodgkin, Huxley og Katz. De beskrev i starten af 1950'erne den eksitable membran i gigant axonet fra blæksprutten, som er betinget af iontransport over membranen. JCS beslutter sig for at bruger nervevæv til sine undersøgelser, men vælger krabbevæv, da blæksprutter er svære at få fat på i Aarhus. Det viser sig at være en god beslutning, og læseren får et relativt detaljeret indblik i både tanker og forsøg, som fører til identifikation af Natrium-Kalium-ATPasen. Bogen giver også en godt billede af, hvor vanskeligt det kan være at overbevise andre forskere om, at ens resultater er banebrydende ny viden, når man kommer fra et relativt ukendt universitet i Aarhus. Med et review publiceret i Physiological Reviews 1965 opnår JCS at overbevise skeptikere om, at det er et enzym i cellemembranen, der er grundlaget for den aktive energikrævende transport af Na+ og K+ over cellemembranen, som danner grundlaget for og opretholdelse af det elektrokemiske membranpotentiale. De efterfølgende kapitler bringer læseren igennem en række resultater og overvejelser, som følger af den nye viden, og videnskabeligt tager JCS læseren med helt frem til nogle af de seneste opdagelser om Natrium-Kalium-pumpen, hvor forskere fra Aarhus Universitet i Nature i 2013 publicerede den krystallinske form af Na+, K+-ATPasen.

JCS beskriver årene efter opnået anerkendelse som præget af stor rejse- og foredragsintensitet, etablering og udbygning af samarbejdsrelationer både i Danmark og med udlandet som en meget vigtig del af det videnskabelige arbejde, hvor han sideløbende med stor entusiasme medvirker til store forandringer på Aarhus Universitet.

I den sidste del af bogen fremhæver JCS betydningen af den frie forskning, som var grundlaget for hans egen start som videnskabsmand, og de udfordringer og problemer, der ligger i den aktuelle politiske styring af forskningsmidler og det politiske syn på fri og anvendt forskning; holdninger som undertegnede kun kan støtte.

Jens Christian Skou har skrevet en bog om den forskning, som gav ham Nobelprisen i kemi, men heldigvis også en bog om, hvordan politiske prioriteringer truer med at kvæle dansk grundforskning

Jens Chr. Skou skulle egentlig være kirurg og indledte sin forskning som et led i den uddannelse. På Fysiologisk Institut i Aarhus fik han total forskningsfrihed og undersøgte i sit doktorgradsarbejde mekanismer bag lokalanæstetikas effekter. Dette arbejde førte naturligt nok til flere spørgsmål end svar, og disse spørgsmål optog ham så meget, at han til sidst valgte forskningen fremfor kirurgien. Hans videre arbejde fører ham til Woods Hole i USA, hvor han falder over en artikel, som beskriver tilstedeværelsen af et ATP-spaltende enzym i blæksprut-tens kæmpeaxon. Det er fascinationen af denne opdagelse og nysgerrigheden på formålet med en energikrævende proces i nervemembranen, som får Jens Chr. Skou til at undersøge enzymet nærmere. Han er heldig, fordi der er mange krabber ved ky-sterne i Aarhus, og fordi krabbenerver siden har vist sig at være et ideelt valg til studier af Na+/K+ ATPasen. Men der er lang vej fra beskrivelsen af Na+- og K+ -afhængighed ved det ATP-spaltende enzym til ideen om, at det kan udgøre et transportsystem, som er ansvarligt for opretholdelsen af mem-branpotentialet. Og endnu længere til en generel videnskabelig accept af ideen. Bogen er en fortælling om hovedtrækkene i udviklingen af forståelsen af Na+/K+ AT-Pasen og dens rolle i cellefysiologien. Den bliver i nogle passager ganske detaljeret, men kan let læses af videnskabsinteres-serede uden faglig baggrund. Den handler om personen Jens Chr. Skou, om de valg og tilfældigheder, der gjorde ham til en verdenskendt forsker, men mest hører man om de store landevindinger i udforskningen af Na+/K+ ATPasen. Det fascinerende i for-tællingen er dog den mere sublime del om det åbne sind hos et menneske, som ser det alle andre ser, men fortolker det som ganske få. Resten af bogen er egentlig en almindelig forskningsfortælling, hvor tilfældigheder og held ofte spiller en afgørende rolle, når det kombineres med hårdt arbejde. Men bogen handler også om, hvordan Jens Chr. Skou ser på grundforskningens vilkår i Danmark anno 2016. Han fik med sin Nobelpris en kraftig stemme og vælger heldigvis at bruge den i forsvaret af Danmarks frie forskning. Hans egen opdagelse var drevet af nysger-righed, men blev kun en realitet, fordi de grundlæggende forhold var til stede. Med B. Haarder som initiator er disse forhold løbende forringet siden 1980'erne, og det må karakteriseres som et alvorligt poli-tisk indspil, når en dansk forsker i denne kaliber erklærer, at han aldrig var fortsat i forskning, hvis han skulle arbejde under de forhold, man tilbyder basalforskerne i dag. Bogen er spændende og anbefalelsesværdig læsning for alle med interesse for forskning, og det tæller absolut på den positive side med et forløsende angreb på den politiske nedprioritering af dansk grundforskning.

Boganmeldelse
af Claus Vinter Bødker Hviid,
reservelæge, ph.d.,
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital

Vitamin B12 -Transcobalamin Receptorer

Ph.d. afhandling af
Msc. Omar Abuyaman,
forsvaret 30.9.2016
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Aarhus Universitetshospital

Baggrund

Vitamin B12 i kompleks med transcobalamin (holoTC) transporteres ind i cellerne via en receptor medieret proces. HoloTC-receptoren, CD320, blev oprenset fra human placenta i 2009 og en ELISA til påvisning af den opløselige receptor (sCD320) blev etableret i vores laboratorium i 2011. CD320 synes ikke at være den eneste holoTC-receptor, da CD320 knockout-mus har en uændret koncentration af B12, bl.a. i leveren.

Formål

Formålet med ph.d. studiet var at undersøge forekomsten af sCD320 i humane kropsvæsker og at søge efter yderligere receptorer for holoTC.

sCD320

ELISA metoden for sCD320 blev forbedret, så sCD320 kan måles i molær koncentration i stedet for i arbitrære enheder. Undersøgelser af sCD320 i 12 forskellige legemsvæsker viste, at koncentrationen er relativ høj i urin og CSF, og at dette sandsynligvis skyldes lokal produktion af receptoren.

Koncentrationen af urin og serum sCD320 stiger under graviditet, antageligt betinget af en frigørelse fra placenta. Koncentrationen er ikke signifikant anderledes hos patienter, der senere udvikler præeklampsi. Mængden af sCD320 i CSF korrelerer til koncentrationen af demens markørerne total- og P-tau. Til trods for dette var koncentrationen ikke signifikant ændret hos patienter med Alzheimer. De foreløbige studier tyder imidlertid på en kompliceret korrelation mellem sCD320 og score for kognitive funktioner.

På udkig efter nok en receptor

Kaninlever blev valgt som udgangsmateriale. Solubilisering og en analyse til måling af receptoraktivitet blev optimeret. Det lykkedes at oprense receptoraktiviteten 20.000 fold, og at vise at dens gelfiltrationsmønster adskiller sig fra CD320. Yderligere studier er påkrævet, før vi med sikkerhed kan fastslå, at det drejer sig om en ny receptor.

For results you can rely on

Patient health is reliant on accurate and timely diagnosis but this can only be facilitated through the use of high quality diagnostic testing solutions. The Randox range of reagents and quality controls are designed around offering the highest quality possible and provide the ultimate in performance, ensuring accurate and reliable results are delivered.

RANDOX QUALITY CONTROL

Our comprehensive range of QC solutions will not only help to deliver accurate patient results but will reduce time and costs in any laboratory.

Acusera – Third party controls combining up to 100 analytes
Acusera 24.7 – Manage and interpret QC data via access to charts and peer group data
RIQAS – The largest global EQA scheme serving over 24,000 participants

RANDOX REAGENTS

Quality is at the heart of every Randox reagent- with Randox reagents you can be confident you are using products of the highest quality, enabling you to report the most accurate results.

Randox Reagents

- Excellent correlation to reference methods
- Minimum lot-to-lot variability
- High performance methodologies
- Range of speciality tests available

For more information please contact Lovmand Diagnostics

LOVMAND

Lovmand Diagnostics, Tulstrupvej 5, Tulstrup DK-8340 Malling, Danmark
T: +45 22789540 F: +45 86930430 E: steen@lovmand.com W: www.lovmand.com

Korrigendum:

Vedhæftede tabel 1 kom beklageligvis ikke med i indlægget i DSKBnyt3, 2016, om:
Laboratoriediagnostik af antifosfolipidsyndrom: Stadig en udfordring for mange laboratorier
Af M. Vakur Bor og Anne-Mette Hvas

Tabel 1	ISTH 2009	BCSH 2012	CLSI 2014
Prøveforberedelse		Dobbelt-centrifugering	
Valg af assay	Fortyndet Russell viper venom test plus APTT	Fortyndet Russell viper venom test plus APTT eller andre tests	Fortyndet Russell viper venom test plus APTT og/eller andre tests
Analyseringsrækkefølge	Screening, blanding, og konfirmatorisk test.		
Bestemmelse af ratio	Normal plasma som nævneren		Referenceintervallet som nævneren
Referenceintervallet/cutoffs	99 percentil	97.5 percentil (ved normalfordeling)	
Beregning af fosfolipid afhængighed	% korrektion af screening ved konfirmatorisk test eller LA ratio (screen/ konfirmatorisk)		
Blandingstest	Udføres ved tilsætning af normal plasma (i forholdet 1:1); fortolkes ved ICA eller blandingstest cutoff	Udføres ved tilsætning af normal plasma (i forholdet 1:1)	Udføres ved tilsætning af normal plasma (i forholdet 1:1); fortolkes ved ICA eller blandingstest cutoff
Test af patienter i vitamin K antagonist behandling	Ufortyndet plasma hvis INR<1.5, Blandes med normal plasma hvis INR>1.5<3	Screen og konfirmatorisk test udføres ved tilsætning af normal plasma (i forholdet 1:1); Udføres Taipan snake venom tid + Ecarin-tid eller trombocyt-neutralisering	
Test af patienter i ufraktioneret heparin behandling	Fortolkes med forsigtighed	Anbefales ikke	Kan detektere LA i nogle tilfælde hvor heparin neutralisering er effektiv
Rapportering af resultaterne	Anbefales at give en fortolkning, der indikerer, om LA er blevet detekteret eller ej.		

Tabel 1: Resume af de seneste rekommandationer fra International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) (5), British Committee on Standards in Hematology (BCSH) (6) og Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) (8) vedrørende lupusantikoagulans (LA)- diagnostik.

Forkortelser: ICA: indeks af cirkulerende antikoagulans

Optimér din produktivitet og effektivitet *med* ***cobas e*** *801*

Med **cobas e** 801 til immunkemiske analyser får du den **smarte** løsning til dit laboratorium. **cobas e** 801 sikrer kontinuerlig drift, høj analysekvalitet og hurtig svartid – derfor også den **smarte** løsning for patienterne.

Kontakt os på nedenstående telefonnummer
for at få yderligere oplysninger.

Roche

Roche Diagnostics A/S
Industriholmen 59, 2650 Hvidovre
Tlf. 36 39 99 52, www.roche.dk

cobas®
Life needs answers

Nyttige links

Westgard:
https://www.westgard.com/

Desirable Biological Variation Database specifications:
http://www.westgard.com/biodatabase1.htm

Interaktionsdatabasen:
http://www.interaktionsdatabasen.dk

Hæmatologi, blodcellers morfologi:
http://www.hematologyatlas.com/principalpage.htm

Beregninger af syre-base-status og oxygen-status, grafisk fremstilling:
www.siggaard-andersen.dk

Pædiatriske børnereferenceområder:
www.caliperdatabase.com

Farmakogenetik - personalised therapy precision targets:
https://www.pharmgkb.org/

Såfremt man kender til andre links med potentiel nytte for andre, kan man sende til eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

Bidrag til Nyttige links kan sendes til Eva Rabing Petersen, e-mail: eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

Nyt om navne – 4, 2016

Udnævnelser og akademiske grader

Vakur M. Bor er pr. 1/12-2016 ansat som ledende overlæge ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Regionshospitalet Viborg.

Erik Vittinghus er pr. 1/10-2016 fratrådt som ledende overlæge ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Regionshospitalet Viborg.

Ole Halfdan Larsen er pr. 1/11-2016 ansat som hoveduddannelseslæge ved Klinisk Biokemi, Aalborg Universitetshospital.

Anders Abildgaard er pr. 1/1-2017 ansat som introduktionslæge ved Afdeling for Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital.

Fie Juhl Vojdeman er pr. 1/1-2017 ansat i hoveduddannelsesforløb ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital / Herlev og Gentofte Hospital.

Louise Schow Guski er pr. 1/3-2017 ansat i hoveduddannelsesforløb ved Klinisk Biokemisk Afdeling på Hvidovre Hospital / Roskilde Sygehus.

Nye medlemmer

Louise Schow Guski, Reservelæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Hvidovre Hospital

Louise Helskov Jørgensen, Kemiker, Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

Kristin Nilausen, Kemiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Næstved, Slagelse og Nykøbing Falster Sygehuse

Mette Skipper, Reservelæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Agnete Kühle, Afdelingsbioanalytiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Roskilde Sygehus

Anne Regitze Reumert, Afdelingsbioanalytiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Roskilde Sygehus

Birgitte Støvring, Forsker, Unilabs A/S

Tina Mose, Kemiker, Sygehusapotek Fyn

Bidrag til 'Nyt om navne' kan sendes til Aase Handberg, e-mail: aaha@rn.dk

Møde- og kursuskalender

2017

Danske møder:

18.-20. januar:	Specialespecifikt kursus i hæmatologi for læger, Næstved Sygehus Kursusansvarlige: Lennart Jan Friis-Hansen, Mie Hessellund Samson
25.-27. april:	Kursus i hæmatologi, Hotel Haraldskær Vejle Kursusansvarlige: Trine Rennebod Larsen, Peter H. Nissen
14.-17. juni:	Den 13. danske kongres i klinisk biokemi, Konventum, Helsingør. 13.-14. september: DEKS Brugermøde, Odense

Internationale møder:

9.-10. februar:	International Congress on Quality in Laboratory Medicine, Helsinki Finland
11.-15. juni	IFCC-EFLM EuroMedLab 2017, Athen, Grækenland
22.-25. oktober	IFCC WorldLab 2017, Durban, Sydafrika

Yderligere information om internationale møder og kongresser:
- www.dskb.dk
- www.dsth.dk
- www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences
- European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: efcclm.eu/
- American Association for Clinical Chemistry: www.aacc.org

Stjerneskuddets mange ansigter.
Foto Martin Overgaard

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
www.dskb.dk

Ansvarshavende redaktører for bladets sektioner:

Redaktionsgruppe medlem
Henrik Løvendahl Jørgensen
hlj@dadlnet.dk

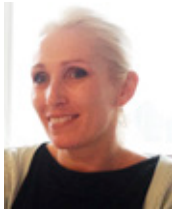
Nyttige Links
Eva Rabing Brix Petersen
eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

Redaktionsgruppe medlem
Torben Breindahl
torben.breindahl@rn.dk

Nyt om navne
Aase Handberg
aaha@rn.dk

Redaktionsgruppe medlem
Emil Daniel Bartels
emil.daniel.bartels@rh.regionh.dk

Kalender
Anne Dilani
annperse@rm.dk



Redaktør
Tina Parkner
tparkner@dadlnet.dk

Annoncebestilling og yderligere information:
Overlæge, ph.d. Tina Parkner
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital
e-mail: tparkner@dadlnet.dk

Thermo SCIENTIFIC

A Thermo Fisher Scientific Brand

Measuring high sensitivity Troponin?

Recent guidelines provides recommendations of high sensitivity Troponin assays as options for the early rule-out of non-ST-segment-elevation myocardial infarction (NSTEMI). Thermo Scientific™ MAS™ **Omni•CARDIO**™ provides a QC solution for the new generation of high sensitivity Troponin I and T assays by specific targeting of levels aligned with the new cut-off demands. **Omni•CARDIO** also provides critical coverage for several non-cardiac specific analytes, including D-Dimer, hCG, Myeloperoxidase and Procalcitonin (PCT). For optional target levels, CardioImmune XL can also be offered as an alternative.

Is your cardiac QC hitting the target?

• Learn more about MAS Omni Control solutions at thermoscientific.com/QC
or email info.denmark.cdd@thermofisher.com

MAS Omni•CARDIO

MAS Omni•IMMUNE Pro

MAS Omni•IMMUNE

MAS Omni•CORE

MAS Omni•CARDIO Troponin Target Levels

	Level Ultra Low	Level Low	Level 1	Level 2	Level 3
Troponin I	**0.06 ng/mL**	0.21 ng/mL	0.37 ng/mL	1.25 ng/mL	17.0 ng/mL
Troponin T	**16.0 pg/mL**	165 pg/mL	165 pg/mL	630 pg/mL	7000 pg/mL

©2015 Thermo Fisher Scientific. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries