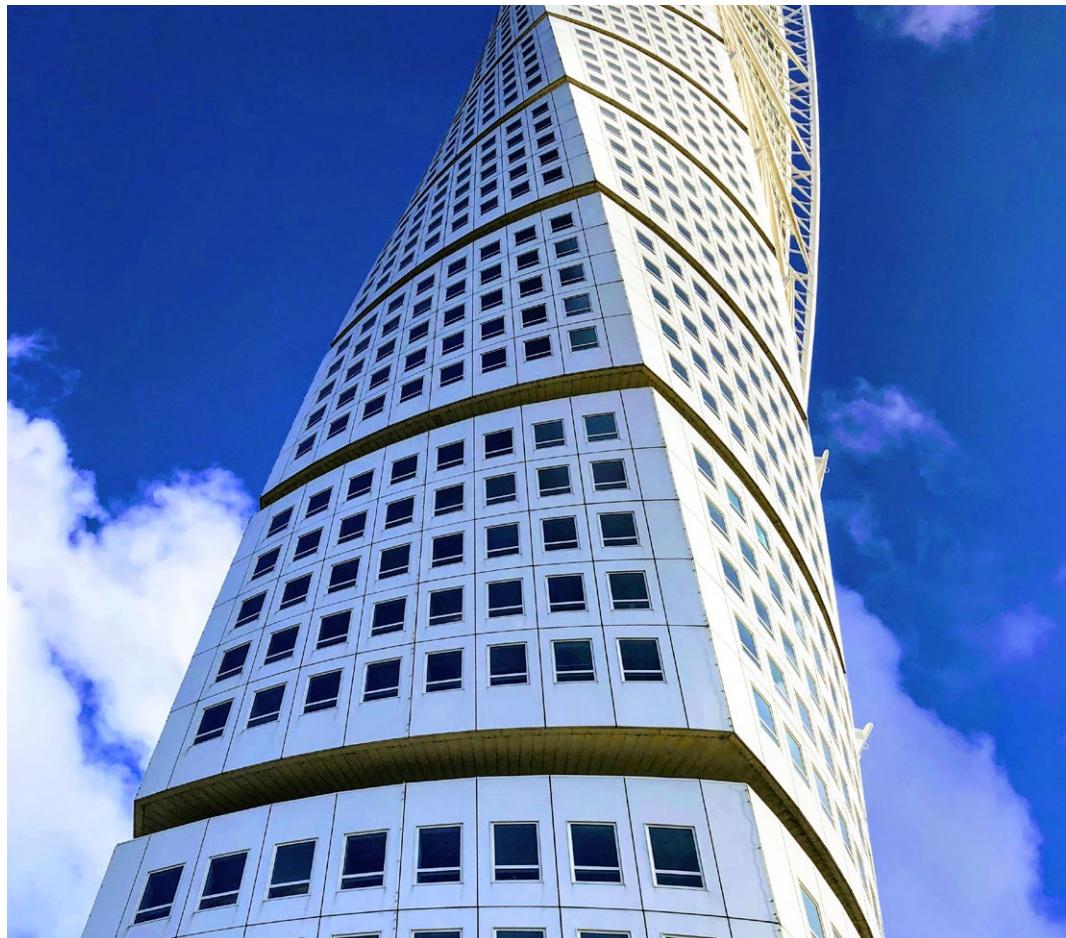
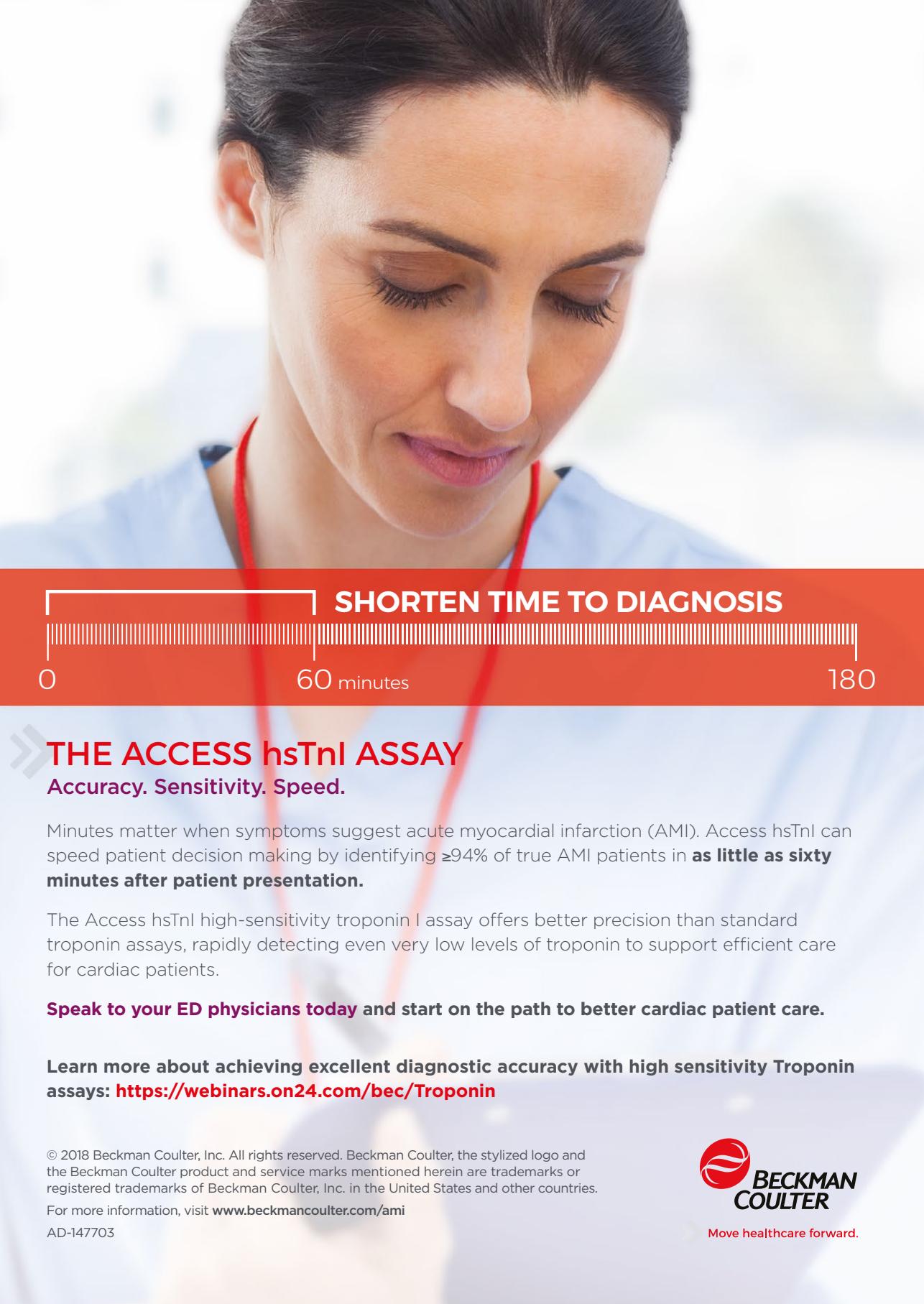


Klinisk Biokemi i Norden





THE ACCESS hsTnI ASSAY

Accuracy. Sensitivity. Speed.

Minutes matter when symptoms suggest acute myocardial infarction (AMI). Access hsTnI can speed patient decision making by identifying $\geq 94\%$ of true AMI patients in **as little as sixty minutes after patient presentation.**

The Access hsTnI high-sensitivity troponin I assay offers better precision than standard troponin assays, rapidly detecting even very low levels of troponin to support efficient care for cardiac patients.

Speak to your ED physicians today and start on the path to better cardiac patient care.

Learn more about achieving excellent diagnostic accuracy with high sensitivity Troponin assays: <https://webinars.on24.com/bec/Troponin>

© 2018 Beckman Coulter, Inc. All rights reserved. Beckman Coulter, the stylized logo and the Beckman Coulter product and service marks mentioned herein are trademarks or registered trademarks of Beckman Coulter, Inc. in the United States and other countries.

For more information, visit www.beckmancoulter.com/ami

AD-147703

**BECKMAN
COULTER**

Move healthcare forward.

INDHOLD

Leder: Hvad skal vi bruge speciaallæger i Klinisk Biokemi til?	4
<i>Linda Hilsted</i>	
Ordførerspalten	7
<i>Henrik L. Jørgensen</i>	
The second Nordic course in specialist training	9
<i>Lukas Löwing Svensson, Anna Lundbäck, Johan Skogö, Paul Pettersson-Pablo</i>	
The NFKK course in practical communication 2019	12
<i>Per Simonsson</i>	
Hellsingprisen 2018	13
<i>Helle B. Hager</i>	
Føtalmedicin i laboratoriet	14
<i>Louise Ambye, Finn Stener Jørgensen, Line Rode</i>	
Vinnere av fotokonkurransen	20
<i>Helle B. Hager</i>	
Hypofosfatasi – også lave P-ALP-verdier kan ha betydning.	22
<i>Yngve Thomas Bliksrud, Anne Grethe Myhre</i>	
Klimaprøv for rørpostlinje	26
<i>Annebirthe Bo Hansen, Jan Nybo</i>	
KUB - Kompletteringsutbildning för biomedicinska analytiker med utländskt examen	30
<i>Camilla Hesse</i>	
LDL-kolesterol när triglyceridvärdet är > 4,5 mmol/L.....	32
<i>Anders Larsson</i>	
Welcome to Trondheim in 2020	34
<i>Gunhild Garmo Hov, Gustav Mikkelsen</i>	
Når blod er tykkere end vand - en case	35
<i>Nikki Have Mitchell</i>	
Summary of an evaluation organised by SKUP	36
<i>Sara Ekvall, Grete Monsen</i>	
Bokanmeldelse: Innovation inom klinisk kemi - the CellaVision story	38
<i>Elvar Theodorsson</i>	
Vandrande vetenskapsmannen: Framtidens kliniska kemi, på ett soffbord.....	40
<i>Per Simonsson</i>	
Info om NFKK och redaktion	42

Omslagsbild: Turning Torso i Malmö, se omtale i ordførerspalten side 7. Foto: Helle B. Hager.

Leder

Hvad skal vi bruge speciallæger i Klinisk Biokemi til?

Linda Hilsted

linda.maria.hilsted@regionh.dk



Det Nordiske Kursus for læger under specialistuddannelse i Klinisk Biokemi blev afholdt for anden gang i oktober. Kurset er anmeldt på side 9-12. Jeg er udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Biokemi til at være ansvarlig for de danske speciallægekurser i vores speciale og var delkursusleder på dette kursus sammen med Nete Hornung. Som kursusleder gør man sig mange overvejelser før, under og efter afviklingen – alting kan jo altid gøres bedre! En af refleksionerne efter kurset har for mit vedkommende været, HVOR stor en spændvidde, der er i hvilke opgaver,

der udføres af hvilke personalegrupper i de forskellige lande. Tag fx leukocyt-differentialtælling – i ét land er det en (special)lægeopgave, i et andet er det bioanalytikere, der udfører opgaven. Tilsvarende er erfaringen vedr. tolkningen af proteinelektroforese, også her er der store forskelle fra land til land. Det er også meget forskelligt, hvordan snitfladen over for de andre laboratoriespecialer er – fx er de molekylærbiologiske analyser i nogle af de nordiske lande ikke placeret i Klinisk Biokemi, mens en væsentlig del af disse netop udføres i Klinisk Biokemi her i Danmark. Og her er der stor involvering af de yngre læger i svarafgivelsen. Men også i det enkelte land er der spredning i, hvordan lægerne indgår og inddra-



Foto: Henrik Alftan.

Biotin beware – why?

GORDON AVERY MSC, MANAGER MEDICAL AFFAIRS IN ABBOTT, GIVES A BRIEF OVERVIEW OF BIOTIN INTERFERENCE IN SOME IMMUNOASSAYS

Recent studies and case reports are driving awareness that Biotin can interfere with laboratory testing. Patients, laboratories and physicians may not know about the presence of Biotin, so education and awareness can help reduce the potential for diagnostic errors.

In 2015 a 55-year-old man with multiple sclerosis was referred to a hospital thyroid unit because the screening thyroid function tests showed markedly elevated FT4 and FT3 results and low (apparently suppressed) levels of TSH¹. This pattern of results typically suggests a severe form of Graves' disease. However a thyroid scan with 123-Iodine showed a normal thyroid gland with normal radioiodine uptake. The patient showed no symptoms of hyperthyroidism. As the biochemical results were discordant with the patient's clinical assessment, investigations for assay interference from drugs or other compounds were conducted.

It emerged that the patient had taken very high doses of biotin (300 mg daily, roughly 1,000 times the recommended daily intake) as a study had suggested that biotin might be beneficial for multiple sclerosis patients. The discontinuation of biotin supplements resulted in the FT4, FT3 and TSH results returning to within reference range values in just a few days.

Just a few months ago, the U.S Food and Drug Administration (FDA) issued a Safety Communication² to alert the public, health care providers and laboratory personnel that Biotin can interfere with certain lab tests (including troponin) and cause incorrect lab test results which in one case reported to the FDA was linked to the death of a patient.

Abbott has recently conducted an evaluation and no on-market ARCHITECT assay formulations use the free capture streptavidin/biotin assay format referenced³.

5 steps to help reduce laboratory errors caused by biotin

1. Raise Awareness
2. Know your assays and the impact biotin can have on them
3. Educate your health care providers and patients
4. Have a contingency plan for acute care settings
5. Recognise there are laboratory methods that are not impacted by biotin that can provide an alternative option for your patients

References

1. Barbesino Thyroid 2016; 26: 860–863.
2. <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/MedicalProducts/ucm586641.htm>
3. Abbott Product Information Letter PI1011-2017.

For more information

T: +45 39770008

E: najarak.steenfos@abbott.com



Abbott

ges i analyseproduktionen – og i hvilke muligheder der er i den enkelte afdeling for at udføre forskning.

Det leder naturligt til overvejelser om, hvor vi kan anvende de lægelige resurser bedst! Giver det højere kvalitet i analysesvarene, at der er en lægefaglig all round viden ind over? Giver det større arbejdsglæde for lægerne, også de yngre, at have ekspertfunktioner? Begrænser det tiden, der kan anvendes til forskning? Hvordan skal vi vægte de forskellige behov, set med lægens, afdelingens og specialets øjne? Hvad er det vi skal uddanne kommende kliniske biokemiske speciallæger – herunder de kommende ledere – til? Skal de være kernefaglige superekspertter, dygtige forskere, IT/statistik/big-data-/ekspertter med viden

om LEAN og økonomisk indsigt? Eller? Hvad skal deres særlige kompetencer være i forhold til de øvrige essentielle personalegrupper, bioanalytikerne og kemikerne?

Der er ingen tvivl om, at klinikernes behov for vore analyser gennem de seneste mange år har været stigende, især mht. kortere svartider. Presset på sektoren om høj produktivitet og kortest mulige indlæggelsestider stiller stigende krav til os. Diagnostikken er mange steder blevet en flaskehals – hvilket er overraskende, da vores speciale jo netop er gode til driftsoptimering. Ser man på, hvad klinikerne ønsker af os, kan det godt være noget med en særlig analyse, de kunne tænke sig – men mest er det mere af det, vi tilbyder (inkl. prøvetagning) – og hurtigere! Og hvorfor er det blevet et problem. Er vi ikke kompetente nok? Hvor svært kan det være med al den automatisering, der er tilgængelig? Forklaringerne er ofte banale og trivielle. Udsldit apparatur, der ikke er tidssvarende og fejlbehæftet. En prøvetransport, der logistisk ikke er eller kan optimeres, et IT-system der ikke understøtter arbejdsgangene, you name it. Forklaringerne er mange. Men i en situation hvor resurserne er knappe, og formentlig tiltagende knappe, er det vigtigt, at vi er med til at præge udviklingen. Intet forløb uden klinisk biokemi, med de nødvendige, korrekte og relevante analysesvar, leveret til tiden.

Der er masser af opgaver også for (special)lægerne at tage fat på. Truslen er, set med mine øjne, at vi som speciale lader os opsluge af driften. At vi ikke hårdt prioriterer, at de kommende speciallæger skal være trænet i specialets akademi – herunder at de er aktive forskere. Det er vores opgave, som ledere og uddannelsesansvarlige, at sikre at også de kommende speciallæger fortsat kan udvikle faget. At lægerne har en rolle, som adskiller sig fra bioanalytikernes og kemikernes, ellers er de overflødige. Jeg er sikker på, at dialogen om speciallægeuddannelsen og hvad den skal indeholde, pågår i de enkelte lande, hvor den naturligvis skal være præget af lokale forhold. Og jeg ved - bl.a. fra kurset- at der er masser af fantastiske unge læger, der har valgt vores speciale. Vi har ansvaret for at uddanne dem til fremtiden. Og de, der er afdelingsledere, har et medansvar for at lægernes opgaver og efteruddannelse er relevante, og driver afdelingerne OG specialet fremad. Det er bestemt ikke nemt med det krydsspørsel, vi er utsat for, med stigende efterspørgsel på vore ydelser og faldende resurser, men det skal prioriteres!

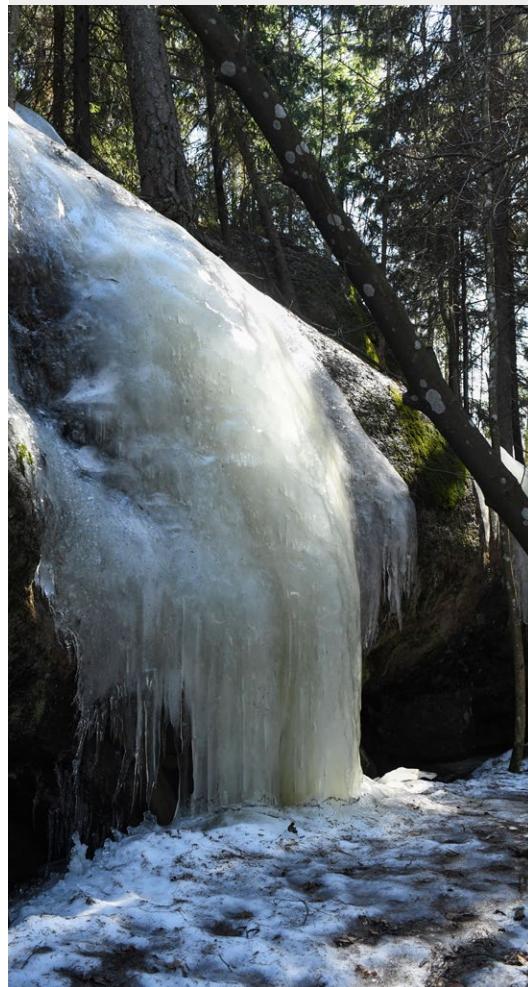


Foto: Henrik Alftan.

Ordførerspalten

Henrik L. Jørgensen



Jeg vil gerne på vegne af NFKKs bestyrelse indlede med at ønske alle et godt og fremgangsrigt år 2019. Jeg er sikker på, at det vil indeholde mange, spændende begivenheder indenfor klinisk biokemi som man vil kunne læse om her i KBN.

Som jeg skrev i ordførerspalten i KBN nummer 4, 2018, skal pladsen her blandet andet bruges til at orientere om emner fra NFKKs bestyrelsesmøder. Det seneste møde var i september måned i Malmö, hvor vi var så heldige, at mødet foregik på en af de øverste etager af Malmös højeste bygning, Turning Torso. Herfra har man en fantastisk udsigt over Øresund, København og Malmö. Med sine 54 etager og en højde på 190 meter, er det ikke blot Malmös højeste bygning, men den højeste beboelsesejendom i hele Nordeuropa. Bygningen er tegnet af den verdenskendte spanske arkitekt Santiago Calatrava og stod færdig 2005. Tårnet står ikke langt fra det sted, hvor Malmös tidligere højeste vartegn, Kockumskranen, var placeret. Turning Torso hedder sådan, da det består af ni kuber i hvidt marmor, som drejer sig 90 grader fra bund til top. I de nederste 10 etager er der kontorer, og der opefter findes i alt 147 lejligheder. Tårnets faste beboere nyder godt af fællesfaciliteter som fx vinkælder, spa, fitness, lounge mm og en døgnbemandet reception, hvor blandt andet tøjvask, taxa, catering og meget mere kan bestilles.

På toppen er der som sagt konference- og mødelokaler, hvor vores bestyrelsesmøde blev holdt. Ud over de faste dagsordenspunkter, havde vi denne gang Helene kurset, det fællesnordiske kursus i København og serum-X på programmet, hvorfor Per Simonsson, Nete Hornung og Morten Pedersen var inviteret med som gæster til at orientere bestyrelsen om disse tre emner.

Helenekurset (læs mere herom i dette nummer af KBN) fokuserer på at give deltagerne, primært læger under uddannelse til speciallæge i klinisk biokemi, en række basale værkøjer til at forbedre deres kommunikation med kliniske kolleger og andre relevante fagpersoner gennem blandt andet praktisk træning i

workshops. Undervejs vil der være god tid til diskussioner og networking, og det hele foregår på galeasen Helene i dagene 29. august til 1. september 2019. Bestyrelsen besluttede at støtte kurset økonomisk for at holde registreringsprisen for deltagerne nede.

Programmet og budgettet for det fællesnordiske kursus blev gennemgået. Overskriften på kurset var som sidst "Den professionelle rolle som klinisk biokemiker". Alle oplægsholderne skal inddrage dette aspekt i deres indlæg indenfor de fire hovedemner: Hæmatologi, goldmining i klinisk biokemi, molekylærmedicin samt kommunikation og lederskab. Kurset blev afholdt i oktober måned sidste år med 29 deltagere fra fire forskellige nordiske lande. Anmeldelser af kurset kan læses både i dette nummer af KBN og i DSKB-Nyt nummer 4 2018 (der kan findes som PDF på DSKBs hjemmeside www.dskb.dk). Som for Helene kurset besluttede bestyrelsen at støtte det fællesnordiske kursus med et beløb svarende til underskuddet på budgettet.

NFKKs Reference Serum X med tilhørende certifikat sælges i alle de nordiske lande og bruges typisk til at indkøre NORIP referenceintervaller, men kan også bruges til mange andre formål, fx validering af kalibrering mm. På tidspunktet for bestyrelsesmødet var der 2554 ampuller tilbage ud af de oprindelige 4000. På nuværende tidspunkt er salget mellem 0 og 40 ampuller per måned, men det har historisk ligget højere. I løbet af en overskuelig årrække vil vores beholdning af serum X således være opbrugt. Det vil tage ca 2 år at lave et nyt materiale, da processen involverer alt lige fra indsamling af serum over tildeling af værdier til certificering. Det vil endvidere koste et ikke ubetydeligt beløb. I lyset heraf besluttede bestyrelsen, at de nationale selskaber alle skulle undersøge brugen af serum X og det eventuelle behov for en efterfølger i deres respektive lande. På et komende NFKK bestyrelsesmøde vil vi derefter tage stilling til, om der skal produceres en efterfølger til serum X eller ej.

Et sidste punkt, der fyldte ekstra på dagsordenen på dette møde, var foreningens økonomi. Heldigvis ikke fordi den er dårlig, men fordi administrationen af vores bankkonti, der alle er hjemhørende i Danmark, er blevet noget tung og besværliggjort. Dette skyldes en stor skandale i den danske bankverden: En sag om hvidvask af penge for op imod 1500 milliarder danske kroner i Danske Banks filial i Estland, som 15.000 udenlandske kunder sendte derigennem.

Banken havde på trods af mange advarsler hverken sikret sig den korrekte identitet af disse kunder eller tilstrækkelige oplysninger om, hvor pengene kom fra. Det har nu medført, at alle kunder i danske banker bliver mødt med store dokumentationskrav for at undgå lignende skandaler i fremtiden. Vi har blandt andet måttet ændre i NFKKs vedtægter og fremsende dem samt referat af seneste bestyrelsesmøde dateret og underskrevet i samme dokument af alle bestyrelsens medlemmer. Endvidere har der skullet indhentes billedlegitimation, dokumentation for bopæl mm for alle bestyrelsens medlemmer underskrevet af to uaf-

hængige vitterlighedsvidner. Især vores kasserer Line Rode har gjort et stort arbejde med at få alt dette i hus og med at skrive frem og tilbage til bankerne. Vi håber, at vi nu har samlet alt den fornødne dokumentation, så vi fortsat kan disponere over foreningens midler. Det har været en anstrengende proces, hvor vi hver gang, vi troede, at vi var færdige, er blevet mødt med nye krav fra bankerne.

NFKKs næste bestyrelsesmøde bliver i starten af april måned i Finland.



Bestyrelsen på vej til møde på toppen af Turning Torso.



Et eksempel på udsigten fra mødelokalet, her med Øresundsbron i baggrunden.

The second Nordic course in specialist training

Lukas Löwing Svensson¹, Anna Lundbäck², Johan Skogö³, Paul Pettersson-Pablop⁴

¹Linköping University Hospital, ²Umeå University Hospital,

³Västmanland Regional Hospital, Västerås, ⁴Örebro University Hospital

lukas.lowing.svensson@regionostergotland.se



In the middle of October thirty-one future clinical biochemists gathered in the middle of Denmark's beautiful capital Copenhagen. The occasion was the second Nordic course in specialist training arranged by NFKK and organized by Nete Hornung, Randers Regional Hospital, and Linda Hilsted, Rigshospitalet, Copenhagen. This year, just like the first time the course was held in 2015, the subtitle was *the professional role of a clinical biochemist/laboratory doctor*. Those who attended the course in 2015 had informed us that this course was something special and an opportunity not to be missed. It was thus with high expectations that eleven Swedes left for our southern neighbouring country.

During three days we enjoyed expert lecturers, exchanged experiences and socialized with our Nordic colleagues. The speakers came from Denmark, Finland, Norway and Sweden and spoke on four principal themes: hematology, goldmining in clinical biochemistry, P4 molecular medicine and communication and leadership. All speakers began their presentation by giving an account of how they ended up working in clinical biochemistry and what their aims for the future was. An interesting observation was that several had stumbled into the world of clinical biochemistry by chance and then stayed for the inspiring work.

The majority of the participants were from Denmark, for whom the course was mandatory. There were eleven Swedes, two Norwegians and one Finnish participant. During the course we were given ample opportunity to discuss our work with our

Nordic colleagues and discovered similarities as well as differences between our laboratories: the diverse names for our speciality in different languages, differing units for the same analytes and a variation of traditions concerning the division of labour between different disciplines and professionals.

Day 1

The first day started with four lectures about hematology and hemostasis. Erik Koldberg Amundsen, Oslo University Hospital, offered an interesting summary of the history of analytical hematology as he took us through the different techniques, from microscopy to flow cytometry, that have marked the growth of the discipline. The analytical principles employed by a multi-channel hematology instrument were accounted for as well as the secrets behind the so-called flag reports. Reticulocytes and why they can be challenging to measure were also touched upon. Helle Borgstrøm Hager, Vestfold Hospital, continued the winding journey through hematology and provided insight into the clinical biochemist's quotidian in a hospital where most of the blood smears are assessed by doctors. An engaging lecture on how to improve the morphological analysis and evaluation!

After that Anne Mette Hvas, Aarhus University Hospital, proceeded on the topic *from red blood cells to platelets*, with a focus on whole blood coagulation tests, and their relationship in critical bleeding situations and NOAC treatment. She elaborated on when to use platelet function tests and how to approach NOAC related issues when it comes to monitoring and concentrations. The hematology and hemostasis theme was wrapped up with a lecture on hemoglobinopathies. Tor-Arne Hagve, Akerhus University Hospital, managed to tackle a difficult (to pronounce) subject and make it clear and understandable even for the uninitiated.

To finish the first day, two talks were held on gold-

mining in clinical biochemistry. Mads Nybo, Odense University Hospital, illustrated the difficulties of establishing a new biomarker with a picture of a person standing at the foot of a mountain, not yet aware that the journey ahead would implicate climbing the hills of biomarker identification, assay interference, pre-analytical variation, reference ranges, and so on. During the following two hours he delved deep into the quagmire of pre-analytical and post-analytical factors, a really comprehensive lecture on this fundamental topic for a clinical biochemist. Finally, Gunnar Nordin, Uppsala University Hospital, was challenged with keeping the audience alert during the last lecture of the day. In a comprehensible manner, the pitfalls and merits of external quality assessment was accounted for. After a long day of learning we were treated to a delicious dinner at the restaurant Madklubben. Some even dared to try flæskesvær, pork rind, a Danish specialty. All in all, an enjoyable end of the first day of the course.

Day 2

On the second day the topic of laboratory goldmining continued. Holger Jon Møller, Aarhus University

Hospital, presented the long, winding and sometimes gruesome road that a new biochemical biomarker/analysis has to travel before it can be put into clinical use. In telling this he also explained why so few new biomarkers come to commercial use, despite the extensive research that is going on in the field.

Ruth Frikke-Schmidt, Rigshospitalet, Copenhagen, and Johan Frederik Berg Arendt, Aarhus University Hospital, in separate lectures, then told us about the unique opportunity Scandinavian laboratories have to perform interesting research thanks to the national registries. By combining information stored in different systems, such as laboratory information systems and national registries of health, novel insights can be made and new knowledge acquired. Ruth Frikke-Schmidt's talk introduced the potential of the Mendelian randomization design in providing understandings into the role of biomarkers in health and disease. Sometimes described as a *natural randomized trial*, Mendelian randomization studies have contributed with such important knowledge as the recognition of the causal role of LDL (or lack thereof, such as is the case with HDL) in cardiovascular disease.



The majority of the participants snapped during a break.

A Finnish delegation composed of Soili Kytölä and Arto Orpana, Helsinki HUSLAB, then shifted the focus towards *P4 molecular medicine* in health and disease. They spoke about how booming technologies are using more and more data and how this can be used in personalized medicine providing all the data can be stored and put to good use. Later Torben Falck Ørntoft, Aarhus University Hospital, concluded day two with a talk on *precision medicine*. By means of molecular methods, many diseases historically thought to be distinct entities, and thus treated in a uniform manner, have proven to be separate manifestations with different natural courses. By applying genome/transcriptome sequencing patients with the same diagnosis can be categorized into subpopulations. This provides a means for selecting an individual therapy guided by the specific biochemical profile, course and prognosis of the individual group or patient.

Day 3

The third day was all about *communication, dialogue, teaching and leadership*, a theme which resonated well with the course subtitle. Avid sailor and medical advisor at Siemens Healthineers, Per Simonsson, spellbound his audience with a dynamic lecture on the importance of communication in a laboratory setting, be it with clinicians, industry representatives or management. Drawing parallels between the challenges faced during the dramatic entry on a sailboat into the Strait of Gibraltar and the communication related challenges of the laboratory doctor, Per Simonsson illustrated the importance of considering one's interlocutor in communication. By knowing the *market*, the setting in which the exchange of information takes place, and knowing its recipient, information can be tailored in a way which increases the likelihood it is appropriately received and absorbed.

Next up was Bettina Lundgren, center director at Rigshospitalet, Copenhagen, who drew upon her own experiences of managing such a dynamic and multi-faceted clinic to illustrate the challenges faced as a leader in laboratory medicine. In her lecture, Bettina Lundgren highlighted the current and future trends of laboratory medicine, such as the increasing implementation of personalized medicine and technological advances giving rise to challenges related to big data and machine learning.

Last in line was Anna-Marie Block Münster, head

of the Department of Clinical Diagnostics at the Hospital of Southwest Denmark, on *leadership and communication in a dynamic organization*. She presented theoretical bases for management and leadership theory as well as providing practical tools for use in clinical and management situations. By bringing together the topics of the two previous talks on communication and leadership her lecture proved a fitting finale to this session.

The course ended with five presentations on the role of the laboratory doctor in clinical diagnostics prepared the day before. Each presenting group was a mix of participants from the Nordic countries, which provided ample opportunity to get to know the workings and customs of the laboratories of the neighbouring countries. Motivated by the events of the past days, we had the opportunity to inspire each other as we spoke of our hopes and plans for our future in clinical biochemistry.

After three intense days, we left Copenhagen full of newly acquired knowledge and fresh perspectives and returned to our respective laboratories. Inspired, we hope to make use of our new insights in improving the way we work and strengthen the Nordic collaboration in cooperating with our fellow neighbours and colleagues.

Last but not least, we want to take the opportunity to direct our thanks to the organizers and NFKK for arranging this course, in the hopes of meeting again in the future!



Lively discussion between lecturers and course organizers during a break. Photo: Helle B. Hager.



Time to register:

The NFKK course in practical communication 2019

Communicate and lead!

Per Simonsson

per.simonsson@med.lu.se

Communication is the basis for interacting with our clinical environment. It is a difficult field to manage and is not included in traditional medical specialist training. New knowledge and experience is needed. This course is focused on giving young doctors insight, training and basic tools to improve their communication skills with clinical colleagues.

Workshops will be arranged with practical training in different situations. There will be time for discussions and networking.

The course will be held under basic conditions onboard a sailing vessel Helene and include seminars, workshops and shorter sailing trips in the waters off Malmö, Sweden. No naval experience is needed but bring your rainproof gear. Professional crew is responsible for maritime passages and safety. Accommodation will also be onboard (don't forget your sleeping bag).

A maximum of 12 students can be admitted, so register early!

The course is led by several experienced communicators:

- **Sverre Sandberg**, Norway, has worked clinically and scientifically on quality improvement of the post-analytical phase and the interpretation of laboratory results.
- **Eva Ajzner**, Hungary, is chair of the joint Working Group on Post-analytical Phase of the EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine).
- **Per Simonsson**, Sweden, has a long experience in communication between physicians at the laboratory and their colleagues in clinical care.
- **Anna Linko-Parvinen**, Finland, and former chairman of NFKK, **Yngve Thomas Bliksrud**, Norway, will further strengthen the Nordic perspectives.

Date. Thursday 190829 - Sunday 190901

Place: Öresund, with departure from Malmö, Sweden. Malmö can easily be reached by train or by air, via Copenhagen Airport.

Registration fee: 3 000 Danish kronor, including board and lodging. The course is financially supported by NFKK. Swedish participants can apply for travel grants from SFKK.

Registration deadline is 1st of April 2019.

**Registration can be made by e-mail to
per.simonsson@med.lu.se and transferring the
registration fee to NFKK account**

Payment from outside of Denmark:

SWIFT DJURDK22
IBAN DK5372610001047753

Payment from Denmark:

Reg.nr. 7261
Kontonr. 0001047753

If you want to read more about a similar previous course on the sailing vessel Helene please see Klinisk Biokemi i Norden vol 19, nr 4, 2007 (<http://www.nfkk.org/klinisk-biokemi-i-norden/arkiv/17-klinisk-biokemi-i-norden-2007>).

For further information please contact Per Simonsson, *per.simonsson@med.lu.se*, +46730868915.

*Time to register!
Welcome aboard!*



Prisvinnerne med sitt kunstverk,
litografiet "Agn" av den norske
billedkunstneren Lars Elling.

Kristoffer Hellsingprisen for 2018 tildeles Kaja Kristine Selmer og Magnus Dehli Vigeland

Helle B. Hager

Hvert år velger redaksjonen den beste artikkelen som ble publisert i bladet det forutgående år. Både innhold og litterære kvaliteter granskes. Det skal være en artikkel som oppleves som bra lesning innen vårt fag. Prisen ble opprettet for å hedre minnet om KBNs grunnlegger, Kristoffer Hellsing. Foruten at han startet det svenske tidsskriftet Klinisk Kemi og styrte KBNs redaksjon fra 1989 frem til sin alt for tidlige død i år 2000, var han kjent for sine store formidlingsevner og fremragende organisatoriske evner, som han blant annet brukte til oppbygningen av EQUALIS. Han var en vesentlig drivkraft i det nordiske samarbeid på mange områder og en stor inspirator. Noen av hans interesser utenom det faglige, som kjærligheten til musikk og sang, tok han også med seg inn i faget. Kristoffer Hellsing sørget for at det ofte ble sunget nordiske viser på møter og kongresser, og før den nordiske kongressen på Færøyene i 1996 fikk han laget en egen sangbok som supplement til KBN, "Sångbok för kliniska kemister", se <http://www.nfkk.org/images/kbn/pdf/kkn1996-suppl.pdf>.

Prisen for 2018 går til Kaja Kristine Selmer og Magnus Dehli Vigeland for artikkelen "Epigenetikk-en molekylær bro mellom arv og miljø". Artikkelen ble publisert i KBN nr. 2, 2018. Forfatterne beskriver på en forbilledlig enkel og pedagogisk måte hva epigenetikk er. Epigenetikk handler om hvordan både arv og miljø former oss og gjør oss til dem vi er. Miljøet påvirker genene våre, "vi er ikke bare født sånn, - vi er også blitt sånn."

Kaja Kristine Selmer er PhD og lege. Hun arbeider som forsker ved Avdeling for forskning og utvikling og ved Spesialsykehuset for epilepsi, Nevrokllinikken, Oslo universitetssykehus. Magnus Dehli Vigeland, PhD, er post doc ved Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus. Redaksjonen gratulerer Kaja Kristine Selmer og Magnus Dehli Vigeland med en utmerket artikkel til Klinisk Biokemi i Norden. Prisen består som vanlig at et kunstverk til prisvinnerne.

Føtalmedicin i laboratoriet

Louise Ambye¹, Finn Stener Jørgensen², Line Rode³

¹ Hvidovre Hospitals NIPT Center, Klinisk Biokemisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Danmark

² Hvidovre Hospitals NIPT Center og Ultralydklinikken, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Danmark

³ Klinisk biokemisk afdeling, Rigshospitalet Glostrup, Danmark

line.rode@regionh.dk



Føtalmedicin omfatter screening, diagnostik og behandling af fosteret intrauterint. Området har undergået en drastisk udvikling igennem de seneste årtier, hvor brugen af ultralyd er blevet meget mere anvendt til gravide. Laboratoriet har ligeledes fået en tiltagende større rolle i føtalmedicinen, og der er i dag i mange lande et tæt samarbejde mellem de føtalmedicinske og de klinisk biokemiske afdelinger. Vi vil her berøre føtalmedicinske analyser i laboratoriet relateret til screening og diagnostik af kromosomanomalier hos fosteret, dvs. doubletesten, tripletesten og Non-Invasiv Prænatal Test (NIPT). Udbredelsen af disse analyser varierer både imellem og indenfor de Nordiske lande.

Første trimester screening - doubletesten

De hyppigste kromosomanomalier omfatter Downs syndrom (trisomi 21), Edwards syndrom (trisomi 18) og Pataus syndrom (trisomi 13). Downs syndrom forekommer blandt ca 1:700 levendefødte, Edwards syndrom hos ca 1:7000 og Pataus syndrom hos <1:15000 levendefødte. Fælles for de tre trisomier er, at forekomsten øges med stigende alder, og prævalensen i en given population afhænger således af populationens aldersfordeling.

Første trimester screening for kromosomanomalier er baseret på den gravide kvindes alder kombineret med en blodprøve (doubletesten), der tages hos den gravide forud for en ultralydkontrol af fosteret. Den

enkelte gravide kvindes risiko for at bære et foster med en af de tre trisomier beregnes udfra kvindens aldersbetingede risiko samt likelihood-ratioen for de inkluderede ultralyd- og biokemiske markører (1). I Danmark defineres en risiko >1:300 for trisomi 21 og >1:150 for trisomi 18 og 13 som en høj risiko. De essentielle føtale ultralydmarkører i screeningen inkluderer nakkefoldens tykkelse og evt. visualisering af fosterets næseben og flow i ductus venosus. Ultralydkontrolen indebærer også en skanning af fosterets størrelse, crown-rump længden, da denne benyttes til at beregne gestationsalderen på skanningstidspunktet. Blodprøven analyseres for Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A) samt de frie betakæder af humant choriogonadotropin (hCG β) (2, 3).

PAPP-A syntetiseres af den placentale syncytiotroblast og er involveret i regulering af Insulin-like Growth Factors (IGFs), hvorfed PAPP-A spiller en vigtig rolle for den tidlige udvikling og vækst af placentanet og foster. En lav koncentration af PAPP-A er associeret med øget risiko for, at fosteret har trisomi 21, 18 eller 13, der alle er associeret med nedsat vækst af fosteret og en lille placenta. PAPP-A findes også nedsat i graviditeter med andre tilstande relateret til abnorm vækst af placenta og foster, såsom intrauterin væksthæmning og hos kvinder, der udvikler præeklampsia eller føder prætermat. hCG er et af de vigtigste graviditetshormoner og produceres i placenta primært fra syncytiotroblasten. Helt tidligt i graviditeten er hCG essentielt for opretholdelsen af corpus luteum og senere for angiogenese, cytotrophoblast differentiering og vækst af uterus og foster. hCG består af de to subunits, α og β , der syntetiseres separat og efterfølgende bindes non-kovalent. Mens et gen koder for α -kæden, koder et cluster af mindst 6 gener (CGB) for β -kæden, og sekretion af β -subunits

menes at udgøre det begrænsende trin i hCG-produktionen. hCG β udgør 0,5-4% af det totale hCG. En høj koncentration af hCG, herunder frit hCG β , er associeret med øget risiko for, at fosteret har trisomi 21, mens en lav koncentration er associeret med øget risiko for trisomi 18 og 13. Sidstnævnte association menes at være relateret til en insufficient cytotrophoblast differentiering, hvilket også kan forklare, at man ser en meget høj spontan abortrate ved disse trisomier. Årsagen til den observerede sammenhæng mellem en høj koncentration af hCG og øget risiko for trisomi 21 er ikke klarlagt. Hypoteser omfatter translationel hyperaktivering af *CGB* eller nedsat expression af *LHCGR* genet, der koder for LH/hCG-receptoren og deraf følgende nedsat hCG-forbrug og omsætning (4, 5).

Fælles for de to biokemiske markører er, at koncentrationen i det maternelle blod er stærkt korreleret til gestationsalderen. Anvendelse af markørerne i en screeningsalgoritme kræver således justering for gestationsalderen på prøvetagningstidspunktet. Dette gøres i praksis ved at inddrage niveauerne for de to markører som Multiples of the Median (MoM), beregnet som den målte koncentration i forhold til den mediane koncentration ved den givne gestationsalder. Da en række andre faktorer også kan påvirke koncentrationen af PAPP-A og hCG β indeholder de anvendte MoM-værdier også en justering for maternel rygestatus, kropsvægt, etnicitet, konceptionsmåde og diabetes status (6). De to biokemiske markører har begrænset værdi som enkeltstående markører, mens detektionsraten for trisomi 21 andrager ca. 70% for en falsk-positiv rate på 5% ved anvendelse af doubletesten og moderens alder. Når testen kombineres med skanning af nakkefoldens tykkelse og moderens alder øges detektionsraten til næsten 90%. Et dansk studie har vist, at performance er bedst, hvis blodprøven tages før graviditetsuge 10, hvorfor dette anbefales i dag i Danmark (7).

Tripletesten

Tripletesten anvendes til screening for trisomi 21 og 18 samt neuralrørsdefekter og bugvægsdefekter. Testen kan anvendes fra graviditetsuge 15 til 20, dog bedst ved 16 til 18 uger. Med indførelsen af doubletest og ultralydskanning i graviditetsuge 11-14 fik de danske gravide mulighed for at foretage et informeret valg med hensyn til videre diagnostik og evt. afbrydelse af graviditeten omkring uge 12, og tripletesten

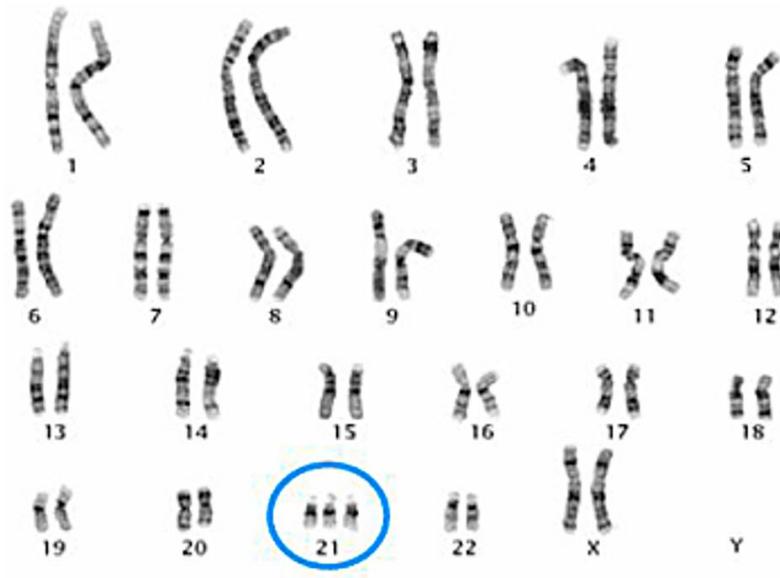
anvendes i Danmark i dag hovedsageligt som tilbud til de kvinder, der kommer for sent til første trimester screeningen og derved ikke kan få et tidligt risikostimat. Med udviklingen af NIPT er behovet for tripletesten aftagende mange steder.

I tripletesten analyseres koncentrationen af hCG, ukonjugeret østriol og alfa-fötprotein (AFP) og efter justering for gestationsalder ved blodprøvetagning kan likelihood-ratioer kombineres med den maternelle aldersrisiko for trisomi 21, hvormed den individuelle kvindes risiko udregnes i lighed med første trimester screeningen. Detektionsraten for trisomi 21 er på ca. 65% ved en falsk-positiv rate på 5% (8). Mens man i doubletesten anvender koncentrationen af frit hCG β , indgår total hCG i tripletesten. Østriol er det dominerende østrogen under graviditet, og koncentrationen stiger gradvist i løbet af graviditeten. Fosterets binyrer secernerer dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), der konverteres til østriol i den føtale lever og i placenta, hvorefter det diffunderer over i den maternelle cirkulation og konjugeres i den maternelle lever. En lav koncentration af ukonjugeret østriol er associeret med øget risiko for, at fosteret har trisomi 21 eller 18. AFP produceres i den føtale lever og er det hyppigst forekommende plasmaprotein hos fosteret. AFP passerer via placenta over i moderens blod, hvor koncentrationen kan måles fra slutningen af første trimester (9). En lav koncentration af AFP er associeret med øget risiko for trisomi 21 og 18, mens en høj koncentration er en markør for neuralrørs- og bugvægsdefekter. Biokemisk screening for neuralrørs- og bugvægsdefekter anvendes dog sjældent i Danmark, idet mere end 90% af disse fostre findes før uge 22 via de rutinemæssige ultralydskanninger (10).

Non-Invasiv Prænatal Test (NIPT)

NIPT er en ny test til screening for bl.a. trisomi 21, 18 og 13 hos fostre. Testen er baseret på en blodprøve fra den gravide kvinde, tidligst taget ved 10 uger. Alternativerne er diagnostisk invasive tests i form af en moderkagebiopsi eller en fostervandsprøve, der begge har en procedurerelateret abortrisiko på ca. 0,5%.

Ved NIPT analyseres fragmenteret cirkulerende celle-frit DNA (cfDNA) i blodet fra både placenta (cytotrophoblast celler), som bl.a. repræsenterer fostrets celler, men også cfDNA fra apoptotiske celler fra den gravide kvinde selv. Ca. 5% af cfDNA stammer fra placenta og de resterende 95% fra moderen. NIPT metoden har en høj detektionsrate på 99% for trisomi



Figur 1: Traditionel karyotype fra en moderkagebiopsi fra en gravid kvinde med et foster med Downs syndrom (trisomi 21). Kromosomerne er farvet (Giemsa farvning) således, at de kan adskilles efter størrelse og bånd.

21 ved en falsk positiv rate på 0,09%. Detektionsraten for trisomi 18 og 13 er lidt lavere, henholdsvis 96% og 91% og har en lidt højere falsk positiv rate på 0,13% for begge aneuploidier (11).

Der kan være flere årsager til et falsk positivt eller falsk negativt NIPT svar. Placenta kan i visse tilfælde indeholde celler som ikke nødvendigvis repræsenterer fosterets DNA, hvilket evt. kan skyldes placenta mosaicisme (Confined Placenta Mosaicism – CPM). CPM kan være årsag til et falsk positivt NIPT svar. Et falsk positivt svar kan også skyldes DNA fra en tilgrundeget tvilling (vanished twin), naturlige DNA-afvigelser (Copy Number Variations (CNV)) fra moderens celler eller maternal cancer. Det er derfor vigtigt, at alle positive NIPT svar konfirmeres med en diagnostisk invasiv test, hvor en fostervandsprøve er at foretrække, eftersom flest fosterceller er repræsenteret i denne test. Det er vigtigt at følge kvinder med placenta mosaicisme under graviditeten, da tilstanden kan medføre vækstproblemer hos fosteret.

Et falsk negativt NIPT svar kan skyldes enten ”isolert føtal mosaicisme” hvor kun meget få trisomiceller fra fosteret findes i placenta eller på grund af en lav føtal cfDNA-fraktion i blodet. En lav føtal cfDNA-fraktion kan bl.a. skyldes høj Body Mass Index (BMI), en vanished twin, medicinering (bl.a. med heparin), hæmolyse af blodprøven og autoimmun sygdom (bl.a. Lupus). Derudover er trisomi 18 og 13 associeret med en mindre placenta, hvorved der er risiko for en lav føtal cfDNA-fraktion i moderens

blodbane. Det er vigtigt at tilbyde alle kvinder med en lav føtal cfDNA-fraktion opfølgning, enten i form af en ny senere NIPT eller en invasiv test, både pga. risikoen for et falsk negativt trisomi svar, men også fordi tilstanden er associeret med ufrivillig abort, som i visse tilfælde kan skyldes andre atypiske kromosomanomalier (12).

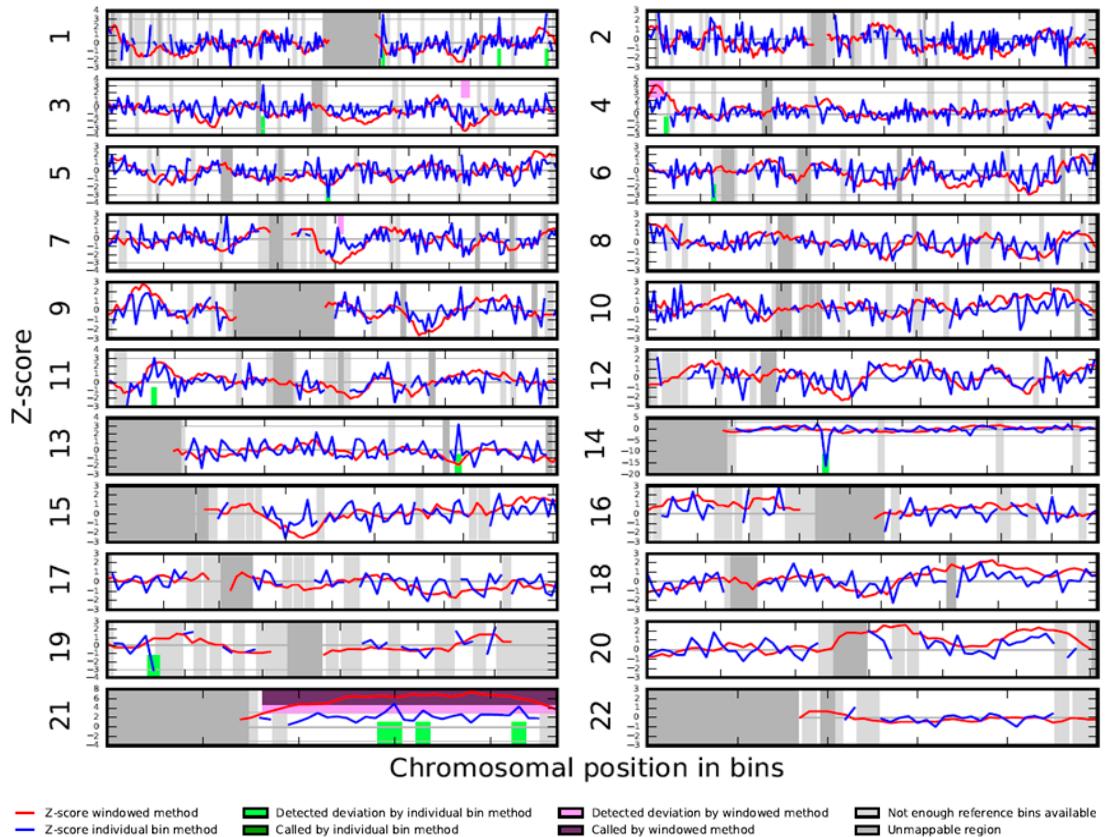
NIPT teknikken

Den hyppigst anvendte NIPT metode er en helgenom-sekventering (“Massive Parallel Sequencing” (MPSS)) af cfDNA med Next Generation Sekventerings teknologi (NGS). Her sekventeres små stykker af cfDNA fra alle kromosomerne (1-22 samt kønkkromosomerne) fra både foster og mor. Efter sekventering sorteres mængden af cfDNA-stykke efter kromosomnummer og optælles. Ses en overrepræsentation af f.eks. cfDNA-sekvenser fra kromosom 21, er der høj sandsynlighed for, at fosteret har trisomi 21. Testen adskiller ikke cfDNA fra mor og foster, hvorfor det er nødvendigt at bestemme den føtale cfDNA-fraktion og kun afgive svar på tests hvor koncentrationen er tilstrækkelig til, at kunne se en forskel i antallet af cfDNA-sekvenser mellem mor og foster. Denne fraktion bestemmes både for pige- og drenge fostre i NIPT testen (13).

NIPT retningslinjer i Danmark

I marts måned 2017 besluttede Sundhedsstyrelsen i Danmark, at alle gravide kvinder med enten en høj

Z-score versus chromosomal position - Sample



Figur 2: Et kromosomplot fra en NIPT test, foretaget på en blodprøve fra en gravid kvinde med et foster med et Down-syndrom. Kromosomplottet er fremstillet med dataprogrammet WISECONDOR. Y-aksen angiver z-scores og X-aksen angiver langden af kromosomerne. Er der en overrepræsentation af cfDNA sekvenser fra et kromosom, sammenlignet med cfDNA sekvenser fra en referencegruppe af gravide kvinder med raske fostre, markeres dette bl.a. med lilla farve i plottet – i dette tilfælde ses en markering af kromosom 21.

risiko $\geq 1:300$ for trisomi 21 eller $\geq 1:150$ for trisomi 18 eller 13, efter den konventionelle første trimester screeningstest, skulle tilbydes NIPT som alternativ til en invasiv test. Samtidig skulle testen tilbydes som alternativ til kvinder med en tidligere aneuploid graviditet.

I dag anbefales kvinderne i Danmark at vælge en diagnostisk invasiv test hvis risikoen er $\geq 1:100$ for aneuploidi eller at fosteret har en stor nakkefold $\geq 3,5$ mm, meget høje værdier af hCG β eller meget lave værdier af PAPP-A og hCG β . Årsagen skyldes en øget risiko for andre atypiske kromosomanomalier, der på

nuværende tidspunkt ikke kan detekteres med NIPT. Hvorvidt der afgives svar på fosterkøn samt fund af andre kromosomanomalier, der kan detekteres med NIPT bl.a. kønskromosomanomalier (Turner syndrom (45,X0), Klinefelters syndrom (47,XXY) eller Triple X syndrom (47,XXX)), er op til det enkelte laboratorium, der udbyder testen. I dag foretages NIPT på følgende offentlige laboratorier i Danmark: Hvidovre Hospital, Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital og Aalborg Universitetshospital.

Siden indførelsen af NIPT i Danmark er antallet

af invasive indgreb faldet markant. På bl.a. Aalborg Universitetshospital er antallet af invasive indgreb faldet fra 70% til 48% efter tilbuddet blev introduceret til høj-risiko gravide kvinder. Kvinderne lægger størst vægt på at undgå risikoen for en procedurerelateret abort samt det mentale og fysiske ubehag, der kan forekomme ved det invasive indgreb, fremfor at NIPT er en screeningstest og ikke en detaljeret diagnostisk invasiv test (14).

Føtalmedicin i klinisk biokemisk afdeling i fremtiden

NIPT og fremtid

På verdensplan diskuteres flittigt for og imod anvendelsen af NIPT samtidig med at testen viderefudvikles med hastige skridt. I Holland har NIPT bl.a. været et tilbud, mod et gebyr, til alle gravide kvinder, uanset risiko, siden 1. april 2017. Af etiske årsager gives ikke svar på fosterkøn i Holland. I Belgien tilbydes NIPT også til alle gravide kvinder, ligeledes mod et gebyr. Der er almen enighed om, at NIPT er den bedste screeningsmetode for trisomi 21, 18 og 13. Hvordan metoden implementeres i det eksisterende sundheds-system diskuteres i mange lande.

Lægernes bekymring ligger i hvor stor en andel af de øvrige alvorlige atypiske kromosomanomalier der overses ved brug af NIPT fremfor invasive tests, bl.a. balancede kromosomanomalier, der ses ved en konventionel karyotype og mindre DNA-insertioner og deletioner, der ses ved array-CGH. Mange af de øvrige atypiske kromosomanomalier identificeres formodentlig i den sene misdannelsesscanning i andet trimester, men antallet af afvigelser der ikke opdages vides endnu ikke præcist.

Fremtiden for NIPT er lovende, idet testen efterhånden kan afsløre flere atypiske kromosomanomalier bl.a. DiGeorge syndrom, Angelman syndrom, Cri-du-chat syndrom, 1p36 deletion syndrom og Prader-Willis syndrom. Derudover er det nu muligt at kombinere NIPT hel-genom sekventering sammen med en "targeteret" enkel-mutations model således, at der både kan types for større kromosomanomalier og enkel-mutationer samtidig (f.eks. mutationer i FGFR3 genet (Achondroplasia) og β-globin genet (beta-talassæmi). På nuværende tidspunkt er det primært private firmaer der tilbyder de udvidede NIPT tests i Danmark. Selvom NIPT-analysen udvides er forventningen, at pris og svartid vil falde betydeligt.

Doubletesten i fremtiden

Med den tiltagende brug af NIPT diskuteres det mange steder, om doubletesten vil bevare sin værdi i første trimester screeningen for trisomi 21, 18 og 13, og det kan derfor ikke udelukkes at første trimester screeningen vil ændre karakter i fremtiden. PAPP-A er ligeledes en markør for tidlig præeklampsia grundet associationen med placenta- og fostervækst. Ved måling af koncentrationen af PAPP-A og den angiogene markør, Placental Growth Factor (PIGF), i kombination med en udvidelse af ultralydkanningen af fosteret i første trimester af graviditeten, er det vist, at man kan prædiktere ca. 80% af tilfældene af præeklampsia med fødsel før uge 37 for en falsk positiv rate på 10% (15). Måske vil fremtidens doubletest derfor i stedet udgøres af de to markører, PAPP-A og PIGF, hvorved første trimester undersøgelsen både vil omfatte screening for kromosomanomalier og præeklampsia.

Referencer

- Vogel I, Tabor A, Ekelund C, Lou S, Hyett J, Petersen OB, et al. Population-Based Screening for Trisomies and Atypical Chromosomal Abnormalities: Improving Efficacy using the Combined First Trimester Screening Algorithm as well as Individual Risk Parameters. *Fetal Diagn Ther* 2018;1-6.
- Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, et al. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD011975.
- Cuckle H. Prenatal Screening Using Maternal Markers. *J Clin Med* 2014;3:504-20.
- Banerjee S, Smallwood A, Chambers AE, Papageorghiou A, Loosfelt H, Spencer K, et al. A link between high serum levels of human chorionic gonadotrophin and chorionic expression of its mature functional receptor (LHCGR) in Down's syndrome pregnancies. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:25.
- Jauniaux E, Bao S, Eblen A, Li X, Lei ZM, Meuris S, et al. HCG concentration and receptor gene expression in placental tissue from trisomy 18 and 21. *Mol Hum Reprod* 2000;6:5-10.

6. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:493-502.
7. Kirkegaard I, Petersen OB, Uldbjerg N, Tørring N. Improved performance of first-trimester combined screening for trisomy 21 with the double test taken before a gestational age of 10 weeks. *Prenat Diagn*. 2008;28:839-44.
8. Alldred SK, Deeks JJ, Guo B, Neilson JP, Alfrevic Z. Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD009925.
9. Bredaki FE, Sciorio C, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum alpha-fetoprotein in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46:34-41.
10. Bodin CR, Rasmussen MM, Tabor A, Westbom L, Tiblad E, Ekelund CK, et al. Ultrasound in Prenatal Diagnostics and Its Impact on the Epidemiology of Spina Bifida in a National Cohort from Denmark with a Comparison to Sweden. *Biomed Res Int* 2018;9203985.
11. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:249-66.
12. Hartwig TS, Ambye L, Sorensen S, Jorgensen FS. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) - a systematic review. *Prenat Diagn* 2017;37:527-39.
13. Straver R, Sistermans EA, Holstege H, Visser A, Oudejans CB, Reinders MJ. WISECONDOR: detection of fetal aberrations from shallow sequencing maternal plasma based on a within-sample comparison scheme. *Nucleic Acids Res* 2014;42:e31.
14. Bjerregaard L, Stenbakken AB, Andersen CS, Kristensen L, Jensen CV, Skovbo P, et al. The rate of invasive testing for trisomy 21 is reduced after implementation of NIPT. *Dan Med J* 2017;64.
15. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:492-5.

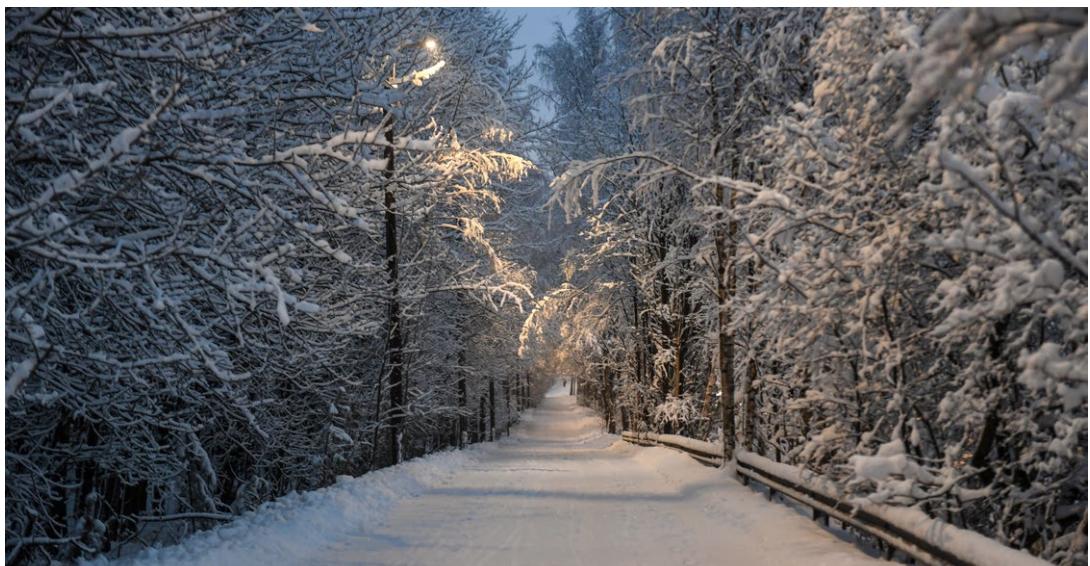
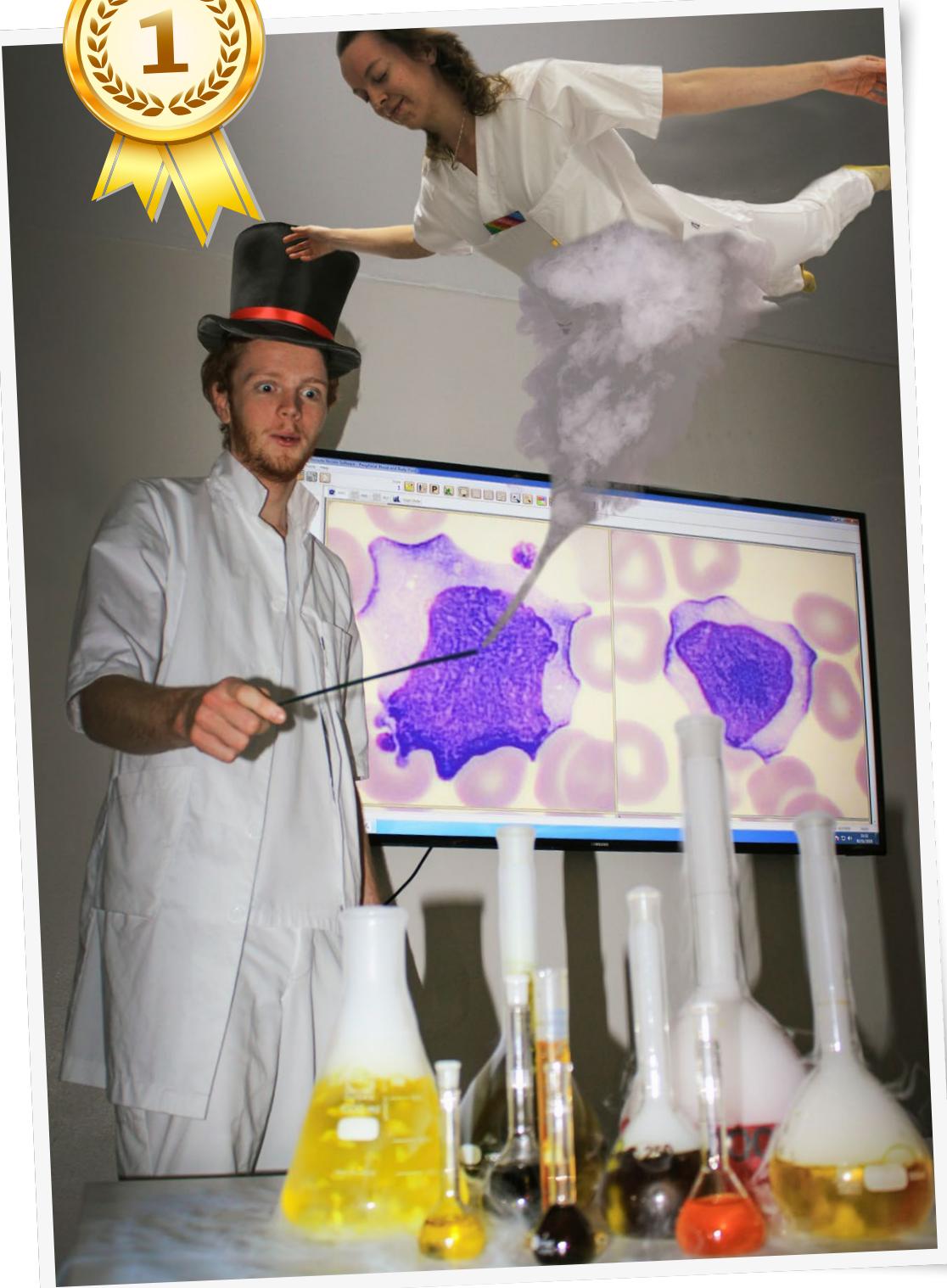


Foto: Henrik Alfthan.



Vinnerne av KBNs fotokonkurrans

Det kom bidrag fra til sammen fem ulike personer til konkurransen. Hver deltaker deltok med mellom 1 og 43 fotografier. Etter avstemning blant redaktørene i KBN har vi kåret følgende vinnere:

Førsteprisen (gavekort på 2500 norske kroner eller ca. 1800 danske kroner hos Japan Foto) går til biingeniørene Hans Andreas Daae Guldberg og Priya Kumaran fra medisinsk biokjemisk avdeling ved Diakonhjemmet i Oslo for fotografiet med tittelen "Det magiske laboratoriet på Diakonhjemmet." Fotograf er Priya Kumaran og fotografiet er post-prosessert av Hans Andreas Daae Guldberg. Personene på fotografiet er Kristine Flunes og Hans Andreas Daae Guldberg.

Andreprisen (gavekort på 1000 danske kroner hos PhotoCare) går til Pia Bükmann Larsen, reservelæge ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, for fotografiet "Lipæmisk prøve der udløste pseudohyponatriæmi på Cobas."

En 73-årig kvinde blev indlagt via egen læge grundet hyponatriæmi. Blodprøven var analyseret på Cobas 8000 på Hvidovre Hospital. Ved inspektion af prøven findes den svært lipæmisk og P-Kolesterol måles til > 20,7 mmol/L. Under indlæggelse måles normal P-Na på Vitros. På Cobas måles Na ved indirekte potentiometri, hvor koncentrationen bes-

temmes ud fra størrelsen af en elektrisk ladning, der kan registreres i en testopløsning (en mængde plasma blandet med en diluent) vs. en intern opløsning med en fast koncentration. På Vitros bestemmes P-Na ved direkte potentiometri. Der måles da direkte på plasma og ikke på en opløsning af plasma og diluent. Ved indirekte potentiometri er der risiko for hyponatriæmi, da vandfasen instrumentet afpipetterer fra, kan være fortrængt af fedtdråber. Det blev vurderet, at det var årsagen til den lave P-Na målt på Cobas. Episoden førte til overvejelser om ændring af maksimalt tilladt lipæmiindeks for analyse af Na på Cobas.

Tredjeprisen (gavekort på 700 danske kroner hos PhotoCare) går til Ole Halftan Larsen, afdelingslæge og klinisk lektor ved Molekylær Medicinsk Afdeling, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, for fotografiet med tittelen: "Der er ingen grund til at tage i Legoland når man har det nye fuldautomatiske 24/7 laboratorie på Aarhus Universitetshospital." På billedet ses Sigrid på 3 år og Astrid på 5 år fordybet i den forunderlige verden af moderne analyseudstyr.

Vi gratulerer prisvinnerne og takker samtidig for alle bidrag til konkurransen. Dere vil få se flere af fotografiene i KBN i tiden fremover.



Hypofosfatas - også lave P-ALP-verdier kan ha betydning

Yngve Thomas Bliksrud¹, Anne Grethe Myhre²

¹Avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo Universitetssykehus

²Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser

yngvethomas.bliksrud@rikshospitalet.no



Pasient 1:

En 37 år gammel kvinne søker råd på en norsk nettside drevet av en gruppe leger med bakgrunn fra ulike

spesialiteter. Hun skriver følgende: "Jeg er en dame på 37 år som i en tid har hatt noen diffuse symptomer - blant annet vond nakke, skuldre og en følelse av å ha "bomull" i hodet. Etter utredning hos legen min, er alle mine blodprøvesvar fine, bortsett fra alkalisk fosfatase som er litt lav - 25. Fastleggen mener også at stress er en utløsende faktor på de symptomer jeg har hatt. Mitt spørsmål er: Hva betyr lav alkalisk fosfatase, og hva er årsaken til dette?"

Nettdoktoren svarer:

"For det første så vil jeg forklare deg at lave verdier av alkalisk fosfatase (ALP) med sikkerhet IKKE har noe som helst med dine symptomer og plager å gjøre. Dette er helt sikkert. Lave verdier av ALP er nøylig ikke et tegn på sykdom i det hele tatt, og det har rett og slett ingen som helst informasjonsverdi. Du kan glemme dette, rett og slett. Og når du spør etter årsaken til at du har litt lave verdier av ALP, så er der ingen årsak. Dette er et typisk ikke-spørsmål, dvs et spørsmål du ikke behøver å stille. Håper du synes svaret var oppklarende."

Pasient 2:

Jente på 2,5 år. Henvist til spesialist i pediatri fra en tannlege som fattet seg kort og presist: "Pasienten har mistet 9 melketenner uten forutgående traume. Hypofosfatas?"

Hypofosfatas er en sjeldan arvelig tilstand som

kan være opphav til forandringer i bensubstans med sviktende aktivitet av ALP som årsak og følgelig lav P-ALP som en karakteristisk markør. De to innledende pasientkasus er begge typiske på hver sin måte. Det første kasuset ikke på grunn av pasientens symptomer, de er meget uspesifikke, men på grunn av legens manglede innsikt. Det er ikke sant at lav P-ALP ikke har informasjonsverdi. Det andre kasuset med symptomet "for tidlig tannfelling" er meget typisk for hypofosfatas, og det er derfor også typisk at det er tannlegen som fattet mistanken om diagnosen først.

Kliniske symptomer

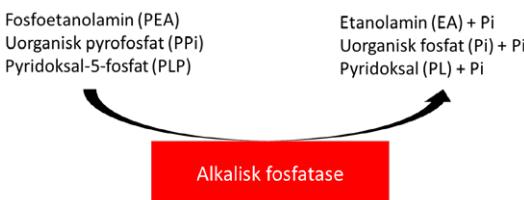
De kliniske symptomene ved hypofosfatas er meget varierende og spenner fra alvorlige perinatale symptomer med tidlig død til prematur felling av melketenner som eneste symptom. Det er vanlig å dele inn etter debuttidspunkt og korresponderende alvorlighetsgrad. Den perinatale formen er den mest alvorlige og kan resultere i dødfødsel. Levendefødte barn har blant annet sterkt underutviklet skjelett, med økende respirasjonsproblemer grunnet rakittforandringer i brystkassen og hypoplastiske lunger. Anemi, intrakranielle blødninger og kramper kan komme i tillegg. Barnet overlever sjeldent lenger enn noen dager. Den infantile formen debuterer før 6 måneders alder. Manglende vektoppgang, rakittforandringer, craniosynostose med økt intrakranielt trykk, hyperkalsemi, hyperkalsiuri med nefrokalsinose er mulige symptomer. Den juvenile formen er mildere og kan være karakterisert med rakitt, muskelsvakhets, motorisk retardasjon, kroniske smerte og prematur tannfelling (odontohypofosfatas). Prematur tannfelling kan være eneste symptom. Den adulte formen er karakterisert med patologiske brudd og skjelettsmerter og pseudogikkt. Ikke sjeldent viser det seg at pasienter som får diagnosen i voksen alder hadde rakitt og prematur tannfelling som barn (1,2).



Figur 1: Odontohypofosfatasi. Fra <http://www.tannlegetende.no/i/2002/4/dntt-27276>. Trykket med tillatelse.

Biokjemi

Det uttrykkes flere alkaliske fosfataser med ulik vevsspesifitet i mennesket. Det er den såkalte “tissue-nonspecific –liver/bone/kidney –ALP isoenzyme” (TNSALP) som svikter ved hypofosfatasi. De vevsspesifikke isoenzymene (tarm, placenta, kjønnsceller) er ikke påvirket. ALP er et membranbundet glykoprotein som katalyserer spaltingen av fosfosyreestere. ALP knyttet til osteoblaster spiller en rolle i osteogenese og mineralisering av bensubstansen, men ellers er enzymets funksjon ikke fullstendig kartlagt. Ved sviktende ALP-aktivitet akkumuleres substratene fosfoetanolamin, pyridoksal 5-fosfat og pyrofosfat (1,2).



Figur 2: Alkalisk fosfatase med substrater og produkter. Alle tre substrater kan påvises i økt mengde i urin eller plasma ved redusert aktivitet av ALP.

Diagnostikk

Vedvarende og tydelig redusert P-ALP sammen med karakteristisk klinik og radiologiske funn gir diagnosen. Andre biokjemiske markører som vil styrke mistanken om hypofosfatasi er høy utskillelse av fosfoetanolamin i urin, eventuelt også med økt utskillelse av prolin. U- fosfoetanolamin og U-prolin er en del av aminosyreprofilen ved flere metabolske laboratorier. Økt P-pyridoksal 5-fosfat, den biologisk aktive formen av vitamin B6, er muligens den mest sensitive indikatoren på hypofosfatasi. Pasienten bør ikke ha tatt vitamintilskudd en uke før prøvetaking ved bestemmelse av P-pyridoksal 5-fosfat. Økt utskillelse av pyrofosfat i urin er også en sensitiv markør på svekket ALP-aktivitet, men analysen tilbys i liten grad rutinemessig.

Genetisk bekrefte på hypofosfatasi er å anbefale, og genet ALPL inngår trolig i de fleste metabolske genpaneler som nå tilbys til stadig rimeligere pris.

Radiologi

Radiologiske funn varierer med alder og den kliniske fenotypen av hypofosfatasi. Ved alvorlig perinatal form kan funnene være distinkte for diagnosen, mens forandringerne ved mildere former er mindre spesiifikke (2).

Genetikk

TNSALP er kodet av genet ALPL som er lokalisert på kromosom 1 p36.34 (McKusick 171760). 244 mutasjoner i ALPL-genet er per dags dato registrerte i The Human Gene Mutation Database (HGMD®). Alvorlige former for hypofosfatasi nedarves autosomal recessivt, mens arvegangen for mildere former kan enten være autosomal recessiv eller autosomal dominant avhengig av forandringen i ALPL og konsekvensene for ALP-aktiviteten.

Forekomst

Hypofosfatasi er en sjeldent tilstand som forekommer over hele kloden, men hyppigheten er usikker. Milde former kan tenkes å være underdiagnosert på grunn av den store variasjonen i klinisk uttrykk. I 1957 ble insidensen av alvorlig form i Toronto beregnet til å være 1/100.000 levendefødte barn (3). En fransk studie basert på molekylærgenetikk fra 2011 beregnet hyppigheten av alvorlige former til å være 1/300.000 i Frankrike/Europa. I samme arbeid anslås prevalensen av milde former å være så høy som 1:6300 (4).

Behandling

Ved milde former er behandlingen symptomatisk med NSAIDs samt ekstra god tannhygiene. Ved hypofosfatasi er vanlig rakittbehandling med kalsium, vitamin D og bisfosfonat kontraindisert, fordi plasmanivået av kalsium ikke er lavt hos disse pasientene, men tvert imot kan være høyt. I 2015 ble det lansert enzymerstatningsterapi for hypofosfatasi med debut i barneårene. Effekten av enzymerstatningsterapi på mildere former er foreløpig ukjent (1,2).

Referansegrenser

Lave ALP-verdier kan altså gi informasjon, men det har til nå ikke vært uvanlig at sykehuslaboratorier kun oppgir en øvre referansegrense for P-ALP. Tilstanden

Referansegrenser for alkaliske fosfataser i plasma

Alder	Kvinner	Menn
0 - 14 dager:	90 - 273 U/L	
14 dager - 1 år:	134 - 518 U/L	
1 - 10 år:	156 - 369 U/L	
10 - 13 år:	141 - 460 U/L	
13 - 15 år:	62 - 280 U/L	127 - 517 U/L
15 - 17 år:	54 - 128 U/L	89 - 365 U/L
17 - 19 år:	48 - 95 U/L	59 - 164 U/L
Over 19 år:	35 - 105 U/L	

Figur 3: Referansegrenser for P-ALP for kvinner og menn i ulike aldersgrupper fra Nasjonal Brukerhåndbok i medisinsk biokjemi, der referansegrensene for barn er hentet fra CALIPER-prosjektet (5).



Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk Biokjemi

hypofosfatasi viser nødvendigheten av presise og aldersdifferensierte nedre referansegrenser for P-ALP. Hver pasient bør imidlertid vurderes individuelt fordi ALP-verdiene varierer betydelig avhengig av om pasienten er i vekst eller ikke.

Pasient 1. Trolig har nettlegen rett. Pasientens diffuse symptomer kan neppe forklares av lav ALP-verdi. Kanskje er pasienten tilfeldigvis blant de 2,5% av befolkningen som naturlig har verdi under nedre referansegrense. Men lav P-ALP hos en pasient med smerteproblematikk burde ansporet legen til å kartlegge sykehistorien nøyte helt fra barndommen av med hensyn til tannfelling og eventuell tendens til frakturer.

Pasient 2. Biokjemiske undersøkelser viste: P-ALP 46 U/L (referansegrenser 0 - 17 år: 35 - 450) og U-fosfoetanolamin 154 µmol/mmol kreatinin (referansegrenser barn: 6,5 - 20). Pasienten var sammensatt heterozygot for to sykdomsgivende mutasjoner i ALPL -genet, og det ble påvist at begge foreldre var bærere av hver sin mutasjon. P-ALP er i nedre del av referanseintervallet, men aldersintervallet for referansegrensene var meget bredt på diagnostispunktet. Sett i forhold til nye referansegrenser med smalere aldersintervaller er pasientens enzymaktivitet tydelig redusert. Utskillelsen av P-fosfoetanolamin er tydelig økt, og sammen med de genetiske forandringene er diagnosen hypofosfatasi sikker for denne pasienten.

Konklusjon

Hypofosfatasi er en sjeldent diagnose som rammer bensubstansen med varierende alvorlighetsgrad. Diag-

nosen er årsak til uventet *lave* verdier for P-alkalisk fosfatase. Særlig på grunn av nye behandlingsmuligheter er det viktig å være oppmerksom på hypofosfatasi. For å kunne avsløre tilstanden må sykehuslaboratoriene sørge for å ha nedre referansegrenser for P-ALP justert for kjønn og alder og spesielt sørge for tilstrekkelig fininndeling i alderskategorier hos barn.

Referencer

- Whyte MP. Hypophosphatasia. In: The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID) Editor-in Chief: David Valle, Copyright © McGraw-Hill Education.
- Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. In: GeneReviews® [Internet]. Editors: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
- Fraser D. Hypophosphatasia. Am J Med 1957; 22:730-46.
- Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. Ann Hum Genet 2011;75: 439-45.
- Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. Clin Chem 2012;58:854-68.



Focus on diagnostics of autoimmune thyroid diseases

Fully automated tests for thyroid autoantibodies
EliA™ anti-TSH-R, EliA anti-TPO, and EliA anti-TG

We have extended our EliA thyroid test panel with the release of EliA anti-TSH-R measuring thyroid stimulating hormone receptor (TSH-R) autoantibodies. The combination of all 3 tests provides reliable diagnostic guidance in autoimmune thyroid diseases.

The tests can be easily integrated into lab routine as they are performed on the fully automated Phadia™ Laboratory Systems.

Just add EliA anti-TSH-R, EliA anti-TPO and EliA anti-TG and start testing.

Find out more at thermofisher.com/EliA

© 2016 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries. Legal Manufacturer: Phadia AB, Uppsala, Sweden

ThermoFisher
SCIENTIFIC

www.thermoscientific.com/phadia

Denmark

Tel: +45 70 23 33 06
info-dk.idd@thermofisher.com

Finland

Tel: +358 9 3291 0110
info-fi.idd@thermofisher.com

Norway

Tel: +47 21 67 32 80
no.idd@thermofisher.com

Sweden

Tel: +46 18 16 60 60
info-se.idd@thermofisher.com

Klimapris for rørpostlinje til Klinisk Biokemi ved Aalborg Universitetshospital

Annebirthe Bo Hansen og Jan Nybo

Klinisk Biokemi

Aalborg Universitetssygehus

annebirthe.bo@rn.dk



Hvert eneste år bliver vi på Klinisk Biokemi, Aalborg Universitetshospital mødt med sparetakrav på 2-4 % svarende til 3-4

mio. kr. Dette samtidigt med en aktivitetsstigning på 4-5 %. En udfordring, som vi deler med mange andre laboratorier. Alle lette besparelser er for længst genemført. Derpå har de mulige strukturelle besparelser været undersøgt og udmøntet. Tilbage i 2014 var Klinisk Biokemi, Aalborg Universitetshospital således fordelt på 5 matrikler: Aalborg Universitetshospital, Nord og Syd, Dronninglund, Farsø og Hobro. Dronninglund sygehus blev nedlagt og Klinisk Biokemi, Farsø blev ændret fra fuldt bestykket laboratorium til udelukkende at varetage blodprøvetagning/ekg og analysering af livsvigtige prøver på POCT/ABL udstyr i dagtid. På matriklen i Hobro blev nattevagten nedlagt. I takt med besparelserne er der sket en konsolidering af laboratoriet på Syd således, at der kun var hæmatologi og POCT udstyr tilbage på Nord. De øvrige blodprøver blev sendt med taxa til Syd – en udgift som for akutte

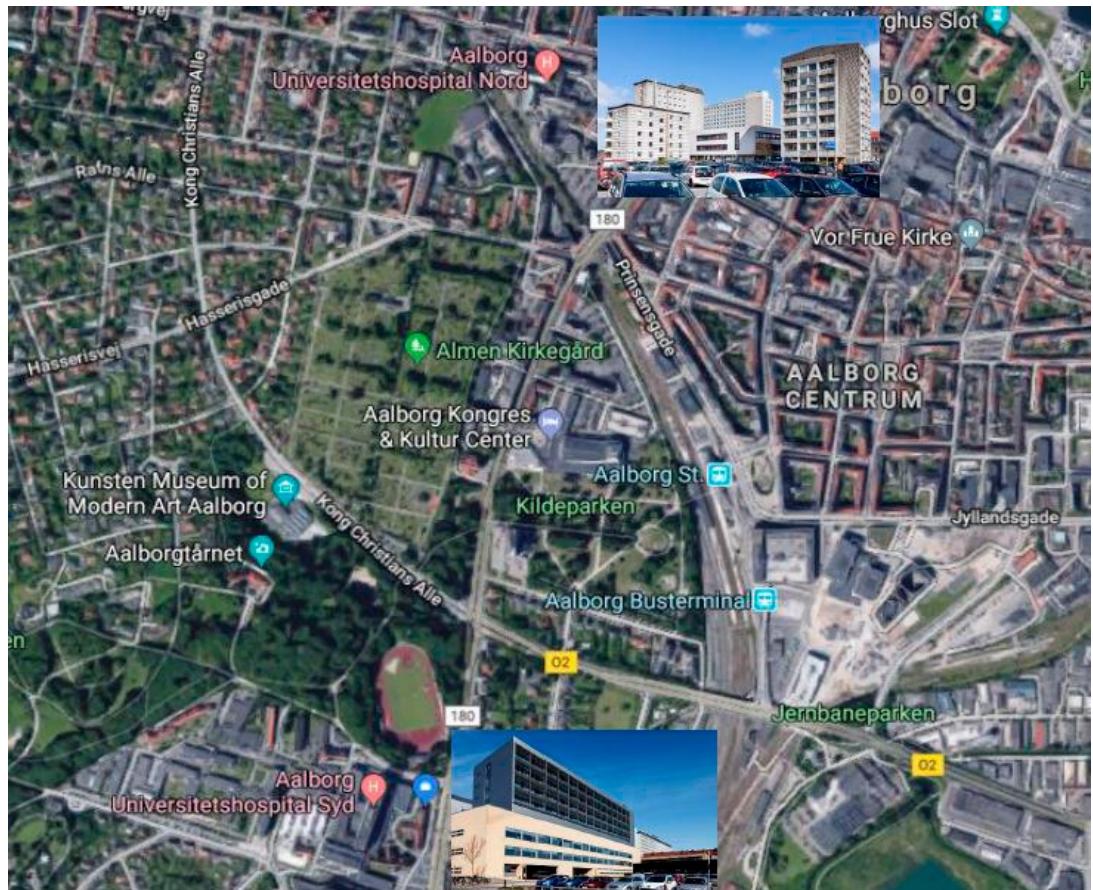
kørsler i dag- og vagttid androg 600.000,- kr. om året. Tvinget af omstændighederne blev ideen om at sammenklede laboratorierne på Nord og Syd med en rørpostforbindelse fostret i sommeren 2014.

Innovation

Ideen blev mødt med nogen skepsis på såvel klinik-, hospitals- og regionsniveau. Der var de klassiske barrierer – det er ikke teknisk muligt, er tidligere undersøgt, det vil ikke kunne betale sig med kun 6 år til udflytning til det nye Aalborg Universitetshospital osv. Det tog 1½ år med adskillige sagsfremstillinger til hospitalsledelsen og regionens byggeudvalg og forretningsudvalg før Regionsrådet i oktober 2015 gav grønt lys til etablering. Business casen var ellers god med en afskrivning på 18 mdr. og derefter overskudsgivende. Selve anlægsudgiften med jordboring beløb sig til 1 mio., hvilket var ca 10 gange lavere, end tidligere undersøgelser havde vist. En af grundene var, at Tempus 600 ligesom fiberkabler kunne skydes i jorden, hvorved hovedparten af gravearbejdet kunne undgås. En anden forklaring på den gode business case var udo over at diverse akutte taxakørsler kunne undgås, at udskiftningen og drift af et hæmatologiudstyr og drift af et POCT CRP-udstyr kunne spa-



Illustration af den underjordiske rørforbindelse fra Aalborg Universitetshospital afsnit Nord til afsnit Syd, strækning 1,6 km.



Kortet viser hvilke topografiske elementer der skulle tages højde for i forbindelse med planlægningen.

res. Der lå også en mindre personalebesparelse idet arbejdsopgaven med pakning og transport af kasser med blodprøver til taxa hver halve time samt vedligehold af udstyr og analysering bortfald.

Mit hovedargument var imidlertid det patientsikkerhedsmæssige. Aalborg Universitetshospital, afsnit Nord ligger i en kørselsafstand på 2 km fra afsnit Syd. På Nord ligger bl.a. specialerne Gynækologi/obstetriks, Reumatologi, Pædiatri, Neurologi og Urologi. I dagtid på hverdag var der taxatransport (blodprøver +/- personale) hver halve time suppleret med akutte kørsler og i weekend/helligdage og vagttid efter behov. Det betød at turn-a-round tiden (TAT) for specialerne på Afsnit Nord var ca. 1 time længere end for specialer på Afsnit Syd. Da TAT har en stor betydning for hurtig, effektiv og korrekt behandling af patienterne var dette ganske uhensigtsmæssigt og gav da også anledning til flere utilsigtede hændelser.

Etablering

Det store åbne tekniske spørgsmål var: Vil det overhovedet være muligt at etablere et interhospital pneumatisk system på 1,6 km til transport af blod, urin og andre vævsæsker? På dette tidspunkt var den længste Tempus 600 linje 450 m, så der lå en gedigen udfordring for firmaet TIMEDICO A/S til at lave en næsten 4 gange så lang prototype. Da resultaterne herfra indløb og så lovende ud blev forhandlinger med Aalborg kommune om linjeføring og tidsplan påbegyndt. Det stod hurtigt klart, at for at komme videre var der nogle forhåndsgodkendelser som skulle i hus fra By- og Landskabsforvaltning, Aalborg Katedralskole og Banedanmark. Linjeføringen passerede et skovområde med en festivalplads, hvor pinsekarnevallet skulle foregå, en kirke og kirkegård, Aalborg Katedralskole, som er en privat institution og sidst, men ikke mindst jernbanen, hvor tilladelserne skulle gives af Banedan-

mark. Efter ca. 6 måneder blev der den 18. maj 2016 givet gravetilladelse. Sideløbende med dette skulle der tages stilling til EU-udbud. Udbudsmaterialet blev udformet mhp. EU annoncering og gav ikke anledning til problemer.

Selve etableringen med jordboringer og opsætning af afsender- og modtagerstation tog 6 uger - stor professionalisme blev udvist og pinsekarnevallet blev passet ind med mindst mulig margin - se filmen "TEMPUS600- Rapid delivery of blood samples over long distances" på Timedico A/S hjemmeside. Første rør gennem Tempus 600 blev sendt den 7. juli 2016 og vi gik i endelig drift den 7. november - 2½ år efter ideen blev genereret.

Validering

Ganske nervepirrende var den næste fase - kunne prøvematerialet overhovedet tåle at blive sendt 1,6 km med Tempus 600? En valideringsprotokol og acceptkriterier blev fastlagt.

Acceptkriterier: Maksimal tilladelig differens mellem prøve transporteret med Tempus 600 (Tempusprøven) og referenceprøven (voksne) og mellem prøve transporteret med Tempus 600 og taxa (taxaprøven)(børn):

- P-Kalium: 0,4 mmol/L
- P-LD: 20 IU/L
- Hæmolyse-index: 15 mg/dl

En større forskel accepteres, hvis forskellen mellem taxaprøven og referenceprøven er større end de angivne mål.

Design:

1. Fra 30 voksne patienter tages 3 ekstra 4 ml Li-heparin (Becton Dickinson (BD)) rør. Rør-rækkefølgen registreres således, at alle metoder består af 10 1. rør og 10 2. rør og 10 3. rør. Et rør centrifugeres (10 min. ved 2000G) og afpipetteres med det samme. Fra hver patient sendes et rør med Tempus 600 og to med taxa henholdsvis fuldblod og Li-heparin plasma. Der udføres BASP, BILI, CK, CL, CREA, FOL, Hapt, K, LD, MG, NA samt hæmolyse-index. Analyserne udføres på Cobas 8000 Modular, Roche i dobbeltbestemmelse.

2. Fra 30 voksne patienter tages 2 ekstra Hæmatologi 4 ml K₂EDTA (BD) rør og 2 ekstra Koagulation 2,7 ml Natriumcitrat 2% rør (BD). Rør-rækkefølgen registreres således, at alle metoder består af 15 1. rør og 15 2. rør. Fra hver patient sendes et hæmato-

logi- og koagulationsrør med henholdsvis Tempus 600 og taxa. Der udføres WBC, RBC, HGB, PLT og INR, APTT, FIB og AT. Hæmatologianalyserne udføres på Sysmex XN-9000, Sysmex og koagulationsanalyserne på ACL-Top 500, ILS. Der udføres enkeltbestemmelse.

3. Fra 10 spædbørn tages 2 ekstra Mikrovette 500 mikroliter Li-Heparin. Et rør centrifugeres og afpipetteres med det samme. Fra hver patient sendes et rør med Tempus 600 og et rør med Li-heparin plasma med taxa. Der udføres analyser, som anført for gruppe 1.
4. Fra 10 spædbørn tages 2 ekstra Mikrovette 500 mikroliter Li-Heparin. Det ene rør sendes med Tempus 600 og det andet med taxa. Der udføres analyser, som anført for gruppe 1.
5. Fra 10 spædbørn tages 2 ekstra Mikrovette 300 mikroliter K₂EDTA. Det ene rør sendes med Tempus 600 og det andet med taxa. Der udføres WBC, RBC, HGB, PLT.
6. Fra 13 voksne patienter tages ved lumbalpunktur et ekstra 2,5 ml rør med trykprop (Sarsted) til cerebrospinalvæske. Det ene rør sendes med Tempus 600 og det andet med taxa. Der udføres WBC og RBC.

Blodprøvetagning - venepunktur på voksne og kapillærprøvetagning på nyfødte - blev udført af bioanalytiker i Klinisk Biokemisk ambulatorium. Der blev givet mundtligt tilslagn fra patient eller forældre.

Resultater

Resultaterne viste et gennemsnitlig mindre bias mellem referenceprøven og Tempusprøven end mellem referenceprøven og taxaprøven. Alle acceptkriterier blev opfyldt. For hæmatologianalyser og koagulationsanalyser var der ingen signifikant forskel (p-værdi >0,05) mellem Tempusprøven og taxaprøven vurderet ud fra en parret t-test.

Drift

Der har fra start været nogle støjgener i lokalet med modtagerstation. Dette er afhjulpet af flere gange med isolering og brug af støjdæmpende materiale.

Der har været problemer med at propperne uproverket ryger af et 3 ml glukosører (Greiner FC Mix). Dette problem er ikke løst og glukosøreret er skiftet med et natriumfluorid-Na₂EDTA fra BD. Der har også været problemer med at propperne er røget af

uringlas, men her kan det ikke udelukkes, at propen har været taget af i forbindelse med fyldning. Denne problematik er de kliniske afdelinger blevet orienteret om.

Driftsstabiliteten er høj, med en oppetid på >99 %. De tekniske problemer, vi har set er tællefejl, som skyldes slid på bremsehjul, og som er afhjulpet med indsættelse af en bremsering.

Den største udfordring vi har haft er kompressoren, som ikke har givet et konstant tryk. Dette har bevirket en markant øget hæmolysegrad. Der er indsats ny kompressor og etableret en logning af trykket. En overvågning som foretages af teknisk afdeling.

Tekniske data

Kapacitet: 250 rør/time. Hastighed 8,5 m/sek. Gennemsnitlig transporttid 3,2 min. Fra november 2016 til maj 2018 er der sendt ca 215.000 rør med Tempus 600.

Rørtyper: Tempus 600 kan forsende plastrør længde min. 80 mm og maks. 110 mm. Diameter målt på prop min. 12 mm og maks. 18 mm. Mikrorør emballes for forsendelse i et forsendelsesrør med klikprop fra Sarsted evt. suppleres med et indsatsrør, således at mikrorøret fastholdes i forsendelsesrøret.



Først trak entrepenøren det store, røde yderrør i en dybde på 1,1-1,5 meter under overfladen.
Herefter er de hvide transportrør trukket igennem.

Trykluft: Kompressor skal give et tryk >4 bar og <8,5 bar

Kvalitetssikring

To gange ugentlig tages to ekstra 4 ml. Li-heparin rør på 3 tilfældigt patienter, som sendes henholdsvis med taxa og Tempus 600. På de 6 rør udføres hæmolyseindeks, LD og K. Tallene vurderes i forhold til de tidligere nævnte acceptkriterier.

Kvalitetsforbedring

TAT for de kliniske afdelinger på Afsnit, Nord er i gennemsnit blevet nedbragt med 1 time.

Miljø-/klimaregnskab

I 2017 fik Klinisk Biokemi, Aalborg Universitetshospital Region Nordjyllands nyindstiftede klimapræis. Per år har vi sparet miljøet for >6000 km bykørsel og dermed også et pænt stort CO₂ udslip. Så udover at have gjort noget godt for patienterne, personalet og økonomien har etablering af Tempus 600 således også været til gavn for vores alle sammen klima.

Artiklen er tidligere publisert i DSKB-nyt nr. 3, 2018.



KUB - Kompletteringsutbildning för biomedicinska analytiker med utländsk examen

Camilla Hesse

Universitetslektor Göteborgs universitet

camilla.hesse@biomedlab.gu.se



I samband med 2015 års stora flyktingström till bland annat Sverige uppstod ett behov av att snabbare erbjuda personer med utländska utbildningar en väg in på den svenska arbetsmarknaden.

För yrken inom till exempel hälso- och sjukvård där det krävs legitimation finns idag i Sverige olika vägar, så som att till exempel genomföra Socialstyrelsens kunskapsprov. Karolinska Institutet har fått uppdrag att genomföra kunskapsprov för biomedicinska analytiker i Sverige.

En annan möjlighet är att söka en kompletterande utbildning vid något svenskt lärosäte.

Sveriges regering gav i slutet av 2016, fyra lärosäten i Sverige i uppdrag att starta kompletterande utbildningar för biomedicinska analytiker (KUB). Göteborgs universitet fick i uppdrag att vara samordnare. Övriga tre lärosäten är Linköpings Universitet, Högskolan i Kristianstad och Uppsala Universitet.

Gruppen fick uppdraget i slutet av 2016 och redan hösten 2017 antogs de första studenterna. Processeen för att utveckla KUB var alltså relativt kort. Vi har dock haft god hjälp av att det inom de lärosäten som ingår i gruppen sedan tidigare finns erfarenheter av liknande kompletteringsutbildningar för till exempel läkare och sjuksköterskor. Samtliga fyra lärosäten har även, i den mån det fungerat, valt att integrera KUB med ordinarie utbildningsprogram och/eller att skapa individuella studieplaner.

KUB syftar till att ge de studenter som har en utländsk examen motsvarande en treårig högskoleexamen eller en tvåårig eftergymnasial utbildning inom biomedicinsk laboratorievetenskap eller närliggande

områden möjlighet att via Socialstyrelsen erhålla svensk legitimation som biomedicinsk analytiker. I den kompletterande utbildningen står den svenska biomedicinska analytikerns yrkesområde i fokus.

Då utbildningen för biomedicinska analytiker ser väldigt olika ut internationellt har gruppen valt att ha följande behörighetskrav för utbildningen. Alla fyra lärosäten har samma behörighetskrav:

Kunskaper i svenska och engelska motsvarande kraven för grundläggande behörighet för högskolestudier (svenska 3 och engelska 6) samt en utländsk kandidatexamen, alternativt en avslutad 2-årig eftergymnasial utbildning, med inriktning mot biomedicinsk laboratorievetenskap eller motsvarande. Tidigare utbildning ska, förutom biomedicinsk laboratorievetenskap, inkludera anatomti, fysiologi, kemi och biokemi motsvarande minst 40 högskolepoäng tillsammans.

Behörighetskravet ställer stora krav på de fyra lärosäten som ger utbildningen när det gäller att bedöma de sökandes kompetens. Bedömningen sker gemensamt så till vida att en student endast bedöms av ett lärosäte, även om den sökt till flera. Vi har gemensamt tagit fram bedömningskriterier och använder en gemensam mall för att göra så likartade bedömningar som möjligt.

Eftersom utbildningen för biomedicinska analytiker skiljer sig internationellt har vi i gruppen också enats om en kompletteringsutbildning på 90 högskolepoäng (motsvarande 1,5 år). Vi har på alla lärosäten minst 15 högskolepoän (en halv termin) verksamhetsförlagd utbildning samt ett avslutande examensarbete på 15 högskolepoän. De studenter som kan visa upp dokumentation på att de tidigare har gjort ett examensarbete och som vi bedömer vara utfört inom

biomedicinsk laboratorievetenskap, kan få tillgodo-räkna sig den avslutande kursen. Även här har vi i inledningsskedet gjort gemensamma bedömningar för att det ska vara så likartat som möjligt på de fyra lärosäten som ger KUB.

Nationellt i Sverige finns 60 platser per läsår på KUB. Kristianstad 16, Linköping 18, Göteborg 16 och Uppsala (Sundsvall) 10 platser.

Hösten 2017 antogs 4 studenter i Kristianstad, 9 i Linköping, 6 i Göteborg och 7 i Uppsala/Sundsvall. Vår förhoppning är att dessa studenter ska avsluta sina utbildningar under hösten 2018/våren 2019. I Göteborg har en student kunnat avsluta utbildningen med godkänt resultat redan till sommaren 2018.

Inför kommande hösttermin har vi haft totalt 72 sökande och ungefär hälften av dessa har bedömts behöriga till utbildningen.

Den största utmaningen har varit svårigheter med svenska språket, dessutom har de flesta studenter familj och bor inte på studieorten, vilket påverkar studieresultaten negativt. Däremot är de studenter vi hittills haft otroligt motiverade och engagerade i sina studier vilket kan kompensera mycket.

Via nedanstående länk kan man få ytterligare information om utbildningen som den ges i Göteborg. Där finns också länkar till övriga kurssorter.

<https://sahlgrenska.gu.se/utbildning/kurser-program/kompletterande/biomedicinsk-analytiker>



Dessa studenter har börjat Kompletteringsutbildning för biomedicinska analytiker med utländsk utbildning (KUB) vid Uppsala universitet hösten 2018.

LDL-kolesterol när triglyceridvärdet är > 4,5 mmol/L...

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi

Akademiska Sjukhuset, Uppsala

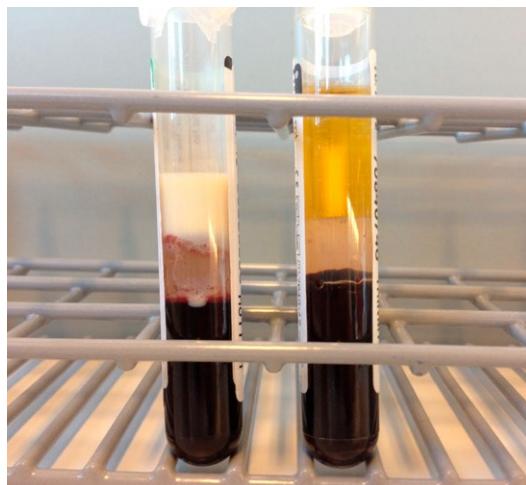
anders.larsson@akademiska.se



LDL-kolesterol beräknat med Friedewalds ekvation rapporteras inte om triglyceridvärdet är >4,5 mmol/L, men med direkta LDL-metoder rapporteras LDL-värdet oavsett triglyceridvärdet. Finns det någon grund för att hantera dessa två LDL-analyser på olika sätt?

Traditionellt beräknas LDL-kolesterol med Friedewalds formel baserat på totalkolesterol, triglycerider och HDL-kolesterol ($LDL = \text{Totalkolesterol} - (TG \times 0,45) - HDL$), men vi ser en snabbt ökande användning av direkta LDL-metoder. Huvuddelen av de svenska laboratorierna använder sig numera av direkta LDL-metoder.

När man söker på nätet så är det ett genomgående



Centrifugerade gelrör med och utan lipemi.

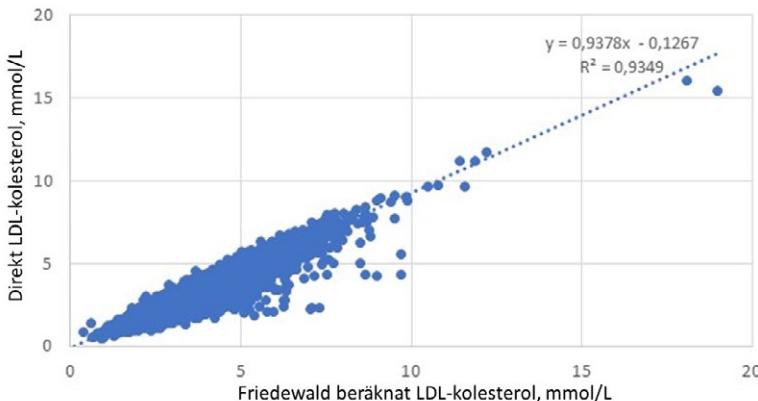
Foto: Helle B. Hager.

fynd att man skriver att med Friedewalds formel så får man osäkra LDL-kolesterolvärden om patienten har triglyceridvärdet över 4,5 mmol/L, och de flesta laboratorier som rapporterar LDL-kolesterol baserat på Friedewalds ekvation avstår från att rapportera LDL-kolesterol när triglyceridvärdet är högre än 4,5 mmol/L. När man läser på nätet om direkta LDL-kolesterolbestämningar så säger man inget om att man bör ta hänsyn till triglyceridvärdet och det finns publikationer som säger att direkt LDL-kolesterol metoder ej påverkas av triglyceridvärdet. Så vitt jag kan se så svarar de laboratorier som har direkt LDL-kolesterol metoder ut resultatet även vid höga triglyceridvärdet. Det är ju i linje med vad vi kan läsa i litteraturen.

Vi har alltså Friedewalds ekvation som påverkas av triglycerider och direkta LDL-metoder som ej påverkas av triglycerider och detta stöds av ett flertal publikationer/rekommendationer. Eftersom de flesta beställningar av direkt LDL-kolesterol också innefattar beställningar av totalkolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider så kan man få fram både direkt LDL-kolesterolvärdet och det Friedewaldsberäknade LDL-kolesterolvärdet. Om man gör så och litteraturen har rätt så borde vi få en bra överensstämmelse mellan de två LDL-kolesterolvärdarna när patienterna har låga triglyceridvärdet och en tydlig bias mellan de två LDL-kolesterolvärdarna hos patienter med höga triglyceridvärdet.

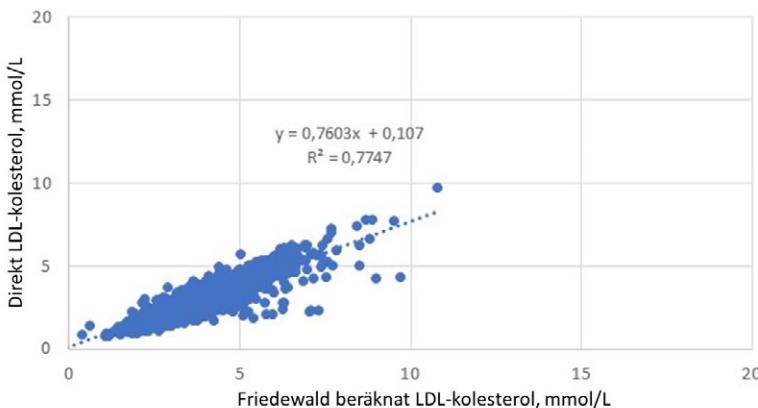
Vi extraherade närmare 35000 LDL-kolesterolresultat som klinisk kemi och farmakologi analyserat under 2014 från laboratoriedatasystemet. Enbart resultat där vi kunde beräkna både direkt LDL-kolesterol och Friedewalds LDL-kolesterol inkluderades. Alla analyserna utfördes med Architect plattformen (Abbott Laboratories). Vi jämförde sambandet mellan de två LDL-kolesterolberäkningarna för alla resultaten

Alla resultat oberoende av triglycerid värden



Figur 1. Korrelation mellan Friedewaldsberäknat LDL-kolesterol och direkt LDL-kolesterol hos enskilda patienter. Figuren visar samtliga resultat oberoende av triglyceridvärde.

Enbart triglyceridvärden ≥ 4



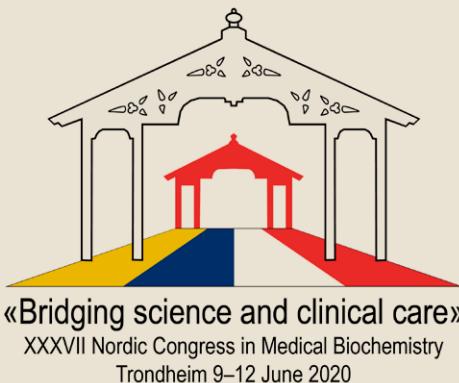
Figur 2. Korrelation mellan Friedewaldsberäknat LDL-kolesterol och direkt LDL-kolesterol hos enskilda patienter. Figuren visar enbart resultat med triglyceridvärde ≥ 4 mmol/L.

(Figur 1) respektive bara de resultat som hade triglyceridvärden ≥ 4 mmol/L (Figur 2). Det var 1268 analysresultat med triglyceridvärden ≥ 4 mmol/L. Lutningen för linjen mellan Friedewaldsberäknat LDL-kolesterol och direkt LDL-kolesterol var något lägre när vi enbart studera individer med triglyceridvärden ≥ 4 mmol/L men det balanserades delvis av att interceptet var högre i denna undergrupp. Jag uppfattar de två figurerna som relativt likvärdiga och det gör att jag vill ifrågasätta att vi hanterar de här två analysprinciperna på olika sätt. Antingen borde vi låta bli att rapportera LDL-kolesterol för båda metoderna vid höga triglyceridvärden eller också borde vi rapportera LDL-kolesterol oavsett triglyceridvärde med båda metoderna. Studier som visar på en mycket god överensstämmelse mellan direkt LDL-kolesterol och

referensmetod från amerikanska Centers for Disease Control and Prevention (CDC) talar för att det är rätt att inte trunkera direkta LDL-metoder. Samtidigt så är direkta LDL-metoder inte en enda metod utan ett antal olika metoder och det som gäller för en metod behöver nödvändigtvis inte gälla för alla metoder.

Referens

- Larsson A, Hagström E, Nilsson L, Svensson MK. Treatment target re-classification of subjects comparing estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation and direct measurement of LDL-cholesterol. Ups J Med Sci 2018;123:94-9.



Welcome to Trondheim in 2020

Save the dates June 9 –a 12, 2020 for the 37th Nordic Congress in Medical Biochemistry, which will be held in Trondheim. The conference will cover a wide range of topics relevant to medical laboratory professionals, focusing specifically on science and technology with value for patient care. We are looking forward to present state of the art, recent advances and future perspectives of clinical chemistry.

During the congress you will be able to enjoy inspiring lectures from Nordic and World leading researchers and laboratory professionals in the good company of friends and colleagues in the relaxed atmosphere of this charming city by the fjord.

We welcome you all and are looking forward to seeing you in Trondheim in 2020.

*On behalf of the Organizing and Scientific Committees
Gunhild Garmo Hov and Gustav Mikkelsen*



www.nfkk2020.no/
post@nfkk2020.no



Når blod er tykkere end vand – en case

Nikki Have Mitchell

Klinisk Biokemisk Afdeling

Hvidovre Hospital

nikki.have.mitchell@regionh.dk



En prøve fra almen praksis var i en aftenvagt blevet forsøgt analyseret to gange – uden held. I begge tilfælde fik bioanalytikeren en melding fra Cobas 8000-apparaturet om ”sample clot”. Prøven var derfor blevet gemt til det bedre bemandede daghold. Dagholdet prøvede således også at analysere prøven. To forsøg – efter to meldinger om sample clot.

Prøveglasset blev taget til side. Ved visuel inspektion af prøvematerialet, der i øvrigt var yderst sparsomt, fandtes dette noget tyktflydende – i al fald sammenlignet med, hvad man normalt ville forvente af plasma. Om årsagen hertil skulle findes i forholdene omkring prøvetagningen, omkring opbevaringen af prøven eller indeni selve patienten blev diskuteret frem og tilbage – Rekvirenten blev kontaktet for at komme årsagen nærmere.

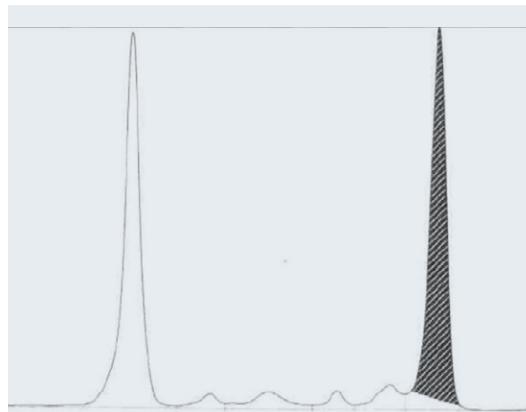
Efter samtale med den bestillende læge stod det

klart, at årsagen til prøvematerialets beskaffenhed sandsynligvis skulle findes i patienten selv. Det sparsomme, tyktflydende plasma blev fortyndet – og der blev forsøgt målt immunglobuliner.

Dette lykkedes – resultatet viste sig at være IgM = **100 g/L** (reference: 0,39 - 2,08 g/L). Der var altså tale om hyperviskositet grundet en ekstremt høj mængde af immunglobulin M i plasma.

Hyperviskositet kan ses ved en række forskellige tilstande, herunder tilstande med øget plasmaviskositet (eksempelvis hyperfibrinogenæmi, hypergammaglobulinæmi), en øget mængde erythrocytter (eksempelvis polycytæmia vera), en øget mængde leukocytter (eksempelvis leukæmier), eller tilstande, hvor erythrocyternes evne til at kunne deformeres er kompromitteret (eksempelvis seglcelleanæmi) [2]. Ved hyperviskositetssyndrom forstås en tilstand, hvor patienten oplever symptomer (eksempelvis blødninger, neurologiske symptomer, synsfors্তyrrelser) på grund af en sådan øget viskositet. Viskositetsforøgelsen medfører blandt andet, at blodet gøres til genstand for en større modstand ved passage igennem især de mikrocirkulatoriske systemer [3, 4].

I casen er der tale om hyperviskositet på baggrund af en anseelig mængde IgM. Dette kan være forenligt med en malign monoklonal gammopathi – altså en tilstand hvor der produceres en mængde monoklonalt protein, såkaldt M-komponent (eksempelvis af IgM-typen). Hvis denne tilstand udmønter sig i symptomgivende hyperviskositet, er der tale om en situation, som kræver umiddelbar behandling. Dette indebærer i udgangspunktet plasmaferese med henblik på, at fjerne en vis mængde af de cirkulerende immunglobuliner, samt kemoterapi - med det formål at reducere produktionen af disse monoklonale proteiner [4, 5]. Plasmaferese bør gentages flere gange, indtil der indtræder effekt af kemoterapien [5]. Der kan derfor ses fortsat høje værdier af M-komponent efter initieret behandlingsforløb med plasmaferese (se elektroforeseresultatet, som relaterer til casen).



Elektroforese - M-Komponent:

Fra casen – udført cirka en uge efter diagnosetidspunktet. Den skraverede top til højre viser tilstedevarelsen af M-komponent. Denne ses lige så stor som albumintoppen (den største top helt til venstre). Se også [1].

Det er et kendt fænomen, at tilstedevarsel af M-komponent kan resultere i en melding om sample clot på Cobas 8000-apparatur – og det var netop apparaturets melding om sample clot, der i sidste ende førte til målingen af immunglobuliner. Således skal denne case ses som en reminder om, dels at huske på mulig M-komponent ved melding om sample clot – men også at huske på, at prøvematerialets kvalitet kan være kompromitteret ved visse (alvorlige) sygdoms-tilstande – og at en fejlmelding fra apparaturet kan være biologisk såvel som teknisk betinget.

Referencer

1. Lægehåndbogen.dk, *Proteinelektroforese (M-komponent)*.
2. UpToDate.com, *Overview of the causes of venous thrombosis*.
3. Gertz MA, Kyle RA. Hyperviscosity syndrome. J Intensive Care Med 1995 **10**: p. 128-41.
4. Lægehåndbogen.dk, *Oncologiske akutsituationer*
5. Lægehåndbogen.dk, *Waldenstrøms makroglobulinæmi*.

Summary of an evaluation organised by SKUP DIAQUICK Strep A Blue Dipstick

*Sara Ekvall and Grete Monsen, on behalf of SKUP
grete.monsen@noklus.no*



Background

The DIAQUICK Strep A Blue Dipstick is an in vitro diagnostic rapid test for detection of *Streptococcus pyogenes* group A (Strep A). The product is intended for professional use and the sample material is human mucus from the pharynx and tonsils. The test is produced by DIALAB GmbH. The SKUP evaluation was carried out in winter/spring 2018 at the request of Medic24 in Sweden.

The aim of the evaluation

The aim of the evaluation was to assess the analytical quality and user-friendliness of DIAQUICK Strep A Blue Dipstick, when used under real-life conditions by intended users in primary health care.

Materials and methods

In four primary health care centres, two throat swab samples were taken at the same time from 348 individuals with symptoms of pharyngitis. One swab was used for measurement with DIAQUICK Strep A Blue Dipstick, and the other swab was sent to a clinical microbiology laboratory for analysis on a comparison



method (culturing of *Streptococcus pyogenes*). The user-friendliness of the rapid test was assessed using a questionnaire with three given ratings; satisfactory, intermediate and unsatisfactory. The results and user-friendliness were assessed according to pre-set quality

goals. The analytical quality goals were a diagnostic sensitivity >80 % and a diagnostic specificity >95 %, when compared to the results from the comparison method. The quality goal for user-friendliness was a total rating of “satisfactory”. The prevalence and positive and negative predictive values were calculated.

Results

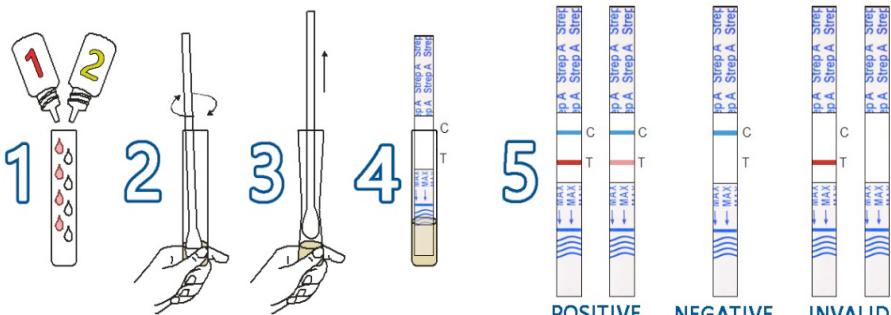
The diagnostic sensitivity of DIAQUICK Strep A Blue Dipstick was 72 % and the diagnostic specificity was 98 %, when compared to the results from the comparison method.

The prevalence of Strep A among the patients was 30 %, and the positive and negative predictive values of the rapid test were 94 % and 89 %, respectively. The user-friendliness was rated as satisfactory.

Conclusion

The quality goal set for diagnostic sensitivity was not fulfilled. The quality goal for diagnostic specificity was fulfilled. The quality goal for user-friendliness was fulfilled.

The complete evaluation report is available at www.skup.org. A letter with comments from DIALAB GmbH/Medic 24 is attached to the report.



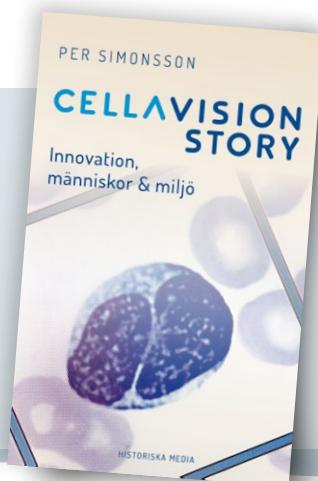
The procedure of DIAQUICK Strep A Blue Dipstick

Number of true positive results	Number of false negative results	Diagnostic sensitivity
76	29	72 %
Number of true negative results	Number of false positive results	Diagnostic specificity
238	5	98 %

Innovation inom klinisk kemi - the Cellavision story

Elvar Theodorsson

Klinisk kemisk avdelning och klinisk och experimental medicin,
Linköping Universitet
elvar.theodorsson@liu.se



Skåne sjuder igen av livskraft, utveckling och av framtidstro. De bördiga markerna fortsätter som tidigare att ge riklig föda, men Kockumsvarvet - under 1950-talet bland de största i världen - är borta sedan länge. Människors rikliga skaparglädje och motivation finns kvar. Nu inriktad på intellektuella prestationer snarare än på varvsarbete. Skåne har alltid varit ett kraftcentrum inom svensk Klinisk kemi, verksamhetsmässigt, vetenskapligt och inom affärsutveckling. Det är ingen tillfällighet att de framgångsrika diagnostikaföretagen Cellavision och HemoCue har sina rötter i den skånska kliniska kemins mylla.

Per Simonsson har nyss gett ut en bok "CellaVision story" som på ett öppenhjärtigt - närmast naket - sätt förklarar hur den intellektuellt utmanande diagnostiska produkten Cellavision kom till. Det är en vacker bok med rubriker och färgsnitt i Cellavisions typsnitt. Den beskriver en resa full av strapatser där framgångarna långtifrån var självtalade. Det stora galleri av människor som var förutsättningen för att skapa Cellavision intervjuas i boken, och presenteras omsorgsfullt. Inre och yttre drivkrafter skisseras med en van författares flyhänta penna. Det är en spänande läsning som tydliggör hur en stor grupp människor med olika kompetenser genom samarbete fullt av kreativitet, misslyckanden och obändig vilja att lyckas skapar Cellavision under ett decennium av hårt arbete. De skapade i grunden ett paradigmskifte inom den morfologiska hematologin.

Kreativa miljöer - som de skånska - är knappast något som kan kommenderas fram eller enkelt köpas på marknaden. Kreativitet kommer till i möten mellan människor som vill och kan genom olika förmågor inom hematologi, medicinsk diagnostik,

ingenjörskonst, IT och artificiell intelligens. Förutsättningarna är förstås finansiering, förmåga att driva företag, att marknadsföra och att hålla ordning och reda på företaget. Christer Fähræus, grundaren, var en grundförutsättning, men även finansiären Lars Gatenbeck och Yvonne Mårtensson vars ledarskap fick det hela att fungera. Laboratorieläkaren Birgitta Swolin tillsammans med Saga Wahlström och andra biomedicinska analytiker lämnade vidare sina gedigna kunskaper inom morfologisk hematologi till Cellavisions artificiella intelligens som nu, genom mer än 3000 sålda Cellavision system, har förbättrat hematologidiagnosiken i världen på ett sätt som varit få andra förunnat.

Per Simonsson och Region Skåne var avgörande som första kund. Per har skrivit åtta skönlitterära böcker, ett 40-tal vetenskapliga uppsatser och ett oräkneligt antal artiklar i tidskrifter som tex Klinisk Biokemi i Norden. Han ser människor, händelser och ting med en blandning av nykter vetenskaplig distans och en befridande hejdöst livsglad nyfikenhet. Visuellt uttrycker Per detta som sångare i bandet Roy Roxy klädd i rock'n'rollens svarta läderjeans. Hans primära perspektiv är den konstnärliga fördjupningen och gestaltningen av den palett av mänskliga urkrafter som driver händelser mot ett grund eller in i den hamn varje individ och grupp så hett hoppas på.

Per skriver: "Denna bok är tillägnad den biomedicinska analytikern Saga Wahlström och alla hennes kollegor som dygnet runt, år efter år, driver den medicinska diagnostiken på världens alla laboratorier, tyst, effektivt, kompetent. Do love you madly!"

Boken kan beställas på <https://historiskamedia.se/bok/cellavision-story/> för SEK 229:-



Tailored for emergency use

B·R·A·H·M·S PCT direct: Whole blood
Procalcitonin test at point of care

The new **Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S PCT™ direct** test facilitates a fast diagnosis of bacterial infection and sepsis at point of care from just one drop of blood – at any time, independent of lab service availability or internal logistics.¹



References: 1. Kutz A et al., Clin Chem Lab Med 2016; 54(4); 577-84

Find out more at thermoscientific.com/procalcitonin

This product is not FDA cleared. Availability is related to the registration status in the countries.

© 2018 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. B·R·A·H·M·S PCT and all other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.

Vandrande vetenskapsmannen: Framtidens kliniska kemi, på ett soffbord

Per Simonsson

Siemens Healthineers

per.simonsson@siemens-healthineers.com



Det är kallt att lämna komfortzonen.

Det är kallt redan på parkeringsplatsen när jag hjälper mobila sjukvårdsteamet att bärta de fyra väskorna ut i landstingets bil. Jag väljer den röda väskan, den tyngsta. Den rymmer ett helt apotek. Den svarta väskan är lättare, den innehåller laboratoriet. Det är kallt på gårdsplanen till den njursjuka gamla damens hus. Kallt när vi går uppför de spruckna betongplattorna till hennes dörr och väntar på att hon

skall orka ta sig till dörren för att välkomna.

Jag följer med läkaren och sjuksköterskan på hembesök ute i den svenska landsbygden. Jag har bett mig till en plats i baksätet, långt från komfortzonen. Solen håller redan på att gå ner bakom tallskogens kuliss, den som gör vinterdagarna än kortare.

Vi visas in i vardagsrummet med soffbord, en TV som sällskap, tre fältöljer, en för damen, en för sköterskan, en för doktorn. Själv tar jag en stol, lite vid sidan om, lämpad för en studiebesökare från laboratoriemedicinen. Damen ler. Hon har inget emot att få en främmande på besök.

Läkaren, sjuksköterskan och damen känner varandra väl vid det här laget. Det senaste året har de setts någon gång i månaden. Det var oftare till att börja med, allt mer sällan nu ju mer vårdplanen kommit på plats och läget stabiliseras. Distriktsläkaren öppnar pärmen med all data. Här finns anamnes och laboratoriedata, läkemedelslista och blodtrycksresultat. Läkemedelslistan är lång, mycket lång. Den är nog lika lång som listan över de biverkningar damen drabbats av men som nu minimerats. Det är inte lätt att styra sin polyfarmaci om man har svaga njurar. Det har damen, och svagt hjärta. I pärmen finns också vårdplanen, det viktigaste dokumentet. Den har de utvecklat tillsammans, läkare, sköterska och patient. Här står vad som skall göras i olika situatio-

ner, vem som skall kontaktas, när det kan vara dags att ringa efter ambulans. Och när det inte behövs.

Det behövs inte ambulanser längre. Det behövs inte akutkliniker längre. Det gjorde det för två år sedan. Då var damen en ofta återvändande besökare. Och det fanns goda medicinska grunder. Är man ensam och sjuk finns det ofta indikationer. Eller snarare så fanns det ofta indikationer. Det kändes säkrast så, för den rädda damen och för den osäkra journen. Speciellt om natten om man lever ensam på landet och inte vet vad man skall ta sig till.

Då kom det en remiss från disktriktsläkaren till närsjukvårdsteamet. Damen behövde deras stöd för att klara sitt liv. Det stod snart klart att damen skulle behöva slutas till de 35 patienter som teamet redan samarbetar med.

Jag väljer mina ord, nya ord: Damen, inte patienten. Samarbetar, inte behandlar.

Ord har makt, har kraft. De skall väljas med omsorg. Det gör den unge läkaren. Jag känner inte igen dem från förr, från för länge sedan när jag var underläkare. Det är öppna frågor, pauser, inga hurtfriska uppmaningar eller rappa ordinationer. Det är ett lågmält samtal. Så talade inte jag med patienter. Så talade inte patienter med mig. Vi lade inte ens bort titlarna, tilltalade varandra Fru och Doktor. Det är som den unge läkaren säger: "Detta är mer som att vara en gäst."

- Vad tycker du att vi ska göra åt ditt illamående?
- Jag har slutat ta magsärstabletten på morgon, säger damen. Det känns bättre då.
- Du kanske kan sluta ta dom ett tag, svarar läkaren. Du kan ju ta dom igen om du behöver.

Hon nickar. Det skall hon göra, ta dem bara när de behövs. Hon är sin egen kropps bäste kännare. Men det är bra att doktorn kommer och hjälper till.

- Det har ju varit problem med dina salter i blodet, säger läkare. Kalium har varit högt och natrium lågt. Så vi skall ta ett blodprov och se efter.

Sjuksköterskan tar blodprov, fyller två rör. Det ena tar hon med sig. Det är analyser inför besöket hos specialist på sjukhuset. Så slipper damen åka in för provtagningen en vecka i förväg. Det andra röret korkar hon av. På bordets mörka mahognyskiva står laboratoriet, inte större än en mobiltelefon från nitiotalet. Vi följer hennes procedurer med prov, kassett och apparat. En kort stund senare är svaret klart. Doktorn granskade siffrorna. Vi väntar i tystnad.

Det är kort väg mellan beställning och tolkning. *Brain-to-brain loop* på några minuter. Inga dataprogram och ingen automation kan slå denna processtid.

- Det ser bra ut, säger läkaren när han har begrundat laboratorieresultaten. Det ser ut som om medicineringen är välinställd nu.

Med det kroppsliga under kontroll går samtalet över till ensamheten. Och maten och aptiten.

- Det blir mycket filmjölk, säger damen. Och knäckebröd.

- Kan du inte få mat hemskickad?

- Nej, sån mat vägrar jag äta! Jag har smakat, men den går inte att äta.

Läkaren och sjuksköterska nickar. Jag tror de förstår henne. De hade inte heller velat äta de uppvärmda portionerna. De bara nickar. De kommer inte ens med tillstymmelsen till kostråd. Råd hjälper foga om maten inte smakar, och om man är tvungen att äta ensam. Det är damen som bestämmer. På fint språk kallas det *patient empowerment*.

- Har du inte tänkt på att flytta in till serviceboendet?

- Jo, här är ensamt.

- Då får du sällskap. Och bättre mat också.

Där sitter jag med teamet och damen – inte längre en patient utan en livserfaren kvinna, som nu också styr sin sjukdom som hon en gång styrde sin gård – och ser ner på den lilla apparaten. Där sitter jag i det varma vardagsrummet, andäktigt, och ser på soffbordet. Det slår mig att jag tror mig titta på en liten medicinteknisk pryl medan jag egentligen upplever labmedicinens framtid.

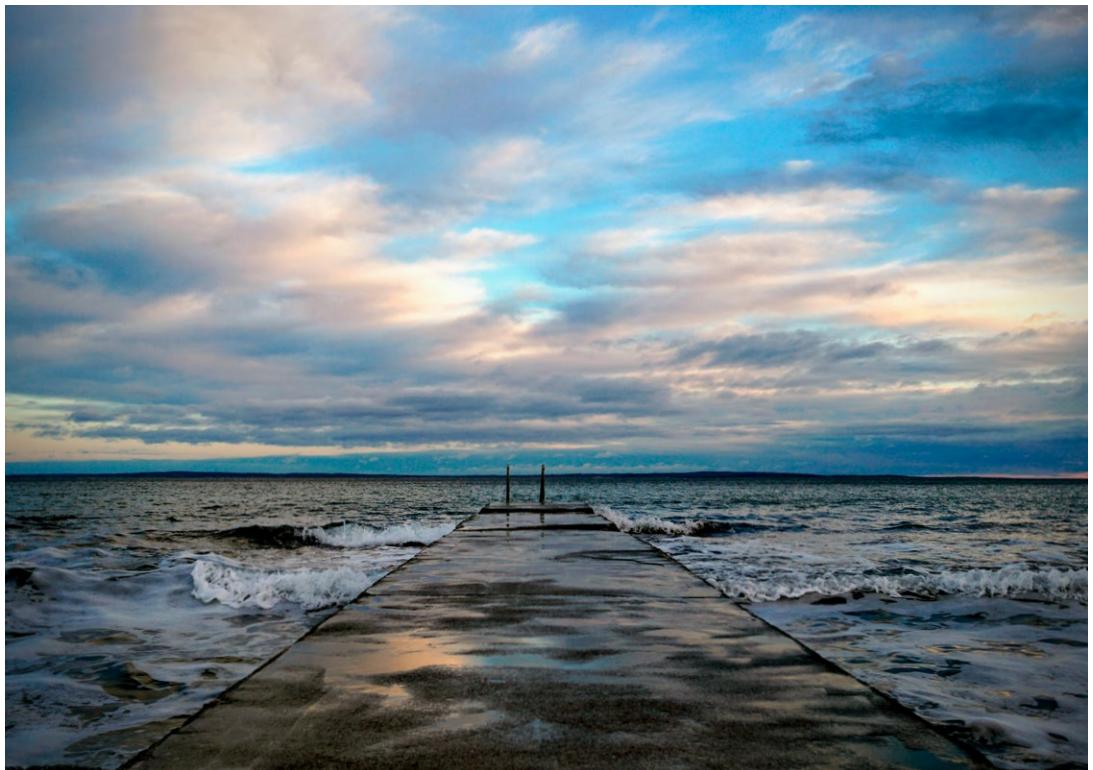


Foto: Anders M. Hager.

Til manuskriptfattere

Litteraturhenvisninger (maksimalt 15 - med mindre annet er avtalt spesielt) nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptteksten og skrives i Vancouver-stil. Dersom artikkelen har mer en syv forfattere listes de seks første etterfulgt av "et al". Forfatternes etternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skiller ved komma og punktum settes etter siste forfatters initialer evt. etter "et al". Punktum brukes også etter tittel på artikkelen. Journalforsiden forkortes som angitt i Pubmed, liste over forkortelser finnes i LinkOut Journals. Etter journalforsiden følger et mellomrom, års-tall for publikasjonen, et semikolon, volum nummer, et kolon og sidetall. Overflødige sidetall fjernes, som vist i eksempelet 1989;49:483-8. Personlige meddelelser (inkludert fullt navn og årstall) og produkt informasjon skal ikke stå i referanselisten men refereres i manuskriptteksten.

Eksempler

Journal artikkel med inntil syv forfattere:

- Vermeersch P, Mariën G, Bossuyt X. A case of pseudoparaproteinemia on capillary zone electrophoresis caused by geloplasma. *Clin Chem* 2006;52:2309-11.

Journal artikkel med mer enn syv forfattere:

- Fiechtner M, Ramp J, England B, Knudson MA, Little RR, England JD, et al. Affinity binding assay of glycohemoglobin by two-dimensional centrifugation referenced to hemoglobin Alc. *Clin Chem* 1992;38:2372-9.

Abstrakt:

- Hortin GL, King C, Kopp J. Quantification of rhesus monkey albumin with assays for human microalbumin [Abstract]. *Clin Chem* 2000;46:A140-1.

Bok kapitler:

- Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th Ed. St. Louis: Elsevier Saunders 2006:903-81.

PhD teser:

- Haughton MA. Immunonephelometric measurement of vitamin D binding protein [MAppSci thesis]. Sydney, Australia: University of Technology, 1989:87pp.

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

- Milbury CA, Li J, Makrigiorgos GM. PCR-based methods for the enrichment of minority alleles and mutations. [Epub ahead of print] *Clin Chem* February 6, 2009 as doi:10.1373/clinchem.2008.113035.

Supplement:

- Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996;124 Suppl:S1-9.

Internett kilde:

- American Association for Clinical Chemistry. AACC continuing education. <http://www.aacc.org/development/ce/pages/default.aspx#> (Tilgjengelig Mars 2012).

Se også NFKK's og KBN's hjemmeside: www.nfkk.org

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i like arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskabelige ansvaret for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Biokemi i Norden, og står bak arrangering av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styre består av: Lise Bathum (København), Line Rode (København), Anna Linko-Parvinen (Turku), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ísliefur Ólafsson (Reykjavík), Leifur Franzson (Reykjavík), Helge Rootwelt (Oslo), Per Bjellerup (Västerås), Lars Breimer (Örebro), Lutz Schwettmann (Alesund). **Ordførande:** Yngve Thomas Bliksrud (Oslo).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Helle Borgstrøm Hager · Tryk: Clausen Grafisk



Danmark

Overlæge Linda Hilsted
Klinisk biokemisk afd. KB
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
DK-2100 København Ø
Telefon: +45 35 45 20 16
linda.hilsted@rh.regionh.dk



Island

Överläkare Ingunn Þorsteinsdóttir
Department of Clinical Biochemistry
Landspítali - University
Hospital Hringbraut
IS-101 Reykjavík
Telefon: +354 543 5033
ingunnth@landspitali.is



Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentralsjukhus
HUSLAB
Topeliusgatan 32
FIN-00290 Helsingfors
Telefon: +358 50 4271 457
henrik.alfthan@hus.fi



Norge

Overlege Helle Borgstrøm Hager
Sentrallaboratoriet
Sykehuset i Vestfold, Postboks 2168
3003 Tønsberg
Telefon: +47 33 34 30 53
helle.hager@siv.no



Sverige

Professor Anders Larsson
Avdelningen för klinisk kemi
Akademiska sjukhuset
S-751 85 Uppsala
Telefon: +46 18 6114271
anders.larsson@akademiska.se



NFKK

Professor Henrik L. Jørgensen
Klinisk Biokemisk Afdeling
Hvidovre Hospital/Københavns
Universitet
hlj@dadlnet.dk



Siemens High Sensitive Troponin I Meeting Universal Guidelines

Offer improved cardiac patient care with a true high-sensitivity troponin I assay that meets the current guideline recommendations ^(1, 2, 3).

Have confidence in patient results at the low end of the assay range with precision that provides the ability to measure slight, yet critical, changes between serial troponin I value. The assay can be used with 1-, 2- and 3-hour algorithm.

siemens-healthineers.com



*1 Roffi M, et al./Task Force. Eur Heart J. 2015 ;37:267-315.

*2 Amsterdam EA, et al. Circulation. 2014 ;130 :e344-426.

*3 Apple FS, et al. Clin Biochem. 2015 ;48 :201-3.