

# NYHETSAVIS NR. 2/2016

September 2016

## INNHold:

### Informasjon

- Interferens av fulvestrant (Faslodex®) i analysen av østradiol.
- Konsekvenser av at det ikke lenger er postgang på lørdager.
- Hva gjør vi når rekvisisjonen er vanskelig å tyde.

### Klinikk

- Metanefriner – ny analysemetode.

### Analysenytt

- Ny metode for bestemmelse av metanefriner fra 25/5-2016.
- % CDT analysen er akkreditert.
- Prøvetaking til analyse av renin.
- Alternativ metode for fritt trijodtyronin (FT3) og Anti-TSH reseptor antistoff (TRAS) ved mistanke om interferens i prøven.

### Nyheter fra forskningen

# Hormonlaboratoriet

[Klinikk for laboriemedisin – MBK](#)

Oslo universitetssykehus, Aker

# INFORMASJON

## **Interferens av fulvestrant (Faslodex®) i analysen av østradiol.**

Diasorin har varslet at de har funnet en kryssreaksjon som gir interferens i analysen østradiol (Liaison XL).

Kryssreaktivitet mot legemiddelet **fulvestrant (Faslodex®)** kan føre til **falsk forhøyede** resultater i østradiol analysen.

Dette på grunn av at fulvestrant ligner i kjemisk struktur på østradiol og kan kryssreagere med antistoffene som er benyttet i analysen.

Metoden bør derfor ikke brukes for prøver fra pasienter som behandles med fulvestrant (Faslodex®).

Fulvestrant er en østrogenreseptorantagonist som brukes i behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv lokalavansert eller metastaserende brystkreft, ved tilbakefall under eller etter adjuvant antiøstrogenbehandling, eller ved sykdomsprogresjon under behandling med antiøstrogen.

Hormonlaboratoriet kjenner pr. i dag ikke til noen alternativ metode som ikke gir falsk forhøyet resultat som følge av denne interferensen.

## **Konsekvenser av at det ikke lenger er postgang på lørdager.**

Posten har avvirket postombæring på lørdager. Dette fører til at prøver som ikke kommer til Hormonlaboratoriet med postombæring på fredag, blir liggende hos posten til mandag.

Henstand av prøver på gel over flere dager er uheldig og kan redusere kvaliteten på prøvematerialet. Eksempler på særlig følsomme analyser er insulin, proinsulin og C-peptid.

**Hormonlaboratoriet anbefaler at alle serumprøver avpipetteres før forsendelse i posten!**

## **Hva gjør vi når rekvisisjonen er vanskelig å tyde.**

Ved mottak av prøve og rekvisisjon ved prøvemottaket vårt kontrolleres alltid pasientens ID på glass og rekvisisjon. **Være nøye med påføring av samme pasient-ID på prøve og tilhørende rekvisisjon.**

**Rekvirent må også påføre sitt HPR-nr. og fullstendig adresse/sykehus på rekvisisjonen.** Det er ikke tilstrekkelig å merke rekvisisjonene med Dr. Hansen, Med.pol. I slike tilfeller analyserer vi prøven, men kan ikke sende ut prøvesvar. Venter dere på analysesvar, så ta kontakt. «Kopi til fastlege» er også noe upresist. Her trenger vi legens navn og tilhørende legekantor med adresse.

**Merk rekvisisjon med et klokkeslett og dato.** Skal pasienten ta prøver ved flere tidspunkt så send inn en rekvisisjon for hvert tidspunkt.

Eksempel: fastende og stimulert prøve; merk både rekvisisjon og prøve med klokkeslett for prøvetakning.

**Rekvisisjoner som mottas må være tydelig utfylt med hensyn på hvilke analyser som ønskes.** Dersom vi er i tvil så må vi ta et valg som da er basert på erfaring. Vi ringer i spesielle tilfeller, men det er ikke mulig å ringe opp alle.

De fleste rekvisisjoner som blir vurdert i denne kategorien er sendt via andre sykehuslaboratorier. Det lokale sykehuslaboratorium utfører selv enkelte av analysene og sender videre for analysering på Hormonlaboratoriet kun gjenstående analyser. **Dersom rekvirent ønsker at alle analyser skal utføres på Hormonlaboratoriet så må rekvisisjonen merkes med dette.**

Hvis vi ikke har mottatt korrekt prøvemateriale, så skriver vi merknad om hva som mangler. Er det for eksempel ikke anført at fryseprøver kommer etter, så vil det gis tilbakemelding om at vi ikke har mottatt frosset materiale. Dersom en forsendelse med fryseprøver ikke er markert med at øvrig prøvemateriale er sendt tidligere, så vil vi utføre alle de analysene vi kan med mottatt materiale. Noen rekvirenter vil da motta to resultater på samme analyse.

## KLINIKK

### Metanefriner – ny analysemetode.

Produsenten (LDN) skiftet antistoffet for metanefrin i november 2014. Korrelasjoner mot gammelt antistoff viste at det nye antistoffet ga til dels store forskjeller (9-114 % i forhold til det gamle antistoffet). Årsaken er betydelig kryssreaktivitet mot en ikke-identifisert interferens. Analysen ble opprettholdt, men usikkerheten særlig i svarene som lå i grenseland mellom frisk og syk var stor.



**Prinsipp for kationbytter** - positiv ladete molekyler har interaksjon med SPE materialet, nøytrale og negativ ladete molekyler eluerer.

Etter at de ble gjort oppmerksomme på problemene har produsenten jobbet med å forbedre metoden (antistoffet). Sommeren 2015 ble en rensert versjon av antistoffet tilgjengelig, og usikkerheten i analysen ble noe mindre.

I januar 2016 lanserte produsenten en forbedret metode for bestemmelse av metanefrin og normetanefrin i plasma. Denne nye metoden baserer seg på en mer spesifikk prøveopparbeidelse, en fastfase-ekstraksjon med kationbytter som ekstraksjonsprinsipp. Analytter og andre komponenter i prøven som har en positiv ladning, festes til ekstraksjonsmaterialet. Andre interferenser kan vaskes ut. Dette gjør ekstraksjonen mer selektiv.

Ved uttesting av den nye metoden ble noen prøver sendt til analyse med LC-MS/MS. Der det var stor forskjell mellom ny og

gammel metode (dvs. med og uten ekstraksjon), støttet LC-MS/MS den nye metoden. Dette tyder på at interferens som ga falsk forhøyet metanefrin konsentrasjon nå fjernes i mye større grad.

Den nye metoden har betydelig lavere referansegrense for metanefrin. Referansegrensen for normetanefrin er ikke betydelig endret.

metanefrin: **0,33 nmol/l.**

normetanefrin: **1,07 nmol/l.**

Referansegrensene er hentet fra litteraturen (og kitprodusenten) og ble etablert med en LC-MS/MS metode. Grensen er bekreftet i eget materiale.

Dessverre har den nye metoden større analytisk variasjon i lavt måleområde omkring referansegrensen for metanefrin. Resultater i dette området er derfor beheftet med noe større usikkerhet. (Prøvene analyseres i dupikat, og ved stor duplikatvariasjon vil rekvirenten bli varslet om dette.)

## **ANALYSENYTT**

### **Ny metode for bestemmelse av metanefriner fra 25/5-2016.**

Som nevnt i sak over har produsent endret metode for analysering av metanefrin og normetanefrin ved å innføre en fastfase-ekstraksjon.

**Ekstraksjonen medfører lavere konsentrasjon for metanefrin, på grunn av mindre interferens i analysen. Konsentrasjoner for normetanefrin er uendret.**

#### **Nye referansegrenser:**

**Metanefrin,** menn og kvinner, 0-120 år: **<0,33 nmol/l**

**Normetanefrin,** menn og kvinner, 0-120 år: **<1,07 nmol/l**

Lett forhøyede konsentrasjoner kan skyldes sympatomimetika (efedrin, amfetamin, kokain, kaffe, nikotin) og enkelte legemidler (SNRI, SSRI, TCA, alfablokkere, dihydropyridin, MAO-hemmere, L-dopa). Normalt vil en forvente høyere konsentrasjoner med økende alder og ved redusert nyrefunksjon. Konsentrasjoner 2-3 ganger over øvre referansegrense styrker mistanke om feokromocytom.

#### *Total assay variasjon metanefrin:*

Produsenten oppgir:

Prøve 1: 15 % (0,29 nmol/l)

Prøve 2: 11 % (0,56 nmol/l)

Prøve 3: 13 % (1,69 nmol/l)

Prøve 4: 10 % (4,58 nmol/l)

*Total assay variasjon normetanefrin:*

Produsenten oppgir:

Prøve 1: 12 % (0,79 nmol/l)

Prøve 2: 10 % (1,50 nmol/l)

Prøve 3: 8 % (4,60 nmol/l)

Prøve 4: 8 % (11,6 nmol/l)

*Metanefrin antiserum kryssreaksjon (i %):*

N-acylnormetanefrin: 0,31%

3-metoksytyramin: 0,04%

Adrenalin: <0,01%

Noradrenalin: <0,01%

Dopamin: <0,01%

Vanilinmandelsyre (VMA): <0,01%

Homovanilinsyre (HVA): <0,01%

L-DOPA: <0,01%

L-Tyrosin: <0,01%

Tyramin: <0,01%

*Normetanefrin antiserum kryssreaksjon (i %):*

N-acylmetanefrin: 1,3%

3-metoksytyramin: 7,7%

Adrenalin: <0,01%

Noradrenalin: <0,01%

Dopamin: <0,01%

Vanilinmandelsyre (VMA): <0,01%

Homovanilinsyre (HVA): <0,01%

L-DOPA: <0,01%

L-Tyrosin: <0,01%

Tyramin: <0,01%

## **% CDT analysen er akkreditert.**

Hormonlaboratoriets analyse av %CDT er nå akkreditert i henhold til krav fra Norsk akkreditering. %CDT brukes blant annet som markør for alkoholinntak over tid (>4-5 alkoholenheter/døgn i 14 dager eller mer), og som indikasjon på ulike N-glykosyleringsdefekter, avvik i sukkermetabolismen (galaktosemi, fruktosemi), og enkelte leversykdommer (levercirrhose).

## **Prøvetaking til analyse av renin.**

Hormonlaboratoriet kommer til å endre analysemetode for renin (fra måling av reninaktivitet til direkte renin massebestemmelse) i løpet av høsten. Renin

massemåling er mer sårbar for cryoaktivering, som skjer ved temperatur  $\leq 4^{\circ}\text{C}$ . Cryoaktivering opphører når prøven er ordentlig gjennomfrossen.

Ved analyse av reninmasse er det derfor viktig å være klar over følgende endring ved prøvetaking:

Det brukes EDTA-blod. **Glassene skal ikke kjøles eller lagres på is under prøvetaking, men behandles ved romtemperatur.** EDTA-plasma separeres fra cellene rett etter sentrifugering i romtemperatur, og alikvoter fryses ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) med en gang.

**På grunn av dette vil det ikke lenger være mulig å bruke samme EDTA-glass til analyse av renin og ACTH.** Send to glass som merkes tydelig med ønsket analyse i tillegg til pasientinformasjonen.

### **Alternativ metode for fritt trijodtyronin (FT3) og Anti-TSH reseptor antistoff (TRAS) ved mistanke om interferens i prøven.**

Ved Hormonlaboratoriet analyseres både FT3 og TRAS med elektrokjemiluminescens immunoassay (ECLIA) metode fra Roche Diagnostics. I enkelte tilfeller ved mistanke om feil prøvesvar pga. interferens på Roche metode har pasientprøver blitt sendt til produsenten for videre undersøkelser. I noen av disse prøvene har produsenten funnet interfererende streptavidin, ruthenium eller muse antistoffer. Det er også kjent at behandling med biotin ( $> 5$  mg/dag) eller natriumheparin vil kunne gi interferens. Om interferens resulterer i falskt forhøyet eller falskt for lav verdi avhenger av om det er et såkalt «sandwich» assay eller et kompetitivt assay. (les mer om TRAS metode og interferens i vår nyhetsavis 3/2015)

I tilfeller hvor vi av ulike årsaker mistenker feil prøvesvar på FT3 og TRAS (typisk at det ikke stemmer med klinikken og andre prøvesvar), så har vi nå muligheten til å re-analysere prøvene med en alternativ metode. Dette gjøres på Immulite fra Siemens som har et annet metodeprinsipp enn Roche (kjemiluminescens) og dermed ikke de samme interferens problemene. Når det gjelder TRAS analysen på Immulite så måler ikke den helt det samme som TRAS på Roche. Mens Roche måler summen av blokkerende og stimulerende TSH-reseptor antistoff, måler Immulite analysen kun de stimulerende antistoffene, - og for å skille disse analysene fra hverandre har vi valgt å kalle Immulite analysen for TSI (T<sub>yr</sub>otropin S<sub>t</sub>imulerende Immunoglobulin).

TSI cut-off på Immulite: **0,55 IU/L.**

FT3 ref. grenser for voksne på Immulite: **2,8 - 6,5 pmol/L.**

Dersom vi får tilsendt prøver til analyse med alternativ metode for TRAS og/eller FT3 og andre tyreoidhormoner, så ønsker vi at rekvisisjonen merkes tydelig og gjerne at konsentrasjoner som er målt lokalt oppgis.

# Nyheter fra forskningen

## Publikasjoner siden sist

- Aass C, Norheim I, Eriksen EF, Børnick EC, Thorsby PM, Pepaj M. Comparative proteomic analysis of tear fluid in Graves' disease with and without orbitopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Jun 3. doi: 10.1111/cen.13122.
- Berents TL, Lødrup Carlsen KC, Mowinckel P, Sandvik L, Skjerven HO, Rolfsjord LB, Kvenshagen B, Hunderi JO, Bradley M, Lieden A, Carlsen KH, Thorsby PM, Gjersvik P. Vitamin D levels and atopic eczema in infancy and early childhood in Norway: a cohort study. Br J Dermatol. 2016 Mar 12. doi: 10.1111/bjd.14537.
- Frigstad SO, Høivik M, Jahnsen J, Dahl SR, Cvancarova M, Grimstad T, Berset IP, Huppertz-Hauss G, Hovde Ø, Torp R, Bernklev T, Moum B, Jelsness-Jørgensen L-P. Vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in a Norwegian outpatient population, Scand J Gastroentero. 2016, in press.
- Kåss A, Hollan I, Fagerland MW, Gulseth HC, Torjesen PA, Førre ØT. Rapid Anti-Inflammatory Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonism in Rheumatoid Arthritis Patients with High Gonadotropin Levels in the AGRA Trial. PLoS One. 2015 Oct 13;10(10):e0139439. doi: 10.1371/journal.pone.0139439.
- Methi T, Thorsby PM.(2016). Brev til redaktøren. Tidsskr Nor Laegeforen Aug 23;136(14-15):1186. doi: 10.4045/tidsskr.16.0582.
- Methi T, Thorsby PM. Insulin resistance - the body's defence against caloric intoxication? Tidsskr Nor Laegeforen. 2016 Jun 21;136(11):1015-7. doi:10.4045/tidsskr.16.0259.
- Nerhus M, Berg AO, Kvitland LR, Dieset I, Hope S, Dahl SR, Weibell MA, Romm KL, Faerden A, Andreassen OA, Melle I (2016), Low vitamin D is associated with negative and depressive symptoms in psychotic disorders, Schizop Res, in press.
- Sommer C, Gulseth HL, Karen Jenum A, Sletner L, Thorsby PM, Birkeland KI. Soluble leptin receptor and risk of gestational diabetes in a multi-ethnic population - a prospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Aug 18;jc20162583.
- Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Brunborg C, Torjesen PA, Stene LC. Vitamin D-binding protein and 25-hydroxyvitamin D during pregnancy in mothers whose children later developed type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2016 Apr 21. doi: 10.1002/dmrr.2812.



*Postadresse:* Hormonlaboratoriet, Oslo universitetssykehus HF, Postboks 4959 Nydalen, 0424 Oslo.

*Gateadresse:* Bygg 23, Aker sykehus, Trondheimsveien 235

*Telefon:* 22 89 47 08, *Telefaks:* 22 15 87 96

*E-post:* [hormonlab@ous-hf.no](mailto:hormonlab@ous-hf.no) *Internett:* <http://www.hormonlaboratoriet.no>

*Hormonlaboratoriet - Facebook:* [www.facebook.com/hormonlaboratoriet](http://www.facebook.com/hormonlaboratoriet)