

Cortisol 2015-2018

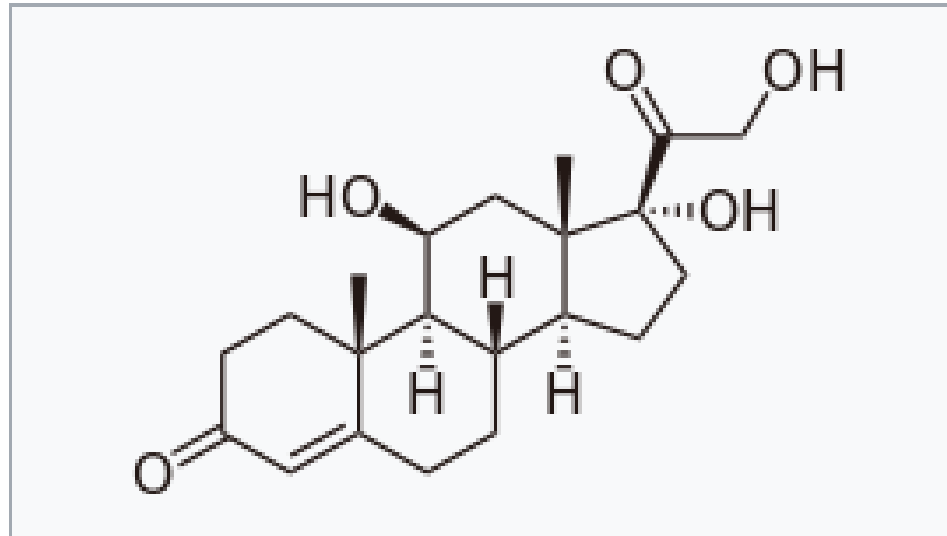
Morten Pedersen
morten.pedersen@deks.dk



DEKS Rigshospitalet - Glostrup
Valdemar Hansens Vej 1-23, Indgang 8, 1. sal
2600 Glostrup, Denmark, t: 3863 4400
www.deks.dk, Copyright © DEKS

Simpelt molekyle, svært at måle?

Cortisol



Er Cortisol vigtig?

Cortisol

anvendes til undersøgelse af binyrebarkens funktion dvs i [ACTH-testen/Synachten-testen](#) (binyrebark-insufficiens) eller i [dexomethason-testen](#) (overproduktion af cortisol)

Ja, cortisol er vigtig.
Især for endokrinologerne

Måske et problem?

Niveauer i 2015

Analysis metoder i et EQA program

Labquality

No.2301, 03

Cortisol, nmol/l

Abbott Architect	251,1
Beckman Coulter Access & Unicel	227,3
DiaSorin Liaison	187,7
<u>Mass spectrometry</u>	<u>248,0</u>
No method information	286,9
Roche Elecsys & cobas e 411	307,4
Roche Modular E & cobas e601-2	311,3
Siemens Advia Centaur & ACS	319,0
Siemens Immulite 1000, 2000, 2500	299,0
Tosoh AIA	317,2
Vitros ECI	242,4
Vitros Systems	245,0
All	294,8

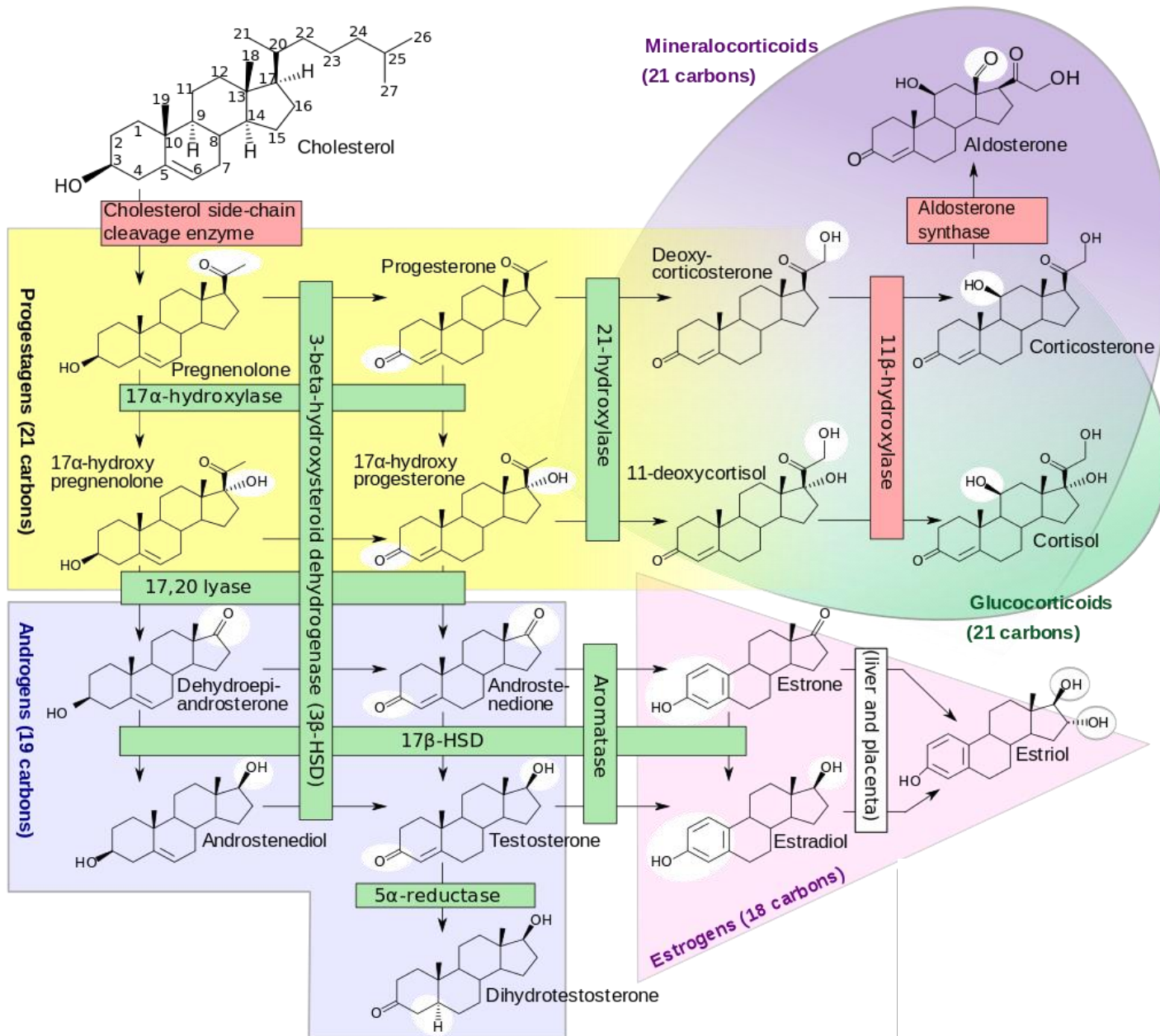


Diagram of the pathways of human steroidogenesis". WikiJournal of Medicine 1 (1). DOI:10.15347/wjm/2014.005. ISSN 20018762. - Haggström M, Richfield D (2014).

Udfordringer

LC-MS måler korrekt

Immunkemiske metoder

- Påvirkes af **steroidspejlet**
- Kræver gode **antistoffer**.
Monoclonale antistoffer giver bedre specificitet og bedre overensstemmelse med LC-MS end polyklonale.
- Bundet **cortisol skal frigives** før det kan måles med immunkemiske metoder

Er det et problem?

Spørgeskema 2016

- Niveauerne følger firmaernes kalibrering
- Cut-off er ikke ens.
- Cut-off følger ikke niveauer
- Historisk (1988) var cut-off 500 nmol/L

10 ud af 23 laboratories svarede

Ja, der er et problem

Speciel EQA-udsendelse i 2018 med mange interessenter

Dansk Endokrinologisk Selskab (DES),
Danske Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) og DEKS
samarbejder om en dansk gentagelse af den svenske
udsendelse

- Prøver fra 4 kvinder + 4 mænd i niveauerne 50, 100, 350 and 450 nmol/L !!
- At undersøge om det er muligt at indføre **fælles cut-off** for cortisolkoncentrationen i diverse test.

Hvordan foregik det?

- Alle prøver opbevaret ved $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Alle danske laboratorier deltager
- 10 prøver !!
- Alle analyseret i 3-dobbeltbestemmelse
- Alle bestemmelser indrapporteret

Karakterisering af EQA-prøverne

Prøve nr.	Matrice			Tilstræbt koncentration
	k= kvinde, m=mand			nmol/L
1	k	plasma	pool	50
2	m	serum	single donation	50
3	k	serum	pool	100
4	m	serum	pool	100
5	k	serum	single donation	350
6	m	serum	single donation	350
7	k	serum	single donation	450
8	m	serum	single donation	450
9	P-piller, k	serum	pool af 2	Ukendt
10	Børn	serum	Blandet køn, under teenagealderen	Ukendt

Kriterie for vurdering af resultaterne

”Korrekt” er defineret som en maksimal **bias på $\pm 10\%$** i forhold til en referenceværdi.

Bias kan undersøges fordi der er indberettet **tre-dobbeltbestemmelser** af analyseresultater på alle prøver.

Den tilfældige spredning er derved minimeret.

Sporbare referenceværdi fra 2 danske og et engelsk laboratorier målt med LC-MS/MS med korrektion med **internationalt referencemateriale**

Resultater

Instrumenttyper i Danmark som anvendes til patientprøver

Abbott	n = 1
LC-MS/MS	n = 3
Roche	n = 12
Siemens Immulite	n = 1
Siemens Advia og Atellica	n = 5

Resultat #1: EQA-rapport til deltagerne



8. februar 2019

Cortisol Enkeltstående, dansk EQA-program til undersøgelse af rutineanalysemetoder til cortisol

Indhold

Indhold	1
Antal deltagere	1
Resume	1
Materialer	3
Metoder	4
Analyseinstrumenter og metodegrupper	4
Referencéværdier, "target"	4
Acceptgrænser	4
Resultater og diskussion	5
Prøver med lav koncentration	5
Alle øvrige prøver	6
Konklusion	7
Referencer	7
BILAG A	8
Numerisk rapport for metodegrupper	8
BILAG B	11
Afvigelse fra referencéværdierne for instrumentgrupper	11
BILAG C	13
Vejledning i tolkning af grafik	13
BILAG D	14
Cortisolprojekt 2018, DSKE, DES og DEKS. ANBEFALING	14
Rutineanalyse af cortisol i serum og plasma	14

Antal deltagere

15 laboratorier har indsendt resultater på 10 udsendte prøver fra i alt 22 instrumenter. Dette EQA-program omfatter hemmed alle de laboratorier i Danmark som analyserer cortisol.

Resume

Resultatet af dette EQA-program demonstrerer at det er muligt at indføre fælles cut-off-niveauer ved funktionstest og fælles beslutningsgrænser ved analyse af patientprøver.

På den baggrund er udarbejdet en anbefaling, som danner grundlag for ensartet behandling på alle landets sygehuse, se Bilag D.

I Dansk Endokrinologisk Selskab, DES, er der opnået enighed om en fælles cut-off efter ACTH-test på 420 nmol/L, se reference 1, hvor den nationale behandlingsvejledning for binyrebarkinsufficiens kan læses.

Der blev udsendt 10 prøver, alle i relevante niveauer fra både mænd, kvinder, kvinder, som bruger P-piller, og børn.

LC-MS/MS-metoder er meget specifikke og har total dissociation (adskillelse) af cortisol fra bindingsproteiner.

Alle immunkemiske metoder kan fejle i deres specificitet. Alle immunkemiske metoder kan også fejle i deres evne til at dissociere cortisol fra bindingsproteinerne. De to typer fejl er modsatte.

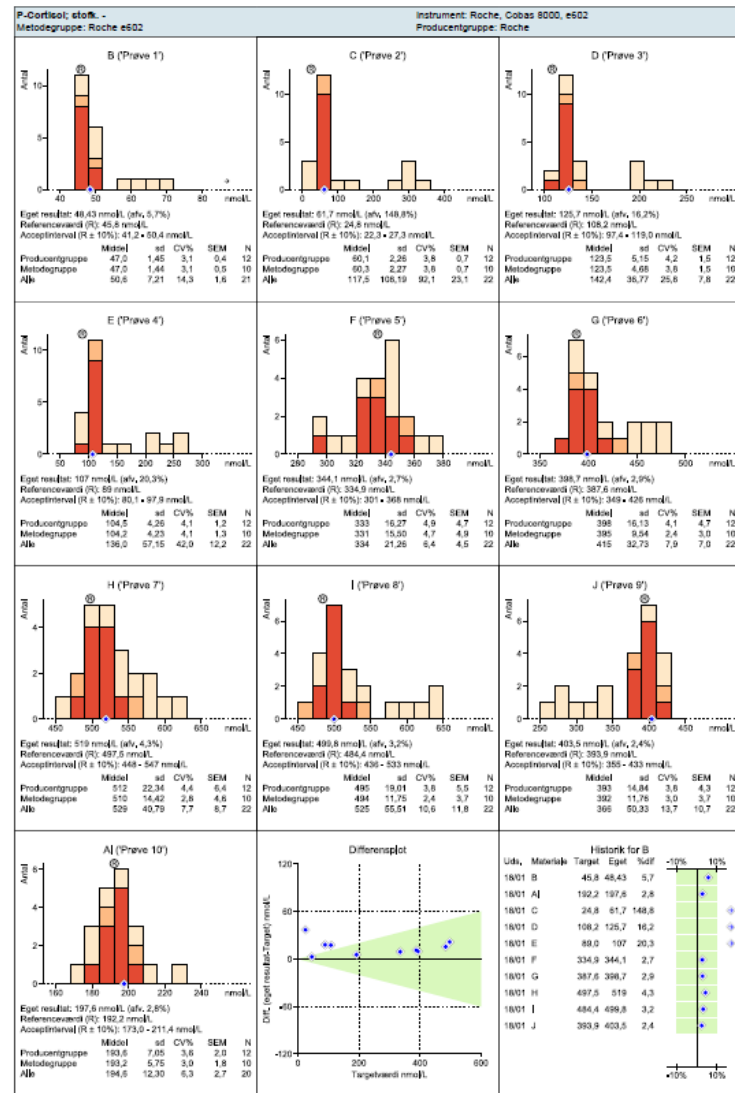
Copyright © DEKS, www.deks.dk

DEKS, Rigshospitalet – Glostrup, Indgang 8, 1. sal
Tlf: 3863 4400 – deks@deks.dk – www.deks.dk

Side 1 af 15

9999 DK - Cortisol projekt - EKSEMPEL RAPPORT

Udsendelse 1 - 2018, Laboratorier nr. 500, resultat id. 500



Side 1 af 1

Interessante observationer

1 af 2

Spredningen mellem gentagne målinger er lav

Alle laboratorier kan monitorere cortisol

Impræcision har betydning ved kumulerede patientsvar, hvor intet andet ændres end cortisol-koncentrationen

Interessante observationer

2 af 2

LC-MS/MS måler uden problemer

Børneprøven:

Alle producenter måler OK

P-pille-prøven:

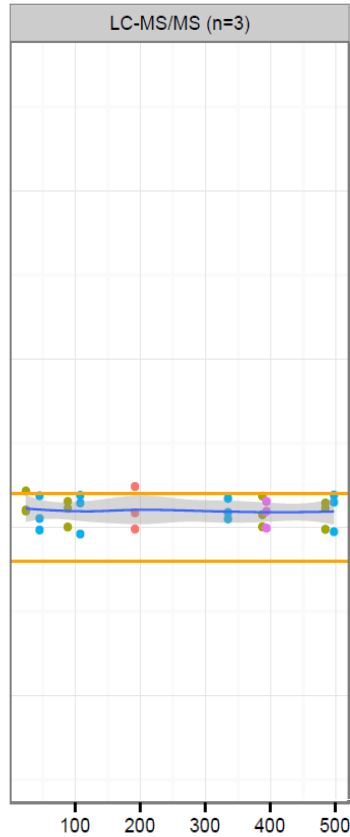
Alle undtagen Roche måler lavere værdier

Kvinder vs. mænd:

Ingen forskel

Steroidspejl og evt. medikamenter i prøverne kendes ikke

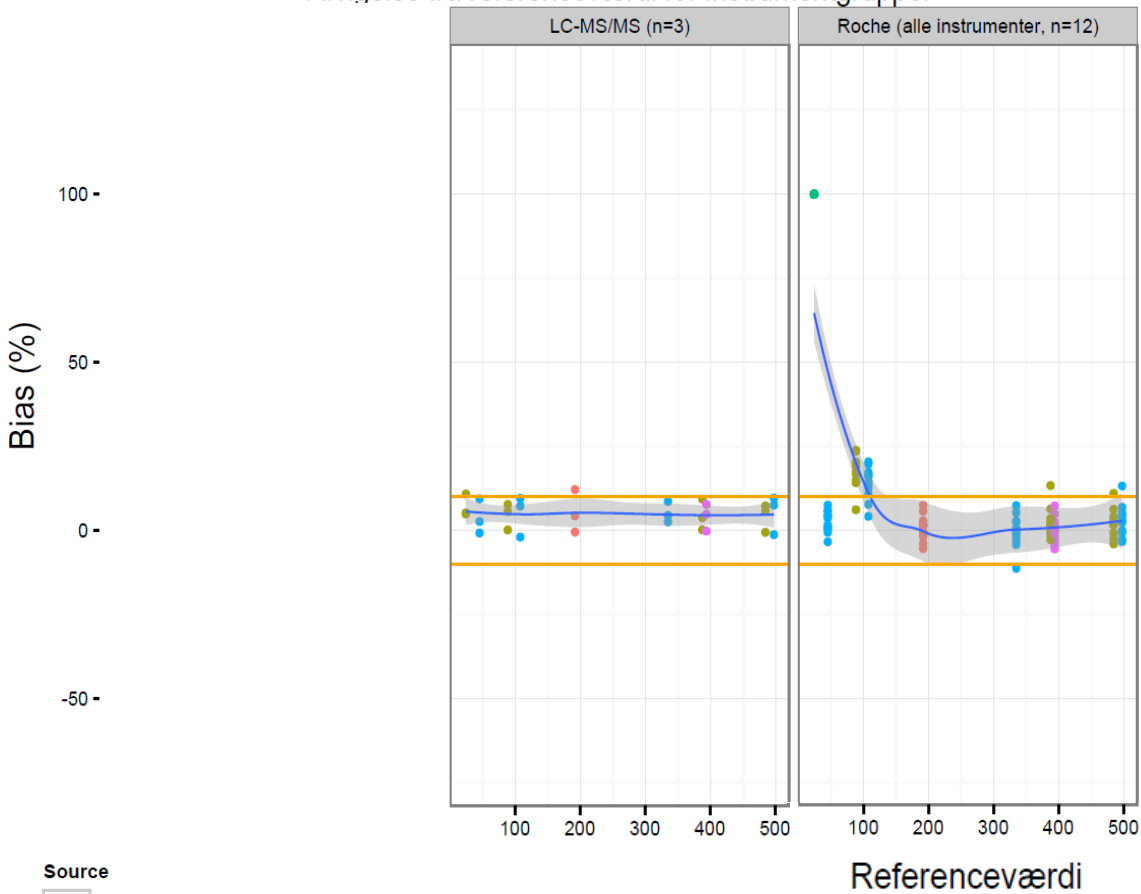
Afvigelse fra referenceværdi for instrumentgrupper



Referenceværdi

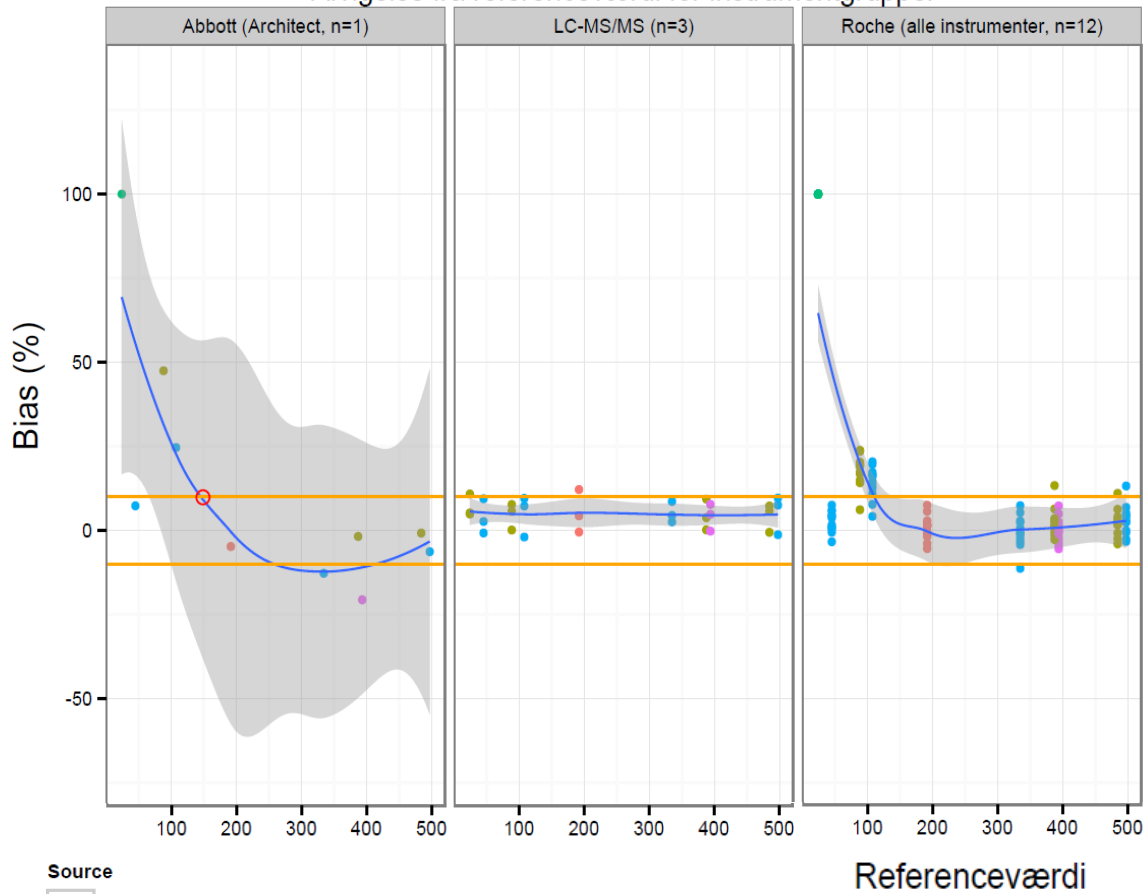
- Source
- Barn
 - Female
 - Højere end 100% afvigelse
 - Male
 - P-Pille

Afvigelse fra referenceværdi for instrumentgrupper



- Source
- Barn
 - Female
 - Højere end 100% afvigelse
 - Male
 - P-Pille

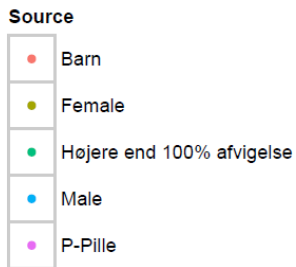
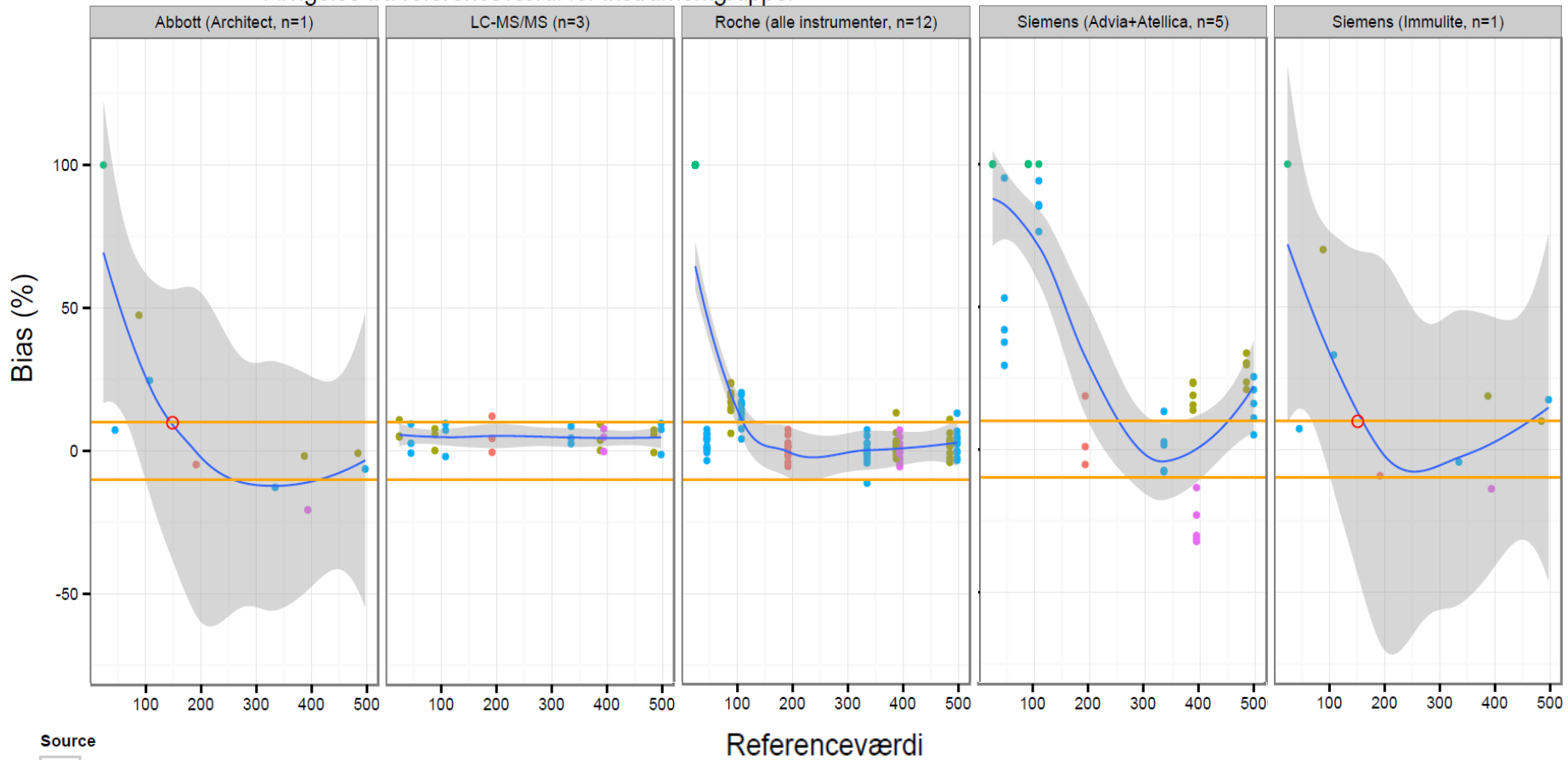
Afvigelse fra referenceværdi for instrumentgrupper



Source

- Barn
- Female
- Højere end 100% afvigelse
- Male
- P-Pille

Afvigelse fra referenceværdi for instrumentgrupper



Resultat #2: Anbefaling om rutineanalyse af cortisol

Cortisolprojekt 2018, DSKB, DES og DEKS.

ANBEFALING

Rutineanalyse af cortisol i serum og plasma

Anbefalingen er tiltrådt af Dansk Endokrinologisk Selskab, DES, og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, DSKB samt DEKS. Projektet, som dannede baggrund for anbefalingen, blev planlagt og gennemført af DEKS i form af et specielt eksternt kvalitetssikringsprogram, EQA-program, der havde deltagelse af alle danske laboratorier som i 2018 rutinemæssigt udførte cortisolanalyser.

Spørgsmål vedrørende anbefalingen stiles til DSKB, DES eller DEKS.

Baggrund

Medio 2018 undersøgte DEKS analyseniveauerne for P-cortisol i EQA-prøver ved de omtrentlige koncentrationer 50, 100, 350 og 450 nmol/L hos mænd og kvinder samt hos kvinder, som benyttede P-piller, og børn under teenagealderen. Rapport over resultaterne kan rekvireres hos DEKS. Analyseniveauerne blev bedømt ud fra en referenceværdi fremkommet ved bestemmelse på 3 laboratorier med LC-MS/MS over for det primære certificerede referencemateriale ERM DA192.

Ud fra EFLMs analysekvalitetskrav fra Stockholm 1999 (Milano 2016) blev det vurderet at LC-MS/MS og Roche kan analysere patientprøver i de undersøgte niveauer.

Anbefaling

1. P-Cortisol (NPU01787) taget på et vilkårligt tidspunkt rapporteres i overensstemmelse med de lokale aftaler

Resultat #3: Opdateret national behandlingsvejledning (NBV)

NBV: Binyrebarkinsufficiens

PRINT

Hvad omfatter denne NBV:

- ✧ Primær binyrebarkinsufficiens
- ✧ Sekundær binyrebarkinsufficiens
- ✧ Tertiær binyrebarkinsufficiens

I den kliniske hverdag er der så mange fælles problemstillinger vedrørende primær, sekundær og tertiær binyrebarkinsufficiens, hvorfor disse områder inddrages i samme NBV. Specifikt omtales nedenstående facetter:

- ✧ Primær binyrebarkinsufficiens, inklusiv Autoimmun Polyendokrin Syndrom (APS), Adrenogenital Syndrom (AGS) og Adrenoleukodystrofi (ALD).
- ✧ Sekundær binyrebarkinsufficiens, grundet hypofysesygdomme
- ✧ tertiær binyrebarkinsufficiens, grundet hypothalamiske sygdomme eller som følge af systemisk behandling med glukokortikoide lægemidler.
- ✧ Graviditet: særlige forhold under graviditet.
- ✧ Lægemiddel interaktion
- ✧ Assay problemer

Tovholder:

Jørgen Hangaard

Udarbejdet 2016

1. revision november 2018

Næste revision november 2021

^ TIL TOPPEN

Opsummering; efter mere end tre års arbejde med cortisol

- Harmoniseret og standardiseret niveau blandt danske laboratorier
- National behandlingsvejledning med nationale cut-off-værdier
- Anbefaling af hvilke instrumenter der pr medio 2018 blev vurderet til at måle tilstrækkeligt korrekt
- Prøvepanel der kan anvendes fremadrettet til verificering af nye instrumenter eller ændrede analysemetoder

Deltagere i arbejdet

Alle laboratorierne i Danmark

DSKB: Lise Bathum, Martin Overgaard m.fl

DES: Troels Krarup Hansen, Jørgen Hangaard, m.fl

DEKS: Inger Plum, Sanne Schou, m.fl

Lennart Friis-Hansen, OUH

Referencer

Artikler

Inger Plum. DSKB-Nyt nr. 1, 2019, 12-13. Cortisol. Analyseniveauer og cut-off-værdier

Inger Plum. DSKB-Nyt nr. 2, 2019, 12-13. Cortisol. Nu med en anbefaling som resultat.

EQA-rapporten

www.DSKB.dk. Rapporter og vejledninger, 2019: "Cortisol. Enkeltstående, dansk EQA-program til undersøgelse af rutineanalyse-metoder til cortisol", februar 2019.

<http://clubpeople.com/Clubs/CommonDrive/Components/GetWWWFile.aspx?fileID=79802>

Anbefalingen

www.DSKB.dk. Rapporter og vejledninger, 2019:

"Cortisolprojekt 2018, DSKB, DES og DEKS. Anbefaling. Rutineanalyse af cortisol i serum og plasma", marts 2019.

<http://clubpeople.com/Clubs/CommonDrive/Components/GetWWWFile.aspx?fileID=79804>

National behandlingsvejledning

<http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/4-hypofyse-og-binyresygdomme/5-primær-og-sekundaer-binyrebarkinsufficiens> (2016, rev 2018) Jørgen Hangaard et. al., NBV: Primær og sekundær binyrebarkinsufficiens.