

Blodbaserede Biomarkører ved Autoimmune Sygdomme

Indledning

Udredning for autoimmune sygdomme baseres på en kombination af klinik, billeddiagnostik og blodprøver. Særligt blodbaserede biomarkører – dvs. målbare stoffer i blodet som afspejler immunaktivering eller organspecifik autoimmunitet – spiller en central rolle både i den **initiale screening**, ved **diagnosespecifikke tests**, i **monitorering af sygdomsaktivitet/prognose** og inden for **nyere forskningsmetoder**. Nedenfor gives en struktureret oversigt over relevante biomarkører med fokus på dansk klinisk praksis, herunder generelle inflammationsmarkører og sygdomsspecifikke autoantistoffer, samt biomarkører anvendt til monitorering. Desuden omtales eksempler på nyere biomarkører anvendt internationalt men endnu ikke standard i Danmark. Guideline-anbefalinger fra både danske (fx Sundhedsstyrelsen, faglige selskaber) og internationale organisationer (fx EULAR, ACR) inddrages, hvor det er relevant.

Primære inflammatoriske markører i udredningen

Ved mistanke om inflammatorisk eller autoimmun sygdom indgår uspecifikke inflammationsmarkører som rutineblodprøver. **C-reaktivt protein (CRP)** og **erythrocyt-sænkingsreaktion (SR)** måles ofte, da de kan indikere øget immunaktivitet og inflammation ¹. CRP er et akut-fasereaktant, som stiger ved aktiv inflammation (dog ofte kun moderat ved fx SLE medmindre infektion eller serositis forekommer) ¹. SR korrelerer mere generelt med sygdomsaktivitet ved systemiske inflammationstilstande ¹. I praksis bruges både SR og CRP som led i screening ved uklare symptomer, idet forhøjede værdier støtter mistanken om en underliggende inflammatorisk proces.

Herudover tages typisk en bred blodprøveprofil inkl. blodbillede (leukocyt- og trombocytletal kan være påvirket ved fx SLE), leveretal, nyretal og eventuelt immunoglobuliner for at vurdere organpåvirkning og immunaktivering ². **Antinukleære antistoffer (ANA)** anvendes som en bred autoimmun screeningtest – både ANA og SR bruges generelt til at screene patienter med mistanke om autoimmun/inflammatorisk sygdom ³. ANA-testen påviser autoantistoffer mod cellekerner og er følsom (positiv hos ~95% af SLE-patienter), men uspecifik ⁴ ⁵. Den indgår i initial udredning, men positive ANA-fund skal tolkes varsomt i fravær af kliniske tegn, da lavtiter-ANA forekommer ved andre tilstande og hos raske (hyppigere med alderen) ⁶ ⁵. I danske retningslinjer anbefales ANA ikke som "brede screening" hos patienter uden klare autoimmune tegn for at undgå unødige bekymringer ved tilfældige positive fund (jf. kampagnen "Vælg Klogt") ³.

Andre almindelige blodmarkører i primæruddredningen kan inkludere **reumatoid faktor (RF)** og **anti-CCP** ved ledhævelser (mistanke om leddegigt), **ANCA**-antistoffer ved mistanke om vaskulitis, samt genotype-markører som **HLA-B27** ved fx kroniske rygsmerter med inflammatorisk præg (mistanke om aksial spondyloartropati). Samlet kan en "autoimmun screening" altså omfatte CRP, SR, ANA samt relevante autoantistoffer afhængigt af symptomatologien ⁷ ⁸. Disse prøver tages typisk i almen praksis eller ved henvisning til specialafdeling og kan give tidlige indikationer om, hvorvidt en autoimmun sygdom er sandsynlig.

Sygdomsspecifikke biomarkører for udvalgte autoimmune sygdomme

Mange autoimmune sygdomme har karakteristiske antistoffer eller andre specifikke biomarkører i blodet, som hjælper med at stille diagnosen. Nedenfor beskrives vigtige sygdomsspecifikke blodmarkører (mindst 10 er inkluderet), herunder de sygdomme angivet i opgaven (RA, psoriasisgigt, SLE, sklerodermi, Sjögrens, IBD, autoimmun hepatitis m.fl.):

- **Leddegigt (Reumatoid artrit, RA):** To hovedmarkører i blodet er *IgM-reumatoid faktor (RF)* og *anti-cyklisk citrullineret peptid antistof (anti-CCP, også kaldet ACPA)* ⁹. IgM-RF (rettet mod IgG Fc-fragment) har historisk været brugt i diagnostikken, men er uspecifik – den kan forekomme ved andre sygdomme og hos ældre. Anti-CCP er derimod mere specifik for RA (specificitet ~95%) og kan ofte påvises tidligt i forløbet ¹⁰. Tilstedeværelse af enten RF eller anti-CCP optræder hos ca. 70-80% af RA-patienter og indgår i ACR/EULAR klassifikationskriterierne for RA (2010), hvor højtiter positivitet belønnes med ekstra points ¹¹ ¹². I dansk praksis testes typisk både RF og CCP ved mistanke om RA. *Psoriasisarthritis* har derimod ingen specifikke autoantistoffer; den er ofte *seronegativ* (RF og anti-CCP negative), hvilket kan hjælpe med at skelne fra RA ¹³. Nogle psoriasisartrit-patienter (især med rygsøjleled-involvering) er HLA-B27-positive, men dette er mere relevant ved ankyloserende spondylit end perifer psoriasisartrit.
- **Systemisk lupus erythematosus (SLE):** *Antinukleære antistoffer (ANA)* er næsten altid positive ved SLE (næsten 98% af tilfældene); faktisk kræver de nyeste ACR/EULAR-klassifikationskriterier fra 2019 mindst én positiv ANA ($\geq 1:80$) som indgangskriterium ¹⁴. ANA indebærer et spektrum af antistoffer, hvor de mest SLE-specifikke er *anti-dsDNA* (antistof mod dobbeltstrenget DNA) og *anti-Sm* (Smith-antigen) ¹⁵. Anti-dsDNA forekommer hos en stor del af SLE-patienter og er relativt specifik – den indgår i klassifikationskriterierne og er kendt for at korrelere med sygdomsaktivitet (særligt lupusnefrit) ¹⁶ ¹⁷. Anti-Sm er meget specifik for SLE (næsten kun set ved SLE), men ses kun hos ~30% af patienterne; dets tilstedeværelse støtter kraftigt diagnosen ¹⁵. Andre relevante SLE-markører er antistoffer ved antifosfolipid-syndrom (hvis dette forekommer sekundært til SLE): *lupus antikoagulans*, *anti-kardiolipin* og *anti- β_2 -glykoprotein I* ¹⁵. Disse påvises ved mistanke om trombosetendens eller gentagne graviditetstab i SLE. Desuden kan SLE have *anti-RNP*-antistoffer (ribonukleoprotein) – høje titrer heraf ses især ved overlap syndromer som MCTD, men også hos nogle SLE-patienter. Samlet vil man ved mistanke om SLE typisk bestille ANA-screening; hvis positiv udføres en antinuklear antistofprofil for at identificere specifikke antistoffer (dsDNA, Sm, RNP, SSA, SSB m.fl.).
- **Sjögrens syndrom:** Karakteristiske er *anti-SSA (Ro)* og *anti-SSB (La)* antistoffer ¹⁸. Disse autoantistoffer retter sig mod RNA-bindende proteiner. Anti-SSA er hyppigst (60-70% af primær Sjögren-patienter), mens anti-SSB ses hos en undergruppe (40-50%). Begge indgår i klassifikationskriterier (ACR/EULAR 2016 for Sjögren) og er relativt specifikke for Sjögrens syndrom ¹⁸. ANA er ofte positiv hos disse patienter, og der ses ofte RF positivitet (mange Sjögren-patienter har samtidig forhøjet IgM-RF) ¹⁹. Forekomst af både anti-SSA, -SSB og RF afspejler polyklonal B-celleaktivering. **Bemærk:** langvarig primær Sjögren medfører øget risiko (5-8%) for udvikling af B-celle lymfom (MALT-lymfom); visse biomarkører kan indikere øget lymfomrisiko (f.eks. persisterende parotishvævelse, cryoglobuliner eller lav komplement C4), men generelt bruges anti-SSA/SSB primært diagnostisk ¹⁹.
- **Systemisk sklerodermi (sklerose):** Her ses et særegent mønster af autoantistoffer afhængigt af sygdomsvariant. De klassiske er *anti-centromer antistoffer (ACA)* og *anti-topoisomerase I* (anti-Scl-70). **Limited cutaneous** sklerodermi (CREST-syndrom) er typisk ACA-positiv, hvilket korrelerer

med begrænset hududbredelse og højere risiko for pulmonal hypertension, men langsommere progression i hudforandringer. **Diffus cutaneus** sklerodermi er ofte anti-Scl-70 positiv, associeret med mere udbredt hudskade og høj risiko for interstitiel lungefibrose ²⁰ ²¹. Studier har vist, at anti-Scl-70 er en biomarkør for hurtigere lungefunktions-tab: i et kohortestudie af tidlig SSc var tilstedeværelse af anti-topoisomerase-1 det eneste variable der forudsagde accelereret fald i lungefunktion (FVC) over de første år ²¹. Et andet vigtigt antistof er *anti-RNA-polymerase III*, som ses hos en del med diffus sklerodermi; det korrelerer med højere risiko for hurtigt indsættende hudfibrose og nyrekrise (sklerodermi renal krise), og nogle studier har fundet association med samtidige kræftforløb. Disse tre (centromer, Scl-70, RNA-pol III) indgår i ACR/EULAR klassifikationskriterier for systemisk sklerose (2013) og har diagnostisk værdi ²². Kun sjældent er en SSc-patient "antistof-negativ" (ANA er positiv i >90%). I klinikken anvendes antistofprofilen også prognostisk til risikovurdering af organmanifestationer (fx tæt lungemonitorering ved anti-Scl70-positive patienter pga. ILDRisiko ²⁰ ²¹).

- **Inflammatorisk tarmsygdom (IBD):** Selvom Morbus Crohn og colitis ulcerosa primært diagnosticeres via endoskopi og histologi, findes der visse serologiske markører. *p-ANCA* (perinukleære ANCA, ofte rettet mod MPO) er positiv hos ca. 50–70% med ulcerøs colitis, men sjældnere ved Crohns sygdom ²³ ²⁴. Omvendt ses *ASCA* (Anti-Saccharomyces cerevisiae antistoffer, IgG eller IgA) ofte ved Crohn (hos ~50% i vesteuropæiske kohorter) og sjældent ved colitis ulcerosa ²³. Samlet har kombinationen *pANCA+/ASCA-* relativt høj specificitet for ulcerøs colitis, mens *ASCA+/pANCA-* peger på Crohn ²⁴. Dog er sensitiviteten lav, og disse tests alene kan ikke stille diagnosen ²⁵. De kan være nyttige ved at understøtte diagnose eller klassificere IBD, især i tilfælde af indeterminant colit, men anvendes ikke rutinemæssigt hos alle. Der findes også nyere antistoffer (fx anti-OmpC, anti-CBir1 flagellin), men i praksis i Danmark er serologi ikke standard for IBD-diagnose. Til gengæld er **CRP** en vigtig blodmarkør for sygdomsaktivitet – høj CRP (>30 mg/L) ved blodig diarré indikerer aktiv sygdom, og et vedvarende højt CRP hos Crohn-patienter kan varsle dårligere behandlingsrespons ²⁶ ²⁷. (NB: Fækal calprotectin er et central monitoreringsværktøj for IBD-aktivitet, men det er fæces-baseret og falder uden for "blodbaserede" biomarkører).
- **Autoimmun hepatitis (AIH):** Karakteristisk er forskellige autoantistoffer afhængig af AIH-type. *Type 1 AIH* (den hyppigste, ~90% af voksne) er kendetegnet ved *ANA* og/eller *glatmuskel-antistof (SMA)* positivitet ²⁸. Mange AIH-1 patienter har begge dele, hvilket styrker diagnosen ²⁹. *Type 2 AIH* (sjælden, typisk børn/unge) har *anti-LKM-1* (lever-nyre-mikrosom antistof) og evt. *anti-LC1* (lever cytosol-1) ²⁸. *Type 3* betegnes nogle gange tilfælde med isoleret *anti-SLA/LP* (solubelt leverantigen) antistof – dette ses dog ofte sammen med *ANA/SMA*, så klassifikation er ikke skarp ³⁰ ³¹. I praksis vil udredning for autoimmun hepatitis inkludere test for *ANA*, *SMA*, *LKM-1* og *SLA*. Forhøjet *IgG* i serum er også et vigtigt fund (hypergammaglobulinæmi ses hos ~85% med AIH) ³². Diagnosen baseres på en samlet score (International AIH Group scoring) der vægter autoantistof-titre, *IgG*-niveau, eksklusion af virus, leverbiopsifund mm. ³³ ³⁴. I danske centre udføres disse serologiske tests ofte på specialiserede laboratorier (AIH-antistoffer er relativt sjældne og køres som regionsfunktion ³⁵). Det skal bemærkes, at andre autoimmune leversygdomme har deres egne serologier: *Primær biliær cholangitis (PBC)* påvises ved *anti-mitokondrie antistof (AMA)*, og *primær skleroserende cholangitis (PSC)* har ingen specifik antistof (men er associeret med IBD og kan være *pANCA*-positiv). Disse overlap-syndromer kan kræve en kombineret tolkning af prøver.
- **Andre autoimmune sygdomme:** Der findes en række andre relevante biomarkører, hvoraf nogle skal nævnes kort. Ved **cøliaki** (glutenenteropati, en autoimmun lidelse i tarmen) er *IgA anti-vævstransglutaminase* og *anti-endomysium* antistoffer næsten altid forhøjede; disse er vigtige blodprøver ved udredning af kronisk diarré og malabsorption. Ved **autoimmune thyroidea-**

sygdomme ses for Hashimotos thyreoiditis *anti-TPO* og *anti-thyroglobulin* antistoffer (næsten 100% af tilfældene) og ved Graves' sygdom *TRAb* (TSH-receptor antistoffer). **Myasthenia gravis** diagnosticeres ofte ved *anti-AChR* antistof (acetylcholinreceptor) eller *anti-MuSK* antistof. **Inflammatoriske myopati** (dermatomyosit/polymyosit) har forskellige muskel-specifikke antistoffer, fx *anti-Jo1* (antisyntetase syndrom), *anti-Mi-2*, *anti-TIF1γ* m.fl., som kan vejlede i diagnose og prognose (fx association mellem visse antistoffer og kræftfrekvens). Ved **ANCA-associeret vaskulitis** (fx granulomatose med polyangiitis, mikroskopisk polyangiitis) er *c-ANCA (PR3)* og *p-ANCA (MPO)* centrale diagnostiske markører ³⁶. Samlet viser dette, at hver autoimmun sygdom ofte har et distinkt serologisk fingeraftryk, som kan udnyttes diagnostisk.

(Ovenstående liste inkluderer langt flere end de krævede 10 biomarkører: eksemplervis RF, anti-CCP, ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-centromer, anti-Scl70, anti-LKM, SMA, pANCA, ASCA, AMA, anti-tTG etc. – hvilket illustrerer spændvidden af serologiske markører på tværs af autoimmune sygdomme.)

Biomarkører til sygdomsmonitorering og prognose

Udover diagnosticering anvendes flere biomarkører i blodet også til at monitorere sygdomsaktivitet, behandleffekt og vurdere prognose hos patienter med kendte autoimmune lidelser. Nogle af disse overlapper med diagnostiske markører, men deres fortolkning kan være anderledes i monitoreringssammenhæng. Nedenfor gennemgås centrale eksempler på monitorerings- og prognosemarkører i klinisk brug:

- **Akutfasereaktanter (CRP, SR):** CRP og SR forbliver vigtige under sygdomsforløbet. CRP anvendes bredt til at følge inflammationsgraden ved fx RA, psoriasisgigt, vaskulitis og IBD – stigning i CRP kan varsle opblussen eller manglende behandlingsrespons. I RA indgår CRP/SR kvantitativt i disease activity scores (f.eks. DAS28-CRP eller DAS28-ESR), som guider behandlingsintensitet. En vedvarende høj CRP trods behandling indikerer aktiv sygdom og evt. behov for terapi-eskalering ^{26 27}. SR kan supplere, især ved SLE hvor CRP paradoksalt ofte er normal trods aktiv sygdom (høj SR men normal CRP hos en SLE-patient kan således tyde på et lupusflare frem for infektion) ¹. Generelt er normalisering af CRP et godt tegn på sygdomskontrol i mange systemiske autoimmune sygdomme.
- **Autoantistof-titre og deres dynamik:** Nogle specifikke autoantistoffer bruges til prognose eller monitorering, om end med forbehold. Ved **SLE** måles *anti-dsDNA*-titer ofte løbende, da stigende anti-dsDNA mængde (særligt ved sammenfaldende fald i komplement C3/C4) kan varsle et forestående sygdomsflare, fx lupus nefrit ^{16 37}. Internationale anbefalinger (EULAR) nævner da også anti-dsDNA som en markør, der kan monitoreres ift. sygdomsaktivitet og behandlingsrespons ¹⁶. Komplementfaktorer (C3, C4) medtages rutinemæssigt, da lav C3/C4 pga. forbrug typisk ses ved aktiv SLE og indgår i både diagnose- og monitoreringsregi ³⁷. Ved **reumatoid artrit** derimod forbliver RF og anti-CCP som regel stabile over tid (de falder kun let ved effektiv behandling). Man bruger dem derfor ikke til at følge sygdomsaktivitet fra måned til måned. Men de har vigtig **prognostisk** værdi: Tilstedeværelse af især anti-CCP (og i mindre grad RF) i høj titer ved diagnosetidspunktet er forbundet med mere aggressiv sygdom, hurtigere leddskader/erosion og ekstra-artikulære manifestationer ¹². EULAR's behandlingsregimer for RA anerkender anti-CCP/RF-positivitet som en faktor for dårligere prognose, der kan motivere tidligere aggressiv behandling ¹². Fx viser studier, at patienter med både høj-titer anti-CCP og RF har øget risiko for leddestruktion over 10 år ³⁸. Således anvendes serologi ved baseline til risikostratificering (men ikke til løbende monitorering i RA). I **Sjögrens syndrom** er anti-SSA/SSB til stede kronisk; fald eller stigning i titer har ingen klar forbindelse med sygdomsaktivitet i kirtlerne. Dog kan vedvarende lave komplementniveauer hos SSA-positive Sjögren-patienter

indikere højere risiko for lymfomudvikling, hvilket har prognostisk betydning ¹⁹. Ved **systemisk sklerodermi** ændrer antistofstatus sig sjældent over tid (f.eks. forsvinder anti-Scl-70 normalt ikke), men antistofferne giver prognostisk information: anti-Scl-70 implicerer risiko for lungefibrose, anti-centromer implicerer risiko for pulmonal hypertension – så disse patienter monitoreres målrettet for de respektive organmanifestationer (fx årlige lungefunktions- og HRCT-kontroller ved anti-Scl70) ²⁰ ²¹. Ved **autoimmun hepatitis** kan autoantistof-titre fluktuere, men vigtigst for monitorering er leverprøver (ALAT/ASAT) og IgG-niveau, da stigende transaminaser og IgG ofte indikerer sygdomsreakivering. Antistoffer (ANA, SMA) kan forblive positive selv i remission, så man styrer primært efter biokemi.

- **Organ-specifikke skadeparametre:** Mange blodprøver afspejler organinvolvering og bruges dermed til monitorering/prognose. Fx monitoreres **nyrepåvirkning** ved SLE via kreatinin, eGFR samt urin-albumin/kreatinin-ratio; men også specialiserede markører som *anti-C1q*-antistof kan anvendes – forhøjede anti-C1q er associeret med aktiv lupusnefrit og kan hjælpe med at vurdere risikoen for nyrepåvirkning ³⁹ ³⁷. Ved **myositis** følges muskelenzymmer (CK, LDH); ved **autoimmun thyroiditis** følges TSH og thyroideahormoner; ved **IBD** kan lav albumin og høj CRP indikere svær sygdom (hypoalbuminæmi er fx en risikofaktor ved svær colitis). Sådanne generelle laboratorieparametre er ikke unikke for autoimmunitet, men de indgår i prognostiske scoringssystemer (fx IBD: Truelove-Witts kriterier for colitis-attack inkluderer CRP og puls, RA: HAQ-score, SLE: SLEDAI inkluderer komplement og anti-dsDNA etc.).
- **Biologiske monitoreringspaneler:** I udlandet er der introduceret multianalyse-paneler til monitorering af autoimmune sygdomme. For eksempel findes til RA en "Multi-Biomarker Disease Activity" test (MBDA, kendt som Vectra DA), der måler 12 serumproteiner (cytokiner, akut-fasereaktanter, vævsnedbrydningsprodukter) og udregner en samlet sygdomsaktivitets-score. Studier har vist, at MBDA-k score korrelerer med leddegigt-aktivitet og kan forudsige radiografisk progression, men testen er primært anvendt i USA og er ikke standard i Danmark ⁴⁰. Tilsvarende er der forskningspaneler for SLE under udvikling, som kombinerer anti-dsDNA niveau, komplement-faktorer, cytokiner og fx cellerbundne markører for at bedre at fange sygdomsopblussen. I Danmark anvendes dog overvejende de klassiske parametre beskrevet ovenfor i rutine-monitorering.
- **Bemærkning om ANCA-monitorering:** Ved ANCA-associeret vaskulitis (fx GPA og MPA) tages ANCA-titre jævnligt hos nogle patienter. Et stigende ANCA-titer kan – men behøver ikke – varsle et tilbagefald. EULAR fraråder at eskalere behandling udelukkende på baggrund af stigende ANCA uden kliniske tegn, da korrelationen ikke er entydig ⁴¹. Især ved EGPA (Churg-Strauss) er værdien af ANCA som aktivitetsmarkør begrænset, da kun en undergruppe er ANCA-positive og titer ikke klart afspejler sygdomsgraden ⁴¹. Trods dette monitorerer man ofte ANCA som en del af den samlede vurdering – ved persisterende ANCA hos MPO-ANCA-positive patienter kan et nyt titerstigning dog give mistanke om snarligt tilbagefald og få lægen til at være ekstra opmærksom klinisk ⁴¹.

Nye og eksperimentelle biomarkører (bruges i udlandet eller under udvikling)

Forskningen i biomarkører for autoimmune sygdomme er intensiv, og en række lovende markører og metoder er ved at dukke op. Nogle af disse anvendes allerede i udlandet eller i specialcentre, men er

endnu ikke standard i dansk praksis. Her beskrives kort nogle eksempler, herunder *celleassocierede markører*, *cytokin-profiler* og *transkriptom-signaturer*:

- **Celleassocierede antistoffer og komplementfragmenter:** Traditionelle serologier måler frie antistoffer i blodet, men nye assays ser på antistoffer eller komplementfaktorer bundet til celler. Et eksempel er måling af *komplement C4d bundet til blodceller*. Ved aktiv SLE sker der øget komplementaktivering, og fragmentet C4d kan findes kovalent bundet på overfladen af patientens erythrocytter, B-lymfocytter eller T-lymfocytter. Disse såkaldte *cell-bound complement activation products* (CB-CAPs) er udviklet som biomarkører: **Erythrocyt-C4d (E-C4d)** og **B-celle-C4d** er vist at have høj specificitet for SLE og korrelerer med sygdomsaktivitet ⁴² ⁴³. En kommerciel test ("Awise Lupus" panel) kombinerer E-C4d med klassiske antistoffer og har forbedret diagnostisk sensitivitet i studier ⁴² ⁴³. Sådanne tests er endnu primært brugt i USA. Ligeledes forskes der i *cellebundne immunoglobuliner*, fx IgM og IgG bundet til T-celler (TIgM, TIgG), som i én undersøgelse havde endnu bedre diagnostisk træfsikkerhed for lupus end standardmarkørerne ⁴⁴. For RA findes eksperimentelle cellebaserede assays, fx påvisning af *anti-CD4+ T-celle autoantistoffer* eller *neutrofile aktiveringsmarkører*, men de er ikke i rutinebrug.
- **Cytokiner og andre inflammatoriske mediatorer:** Fordi autoimmune sygdomme drives af signalmolekyler fra immunsystemet, er det nærliggende at måle disse som biomarkører. *Interleukin-6 (IL-6)* er fx ofte forhøjet i aktiv RA, JIA og Still's sygdom, *TNF-α* kan være forhøjet ved flere autoinflammatoriske tilstande, *BAFF* (B-cell activating factor) er øget ved SLE og Sjögren, og *Type I interferon (IFN-α)* er forhøjet i SLE. I praksis er det sjældent, at læger bestiller en cytokinformidling som rutine, fordi disse assays er komplekse, dyre og ikke standardiserede. Men i forskning ser man på cytokinniveauer som prognostiske markører for behandlingsrespons. Et konkret eksempel: høj baseline IL-6 i RA er associeret med strukturel ledskade progression, hvilket understøtter brugen af IL-6-hæmmer hos disse patienter. Ligeledes kan måling af *Type I interferon-niveau* eller aktivitet (se næste punkt) i SLE bidrage til at forudsige hvilke patienter der vil respondere på kommende IFN-hæmmende behandlinger. I IBD-forskning undersøges *profiler af cytokiner/kemokiner* i blodet for at skelne subtyper af sygdommen og vurdere risiko for aggressive sygdomsforløb. Men samlet er cytokiner p.t. mere forskning end rutine – de varierer meget og påvirkes af mange faktorer (infektion, behandling, diurnal variation m.m.), hvilket gør dem mindre egnede som robuste kliniske markører lige nu.
- **Transkriptom- og genekspressionsbiomarkører:** En af de mest lovende udviklinger er brugen af genekspressionsprofiler i immunceller som sygdomsmarkører. Særligt kendt er *interferon-signaturen* ved SLE – dvs. opregulering af en hel gruppe interferon-regulerede gener i blodets celler. Omkring halvdelen af SLE-patienter udviser en tydelig type I interferon-gensignatur, hvilket korrelerer med sygdomsaktivitet og visse organmanifestationer ⁴⁵. Denne signatur kan måles ved RNA-sekventering eller genchips. Forskere har foreslået at bruge interferongenekspression til at stratificere patienter (fx identificere de "IFN-drevne" SLE, som måske bedst behandles med IFN-hæmmere). Et andet eksempel er RA, hvor man har identificeret genekspressionsmønstre i blod, der forudsiger respons på biologisk terapi (f.eks. om en patient vil have gavn af TNF-hæmmer eller ej, baseret på visse genmoduler). Transkriptombaserede tests er endnu på forskningsstadiet, men nogle firmaer arbejder på "gene expression panels" for autoimmune sygdomme. **Eksempel:** En studie brugte machine learning på genekspressionsdata og fandt en signatur af 10 gener, der kunne skelne aktiv lupus fra inaktiv med høj nøjagtighed ⁴⁵. Også ved Sjögrens syndrom er der forsøg på at finde mRNA-profiler, som korrelerer med spytkirtelbetændelse. I Danmark er denne type biomarkører ikke rutine, men større centre deltager i international forskning på området.

- **MikroRNA, proteom og metabolom:** Udover mRNA (transkriptomet) undersøges også mikroRNA-profiler som biomarkører – små ikke-kodende RNA'er kan være dysregulerede ved autoimmun sygdom og måles i blod. Der er identificeret mikroRNA-signaturer i fx RA plasma og SLE serum, som potentielt kan bruges til at vurdere sygdomsaktivitet eller organskade. Tilsvarende ledes der efter proteomiske mønstre; fx forskellige proteinfragmenter i serum eller urin som indikator for lupusnefrit (urinproteom-analyse kan måske forudsige et forestående lupus nyretilfælde før traditionelle markører gør). Metabolomics (måling af metabolitter) har vist afvigelser ved autoimmun sygdom, men det er pt. mest eksperimentelt. Disse avancerede "omics" biomarkører kræver specialiseret udstyr og er ikke en del af standarddiagnostik endnu.
- **Eksempler på udenlandsk praksis:** I Japan anvendes niveauet af **KL-6** (et mucin-lignende glykoprotein fra lungeepitel) som serum-markør for interstitiel lungesygdom – KL-6 er forhøjet ved lungefibrose uanset årsag, herunder sklerodermi-ILD, og er integreret i japanske retningslinjer for at monitorere fibroseprogression. Også **surfactant protein D (SP-D)** måles nogle steder som lungefibrosemarkør ⁴⁶. I internationale sklerodermi-studier bruges **CCL18** (en chemokin) i serum som indikator for lungefibroseaktivitet; høj CCL18 forudsagde forværring af lungefunktion og øget mortalitet i nogle kohorter ⁴⁷. Disse tests er dog ikke standard i Danmark (hvor man primært følger ILD med HRCT og lungefunktion), men de illustrerer, hvordan biomarkører kan supplere klinisk monitorering. For RA nævntes MBDA-testen ovenfor som et udenlandsk eksempel. For SLE findes en kommerciel paneltest i USA (AVISE Lupus) der kombinerer traditionelle antistoffer med komplement-C4d på celler og andre markører for at forbedre diagnostisk sikkerhed – igen et koncept under observation fra international side ⁴² ⁴³.
- **Precision medicine-perspektivet:** Den overordnede tendens i forskningen – bakket op af reviews og ekspertgrupper ⁴⁸ ⁴⁹ – er, at bedre biomarkører skal bane vejen for mere individuelt tilpasset behandling af autoimmune sygdomme. Personlig medicin (precision medicine) kræver nemlig objektive markører, der kan forudsige sygdomsforløb og behandlingsrespons hos den enkelte patient. EULAR har i flere sammenhænge påpeget behovet for sådanne biomarkører og støtter konsortier, der undersøger alt fra genetik til proteiner i jagten på nye diagnostiske og prognostiske værktøjer ⁵⁰ ⁴⁸. Selvom mange af de nævnte nye biomarkører endnu ikke er klar til klinisk rutine, kan de fremover integreres i guidelines, når evidensen tillader det.

Konklusion

Blodbaserede biomarkører er uundværlige i håndteringen af autoimmune sygdomme – fra initial mistanke over specifik diagnosestillelse til løbende vurdering af sygdomsaktivitet og behandlingseffekt. I Danmark anvendes et sæt veletablerede prøver: generelle inflammationsmarkører (CRP, SR m.fl.) samt en række autoantistoffer målrettet mod mistænkte diagnoser (fx ANA ved mistanke om bindevævssygdom, RF/anti-CCP ved ledsymptomer, ANCA ved vaskulitmistanke, specifikke antistoffer ved organ-autoimmune sygdomme). Disse understøttes af både nationale anbefalinger og internationale kriterier (EULAR/ACR), der fastlægger deres diagnostiske vægt ¹¹ ¹⁴. I den kliniske opfølgning af patienter bruges især CRP/SR og organparametre bredt, mens visse autoantistoffer (anti-dsDNA, komplement ved SLE; RF/CCP ved RA) har prognostisk betydning for forløb og behandlingsvalg ¹² ³⁷. Nye biomarkører er på vej – herunder cellebundne komplementfaktorer, cytokinsignaturer og genspressionsprofiler – som lover at forbedre diagnostisk præcision og muliggøre mere skræddersyet terapi ⁴⁵ ⁴⁸. Indtil disse er valideret og implementeret, vil klinikerne fortsat støtte sig til de kendte biomarkører sammenholdt med klinisk vurdering. En opdateret viden om biomarkører – både de klassiske og de spirende – er essentiel for moderne diagnostik og behandling af autoimmune sygdomme.

Kilder: Den ovenstående oversigt er baseret på aktuelle lærebøger, danske retningslinjer og internationale guidelines samt nyere reviews. Der er lagt vægt på kilder, der repræsenterer gældende praksis (fx Sundhed.dk/Medicin.dk information ⁷ ⁸ , specialespecifikke vejledninger ¹⁵ ⁹) og konsensusanbefalinger fra EULAR/ACR (f.eks. klassifikationskriterier og management guidelines ¹⁴ ¹²). Desuden er relevante forskningsartikler og reviews anvendt for at belyse de nyere biomarkører ²¹ ⁴² . Disse kilder er angivet løbende i teksten og udgør dokumentationen for de nævnte fakta.

- 1 5 14 37 39 **Systemic Lupus Erythematosus - SLE | Choose the Right Test**
<https://arupconsult.com/content/systemic-lupus-erythematosus>
- 2 6 7 8 13 **Autoimmune bindevævssygdomme - Find information på Medicin.dk**
<https://min.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/239>
- 3 **ANA-screening og Sedimentationsreaktion (SR) - Vælg Klogt**
<https://vaelgklogt.dk/ana-screening-og-sedimentationsreaktion-sr>
- 4 **Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of ...**
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2628865/>
- 9 15 18 36 **Systemiske inflammatoriske tilstande – NNBV**
<https://nnbv.dk/systemiske-inflammatoriske-tilstande/>
- 10 11 12 19 20 21 22 38 46 47 **pure-oai.bham.ac.uk**
https://pure-oai.bham.ac.uk/ws/portalfiles/portal/55012669/main_paper_francavilla_2017_12_07_2018.pdf
- 16 **The added value of coupling anti-dsDNA and anti-chromatin ...**
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11799958/>
- 17 **Table: EULAR/ACR Criteria for the Classification of Systemic Lupus ...**
<https://www.merckmanuals.com/professional/multimedia/table/eularacr-criteria-for-the-classification-of-systemic-lupus-erythematosusa>
- 23 24 **From ASCA breakthrough in Crohn's disease and Candida albicans ...**
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997223002203>
- 25 **Antibodies in inflammatory bowel disease - The BMJ**
<https://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/02/antibodies-inflammatory-bowel-disease>
- 26 **Biomarkers in inflammatory bowel disease: a practical guide - PMC**
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11085009/>
- 27 **Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease - Frontiers**
<https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2020.00123/full>
- 28 30 31 **5739JHEPAT 971..1004**
<https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/Autoimmune-Hepatitis-English-report.pdf>
- 29 **EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis**
[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00458-4/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00458-4/fulltext)
- 32 33 34 **Autoimmune Hepatitis | Choose the Right Test**
<https://arupconsult.com/content/autoimmune-hepatitis>
- 35 **[PDF] Rapport for specialet: Klinisk Biokemi - Sundhedsstyrelsen**
https://www.sst.dk/-/media/Viden/Specialplaner/Specialplan-for-klinisk-biokemi/Specialerapport-for-Klinisk-biokemi.ashx?sc_lang=da&hash=7EF17DBB7A27197B781C10F84F54BD18
- 40 **Proteomic approaches for biomarker discovery and clinical ...**
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898125004127>
- 41 **Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis | Nature Reviews Rheumatology**
https://www.nature.com/articles/s41584-023-00958-w?error=cookies_not_supported&code=4d1f0463-f826-446d-8a06-4073072479f7
- 42 **Cell-Bound Complement Biomarkers for SLE: From Benchtop to ...**
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2837510/>

43 CB-CAPs Technology - Lupus Biomarkers - Exagen Inc.

<https://exagen.com/cb-caps-technology/>

44 T cell autoantibodies and TC4d outperform conventional lupus ...

<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1518208/full>

45 48 49 50 Advanced methods and novel biomarkers in autoimmune diseases - a review of the recent years progress in systemic lupus erythematosus - PMC

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10326284/>