

Klinisk Biokemi i Norden



The power of productivity



Benefit from the highest output core laboratory systems with the smallest footprint on the market

The new AU5800 Series Clinical Chemistry Analyser

With the highest throughput chemistry systems available, we can give your laboratory the power to manage variable and increasing workloads without the need for large-scale reorganisation. As the world's proven No.1 automation supplier, our configurations ensure you meet your turnaround targets whilst minimising workforce pressure.



AU5800 Series

www.beckmancoulter.com



INDHOLD

Adams bröstvärtor	4
<i>Per Simonsson</i>	
Ordförandespalt	7
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Nordic Congress 2014	8
<i>Ola Hammarsten</i>	
Astrup är spännande!	10
<i>Per Simonsson</i>	
The Astrup Prize Competition 2014	11
Carl-Bertil Laurells resestipendium	12
<i>Per Simonsson</i>	
Laboratorieanalyser ved behandling med nye perorale antikoagulasjonsmidler	14
<i>Ann Helen Kristoffersen, Anne Vegard Stavelin, Per Wiik Johansen og Carola Elisabeth Henriksson</i>	
Fra jernalder til flowcytometri - Utredning av jernmangelanemi	26
<i>Tor-Arne Hagve, Kristin Lilleholt og Marianne Svendsen</i>	
Ny anemidiagnostik i Skåne	34
<i>Sven Björnsson</i>	
Humant koriongonadotropin i serum från testikelcancerpatienter	42
<i>Anna Lempiäinen</i>	
The clinical point of view – the basic laboratory investigation in the critical emergency patient	44
<i>Ulf Martin Schilling</i>	
Kvalitetssäkring av blodgasmätning – fortfarande ett medicinskt riskområde	54
<i>Bo Sandhagen</i>	
Livet efter tonometri – Några erfarenheter	60
<i>Helena Lindberg och Per Simonsson</i>	
Laboratorieanalyser och hälsoekonomi	62
<i>Mirja Mindemark och Anders Larsson</i>	
Om Heldige Valg. Eller hvad frøer, krabber og hajer også kan bruges til.	64
<i>Jens F. Rehfeld</i>	
Med danske øgon: ST-kurs i Måtmeterer inom klinisk kemi	65
<i>Peter Plomgaard</i>	
Litteraturhänvisningar	66

Omslagsbild: Graffiti, Malmö, som för den fantasifulle för tankarna till koagulationskaskaden, en process som berörs i artikel i detta nummer om de nya antikoagulationsmedlen som nu kommer i kliniskt bruk (Foto: Per Simonsson).

Adams bröstvärtor

Per Simonsson



Det är lätt att lägga till, svårare att ta bort. Så gäller det för många av våra vanor, och ovanor. Också inom medicinen. Samtidigt har vi alla hört insinuerande klagomål, inte minst från maktens högre höjder, att vi gör en mängd onödiga analyser.

För vår del i Region Skåne har vi fått ett mycket tydligt uppdrag att ”aktivt medverka i och vara kunskapsstöd till regionala och lokala vårdprocesser”.

Kanske inte helt klart vad som menas, men med lite fantasi och världsförbättrariver kan man klämma in rätt mycket. Till exempel att försöka minska på antalet mindre informationsbärande analyser. Allt med mål att minska informationsbruset som sköljer över en läkare idag. För här kan en känslig själ på laboratoriet få dåligt samvete, sent om nätterna, i vargtimmans ångest. Att varje år i lilla Skåne pumpa ut 16 miljoner analys svar – plus

flera miljoner från patentnära apparater – till kollegor som redan drunknar i siffror och information, är en tveksam merit. 50 000 siffror om dagen, 2000 i timmen - oavbrutet och med decimaler - är en imponerande, eller avskräckande, bedrift.

Samtidigt är det svårt att ändra beteende, oavsett verksamhetsfält. Att ändra beteende är något som alla önskar att andra gör; politiker, köpmän, lärare, nykterhetsvänner. Ofta med klen resultat. Och de som lyckas får lägga ner miljoner i intrikat komponerade kampanjer. Med varierande framgång.

För oss är det ännu svårare. Labmedicin i all ära, men vi är små spelare, även om våra analys svar ofta kan vara avgörande i diagnostiken. Det framgår av Ulf Martin Schillings artikel i detta nummer av KBN. Men att några gamla analys paneler mer eller mindre beställs, utförs och sprids med elektronikens hjälp dödar sällan någon. På sin höjd förvirrar de, eller brusar mitt bland allt bullret på en akut mottagning.



Vipera berus (Foto: Henrik Alfthan).

Ready to revolutionize your lab with ultra-integration?



**Now you can, with one patient sample,
one tube, and one system.**

The Dimension Vista® Intelligent Lab System provides fast turn-around-time with the ultra-integration of 4 best-in-class technologies— Photometry, Nephelometry, V-LYTE® multisensor electrolyte detection, and LOCI® advanced chemiluminescence — for simultaneous processing capabilities. www.siemens.com/diagnostics.

Answers for life.

SIEMENS

Stephen Jay Gould, essäisten och evolutionsbiologen, kallade fenomenet Adams bröstvärtor. För varför är Adams thorax, och alla hans manliga efterföljares, prytt med två meningslösa bröstvärtor? Laktosfria. De ställer mest till förtret. Inte minst för forna tiders teologer som skulle försöka förklara deras förekomst.

Evolutionärt har de manliga bröstvärtorna ingen funktion. De hjälper inte de själviska generna att sprida sig till nästa generation. Men frågan är inte varför de finns. Frågan gäller varför de finns kvar. Stephen Jay Goulds teori låter rätt plausibel: De finns kvar för att de inte ställt till med tillräckligt mycket problem för att motivera att de selekterats bort. Meningslösa, men inte alltför skadliga.

Så förhåller det sig säkert med många analyser. Ingen kliniker tror sig vara i färd med att diagnostisera spännande sjukdomar hela tiden. Men analyserna gör ingen skada. Kanske kan de trots allt vara till nytta. För säkerhets skull.

De senaste åren har jag tillsammans med mina kollegor jobbat med att vara just konsult och kunskapsstöd. Det mottas ofta positivt, inte bara av ekonomiskt trängda chefer som ser en gallring i den diagnostiska rabatten som ett halmstrått att gripa efter. Idel solsken och glada miner.

Men sen kommer sanningens ögonblick. Några



Convallaria majalis (Foto: Henrik Alfthan).

analyser skulle kanske kunna utgå ur standardpanelen: Det räcker kanske med ALAT? APT-tid och trombocyter behöver nog inte tas på varje varanbehandlad patient? Och inte sänka, vita och CRP på varje snuvig unge? Då kan det börja bli obekvämt. Kanske, säger de, men det är väl inte så viktigt, De kan vara bra att ha. För säkerhets skull. För gammal vänskaps skull, som tack för lång och trogen tjänst. Och förresten, säger någon jourtrött och irriterad doktor, så ska inte ni på lab komma här och berätta för oss vad vi behöver.

Då blir det dags för lite diplomati. Nej, nej, ni ska givetvis ta de analyser som ni behöver. Det är upp till ambitiösa läkare att vada genom träsk av siffror, störtfloder av CRP och ospecifika markörer. Men, säger jag med stilla vädjan, behöver Skåne nästan en miljon urinstickor varje år?

Då är det dags för lite siffror. *Hard core excel*. Det väcker ofta en stilla förundran när kollegorna på en akutklinik ser vilka mängder analyser som beställs årligen. För miljontals kronor.

Diskussionen kommer igång. Jo, kanske kan vi revidera lite. Dra ner på en handfull trotjänare: ASAT, Trombocyter, APT-tid, D-dimer... Och sluta ta drogtteststickor. Som mest sprider förvirring.

Den kollegiala diskussionen, understödd av hårda siffror och backad av chefer, är igång. Den är avgörande. Siffror, inte bara våra resultat, är ett av våra viktigaste redskap för förändring. Statistik kan man kanske ljuga med i andra sammanhang men i sjukvårdens vardag är de ögonöppnare. Och siffrorna är avgörande för genomförandet. För att få förankring, följa upp. Staplar och kolumner. Då blir också en klinisk kemist lite nöjd. *What gets measured, gets done*.

Det visar sig sen, efter ett års kontaktskapande, analyserande, diskuterande, att det går rätt enkelt, om en god relation byggts upp med akutklinikerna. Det är inte så svårt på de mindre enheterna, där kommunikationskanalerna är enkla. Men det går också på de allra största. Inte lika markant, men en förändring är möjlig. Tillsammans med spännande kollegor som aldrig satt sin fot på ett lab. Och aldrig anat vad man kan bruka en klinisk kemist till.

För det är den verkliga vinsten, inte några mindre besparingar, utan att nya relationer skapas. Återkoppling sker. Nya analyser prövas. Synpunkter förs fram och tillbaka. Idéer ges. Och viktigast av allt, den kliniske kemisten lär sig något nytt, av de bästa lärarna vi har.

Ordförandespalt

Ingunn Þorsteinsdóttir



Det nordiska referensintervall projektet NORIP är bland de största projekt NFKK initierat. Det syftade till att etablera harmoniserade referensintervaller inom allmän klinisk kemi och hematologi och slutfördes för ca tio år sedan. Blodprover togs från 3035 individer från alla de fem nordiska länderna. De flesta laboratorier i Norden har sedan det använt NORIP referensintervallerna, med justeringar för vissa komponenter.

I samband med detta NORIP projekt poolades även en stor mängd av nativt serum, serum X. Det finns certifierade värden för ett flertal komponenter på detta serum, se: <http://pweb.furst.no/norip/NFKK> äger serum X och proverna förvaras i frys hos DEKS, Dansk Institut for Ekstern Kvalitetssikring for Laboratorier i Sundhedssektoren. Serum X har använts under senare år för långtidskontroll av kalibrering och bias på flera laboratorier i Norden. Serum X kan beställas via DEKS (www.deks.dk).

I samband med NORIP sparades serumprover från deltagarna i NORIP i en biobank, NOBIDA. Dessa prover finns också i en frys hos DEKS, tillsammans med kalibratorer och kontrollmaterial. Proverna är från friska individer från alla de fem nordiska länderna. Laboratorier kan söka om att få använda prover från denna biobank. Proverna ägnar sig mycket väl för laboratorier som önskar prover från en väldefinierad population för att testa nya metoder och/eller metoder för nya komponenter. Priset för prover från biobanken är lågt, och täcker endast de faktiska kostnaderna. Ingen får tjäna på projektet. Ansökan om prover från NOBIDA biobanken är via NORIPs hemsida: (<http://pweb.furst.no/norip/>).

I detta nummer av KBN finns information om Astruppriset som skall delas ut under kongressen i Göteborg i september 2014. Siemens sponsrar nu pri-

set för tredje gången. Astruppriset delas ut till yngre forskare (yngre än 40 år) och har varit en viktig del av de nordiska kongresserna i klinisk kemi sedan 1979. Många framstående forskare inom klinisk kemi har i yngre dagar fått priset. Astrupkommittén består av en medlem från vart av de nordiska länderna. Kommitténs uppgift är att läsa alla ansökningar som inkommer till tävlingen och välja tre finalister som får presentera sina resultat på ett symposium under kongressen i Göteborg. På kongressbanketten utdelas första, andra och tredje pris i tävlingen. Inför förra kongress i Reykjavik mottog Astrupkommittén ett flertal ansökningar. Jag uppmuntrar unga forskare verksamma i de nordiska länderna att delta

Tar med detta även tillfället i akt att uppmuntra yngre kollegor att delta på kursen om vetenskapligt skrivande i Finse i Norge, 28 – 31 januari 2014 (se information KBN, nr. 3, 2013). Kontakta gärna Tor-Arne Hagve (tor.arne.hagve@ahus.no) för närmare information och registrering före 31 oktober 2013.



Island (Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir)

Ansök om Astruppriset! Se mer information på sidan 11



The XXXIVth Nordic Congress in Clinical Chemistry

Göteborg, Sweden, September 16th -19th, 2014

Ola Hammarsten, Chairman of the Scientific Committee



One of the highlights of our Nordic cooperation is the Nordic Congress in Clinical Chemistry. The Swedish Society for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine is honored to host this congress in 2014. The congress will take place on September 16th -19th, 2014 in Göteborg, Sweden.

The scientific committee involves a broad range of knowledge and is planning an exciting agenda with the overall theme “**Future opportunities in clinical chemistry**”.

This entails a section on new aspects of metabolism and disease where among others Professor Fredrik Bäckhed from the Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg will open our minds towards the influence of the gut microflora and our health.

Symposia will also illuminate novel biomarkers and novel technology in diagnosis of neurodegenerative disease, heart disease, hematological diseases and cancer.

A main focus will be emerging techniques. Fredrik Höök Professor in Biological Physics from Chalmers university of Technology will describe the develop-

ment new sensors for single molecule detection. The technology-oriented seminars will also discuss next generation sequencing and its practical implications in future diagnostics. The scientific committee has selected companies with interesting technologies to a dedicated trade exhibition to make us familiar with the actual technological forefront.

With our increased ability to measure with these new technologies we also need ways to evaluate biomarkers contribution in the diagnostic process. A separate seminar will discuss “why are there so few new biomarkers”. On this note Heli Salminen-Mankonen from Turku Centre for Biotechnology, Åbo will discuss the science of biobanking. In addition, several speakers with hands-on knowledge in biomarker development have been invited.

The clinical laboratory is an exciting collaboration between physicians, laboratory technicians and chemists. The meeting will therefore also illustrate good examples of how we can optimize our interaction with each other and with clinical partners as well as aspects of the challenges in future education of physicians, laboratory technicians/scientists and chemists

At present the scientific committee has planned

lectures, symposia and workshops covering the following topics:

- Gut microflora - novel biomarker for disease?
- Novel biomarkers in heart disease.
- Biomarkers in neurodegenerative diseases
- Laboratory diagnostics of rare hereditary disorders of iron hemostasis
- Laboratory diagnostics of myeloproliferative neoplasms
- Recent development in Point-of-care testing
- Safety issues in Point-of-care testing
- Biomarkers and cancer
- Novel aspects of laboratory education
- Why are there so few new biomarkers?
- Emerging sensor technologies in laboratory medicine

The program will as usual contain symposia for the Astrup and Eldjarn Prizes. Posters will be on display close to the seminar rooms in the congress hall throughout the meeting and will be highlighted in guided poster walks. To further inspire the submission of posters the Scientific Committee will award generous poster prizes in numerous categories.

The meeting will also entail company sponsored lunch seminars and breakfast seminars. A newspaper in your smartphone covering the meeting highlights, interviews of participants and speakers will be published daily.

The members of the organizing committee are planning a spectacular gala dinner with the theme "Glitter & Glamour" at one of the nice restaurants located close to the congress hall. Be there or be square! In addition, City of Göteborg and the Region of Västra Götaland will host a welcome reception on the opening day.

Göteborg, Sweden's second largest city, is located on the west coast and in the early fall the weather is usually at its prime. The short distance to the sea



results in top-quality fresh fish and seafood and possibilities to experience both river-ferries to view the city from the water and the nearby archipelago just outside the coastline. For more information on Göteborg, the official visitor's guide provides good guidance www.goteborg.com.

Information on the congress will continuously be posted on the website www.nfkk2014.se as it develops. Here you also can see photos of the scientific committee, deadlines for abstract submissions and registration as well as a clock running backwards showing the time left to the meeting. In addition I will post updated newsletters of how the arrangements proceeds.

Important dates

- November 1, 2013 - Submission of Abstract open
- January 1, 2014 - Registration and hotel reservation to the congress open
- April 30, 2014 - Deadline for abstract submission
- June 2014 - Deadline for low fee to the congress

It is our mission to make you see the future in laboratory medicine and more apt to meet future challenges in our interesting profession.

We hope to see you all in Göteborg!



Astrup är spännande!

Per Simonsson

Musik och vetenskap har vissa likheter. Man lär till exempel inte kunna tävla i dessa grenar. Så säger i vart fall de rättrogna, och ändå älskar vi divornas kamp och smörsångarnas vända, i alla former av televiserad underhållning. Liksom vi älskar de unga begåvningarnas adrenalininstinna presentationer på varje nordiska kongress, på jakt efter Astrupprisets ära och guld.

Förra gången, i Reykjavik, var det ett tätt finalheat. Än en gång snillenas kamp, trots en temporär avsaknad av kvinnliga finalister. Tre män som alla fångade olika nordiska stilar, vetenskapligt och i framträdande. En isländsk viking, deCODE-generationen, diskret, bland alla sina publikationer i Nature Genetics. En snabb-snackande köpenhamnare, kvick, urban. En neurokemisk göteborgare med hästsvans, och en prickig fluga som skulle ha gjort Winston Churchill avundsjuk - och kanske också Astrup själv.

Daniel Gudbjartsson från deCODE i Reykjavik redogjorde för sina studier med att kartlägga pancreascancers genetik med, i all isländsk anspråkslöshet, 25 000 0000 sekvensvariationer hos tiotusentals landsmän. En deletion nära gener som kodar för chymotrypsinogen är associerad både med nivåer

av amylas och lipas, och med pancreascancer. Emil Bartels, från Rigshospitalet, höll en elegant presentation över hur ateroskleros kan gå i regress hos råttor där han fått ner LDL-nivåerna till närmast noll genom en knock down metodik av Apo B uttrycket. Henrik Zetterberg visade hur hypoxi vid hjärtstillestånd kan ge förändrade halter av amyloidproteiner, och att nivåerna återspeglar de kliniska effekterna

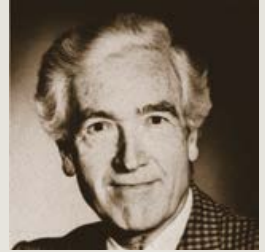
Jag minns också starkt Felicia Müller, vid kongressen i Oslo 2010, med en presentation om polyfosfater som koagulationsfaktorer. Helt nya fynd, i vart fall för mig, eleganta experiment, en ny mekanism genom vilken trombocyter kan aktivera koagulationen. Spännande och nytt. Och oväntat. Vem hade trott något sånt om banala oorganiska fosfater?

Astrup lever, i vart fall hans pris. Ett tag såg framtiden osäker ut. Radiometer som arrangerat och finansierat tyckte att det fick vara nog efter flera decennier. Men Siemens ryckte in – Tack för det! - och har fortsatt traditionen. Och nu är det dags att anmäla sig till 2014 års kamp.

Se mer information i detta nummer av KBN eller på NKK:s hemsida.



Priskommitténs ordförande Lars Melholt Rasmussen tackar Astruppristagaren Emil Bartels för utmärkt presentation. (Foto: Per Simonsson).



Call for abstracts

The Astrup Prize Competition 2014

Siemens Healthcare Diagnostics, in cooperation with the Nordic Society for Clinical Chemistry, arranges a prize competition to reward contemporary Nordic research work related to the field of clinical chemistry. The competition takes place every other year in connection with the Nordic Congress in Clinical Chemistry.

Scientists (below the age of 40 years), who have not previously received the Astrup Prize and who are working in one of the Nordic countries, are invited to submit an abstract of a recent scientific work with a maximum length of 1,000 words (incl. references) and not more than two illustrations. The work must be either unpublished or recently published (defined as published on Pub Med after June 2013).

Abstracts, stating name and affiliation of the author(s), - should be e-mailed to birgit.eskildsen@siemens.com

or sent by ordinary mail to:
Siemens Healthcare Diagnostics
Att.: Birgit Eskildsen
Borupvang 9
DK-2750 Ballerup
Denmark

**All abstracts must include the applicant's C.V. also stating date of birth.
Deadline for receipt of abstracts is Sunday, 16th february 2014.**

In March 2014 a Nordic prize committee will select up to three of the submitted contributions to be presented by the authors at the XXXIV Nordic Congress in Clinical Chemistry, Gothenburg, September 16-19 2014. The individual presentation should not exceed 20 minutes and will be followed by a free discussion.

Speakers' congress fee, travel within the Nordic countries, and accommodation in Gothenburg will be arranged and covered by Siemens Healthcare Diagnostics.

The three nominated authors are invited to publish their presentation, either as a Regular paper or as part of a Review in The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. The manuscript must be submitted before December 31, 2014.

Based on the scientific value of the paper, and the quality of its oral presentation, the prize committee will award a first prize of DKK 60,000, a second prize of DKK 30,000 and a third prize of DKK 10,000.

Please address questions regarding the Astrup prize to Lars Melholt Rasmussen, Chairman of the prize committee
E-mail: lars.melholt.rasmussen@rsyd.dk

Dags att söka resebidrag från Carl-Bertil Laurells fond 2014

En speciell fond skapades 1984 efter den nordiska kongressen i Malmö för att hedra Carl-Bertil Laurell. Fondens avsikt är att stödja yngre forskare som arbetar vid nordiska laboratorier och ge dem möjlighet att besöka andra lab för att där lära sig nya metoder. Bidrag ges också för deltagande i utländska kurser.

Sökande skall vara under 40 år.

Ekonomiskt stöd kan sökas för resa och uppehälle. Medel ges däremot inte till kongresser.

Resestipendier delas ut i samband med varje nordisk kongress och nästa tillfälle är därför vid kongressen i Göteborg 2014.

Ansökningen skall innehålla en kort beskrivning av sökandes forskningsprojekt och vad som är målet med studieresan. Högst fem särtryck skall bifogas ansökan.

Sista ansökningsdag är 1 augusti 2014.

Ansökningen skall skickas till ordföranden i organisationskommittén för den nordiska kongressen:

Ola Hammarsten
Avdelningen för Klinisk Kemi
Göteborgs Universitet
Bruna stråket 16
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
41345 Göteborg
Sverige



*Professor Carl Bertil Laurell med en kromatografiapparat, tidigt 80-tal.
Källa: lasaretsfotograf Björn Henrikssons samling, Sydsvenska medicinhistoriska sällskapet.*

HUMAN HEALTH

ENVIRONMENTAL HEALTH

RAPID AND IMPROVED DETECTION OF FETAL CHROMOSOMAL ABNORMALITIES



Prenatal BoBs, a more informative option than FISH and QF-PCR for IVD labs.

Prenatal BoBs™ is a CE-marked IVD product based on BACs-on-Beads technology. In addition to detecting copy number changes of chromosomes 13, 18, 21, X and Y, the product enables detection of 9 additional chromosomal microdeletion regions in which a clear correlation between a loss and an adverse outcome has been demonstrated.

[www.perkinelmer.com/Prenatal BoBs](http://www.perkinelmer.com/PrenatalBoBs)

Prenatal BoBs reagents are not available in the USA and Canada. In other countries please check availability with your PerkinElmer sales representative.

For more information about the assay performance, please contact

Denmark: Annegrete.Pedersen@perkinelmer.com

Finland: Tiina.Vierjoki@perkinelmer.com

Norway: Annegrete.Pedersen@perkinelmer.com

Sweden: Lena.Gottneresson@perkinelmer.com



HUMAN HEALTH

ENVIRONMENTAL HEALTH

SEARCHING FOR COMPACT SOLUTION



chemagic Prepito, a compact automated solution for DNA/RNA isolation.

The chemagic Prepito is based on the chemagen's proven technology for magnetic particle separation and represents the top quality sample preparation system in a compact benchtop instrument. In combination with the chemagic Kits, it delivers high yield and purity of DNA/RNA, and ensures the success of your downstream application.

- 1-12 samples per run
- Small benchtop solution
- Integrated buffer dispensing
- Revolutionary resuspension technology

For more information about the instrument performance and further chemagen DNA/RNA isolation solutions, comprising medium to high throughput applications, please contact:

Denmark: Annegrete.Pedersen@perkinelmer.com

Finland: Tiina.Vierjoki@perkinelmer.com

Norway: Annegrete.Pedersen@perkinelmer.com

Sweden: Lena.Gottneresson@perkinelmer.com

www.chemagen.com

For laboratory use only. Not intended for use in diagnostic procedures.



Laboratorieanalyser ved behandling med nye perorale antikoagulasjonsmidler

Ann Helen Kristoffersen¹, Anne Vegard Stavelin², Per Wiik Johansen³
og Carola Elisabeth Henriksson⁴

¹Laboratorium for Klinisk Biokjemi, Haukeland Universitetssykehus/Institutt for Global Helse og Samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen/Noklus, Haraldsplass Diakonale Sykehus, Bergen,

²Institutt for Global Helse og Samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen/Noklus Haraldsplass Diakonale Sykehus, Bergen, ³Avdeling for Farmakologi, Oslo Universitetssykehus HF, Oslo,

⁴Avdeling for Medisinsk Biokjemi, Oslo Universitetssykehus HF, Oslo.



Introduksjon

Studier har vist at de nye antikoagulasjonsmidlene er gode alternativer til veletablert antikoagulasjonsbehandling ved flere ulike indikasjoner, blant annet ved atrieflimmer og som postoperativ profylakse ved kne- og hoftoperasjoner. De nye perorale antikoagulasjonsmidlene hemmer en enkelt koagulasjonsfaktor i motsetning til warfarin og heparin som hemmer flere faktorer. Dabigatran etexilat (Pradaxa[®]) hemmer faktor IIa (trombinhemmer) og Rivaroksaban (Xarelto[®]) og Apixaban (Eliquis[®]) hemmer faktor Xa (Fig. 1).

Det er foreløpig ingen kjent føde- eller alkohollinteraksjon med de nye antikoagulasjonsmidlene, og det ser også ut til å være mindre interaksjonsproblematikk sammenlignet med warfarin. De nye medikamentene virker således å ha en mer forutsigbar antikoagulant respons enn warfarin. Rivaroksaban og apixaban metaboliseres imidlertid delvis via CYP450 systemet (spesielt CYP3A4), og alle er substrat for P-glykoprotein (effluxpumpe/transportprotein). Medikamenter som omsettes via disse veiene vil kunne gi endret konsentrasjon av legemid-

Forkortelser:

APCR:	Aktivert protein C-resistens
APT:	Aktivert partiell tromboplastintid
CYP:	Cytokrom P-450 enzym
DIC:	Disseminert intravaskulær koagulasjon
GFR:	Glomerulær filtrasjonsrate
INR:	Internasjonal Normalisert Ratio
POCT:	Point of Care Testing (pasientnær testing)
TT:	Trombintid

lene, og dermed endret effekt. Mulige legemiddelinteraksjoner må vurderes både før oppstart og under behandling for å unngå potensielt livstruende komplikasjoner. De nye legemidlene skilles delvis ut i urin, og dosereduksjon kan bli aktuelt ved nedsatt nyrefunksjon (se under).

Det er ulike meninger om hvem som skal behandles med de nye antikoagulasjonsmidlene (1-3), men det tas ikke stilling til dette i denne artikkelen. Formålet med artikkelen er å øke kunnskap om bruk og nytte av laboratorieanalysering der det allerede er tatt en beslutning om bruk av de nye legemidlene.

Aktuelle laboratorieanalyser før oppstart av behandling og ved evt. komplikasjoner/bivirkninger

De nye perorale antikoagulasjonsmidlene er kontraindisert eller skal brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon og ved mistanke om blødning/økt

Hovedbudskap

De nye perorale antikoagulasjonsmidlene gis i fast dose og for de fleste pasienter er rutinemessig monitorering av antikoagulasjonsgraden ikke nødvendig.

De nye perorale antikoagulasjonsmidlene er kontraindisert eller skal brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon og ved mistanke om blødning/økt blødningsrisiko og/eller leversykdom. Det anbefales derfor å analysere kreatinin, eGFR, hemoglobin, trombocytter, ALAT og gamma-GT ved oppstart og ved eventuelle komplikasjoner/bivirkninger. I tillegg bør INR og APTT analyseres ved komplikasjoner/bivirkninger og vurderes før oppstart for å ha en utgangsverdi for eventuelle senere behov for vurdering av antikoagulasjonsgrad.

INR skal alltid analyseres ved overgang fra warfarin til de nye antikoagulasjonsmidlene.

INR og APTT analysert på sykehus kan benyttes til kvalitativ vurdering av overdosering av dabigatran, mens de er mindre nyttige for rivaroksaban og apixaban. Oppgitt tid mellom siste legemiddelinntak og blodprøvetaking er viktig for adekvat tolkning av resultatene.

Normalt resultat for trombintid (TT) kan benyttes til å bekrefte at dabigatran er svært lav/ikke tilstede og normalt resultat for anti-Xa analyse (kalibrert med lavmolekylært- eller ufraksjonert heparin) kan benyttes til å bekrefte at konsentrasjon av rivaroksaban eller apixaban er svært lav/ikke tilstede. Patologiske resultater kan ikke benyttes til å si om pasienten er i terapeutisk område eller ikke.

Det er foreløpig liten kunnskap om hvilken effekt de nye perorale antikoagulasjonsmidlene har på INR-metoder som brukes til pasientnær analysering, og det anbefales derfor ikke å analysere INR på disse metodene under behandling.

Dersom utredning av trombotetendens er aktuelt, bør dette gjøres før oppstart med legemidlene eller etter avsluttet behandling. Analyseresultatene kan bli feil under behandling.

Konsentrasjonsbestemmelse ved bruk av koagulasjonsanalyser eller kromatografiske metoder er under etablering, men kan foreløpig ikke utføres i Norge.

blødningsrisiko og/eller leversykdom. Det anbefales derfor å analysere hemoglobin, trombocytter, ALAT og gamma-GT samtidig med kreatinin og eGFR før oppstart og ved eventuelle komplikasjoner/bivirkninger. INR skal alltid analyseres ved overgang fra warfarin til de nye antikoagulasjonsmidlene. Dabigatran eller apixaban skal ikke startes før INR er under 2.0, mens rivaroksaban kan startes når INR er under 3.0. Oppstartsverdier av INR og APTT kan være nyttige med tanke på eventuelle senere behov for vurdering av antikoagulasjonsgrad, men fordi APTT analysen er lite holdbar ved forsendelse, vil oppstartsverdier være vanskelig å få til i allmennpraksis. INR og APTT bør imidlertid alltid analyseres sammen med de andre analysene nevnt over ved mistanke om akkumulering eller ved kom-

plikasjoner/bivirkninger, og da bør man sørge for riktig preanalytisk behandling av prøve til APTT.¹

Undersøkelse av nyrefunksjon med kreatinin og GFR/kreatinin clearance

Fordi de ulike antikoagulasjonsmidlene til dels utskilles via nyrene (dabigatran 85 %, rivaroksaban 33 % og apixaban 27 %) er det fare for akkumulering av legemiddelet med påfølgende økt blødningsrisiko. Dette er bakgrunnen for anbefaling om å analysere

¹ For å få plasma tilstrekkelig platefritt må prøve til APTT sentrifugeres (minimum 2000 g i 15 min) og analyseres innen en time, ellers må prøven fryses. Dersom de preanalytiske kravene ikke kan oppfylles, må pasienten sendes til sykehuslaboratorium for prøvetaking til APTT analysering, inntil evt. ny informasjon om holdbarhet av APTT foreligger.

Tabell 1: Situasjoner der det kan være nyttig å måle antikoagulasjonsgraden

Blødning under behandlingen

Akutt kirurgi

Alvorlig traume

Mistanke om overdosering/intoksikasjon*

Mistanke om legemiddelinteraksjon (som kan gi økt blødningsrisiko)

*Overdosering (akkumulering) kan forekomme ved nedsatt nyrefunksjon, hos eldre og spesielt dersom pasienten samtidig har lav vekt.

Tabell 2: Type analyser som er aktuelle for vurdering av antikoagulasjonsgraden

Kvalitativ vurdering med koagulasjonsanalysene INR, APTT, TT eller anti-FXa (LMWH/heparin kalibrator)

Kvantitativ vurdering med funksjonelle koagulasjonsanalyser der resultatet relateres til kalibrator for det aktuelle legemidlet (konsentrasjonsbestemmelse) – under etablering i Norge

Kromatografisk konsentrasjonsbestemmelse (væskekromatografisk metode koblet til massepektrometri) - foreløpig ikke tilgjengelig i Norge

kreatinin og estimere glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) før oppstart av behandlingen, ved mistanke om forverret nyrefunksjon og minst en gang årlig. Ved nedsatt nyrefunksjon vurderes dosereduksjon, tilsvarende reduksjonen i eGFR (se preparatomtale). De fleste norske sykehuslaboratorier oppgir eGFR (MDRD eller CKD-EPI²) samtidig med kreatininverdi. Dersom eGFR er under 60, bør det tas hensyn til kroppsstørrelse og eGFR bør justeres i forhold til pasientens overflate (reell GFR³). Den reelle GFR bør da benyttes for vurdering av om dosen av anti-

2 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) og CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) estimerer GFR ved hjelp av kreatininverdi, alder og kjønn, og oppgir resultatet i mL/min/1.73m².

3 Overflate beregnes ved hjelp av formel for body surface area (BSA) som finnes på <http://www.ukmicentral.nhs.uk/resource/calcs/bsa.htm>, og reell GFR beregnes som eGFR x BSA/1.73.

koagulasjonsmiddelet skal reduseres. Hos pasienter med redusert muskelmasse (obs eldre), rask endring i nyrefunksjonen eller ekstreme dietter kan det være nødvendig å gjøre en nøyaktig GFR måling (iohexol clearance eller Cr-EDTA clearance) for å kunne oppnå en tilstrekkelig sikker bestemmelse av pasientens nyrefunksjon.

Måling av antikoagulasjonsgrad i behandlingsløpet

Selv om rutinemessig monitorering ikke er aktuelt, vil det kunne være nyttig å analysere effekten av behandlingen i visse situasjoner (Tabell 1) (4,5). Hovedsakelig dreier det seg om å få et inntrykk av blødningsrisiko eller årsak til blødning (akkumulering/overdosering). Ved trombose under behandling og ved spørsmål om etterlevelse er det interessant å vurdere mulig lave konsentrasjoner av medikamentet som eventuell årsak til redusert antikoagulasjonseffekt. Denne indikasjonen er ikke inkludert i tabellen, fordi tolkningen i denne situasjonen er usikker da det terapeutiske området ikke er kjent (6,7), og fordi man ikke har noe mål på ”langtidsetterlevelse”. Indikasjonene vil kunne endres med økende kunnskap innen dette feltet. I litteraturen er det allerede foreslått ytterligere indikasjoner for analysering, og disse omfatter medikamentkonsentrasjon før oppstart og etter 1-2 uker (steady state), før og etter introduksjon av mulig interagerende medikamenter, før større kirurgiske inngrep og ved ekstrem kroppsvikt (8).

Det er verdt å merke seg at de nye antikoagulasjonsmidlene har en kort tid til maksimal effekt (1.5 – 3 timer) og kort halveringstid (8 - 17 timer), og informasjon om tidsvindu mellom prøvetaking og tablettinntak er essensielt for å kunne tolke prøveresultater på en adekvat måte. De ulike legemidlene er godkjent for ulike indikasjoner, de skal gis en eller to ganger daglig og i ulik dose avhengig av type medikament, indikasjon og pasientens kliniske situasjon (nyrefunksjon, alder, interagerende legemidler). Tolkningen av legemiddelkonsentrasjonen ved bruk av de nye antikoagulasjonsmidlene er også komplisert fordi de publiserte kliniske studiene ikke har evaluert analysering av konsentrasjon og relatert dette til bruk av dosejustering, eller sett på slike analyser i relasjon til blødning/trombose (clinical outcome). Det er således usikkert hvor høye konsentrasjoner som gir økt blødningsrisiko og hvor lave konsentrasjoner som gir økt tromboserisiko. For behandling med dabigatran

IDS iSYS Menu

Calciotropic Hormones

25-Hydroxy Vitamin D
1,25-Dihydroxy Vitamin D
Intact PTH
Bioactive PTH (1-34)



Bone Turnover

Intact PINP
N-MID[®] Osteocalcin
Ostase^{®+} BAP
CTX-I (CrossLaps[®])
TRAcP 5b* (BoneTRAP[®])

Growth Disorders

hGH
IGF-I
IGFBP-3



Hypertension

Aldosterone
Renin

Immunodiagnostic Systems Nordic a/s (IDS Nordic)
International House, Center Boulevard 5, 2300 København S, Denmark
Tel: + 45 44 84 0091 Email: info.nordic@idsplc.com Homepage: www.idsplc.com

* Under Development.
+ Ostase is a registered trademark of Hybritech Incorporated, a subsidiary of Beckman Coulter, Inc.

IDS iSYS – Our fully Automated Speciality Analyzer

Tabell 3: Kvalitativ vurdering av INR og APTT ved behandling med dabigatran

INR	APTT	Konsentrasjon i plasma
Forhøyet	Forlenget	Høy konsentrasjon (overdose/akkumulering)
Normal	Forlenget	Sannsynlig terapeutisk konsentrasjon*
Normal	Normal	Lav eller ingen konsentrasjon

Tolkningsforslaget gjelder under forutsetning av at INR er utført på sykehusmetoder eller Simple Simon. *Ingen publiserte studier er foreløpig designet for å finne terapeutisk område, men man vet gjennomsnittlig konsentrasjon og spredning fra studier der legemiddelkonsentrasjon ble analysert (16).

er det foreslått at verdier > 67 ng/mL (etter kne- eller hoftoperasjon) og > 200 ng/mL (ved atrieflimmer) rett før neste dose (trough verdi) kan gi økt risiko for blødning (<http://www.ema.europa.eu/>). Disse verdiene er kun basert på studier av hvilke konsentrasjoner pasientene vanligvis har ved behandling, og ikke på kliniske studier der risiko for blødning ble vurdert.

Hvilke type analyser som er aktuelle for å vurdere antikoagulasjonsgraden er vist i tabell 2. Kromatografisk konsentrasjonsbestemmelse av legemiddelkonsentrasjon er mindre aktuelt ved akutte blødningstilstander, fordi det her er nødvendig med kort svartid, men slike analyser kan bidra til å komplettere bildet

i ettertid. Standardisering av metoder og utvikling av pasientnært måleutstyr er under utvikling internasjonalt (5).

De nye antikoagulasjonsmidlene og effekt på INR

INR er kun standardisert for å måle effekten av antikoagulasjonsbehandling med warfarin og ikke for de nye perorale antikoagulasjonsmidlene. Ulike studier (9, 10) viser at dabigatran og rivaroksan har liten effekt på INR analysert med Owren-metoder, som benyttes på norske sykehus, samt Simple Simon (Owren-metode) som brukes i primærhelsetjenesten. Det må høye konsentrasjoner til for å få INR-verdier



Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir, Island.

Tabell 4. Nye antikoagulasjonsmidler og påvirkning av andre koagulasjonsanalyser

Analyse	Dabigatran (9, 21, 26, 27)	Rivaroksaban (10, 12, 19-21)	Apixaban (22, 23, 28)
Fibrinogen	Enkelte reagenser gir falsk lave resultater. De fleste reagenser påvirkes ikke	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke
D-dimer	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke
Koagulasjonsfaktorer	Falskt lave	Falskt lave	Falskt lave
Lupus Antikoagulant (24, 25)	Både screen og confirm tester kan øke for APTT, SCT og DRVVT. Resultatene vil kunne bli falsk positive (falske negative er også rapportert).		
Aktivert protein C resistens (APCR)	Økning som kan gi falsk normale resultater (APTT baserte reagenser)		
Antitrombin (chromogen)	Økning v/reagens basert på trombin (FIIa). Kan gi falsk normale resultat	Økning v/reagens basert på FXa. Kan gi falsk normale resultat	Økning v/reagens basert på FXa. Kan gi falsk normale resultat
Protein S fritt	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke
Protein S clot	Falsk høy	Falsk høy	Falsk høy
Protein C (chromogen)	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke
Protein C clot	Falsk høy	Falsk høy	Ingen studier

over normalområdet (INR > 1.2). Det samme ser ut til å gjelde for apixaban (11). Ved mistanke om overdose, har det liten verdi å analysere INR alene, resultatet må tolkes i sammenheng med APTT-resultatet (se nedenfor).

Foreløpig er det liten kunnskap om hvilken påvirkning de nye legemidlene har på INR-metoder som brukes til pasientnær analysering (point of care testing; POCT). Det finnes et par studier der rivaroksaban er tilsatt citratblod og analysert på CoaguChek XS (12, 13), men ingen studier på dabigatran og apixaban og de mest brukte POCT-metodene i Norge (Thrombotrack og CoaguChek). Før det foreligger mer data anbefales det derfor ikke å analysere INR på disse instrumentene hos pasienter som får behandling med de nye antikoagulasjonsmidlene. Ved analyse av INR på andre POCT-metoder er det rapportert tilfeller både med svært høye INR-verdier (INR 7.0 – 8.0) og kun lett forhøyede verdier (INR ca 2.0) hos pasienter med terapeutiske doser dabigatran (14,15).

De nye antikoagulasjonsmidlene og effekt på APTT
 APTT benyttes hovedsakelig ved mistanke om blødersykdom (høy APTT kan sees ved blant annet

arvelig mangel på koagulasjonsfaktorer i den interne og felles koagulasjonskaskaden, disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) eller ved monitorering av heparinbehandling). APTT kan også øke ved for eksempel lupus antikoagulant, warfarin-behandling og leversykdom. De vanligst brukte APTT-metodene i Norden vil øke og anta verdier over øvre referansegrense ved terapeutiske doser dabigatran, mens APTT ikke behøver å øke før det foreligger en overdosering av rivaroksaban (9,10). Normal APTT kan altså foreligge selv ved terapeutiske doser rivaroksaban. Foreløpig er det få rapporter for apixaban, men sannsynligvis har dette legemiddelet liten effekt på APTT (11).

Tolkning av INR og APTT-resultater i sammenheng

Forslag til tolkning av INR og APTT for å få en grov indikasjon på konsentrasjonen av dabigatran i plasma er publisert, se tabell 3 (modifisert etter www.ssth.se). Man bør være mer forsiktig ved tolkning av INR og APTT for rivaroksaban og apixaban fordi disse analysene kan være normale selv ved høye legemiddelkonsentrasjoner (4,11). Betydningen av å måle INR og APTT ved behandling med rivaroksaban er

foreløpig usikker, men det er ikke anbefalt å analysere INR og APTT ved apixabanbehandling. For å kunne vurdere INR- og APTT-resultater hos pasienter som behandles med de nye antikoagulasjonsmidlene, må hvert laboratorium teste ut egne reagenser, helst på pasienter som får disse legemidlene der konsentrasjonen bestemmes samtidig. Et alternativ er analyse av APTT og INR i plasma tilsatt økende konsentrasjoner av legemidlene. Den kunnskapen som foreligger vedrørende sensitivitet for de nye legemidlene i ulike målemetoder er for det meste basert på slike *in vitro* studier med tilsatt legemiddel, og det gjenstår å se om pasientprøver oppfører seg på samme måte.

Tidsintervallet mellom siste inntak av legemiddel og blodprøvetaking er av stor betydning for adekvat tolkning av resultatet (5). Høyeste konsentrasjon forventes ca. 1.5-3 timer etter inntak av legemiddelet, og dersom høye verdier (INR og APTT) finnes rett for ny dose/legemiddelfastende er overdosering/akkumulering sannsynlig. Dette gjelder også for måling av legemiddelkonsentrasjon (se eget avsnitt nedenfor).

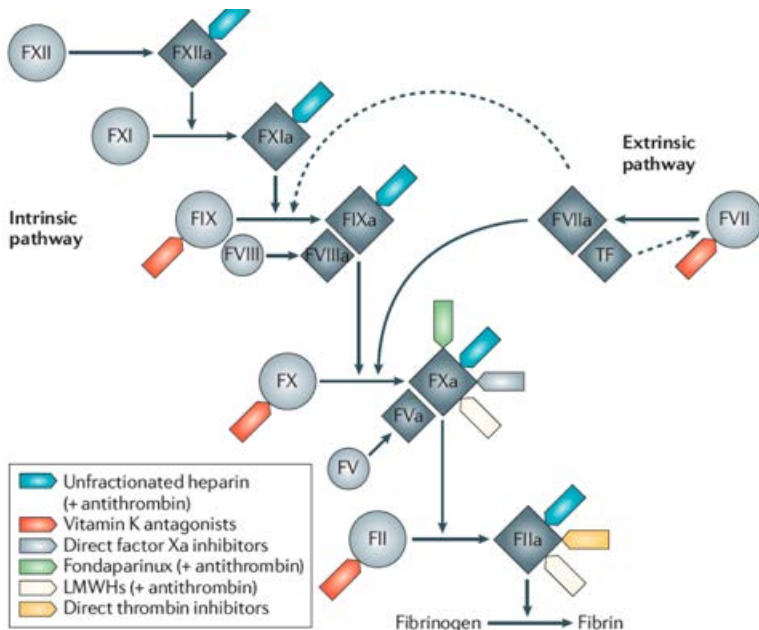
De nye antikoagulasjonsmidlene (dabigatran) og effekt på Trombintid (TT)

Analysen Trombintid (TT) er lite utbredt i Norge, men finnes i stor utstrekning i andre land. TT utføres vanligvis sammen med INR, APTT og Fibrinogen ved

blødningsutredning for å bestemme videre utredning. TT blir patologisk forlenget ved lave nivå av eller dysfunksjonelt fibrinogen og ved behandling med heparin eller kontaminering (prøvetaking fra kateter med heparinlås). Fordi TT er svært følsom for trombinhemmere kan normal TT indikere at dabigatran er svært lav/ikke tilstede i blodet (17). TT kan kun brukes til å vurdere tilstedeværelse av dabigatran, og ikke til en kvantitativ vurdering av dabigatrankonsentrasjonen. Behandling med faktor Xa hemmere (rivaroksaban og apixaban) påvirker ikke TT.

De nye antikoagulasjonsmidlene (rivaroksaban og apixaban) og effekt på Anti-faktor Xa

Anti-faktor Xa analysen finnes ved flere laboratorier i Norge. Analysen utføres vanligvis kun for å vurdere doseringen av lavmolekylært heparin (i noen tilfeller også av ufraksjonert heparin) hos enkelte pasienter som gravide, barn og pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Anti-faktor Xa analysen (kalibrert mot ufraksjonert eller lavmolekylært heparin) ser ut til å være svært sensitiv for rivaroksaban og apixaban, og kan benyttes til å si noe om rivaroksaban eller apixaban konsentrasjonen er svært lav/ikke til stede i blodet (17). Det er viktig å merke seg at denne analysen ikke kan si noe om reell konsentrasjon av medikamentene. Behandling med dabigatran vil ikke påvirke anti-faktor Xa analysen.



Figur 1. Sjematisk oppbygging av koagulasjonskaskaden med «angrepspunkt» for de ulike antikoagulasjonsmidlene. De nye antikoagulasjonsmidlene som rivaroksaban og apixaban hemmer kun faktor Xa (grå pil) og dabigatran hemmer kun trombin (gul pil). De veletablerte antikoagulasjonsmidlene som ufraksjonert heparin (blå piler) og warfarin (røde piler) hemmer flere koagulasjonsfaktorer. Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Drug Discovery 2011 (doi: 10.1038/sj) (29).

Increase efficiency

Inflammatory bowel disease (IBD) or irritable bowel syndrome (IBS)? Differentiate between IBD/IBS quickly and clearly with EliA Calprotectin – the first fully automated calprotectin stool test. High sensitivity, high specificity, and excellent predictive values deliver reliable results and provide early diagnostic guidance. Increase efficiency in autoimmune diagnostics:

EliA™ Calprotectin

COMPLETELY AUTOMATED

EliA™
Excellence in Autoimmunity

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: +47 216 732 80
no.idd@thermofisher.com

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

Konsentrasjonsbestemmelse ved bruk av koagulasjonsanalyser

Koagulasjonsanalyser med kalibrator for det aktuelle legemiddelet finnes kommersielt tilgjengelig (for eksempel ecarin- eller trombintid-baserte metoder for bestemmelse av dabigatrankonsentrasjon, og anti-Xa-metoder for bestemmelse av rivaroksaban). Anti-Xa metoder for apixaban vil sannsynligvis komme snart. Trombinhemmere og faktor Xa-hemmere må altså analyseres med ulike metoder og hvert legemiddel må ha en egen kalibrator (5). Slike analyser bør være tilgjengelige ved flere sykehuslaboratorier i Norge dersom bruken av de nye antikoagulasjonsmidlene blir utbredt. De kommersielle analysene er relativt enkle å benytte, og det vil være mulig å gi ut resultater som øyeblikkelig hjelp. De analysene som finnes på markedet i dag er gode nok til å vurdere akkumulering/overdosering, men vi vet foreløpig for lite om hvor egnet de er til å vurdere underdosering (lave konsentrasjoner) og etterlevelse. Flere studier behøves for å finne ut av dette, og det arbeides internasjonalt for å lage anbefalinger angående bruk av laboratorieanalyser (5). Konsentrasjonsbestemmelse ved bruk av koagulasjonsanalyser er under etablering i Norge, og er allerede tilgjengelige ved enkelte koagulasjonslaboratorier i Sverige der de har satt opp målemetode for dabigatran og rivaroksaban (www.ssth.se «Kliniska råd – Nya perorala antikoagulantia»).

Konsentrasjonsbestemmelse ved bruk av kromatografiske metoder

Dersom det er et lineært forhold mellom konsentrasjon og antikoagulasjonseffekt, kan konsentrasjonsbestemmelse av de nye legemidlene, både i det høye og lave konsentrasjonsområdet, utføres mer nøyaktig ved bruk av kromatografiske metoder koblet til massespektrometri (f. eks. UPLC-MSMS-metodikk) enn ved koagulasjonsanalyser (se over). Slik konsentrasjonsbestemmelse vil kunne være nyttig for å validere de raskere kommersielle koagulasjonsanalysene, med tanke på å validere terapiområder, og vil også være nyttig for videre forskning og utvikling innen dette feltet. For å kunne være til nytte i øyeblikkelig hjelp situasjoner må svartiden på slike analyser være kort. Dette er imidlertid en utfordring da metodene er svært arbeidskrevende, og sannsynligvis ikke vil kunne være tilgjengelige på kveld/natt/i helger.

De nye antikoagulasjonsmidlene og effekt på andre koagulasjonsanalyser

Flere koagulasjonsanalyser vil kunne påvirkes av de nye antikoagulasjonsmidlene (se tabell 4). Grad av påvirkning vil være avhengig av type medikament (dabigatran, rivaroksaban eller apixaban) og konsentrasjonen, men også av type reagens brukt til analysen (9,10,12,18-25). *Påvirkningen vil derfor kunne være ulik ved ulike laboratorier.* Dersom tromboseutred-



Graffiti, Malmö (Foto: Per Simonsson).

ning er aktuelt bør dette gjøres før pasientene settes på behandling med de medikamentene eller omtrent 1 uke etter avsluttet behandling.

Sluttkommentar:

De nye antikoagulasjonsmidlene blir foreløpig brukt i begrenset utstrekning i Norge, men bruken vil sannsynligvis øke gradvis. Dette er nye og spennende behandlingsalternativer som innleder en ny æra i antikoagulasjonsbehandlingen, og det er derfor viktig at legene er oppdaterte, og at pasientene får adekvat informasjon. I en startfase med slike høyrisikolegemidler bør man legge opp til en implementeringsstrategi der man "skynder seg langsomt", da det potensielt er mange problemområder som går på dosering, organfunksjon, interaksjoner, etterlevelse, antidot etc. Det er behov for mer kunnskap om hvordan man skal følge opp disse pasientene, i hvilke situasjoner vurdering av antikoagulasjonsgrad kan være nyttig, hvilke tester man kan bruke og hvordan man tolker resultatet av disse. Det kommer stadig nye artikler som omhandler laboratorieanalyse og vurdering av antikoagulasjonsgrad, men et av hovedproblemene med bruk av slike analyser er at man ikke vet ved hvilke nivåer risiko for komplikasjoner øker. Det er ikke nødvendig med rutinemessig monitorering av antikoagulasjonsgraden. Situasjoner der det er indisert å måle antikoagulasjonsgraden er foreløpig få, men i tråd med mer erfaring og utstrakt bruk av legemidlene vil indikasjonene mest sannsynlig bli flere. Det anbefales å vurdere nyrefunksjonen regelmessig fordi legemidlene utskilles via nyrene i ulik grad. Det er svært viktig med jevnlig oppfølging av alle pasienter som behandles med de nye antikoagulasjonsmidlene, da dette er legemidler med potensielt fatale bivirkninger, spesielt om ikke behandlingen følges som forskrevet.

I implementeringsprosessen er det viktig å bruke preparatomtaler og tilgjengelig informasjon fra Helsedirektoratet og Legemiddelverket aktivt. I tiden som kommer vil det helt sikkert komme flere lignende preparater på markedet som vil øke kompleksiteten i vurdering og valg av slik terapi ytterligere.

Denne artikkelen bygger på et informasjonsskriv utgitt av Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk. Dokumentet kan i sin helhet lastes ned fra <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner> (søk på «antikoagulasjon»).

Referanser:

1. Ansell J. New oral anticoagulants should not be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012;125:165-70; discussion 70.
2. Granger CB, Armaganijan LV. Newer oral anticoagulants should be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism. *Circulation* 2012;125:159-64; discussion 64.
3. Dyrkorn R, Roland PD. [new anticoagulants--should we have a little bit of cold water in the blood?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2013;133:390-1.
4. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, American College of Chest P. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e44S-88S.
5. Harenberg J, Marx S, Erdle S, Kramer R. Determination of the anticoagulant effects of new oral anticoagulants: An unmet need. *Expert Rev Hematol* 2012;5:107-13.
6. Garcia D, Barrett YC, Ramacciotti E, Weitz JI. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013;11:245-52.
7. Ten Cate H. New oral anticoagulants: Discussion on monitoring and adherence should start now! *Thromb J* 2013;11:8.
8. Tripodi A. The laboratory and the direct oral anticoagulants. *Blood* 2013;121:4032-5.
9. Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost* 2011;105:371-8.
10. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost* 2011;9:133-9.
11. Barrett YC, Wang J, Song Y, Pursley J, Wastall P, Wright R, et al. A randomised assessment

- of the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety interaction between apixaban and enoxaparin in healthy subjects. *Thromb Haemost* 2012;107:916-24.
12. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, Perzborn E. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban--an oral, direct factor xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010;103:815-25.
 13. Harenberg J, Giece C, Marx S. The point of care monitor coagucheck-xs displays the lowest coefficient of variation for determination of rivaroxaban compared to prothrombin time and chromogenic assays. Abstract 52rd ASH Annual Meeting and Exposition 2011.
 14. Baruch L, Sherman O. Potential inaccuracy of point-of-care inr in dabigatran-treated patients. *Ann Pharmacother* 2011;45:e40.
 15. DeRemer CE, Gujral JS, Thornton JW, Sorrentino RA. Dabigatran falsely elevates point of care international normalized ratio results. *Am J Med* 2011;124:e5-6.
 16. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-27.
 17. Favaloro EJ, Bonar R, Butler J, Marsden K. Laboratory testing for the new oral anticoagulants: A review of current practice. *Pathology* 2013;45:435-7.
 18. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:761-72.
 19. Gerotziapas GT, Baccouche H, Sassi M, Galea V, Chaari M, Hatmi M, et al. Optimisation of the assays for the measurement of clotting factor activity in the presence of rivaroxaban. *Thromb Res* 2012;129:101-3.
 20. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-fxa assay and influence on coagulation tests: A study in 9 swiss laboratories. *Thromb Res* 2012;129:492-8.
 21. Favaloro EJ, Lippi G, Koutts J. Laboratory testing of anticoagulants: The present and the future. *Pathology* 2011;43:682-92.
 22. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor xa inhibitors: Anti-xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104:1263-71.
 23. Becker RC, Alexander JH, Newby LK, Yang H, Barrett Y, Mohan P, et al. Effect of apixaban, an oral and direct factor xa inhibitor, on coagulation activity biomarkers following acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2010;104:976-83.
 24. Sanchez J, Diaz D, Bottenus R, Triscott M. Effect of fxa inhibitors (apixaban and rivaroxaban), thrombin inhibitors (dabigatran) and fondaparinux on lupus anticoagulant tests hemosil drvvt and sct. *International Journal of Laboratory Hematology* 2012;34:168.
 25. Merriman E, Kaplan Z, Butler J, Malan E, Gan E, Tran H. Rivaroxaban and false positive lupus anticoagulant testing. *Thromb Haemost* 2011;105:385-6.
 26. Adcock DM, Gosselin R, Kitchen S, Dwyre DM. The effect of dabigatran on select specialty coagulation assays. *Am J Clin Pathol* 2013;139:102-9.
 27. Halbmayer WM, Weigel G, Quehenberger P, Tomasits J, Haushofer AC, Aspoeck G, et al. Interference of the new oral anticoagulant dabigatran with frequently used coagulation tests. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1601-5.
 28. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: A practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2013;110:283-94.
 29. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitzka D, Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:61-75.



*Name: Svetlana R.
Job: Medical Lab Technician
Mission: Guardian Angel*

*Name: XN-9000
Job: Efficient Analysis
Mission: Pathfinder*



XN
XN

XN-SERIEN ÄR SYSTEMET FÖR DIG ...

när pålitliga hematologiresultat räknas. När ett effektivt arbetssätt är viktigt. Då förmågan att vara förberedd på framtidens behov gör ditt laboratorium framgångsrikt ... VARJE DAG

GIVING EVERYTHING. EVERY DAY.

Fra jernalder til flowcytometri

- Utredning av jernmangelanemi

Tor-Arne Hagve¹, Kristin Lilleholt² og Marianne Svendsen³

¹Tverrfaglig Laboratoriemedisin og Medisinsk Biokjemi, Divisjon for Diagnostikk og Teknologi, Akershus Universitetssykehus, Lørenskog, ²Avdeling for Medisinsk Biokjemi, Sørlandet Sykehus, Kristiansand, ³Avdeling for Medisinsk Biokjemi, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet, Oslo
tor.arne.hagve@ahus.no



Innledning

Anemi av ulike årsaker er blant de hyppigste sykdommer i verden der 30 % av befolkningen er affisert. Hos vel halvparten er det snakk om jernmangelanemi. I Norge er prevalensen for jernmangel hos kvinner i fertil alder ca. 15 % og 3 % har manifest jernmangelanemi (1). Hos gravide er prevalensen av anemi 25 % i den vestlige verden, og over halvparten har jernmangel (2). Barn er en annen risikogruppe der det blant annet er påvist jernmangel hos ca 10 % av ettåringer (3). At anemi og jernmangel er en daglig problemstilling for mange leger bekreftes av at det for ca. 40 % av alle



Foto: Per Simonsson.

prøver tatt fra pasienter i allmennpraksis rekvireres analyser relatert til jernstoffsiftet (egen observasjon).

Utredning av jernmangelanemi krever en grundig anamnese med fokus på tidsaspekt for utvikling av symptomer, kosthold, jerntilskudd, størrelse på menstruasjonsblødning, tidligere og pågående blødning i gastrointestinaltraktus og etnisk bakgrunn (hemoglobinopater). En kartlegging av kostholdet er viktig, ikke minst fordi inntak av jern er relatert til det totale matinntaket. De som spiser lite får tilført mindre jern enn storspisere. Et barn i vekst har bortimot samme daglig behov for jern som en voksen mann, men spiser mindre og har derfor betydelig større risiko for å få jernmangel enn voksne. Personer som slanker seg eller har et uvanlig eller ensidig kosthold (vegetarianere), pasienter med spiseforstyrrelser, eldre og gravide har også stor risiko for å få jernmangel.

Anemi er inntil det motsatte er bevist et uttrykk for underliggende sykdom, hvor det er viktig og nødvendig å påvise årsaksforholdene. Klassisk jernmangelanemi (reel jernmangel i motsetning til funksjonell jernmangel, se senere) skyldes enten nedsatt tilførsel av jern i kosten (10%) eller blødning (90%) (4), som oftest store menstruasjonsblødninger, eller blødning i gastrointestinaltraktus som ikke sjelden er forårsaket av maligne tilstander (5). Hensikten med denne artikkelen er å beskrive nytten av de viktigste hematologiske biokjemiske parametere ved utredning av jernmangel. Denne problemstillingen er nylig diskutert i en oversiktsartikkel i Tidsskrift for den norske legeförening (6). I tillegg presenteres data som viser endring (hos en person) i de ulike jernparametrene ved utvikling av jernmangel påført med hyppig og regelmessig blodtapping.

Kort beskrivelse av jernstoffskiftet

Kroppens totale innhold av jern er i størrelsesorden 3-4 g (svarende til en tretoms spiker), hvorav ca. 2.5 g er bundet som heme i hemoglobinet. I tillegg finnes jern i myoglobin og cytokromer samt i en rekke enzymer. Normalt har kroppen også store jernlagre i lever og i det retikuloendoteliale system (makrofager, milten) i størrelsesorden 0,5-1,0 g. Med et vanlig kosthold tilføres ca. 10 mg jern pr døgn hvorav ca. 10 % absorberes, avhengig av kroppens aktuelt jernbehov. I det norske kostholdet kommer ca. 30 % av jern fra kornprodukter og kjøtt bidrar med vel 20 %. Poteter, grønnsaker og frukt står for til sammen ca. 20 % av jerntilførselen. Når over halvparten av jern fra kosten kommer fra kornprodukter, potet og kjøtt kan man fundere over konsekvensene for jernstatus av kostråd som anbefaler redusert karbohydratinntak samt redusert inntak av kjøtt, særlig rødt kjøtt.

Som en kuriositet kan nevnes at det fra slutten av 60-åra i Norge ble tilsatt jern i brunost for å kompensere for redusert jerntilførsel ved overgang fra gryter av jern til gryter av aluminium og rustfritt stål. Jerntilskuddet ble avsluttet i 2001 hovedsakelig på grunn av bekymring for høy jerntilførsel og hurtigere sykdomsutvikling hos pasienter med arvelig hemokromatose. I Danmark ble jern tilsatt mel i samme tidsrom. Milman et al (7) målte ferritin i en selektert populasjon før- og fem år etter avsluttet jerntilsetning og fant ingen endring i ferritinnivå.

Normalt er jerntapet ca. 1 mg/døgn, hvorav størstedelen skyldes avstøtning av tarmepitel. Kroppen har ingen kjente reguleringsmekanismer for ekskresjon av jern. Den overordnede regulering av den mengden jern i kroppen som sikrer mot jernunderskudd eller jernoverskudd er alene relatert til opptak av jern fra kosten. Intestinalt opptak av jern er først og fremst styrt av kroppens totale behov for jern (via hepcidin/ferroportin systemet) og av ulike kostfaktorer. Mengden transferrinbundet jern registreres i leveren via en transferrinreseptor som igjen påvirker ekspresjonen av humant hemokromatoseprotein (HFE-protein) som igjen regulerer leverens produksjon av hepcidin. Hepcidin påvirker aktiviteten til ferroportin både i lever og i makrofager og hemmer opptak av jern i tarmen og frigjøring av jern fra makrofager. Hepcidin har en nøkkelrolle i reguleringen av jernstoffskiftet. Dette er detaljert beskrevet i (8) og omtales ikke ytterligere her.

Plasmajern utgjør bare en svært liten del av kroppens totale innhold av jern (ca. 1 %). Jern er i plasma

bundet til *transferrin* som representerer den eneste måte for transport av jern i blod til ulike celler. Transporten inn i cellene er regulert av en *transferrinreseptor (TfR)*. Transferrinreseptor finnes i membranen til alle celler som tar opp jern fra blodet, særlig i erytroid vev der det er spesielt behov for jern. Jern som ikke brukes umiddelbart til syntese av hemoglobin eller i cellenes metabolisme lagres hovedsakelig i leverceller og i makrofager bundet til *ferritin*.

Aktuelle analyseparametere ved utredning av jernmangel

MCV og MCH

Helt siden 1870 årene da Søren Laache observerte en sammenheng mellom små erythrocytter og anemi har det vært fokus på erythrocyttparametere ved diagnose av anemi. Jernmangel er i lærebøker ofte definert som mikrocytær og hypokrom men det er ingen konsensus for beslutningsgrenser relatert til jernmangel. I de fleste studier som sammenligner nytten av ulike parametere konkluderes det med at MCV og MCH har dårligere prediksjonsverdi for diagnose av anemi enn de biokjemiske parametere (9). I en nylig publisert meddelelse anføres det fra klinisk side at MCV er en god sorteringsparameter fordi MCV lavere enn referanseområdet kan kun skyldes jernmangel, anemi ved kronisk sykdom eller hemoglobinopati og at disse alternativene er relativt enkle å skille fra hverandre (10). Det er riktig at den vanligst brukte beslutningsgrense for MCV ved diagnose av jernmangel er i størrelsesorden <80 fL, men det er dokumentert at sensitiviteten på dette nivået er lav. Det er foreslått at ved bruk av MCV for å utelukke anemi må beslutningsgrensen settes så høyt som <95 fL (sensitivitet 97.6 %) (9). Det er viktig å være bevisst at erythrocyttvolumet øker ved oppbevaring av blodprøver; i løpet av 24 timer i romtemperatur kan MCV bli 6-10 % høyere enn utgangsverdien (egne upubliserte data). MCH er mer stabil ved lagring og forsendelse.

RDW (Red Cell Distribution Width) gir et mål på variasjonen i erythrocyttvolum (anisocytose). Økt RDW sees ved jernmangel og kan være nyttig for å skille mellom jernmangel og talassemi (hvor RDW er normal). Økende RDW med samtidig økende MCV sees ved vellykket substitusjonsbehandling av jernmangel. RDW har utover dette ingen plass ved diagnose av jernmangel (9).

Ferritin

Ferritin i plasma er sannsynligvis den beste markør for størrelsen på kroppens jernlagre, hvilket er godt dokumentert, ikke minst i den nå klassiske systematiske oversikt fra Guyatt et al. (9). Her ble det ved gjennomgang av 55 selekterte studier funnet at ferritin har den klart beste diagnostiske treffsikkerhet for påvisning av jernmangel sammenlignet med andre hematologiske (MCV, RDW) og biokjemiske (transferrinmetning, sink-protoporfyrin) parametere. Jernmangel var i de fleste studiene bekreftet ved jernfarging av beinmarg. ROC analyser viste en AUC på opp til 0,95 for ferritin mens for transferrinmetning og MCV var AUC henholdsvis 0,74 og 0,76.

Beslutningsgrensen for ferritin ved jernmangel som årsak til anemi er vanligvis satt i området rundt nedre referansegrense, 15-25 µg/L, avhengig av metode og laboratorium (11). I dette området er imidlertid sensitiviteten til ferritin for påvisning av små jernlagre lav mens spesifisiteten er høy (8) og det er i en rekke studier vist at høyere beslutningsgrense (i området 30-45 µg/L) har betydelig bedre positiv prediksjonsverdi (12). Det er for eksempel vist at hos gravide med anemi og samtidig høy forekomst av

akutt eller kronisk sykdom ble ferritins sensitivitet for påvisning av jernmangel økt fra 37,5 ved beslutningsgrense ≤ 12 µg/L til 90 ved beslutningsgrense ≤ 30 µg/L (13). Det ble observert en samtidig reduksjon i spesifisitet fra 93,7 til 85,1. Tomme jernlagre ble også i dette studiet bekreftet med jernfarging av beinmarg. Helt i tråd med dette konkluderte Guyatt et al at jo lavere ferritin er under 40 µg/L jo større er sannsynligheten for jernmangel og at verdier over 40 µg/L i økende grad taler mot jernmangel (9). Dette er tatt videre i en studie der det på to sykehus ble innført en ny rutine hvor det hos alle pasienter med anemi og MCV < 95 fL ble rekvirert ferritin, og alle med ferritin < 45 µg ble endoskopert (14). Sammenligning ble gjort i forhold til de rutiner hver enkelt lege forholdt seg til tidligere, hvilket i all hovedsak var en beslutningsgrense for ferritin rundt 20 µg/L. Resultatene viste at pasienter med ferritin < 45 µg/L har en høy sannsynlighet for jernmangel med sensitivitet på 85 %, spesifisitet på 92 % og sannsynlighetsratio på 11. For ferritin i områdene 46-100 µg/L og > 100 µg/L var sannsynlighetsratio for jernmangelanemi på henholdsvis 0,5 og 0,1. Det er tankevekkende at det etter innføring av de nye rutinene ble utført fer-



Amanita muscaria (Foto: Henrik Alfthan).

ritin på økt antall pasienter med anemi, at det med utgangspunkt i ferritinresultatene ble utført flere endoskopier og at det ble påvist tarmpatologi hos ca. 60 % flere pasienter enn tidligere. Dette må også sees i sammenheng med at over halvparten av pasienter med jernmangelanemi av ukjent årsak har en eller annen form for gastrointestinal lesjon og at det blant disse er 10-15 % med malignitet (5).

Det er et problem at ferritin som markør for kroppens jerninnhold er et akutt fase protein. Ferritin kan dermed være normal eller endog økt hos pasienter som har samtidig jernmangel. Ferritin bør derfor alltid vurderes sammen med CRP. Med bakgrunn i dette er det forslått å øke beslutningsgrensen for jernmangel fra 30-40 µg/L til 70-300 µg/L når det foreligger aktiv prosess (9,15).

Transferrinmetning

Jern og transferrin har hver for seg ingen reell plass i utredning av anemi. Transferrinmetning kan imidlertid være et supplement til ferritin og en rekke laboratorier (i Norge) rapporterer automatisk transferrinmetning når det er rekvirert p-jern og/eller p-transferrin. Transferrin er imidlertid også et akutt-fase protein, hvilket kompliserer tolkningen. Alle de store studier viser at transferrinmetning som uavhengig parameter er mindre sensitiv og mindre spesifikk enn ferritin (og transferrinreseptor) ved påvisning av klassisk anemi og gir marginal gevinst i tillegg til disse to (9,13).

Transferrinreseptor

Mengden av TfR i cellemembranen gjenspeiler jernbehovet til den aktuelle celle, og når det er lite jern tilgjengelig oppreguleres TfR produksjonen. Det er i sirkulasjonen en løselig form for TfR som til tross for at den bare er et delingsprodukt av membranproteinet har vist seg å gjenspeile den totale mengden membranbundet TfR i kroppen og som øker ved jernmangel (16). TfR gjenspeiler tilgjengelighet av jern i forhold til behov i erytroid vev mens ferritin er et mål på kroppens jernlager. TfR blir oppfattet som en tidlig markør på jernmangel og det er beskrevet tilfeller med målbar økning i TfR før utvikling av anemi (17). Tolkning av TfR er komplisert av at nivået øker ved økt erythropoiese, særlig ved ulike former for hemolyse (talassemier), men også ved myelodysplasi (18), leukemi (19) og erythropoietinbehandling (20). TfR påvirkes ikke av aktiv prosess og kan derfor være nyttig ved diagnose av jernmangel ved samtidig



Foto: Per Simonsson.

inflammasjon. Det hevdes fra hematologer at fokus på TfR medfører overdiagnostisering av jernmangel, hvilket oppfattes som et problem (10).

Kombinasjon av ferritin og TfR

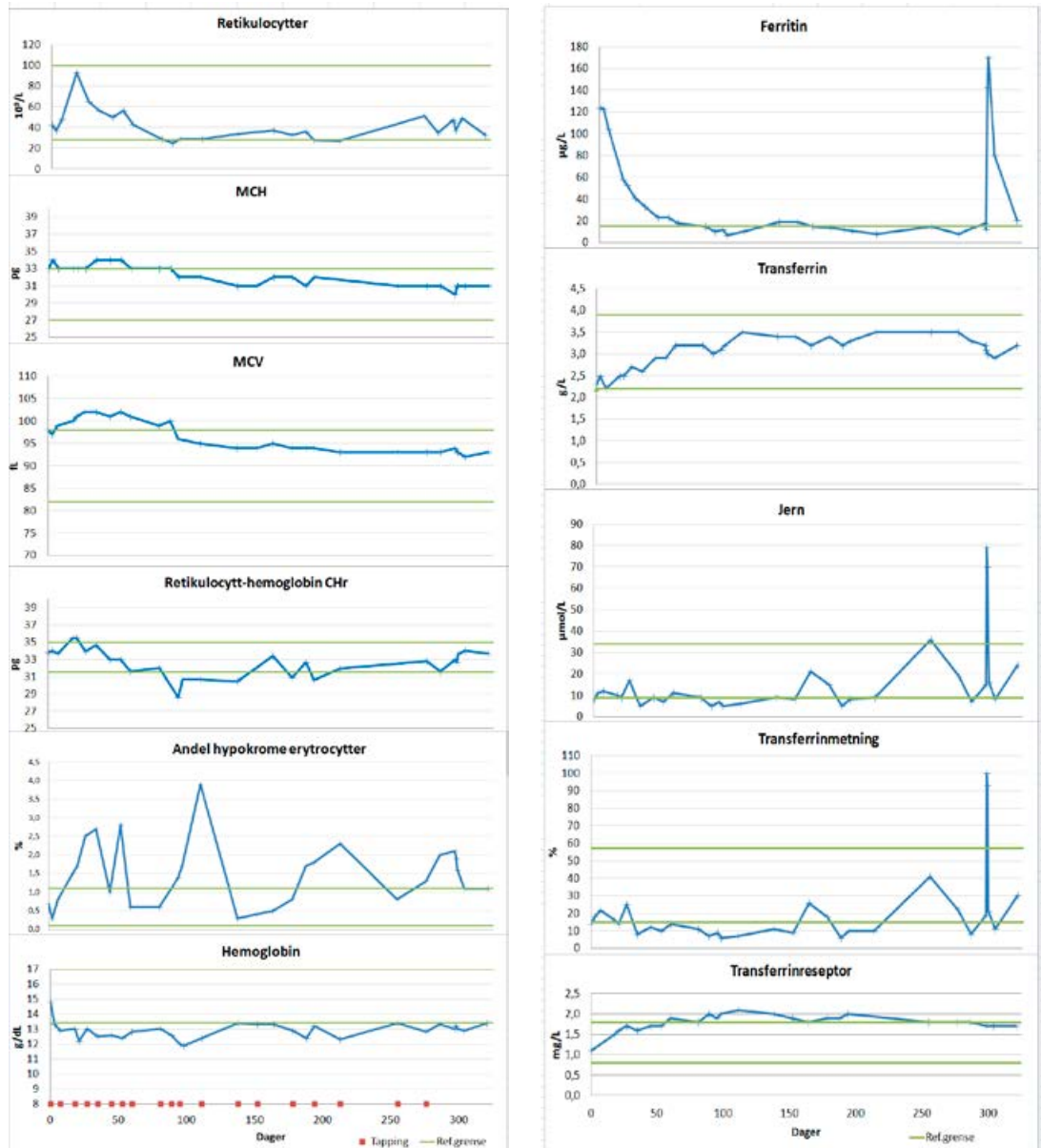
Ved jernmangel er ferritin lav (små lagre) og TfR økt (lite jern tilgjengelig for erythropoiese på cellulært nivå) og kombinasjoner av disse to er vist å være et godt mål på graden av jernmangel og bedre enn ferritin og TfR alene (11,17,21). Ratio TfR/log ferritin er (sammen med CRP) vist å skille mellom jernmangelanemi (ratio>2, CRP=lav), anemi ved kronisk sykdom (ratio<1, CRP=høy) og en kombinasjon av disse to tilstandene (ratio>2, CRP=høy). For verdier i gråsonen mellom 1-2 er det anbefalt jernfarging av beinmargspirat (22). Beslutningsgrensene gitt ovenfor vil avhenge av analytisk metode for ferritin og TfR og er brukt som eksempel her.

Hemoglobininnhold i reticulocytter (CHr/RetHe/MCHr) og %HYPO

Klassiske biokjemiske jernparametere (f.eks. ferritin, transferrinmetning) er i hovedsak markører for hvor mye jern som er i kroppen, og ikke hvor mye som er tilgjengelig for erythropoiese. I realiteten er det, uansett årsak, tilgjengeligheten av jern på cellulært nivå som det er viktig å kartlegge. De klassiske erytrocyttpare-

metere gir et bilde av erytrocyttproduksjon i løpet av de siste 120 dager, og har vist seg lite brukbar ved diagnose av jernmangel. Retikulytter derimot er i sirkulasjonen bare 1-2 dager og gir et øyeblikksbilde av erythropoietisk aktivitet. Hemoglobinnhold i retikulytter (CHR, RetHe, MCHR) gir et bilde av

tilgjengelighet av jern for hemoglobinproduksjon i benmargen på prøvetakingstidspunktet. CHR, RetHe og MCHR er ulike navn gitt til samme parameter av respektive instrumentprodusenter. Det er vist liten forskjell i nivå og det er god samvariasjon mellom CHR og RetHe (23). Ved ekstern kvalitetskontroll i Norge er



Figur 1. Endring i ulike biokjemiske og hematologiske parametere i løpet av 320 dager med jevnlig blodtapping. Referanseområdet for hver parameter er angitt i figuren.

det imidlertid vist en viss grad av nivåforskjell mellom de ulike metoder og instrumenter. Dette er viktig med tanke på fastsettelse av beslutningsgrense.

Hemoglobin i retikulocytter, ikke minst i kombinasjon med TfR/log-ferritin er markedsført som en nyttig analyse ved påvisning av funksjonell jernmangel uansett årsak (24). Funksjonell jernmangel er karakterisert av at det er nok jern i kroppen men jernet lar seg ikke mobilisere til bruk i hemoglobinsyntese (ved nyresvikt, alvorlige og langvarige betennelsestilstander, cancer) (24). Moderne helautomatiske hematologiinstrumenter kan også rapportere størrelsene av populasjonen hypokrome erythrocytter med hemoglobininnhold < 28 pg (%HYPO (25). %HYPO er et mer langsiktig mål på jerntilgjengelighet enn CHr, men begge har vist seg å være anvendelig ved utredning av funksjonell jernmangel. %HYPO er påvirket av MCV og vil derfor bli falsk forhøyet ved oppbevaring lengre enn to timer.

Bortimot alle studier som sammenligner ulike parametere ved diagnose av jernmangel baserer seg naturlig nok på studier av pasienter som allerede har utviklet anemi. I det følgende presenteres en ”eksperimentell” kasuistikk der utvikling av jernmangelanemi er påført ved at blodtapping følges prospektivt over 320 dager.

En liten undersøkelse

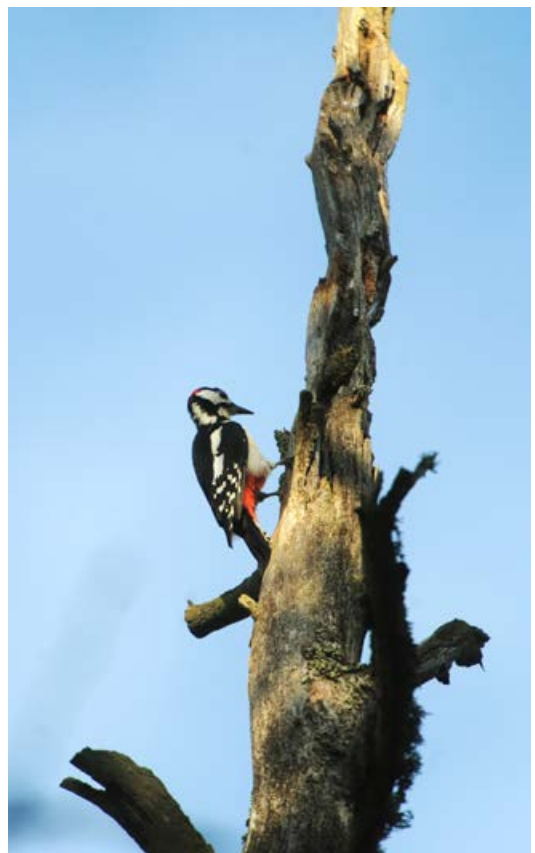
Jernmangel med påfølgende jernmangelanemi ble påført en frivillig frisk forsøksperson (mann, 55 år) gjennom regelmessig tapping av ca 300 ml blod. Analyse av p-jern, p-transferrin, p-ferritin, p-CRP (Modular, Roche), s-TfR (BNII, Dade Behring), Hb og retikulocytter med indekser, inkludert %HYPO og CHr (Siemens Advia 120) ble utført før oppstart og ved jevne mellomrom (Figur 1) i løpet av de 320 dager undersøkelsen varte. Anemi ble definert som Hb<13 g/dL og jernmangel som ferritin ≤15 g/dL. Etter 297 dager ble det gitt iv infusjon med 200 mg jern.

Før første blodtapping var Hb 15 g/dL og s-ferritin 140 µg/L. Fra dag 80 var ferritin redusert til 15 µg/L og holdt seg resten av studiet rundt dette nivået. Hb var på dette tidspunkt 12,7 g/dL og holdt seg <13 g/dL resten av studiet. Det var ikke på noe tidspunkt mikrocytose eller hypokromasi vurdert ut fra MCV og MCH. Retikulocytter økte betydelig etter 9-12 dager som en respons på intensiv tapping. En liten økning i reticulocyt-tall ble også registrert samme dag som det ble gitt jerninfusjon hvilket bekrefter reell jernmangel på det tidspunktet. S-jern viste stor variasjon i hele forløpet og de samme svingninger ble

observert for transferrinmetning. S-Transferrin økte (fra 2,1 g/L) jevnt de første 100 dager og var resten av studiet i størrelsesorden 3,5 g/L, altså hele tiden innenfor referansegrensene (2,2-3,9 g/L). S-TfR viste en tilsvarende stigende tendens med startverdi på 1,1 mg/L og sluttverdi på 2,1 mg/L. Øvre referansegrensen nås samtidig som ferritin var redusert til 15 µg/l. Økningen startet før det var etablert jernmangel vurdert ut fra ferritin-nivå.

%HYPO varierte i området 0,6 – 3,4 % uten åpenbar korrelasjon til utvikling av jernmangel. CHr var ved start 33,9 pg og viser en synkende trend gjennom studiet, men med store variasjoner. Det ble observert verdier både over og under referansegrensen i prøver tatt etter at ferritin var <15 µg/L.

Det er oss bekjent bare publisert to lignende studier, (26,27). Disse studiene inkludert ikke analyse av CHr og %HYPO, og resultatene er også vanskelig å sam-



Dendrocopos major (Foto: Henrik Alfthan).

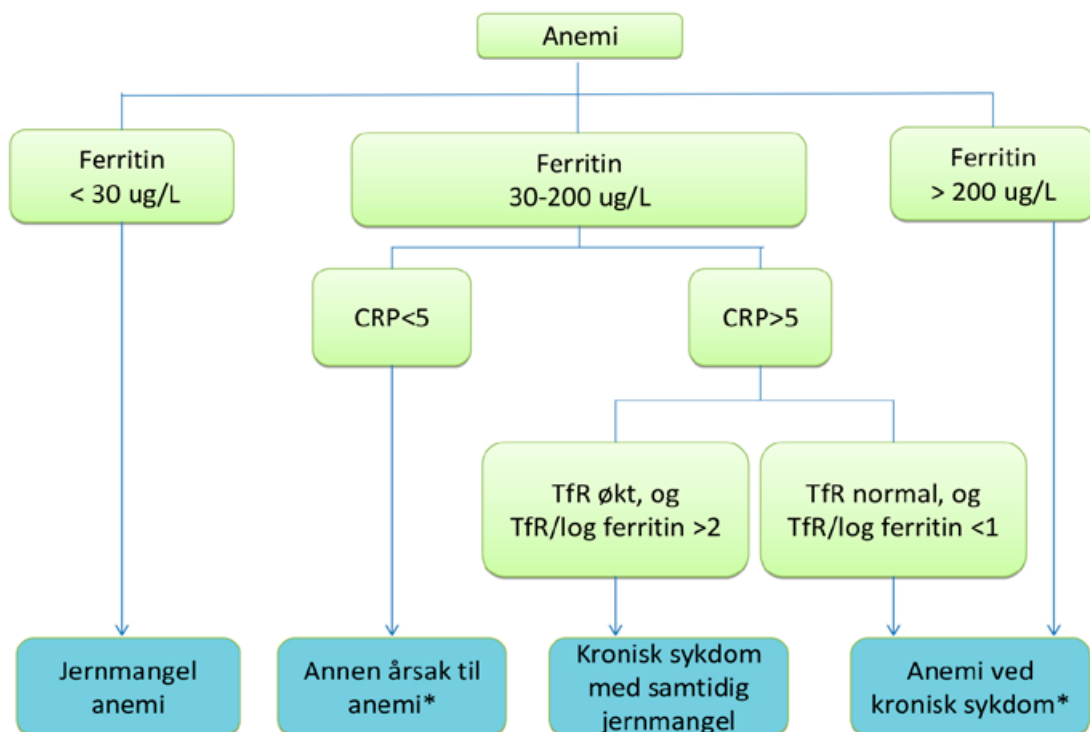
menligne med våre funn fordi de ikke presenteres longitudinalt. Men konklusjonene er de samme, at transferrin og TfR er de parametere som endres først når ferritin indikerer jernmangel, og at de andre parametere endres i mindre grad. Våre resultater bidrar ikke mye til det vell av studier som er referert til i denne artikkelen annet enn som bekreftelse, men de viser at resultater fra større studier ikke nødvendigvis lar seg overføre til enkeltpasienter. Dette sees tydelig på måling av transferrin der vi fant den forventede økning ved utvikling av jernmangel, men der nivået hele tiden var innenfor referanseområdet, og som derfor ikke bidrar som enkeltanalyse for påvisning av jernmangel. Økningen av transferrin maskeres i transferrinmetning av den betydelige (biologiske) variasjon i p-jern. TfR øker noe tidlig i forløpet hvilket sannsynligvis skyldes økt erythropoiese pga blodtap. Chr som viser

en synkende trend kan ikke som enkeltanalyse bidra sikkert til påvisning av jernmangel.

Sammenfattende strategi for utredning av anemi relatert til jernstoffskiftet

Figur 2 viser hovedlinjene i utredning av jernmangelanemi basert på de viktigste konklusjonene i den aktuelle litteratur. Modellen baserer seg på en høyere beslutningsgrense for ferritin (<30 ug/L) enn det som brukes mest i dag. For gråsonen ferritin 30-200 er ug/L er TfR (og enda bedre TfR/log ferritin) beste alternativ for å skille mellom anemi ved kronisk sykdom/aktiv prosess og samtidig jernmangel.

Takk til Bente Braathen, MBK Rikshospitalet, for kompetent og entusiastisk hjelp til blodtapning og prøvetaking.



*Anemi som med stor sannsynlighet ikke skyldes jernmangel

Figur 2. Forslag til strategi for utredning av jernmangel med utgangspunkt i at pasienten har lav hemoglobin og fortrinnsvis lav MCV. De angitte grenser for TfR/log ferritin er gitt som eksempel for å gi et inntrykk av størrelsesorden (22) men dette kan variere avhengig av metode og instrument. Det er viktig å presisere at denne modellen kun fokuserer på diagnose av jernrelatert anemi og ikke andre former anemi. Tidligere publisert i (6).

Litteratur

1. Borch-Iohnsen B, Sandstad B, Asberg A. Iron status among 3005 women aged 20-55 years in Central Norway: the Nord-Trøndelag Health Study (the HUNT study). *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:45-54.
2. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva, WHO, 2001
3. Hay G, Sandstad B, Whitelaw A et al. Iron status in a group of Norwegian children aged 6-24 months. *Acta Paediatr* 2004;93:592-8.
4. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989;226:349.
5. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron deficient anemia. *N Engl J Med* 1993;329:1691-5
6. Hagve TA, Lilleholt K, Svendsen M. Jernmangelanemi – tolking av biokjemiske og hematologiske funn. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013;133:161-4
7. Osler M, Milman, Heitman BL Consequences of removing iron fortification of flour on iron status among Danish adults: some longitudinal observations between 1987 and 1994. *Prev Med* 1999; 29:32-6
8. Borch-Iohnsen B, Hagve TA, Hauge A, Thorstensen K. Regulering av jernbalansen. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009;129:858-62
9. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992;7:145-53.
10. Schjesvold F, Wienche K, Tjønnfjord GE. Utredning av anemi. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013;133:610
11. Cook JD. Iron deficiency anemia. *Baillieres Clin Haematol* 1994;7:787-804
12. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM et al. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44:45-51.
13. van den Broek NR, Letsky EA, White SA et al. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* 1998;103:817-24.
14. Ioannou GN, Spector J, Scott K et al. Prospective evaluation of a clinical guideline for the diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Am J Med* 2001;113:281-7.
15. Means RT, Allen J, Sears DA et al. Serum soluble transferrin receptor and the prediction of marrow aspirate iron results in a heterogeneous group of patients. *Clinical Lab Hematol* 1999;21:161-7.
16. Rézik S, Beguin Y. Serum soluble transferrin receptor concentration is an accurate estimate of the mass of tissue receptors. *Exp Hematol* 2001;29:677-85.
17. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75:1870-6.
18. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. *Ann Rev Med* 1993;44:63-74.
19. Klemow D, Einsphar D, Brown TA et al. Serum transferrin receptor measurements in hematologic malignancies. *Am J Hematol* 1990;34:193-8.
20. Skikne BS, Cook JD. Effect of enhanced erythropoiesis on iron absorption. *J Lab Clin Med* 2002;120:746-51.
21. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-7.
22. Skikne BS. Serum transferrin receptor. *Am J Hematol* 2008;83:872-5.
23. Thomas L, Franck S, Messinger M et al. Reticulocyte hemoglobin measurement – comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1193-1202.
24. Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hematol* 2005;11: 14-23
25. McDougal IC, Vavill I, Hilme B, Brain B, McGregor E, McKay P et al. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment; a new approach. *Brit Med J*; 1992;304:225-6
26. Walters GO, Miller FM, Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J Clin Pathol* 1973;26:770-2
27. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75:1870-6.



Reduce unnecessary radiation a

*New guidelines recommend S100 in the
head injuries*





and admissions

the evaluation of mild/moderate

cobas[®]

Life needs answers

Ny anemidiagnostik i Skåne

Sven Björnsson

Labmedicin Skåne, Klinisk Kemi, Malmö

sven.bjornsson@skane.se



Det finns många anemipatienter som är ofullständigt utredda och där behandlingsförsök inte lyckats. Det beror på att anemiutredningen inte har kunnat fastställa anemiorsakerna. Avsaknad av en välfungerande anemidiagnostik har gjort att antalet anemirelaterade analyser har ökat genom åren. Totalt har vi i klinisk kemi mer än tjugo analyser med denna frågeställning (Tabell 1). Det är alldeles för många analyser för att våra beställare skall kunna hålla reda på indikationer och tolkningar. Dessvärre finns det inte heller klara indikationer och tolkningar inom klinisk kemi. Det är därför hög

tid att utnyttja senaste vetenskapliga och tekniska landvinningar för att utveckla en ny syn på vad en anemi är och hur den skall utredas.

B-Hb
B-Erythrocyter
Ery-MCV
Ery-MCH
RDW
Hypokroma erythrocyter (%Hypo Hed)
Hyperkroma erythrocyter (%Hyper Hed)
Mikrocytära erythrocyter (%Micro R)
Makrocytära erythrocyter (%Macro R)
Retikulocyter
Rtc MCH
S-Järn
S-TIBC
Järnmättnad
S-Ferritin
Haptoglobin
S-Löslig transferrinreceptor
S-Kobalamin
S-Homocystein
S-MMA
S-Folat
S-CRP
S-Hepcidin

Tabell 1. Anemirelaterade analyser inom klinisk kemi.

Traditionell anemidiagnostik

Anemiutredningen görs vanligen i två steg. I det första steget typas anemin och i det andra steget påvisas anemiorsaken med klinisk kemiska analyser. Traditionellt har anemitypning utgått ifrån de röda cellernas storlek (MCV) och därmed sammankopplade orsaker (Tabell 2).

Sambandet mellan storlek och orsak är emellertid alldeles för svagt för att utgöra grunden för en rationell anemidiagnostik (1-5). En konsekvens av detta är att för många patienter hamnar i gruppen normocytär anemi och utan vägledning om vad som är behandlingsbar järnbrist (1-2). Motsvarande kommer alldeles för få patienter att hamna i gruppen makrocytär anemi och undersökas avseende vitaminbrist etc. Vitaminbrist är över huvud taget inte kopplat till MCV över referensintervallet (3-5).

Fungerar den traditionella anemidiagnostiken?

I en pilotstudie jämförde vi utfallet av alla våra 23 anemirelaterade analyser på 211 patienter med Hb < 105g/L. Med MCV < 82fL kommer bara 25 patienter (12%) att utredas för järnbrist (Figur 1). Majoriteten av de mikrocytära patienterna hade Ferritin väl inom normalområdet.

Traditionell anemitypning

1. Mikrocytär (lågt MCV)
 - Järnbristanemi
 - Talassemi
2. Normocytär, (normalt till lätt sänkt MCV)
 - Sekundäranemi (inflammation)
 - Blödning
3. Makrocytär, (högt MCV)
 - Megaloblastanemi (brist på B12 och/eller folat)
 - Cytostatikainducerad anemi
 - Myelodysplastiskt syndrom (MDS)
 - Svår leversjukdom/alkohol
 - Hemolytisk anemi

Tabell 2. Traditionell anemitypning.

Med Fe/TIBC hade 116 av 211 patienter järnbrist men med Ferritin hade bara 12 patienter som järnbrist. Båda talen verkar orimliga. Med dessa helt motstridiga metoder ha vi alltså levat länge utan att någon har klagat särskilt mycket. Nu är det emellertid dags att lyfta ut båda dessa metoder från järnbristdiagnostiken.

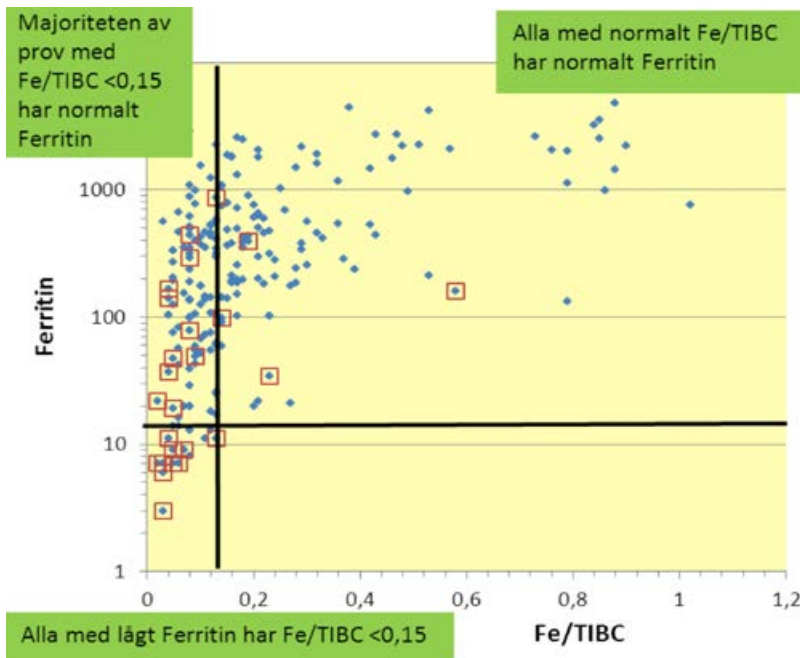
Med MCV > 98 fL kommer 40 patienter (19%) att utredas för vitaminbrist som anemiorsak (Figur 2).

Med Kobalamin hade 13 av 233 patienter B12-brist men med Homocystein > 15 $\mu\text{mol/L}$ hade 50 patienter vitaminbrist (Figur 2). Bara 1 respektive 12 av dessa patienter hade MCV > 98 fL. Bara 7 patienter hade både låga kobalaminer och höga homocystein men ingen av dessa hade makrocytär anemi. Den bristande överensstämmelsen mellan Kobalamin och Homocystein kunde heller inte förklaras med folatbrist eftersom bara 7 patienter hade folatbrist utan kobalaminbrist. Klinikerna är väl medvetna om dessa problem och klagar ofta däröver.

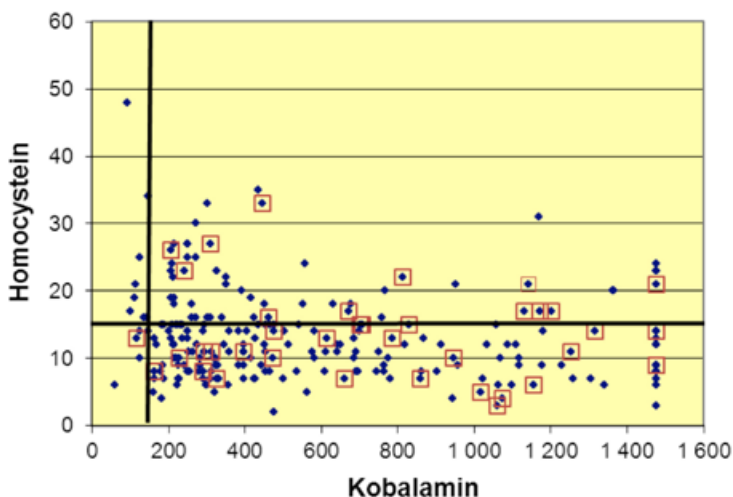
Den traditionella anemidiagnostiken fungerar alltså inte väl eftersom järnbrist inte säkert kunde påvisas med Fe/TIBC och Ferritin och eftersom B12-brist inte säkert kunde påvisas med Kobalamin och Homocystein. Med MCV som primär typning kommer 168 patienter (80 %) att klassas som normocytär anemi men i denna grupp ligger huvuddelen av patienter med låg transferrinmättnad och med förhöjt homocystein.

Ny anemidiagnostik i Skåne

Ett antal samtidiga förändringar gör det möjligt för oss i Skåne att bygga en helt ny anemidiagnostik. I Skåne har vi satt upp en masspektrometrisk metod för att mäta hepcidin (6) och vi är förmodligen först



Figur 1. Ferritin och transferrinmättnad hos 233 patienter med B-Hb < 105 g/L, analyserade vid Klinisk kemi i Helsingborg, 2012. Röda kvadranter markerar patienter med MCV < 82 fL.



Figur 2. Kobalamin och Folat hos 233 patienter med B-Hb < 105 g/L, analyserade vid Klinisk kemi i Helsingborg, 2012. Röda kvadranter markerar patienter med MCV > 98 fL.

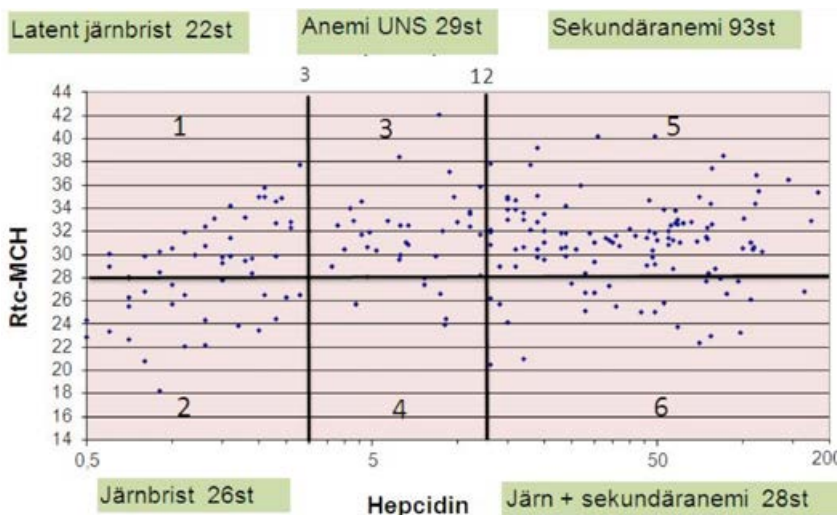
i världen med att ta hepcidin i kliniskt rutinbruk. Vi har också satt upp en masspektrometrisk metod för att mäta metylmalonsyra som ökar vid B12-brist (7). Till alla Skånes 10 sjukhus har vi upphandlat nya cellräknare som kan mäta retikulocyternas hemoglobinnehåll (8, 9).

Hepcidin är en nyligen upptäckt molekyl som har visat sig vara själva järnregulatorn i kroppen (10). Hepcidin tillverkas i levern och sätter sig på Ferroportin som är ”järnporten” genom vilken alla celler exporterar sitt järn. Hög halt av hepcidin förhindrar allt järnutbyte även om järndepåerna i tarmepitel, makrofager och lever är välfyllda. Utan järn sker ingen hemoglobinsyntes i de röda blodkropparna.

Vid järnbrist sjunker hepcidin mot 0 nmol/L och vid inflammation ökar hepcidin upp till flera hundra nmol/L.

Genom att avsätta Rtc-MCH mot hepcidin i ett diagram kan anemipatienter indelas i sex fack, avseende graden av järnbrist och graden av inflammation (11) (Figur 3).

Detta är ett mycket ändamålsenligt sätt att dela in anemier eftersom järnbrist och/eller inflammation orsakar 90 % av all anemi, oavsett var på klotet som man befinner sig. Vår hypotes är att järnbrist bara är behandlingsbar om hepcidin ligger under eller inom normalområdet (Figur 3, fack 2+4). Var gränsen för behandlingsbar järnbrist går måste fastställas erfa-



Figur 3. Retikulocythemoglobin och Hepcidin hos 233 patienter med B-Hb < 105 g/L, analyserade vid Klinisk kemi i Helsingborg, 2012. Tolkningsförslag enligt de gröna rutorna. Observera att järnbrist + sekundäranemi är minst lika vanligt som ensam järnbrist.

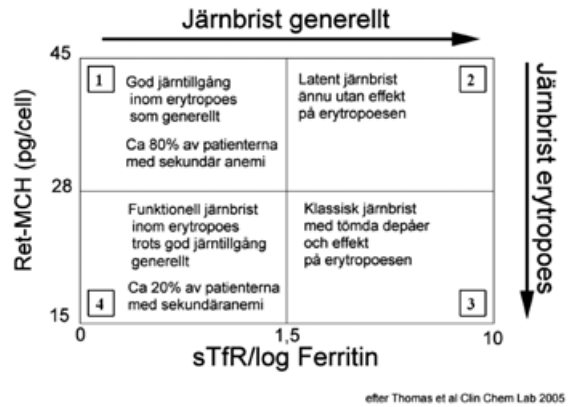
renhetsmässigt och det är också vårt primära mål i det prospektiva anemiProjekt vi nu har startat. Kombinationer av järnbrist och sekundäranemi (Figur 3, fack 6) kan sannolikt inte behandlas med peroralt järn och behandlingen måste istället inriktas på den primära sjukdomen för att få ner hepcidin-nivån. Icke järnbristanemier med normal hepcidin-nivå (Figur 3, fack 3) är inte sekundäranemi utan orsakerna måste då finnas inom mer sällsynta områden som vitaminbrist, hemolys m.m.

Det blir allt vanligare att man väljer att definiera järnbrist som lågt hemoglobinnehåll i retikulocyter (12-14) och i erythrocyter (15). Då kan man sedan utnyttja järnanalyserna Fe/TIBC, Ferritin och löslig transferrinreceptor för att belysa olika aspekter på järn. Fe/TIBC (Järnmättnad) ger information om utbudet av järn i provtagningsögonblicket. Ferritin ger information om järndepåernas storlek. Löslig transferrinreceptor (sTfR) ökar först när erythropoesens krav överskrider tillgången på järn (16) och speglar således efterfrågan på järn. Kvoten sTfR/log Ferritin har föreslagits som mätare på kroppens totala järntillgång medan Rtc-MCH är mätare på järnbrist inom erythropoesen (17, 18) (Figur 4). Dessa nya synsätt är vanliga inom den ventenskapliga synen på anemi men ännu har föga tillämpning inom praktisk sjukvård. Metoderna behöver därför valideras i klinisk praxis.

Hur gör vi då med vitaminbristdiagnostiken? Eftersom MCV inte kan användas i den inledande typningen behöver vi någon annan ingång till B12 och Folatbrist. Rtc-MCH/hepcidin diagram skulle kunna fungera även här. Patienter med isolerad vitaminbrist borde återfinnas i rutan märkt Anemi UNS, alltså normala RTC-MCH och hepcidin-nivåer. Homocystein och Kobalamin ger ingen vidare vägledning. I nuläget kan därför vitaminbrist bara påvisas med terapiförsök. Behandling med B12 och folat ska ge omedelbar retikulocytos om brist förligger inom erythropoesen.

Skånes anemiProjekt

Vårt anemiProjekt i Skåne syftar till att bygga en helt ny anemiagnostik tillsammans med våra beställare. Utvärderingen av den nya diagnostik sker genom terapiförsök och inte via någon "golden standard" för rätt diagnos. Utvärdering sker genom att effekten av insatt terapi mäts på retikulocyterna redan en vecka efter insatt terapi. Retikulocytsvaret mätt



Figur 4. Generell järnbrist och erythropoetisk järnbrist enligt Thomas & Thomas (18).

som ökning i antal och/eller hemoglobinnivå ska ge utslag vid all effektiv terapi. Terapivalet bestäms av läkaren utifrån utfallet av de 23 analyserna. Flera behandlingsförsök måste ofta göras och utvärderas.

Det primära målet är att utvärdera Rtc-MCH och hepcidin för att kunna styra järnbehandlingen. Basen i detta projekt är en helt ny definition av järnbrist som hemoglobinnivå i retikulocyter (Rtc-MCH). Instrument som kan mäta detta har funnits i drygt tio år men aldrig vunnit insteg i den kliniska vardagen. Orsaken är att det saknas kunskap, förståelse och förtroende för mätmetoden. Det saknas också förståelse för hur Rtc-MCH förhåller sig till de traditionella järnmetoderna. Detta projekt ska därför validera alla olika analyser mot varandra och skapa förståelse för att järnbrist alltid leder till hemoglobinbrist och att de övriga järnanalyserna säger hur järnbristen uppkommit.

Den andra nya hörnstenen i detta projekt är hepcidin. Detta är en ny analys där det saknas erfarenhet inom klinisk diagnostik. Vi tror att hepcidin innebär en viktig aspekt på sekundäranemi eftersom den visar hur mycket järnutbyte som kan ske i kroppen vid inflammation. Hepcidin är en oberoende inflammationsvariabel relativt CRP. Tillsammans kan dessa båda analyser styra behandlingen med järn. Gränsen för hur lågt hepcidin måste vara för järnbristen ska vara behandlingsbar fastställas i detta projekt.

Det sekundära målet är uppbyggnaden av en databas med alla 23 anemirelaterade analyser och kliniska data för att utforma utredningsgångar för alla olika typer av anemier. Även om järnbrist/sekundäranemi

utgör 90% av alla patienter så är resterande 10% de svåraste anemiformerna att diagnosticera och behandla. Med Rtc-MCH / hepcidin kan patienter utan järnbrist och/eller sekundäranemi urskiljas och bli föremål för utredning av andra anemiorsaker. I en komplett databas kan kanske nya användbara mönster urskiljas för att känna igen vitaminbrist.

Det tertiära målet är att bygga datoriserade algoritmer där ett provtagningstillfälle med datorstyrda utredningsgångar utifrån patientens läge i Rtc-MCH / hepcidin diagrammet (Figur 1) och automatiska tilläggsbeställningar. Anemiutredningen ska kunna göras med ett enda kryss i en "anemiutredningsruta" på remissen vilket borde kunna innebära lägre utredningskostnader och snabbare handläggning av Skånes anemipatienter.

Kryss i "anemirutan"

Ett första steg mot datoriserad anemiutredning har vi tagit genom att införa ruta som heter anemiutredning på den nya Skåneremissen. Om anemirutan markerats, så görs analyspaketet B-Hb, Erc-MCH, B-Retikulocyter och Rtc-MCH. Anemiutredningspaketet kan användas både för diagnostik och terapiuppföljning av all anemi. Svaret lämnas både som siffror och som ett datoriserat utlåtande. Om Hb är under referensintervallet för personens ålder och kön så svaras ett av nedanstående alternativ som kommentar till Anemiutredning. Se också nedanstående bild.



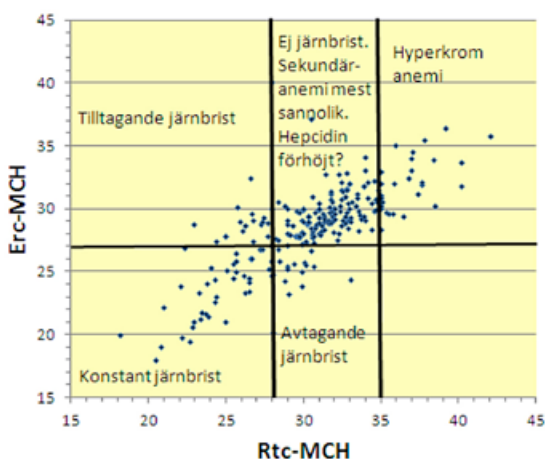
Rana temporaria (Foto: Henrik Alfthan).

	Erc-MCH	Rtc-MCH	Utlåtande
1	>27	>28	Ej järnbrist. Sekundär anemi mest sannolikt. S-Hepcidin förhöjt?
2	>27	>35	Hyperkrom anemi
3	<27	<28	Konstant järnbrist
4	<27	>28	Avtagande järnbrist
5	>27	<28	Tilltagande järnbrist

Järnbrist => minskad Hb-syntes => hypokroma röda blodkroppar

- Rtc-MCH mått på järntillgången senaste 2 - 3 dyggen
- Erc-MCH mått på järntillgången senaste 3 - 4 månaderna
- Speglar tillsammans järnbristens tidsförlopp

Hbg 2012



Erc-MCH och Rtc-MCH hos 233 patienter med B-Hb < 105 g/L, analyserade vid Klinisk kemi i Helsingborg, 2012

	B-Retikulocyter	Utlåtande
1	<28	Erytropoeshämning
2	>28 <100	Normalt retikulocytantal
3	>100	Retikulocytos. Uteslut blödning och hemolys

Retikulocytetsvaret kommenteras med en av nedanstående tre kommentarer.

Referenser

1. Jolobe OMP. Prevalence of hypochromia (without microcytosis) vs microcytosis (without hypochromia) in iron deficiency. *Clin Lab Haem* 2000;22:79-80
2. Broin SD, Kelleher BP, McCannh SR, Ryder RJW, Scott JM. The value of the erythrocyte indices as a screening procedure in predicting nutritional deficiencies. *Clin Lab Haemat* 1990;12:247-255
3. Chan CW, Liu SY, Kho CS, Lau KH, Liang YS, Chu WR, Ma SK. Diagnostic clues to megaloblastic anaemia without macrocytosis *Int J Lab Hematol* 2007;29:163-171
4. Oosterhuis WP, Niessen RWLM, Bossuyt PMM, Sanders GTB, Sturk A. Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60: 9-18
5. Griner PF, Oranburg PR. Predictive values of erythrocyte indices for tests of iron, folic acid, and vitamin B12 deficiency. *Am J Clin Pathol* 1978;70:748-752.
6. Nelson D, Carlson J, Xu N, Björnsson S. Quantification of Hcpidin-25 in human serum by LC-MS/MS. I manuskript.
7. Nelson D, Xu N, Carlson J. Semi-automated quantification of methylmalonic acid in human serum by LC-MS/MS. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72:441-446
8. Mohandas N, Kim YR, Tycko DH, Orlik J, Wyatt J, Groner W. Accurate and independent measurement of volume and hemoglobin concentration of individual red cells by laser light scattering. *Blood* 1986; 68:506-513.
9. Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte Hemoglobin Content to Diagnose Iron Deficiency in Children. *JAMA* 1999 281: 2225-2230
10. Ganz T. Hcpidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011;117:4425-4433
11. Thomas C, Kobold U, Balan S, Roeddiger R., Thomas L. Serum hepcidin-25 may replace the ferritin index in the Thomas plot in assessing iron status in anemic patients *Int J Lab Hem* 2011;33: 187-193
12. Mitsuiki K, Harada A, Miyata Y. Reticulocyte hemoglobin content in hemodialysis patients with acute infection. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 257-262
13. Miwa N, Akiba T, Kimata N, Hamaguchi Y, Arakawa Y, Tamura T, Nitta K, Tsuchiya K. Usefulness of measuring reticulocyte hemoglobin equivalent in the management of haemodialysis patients with iron deficiency *Int Jnl Lab Hem* 2010;32:248-255
14. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Test of the month: Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol* 2008;83:307-310
15. Skikne BS, Flowers CH, and Cook JD. Serum Transferrin Receptor: A Quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75:1870-1876
16. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Potential utility of the new Sysmex XE 5000 red blood cell extended parameters in the study of disorders of iron metabolism. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1411-1416
17. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998;92:2934-2939.
18. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48:71066-1076



XXXIV Nordic Congress in Clinical Chemistry
16-19 Sep 2014, Göteborg Sweden

Doktorsavhandling: Olika molekylformer av humant koriongonadotropin i serum från testikelcancerpatienter

Lempiäinen, Anna

Helsingfors Universitet, Medicinska Fakulteten, Institutionen för Klinisk Medicin

anna.lempiainen@helsinki.fi



Inledning

Testikelcancer är den vanligaste maligna sjukdomen hos unga män. För att undvika en långsiktig toxicitet av adjuvantterapi, är behandling av testikelcancer ofta begränsad till kirurgi, vilket leder till högre återfall. Således finns det ett behov för känsliga och specifika markörer som möjliggör tidig upptäckt av återfall, och idealiskt, identifikation av högriskpatienter som behöver adjuvantterapi.

Humant koriongonadotropin (hCG) är en mycket känslig markör för testikelcancer. hCG är emellertid ett extremt heterogent protein med flera olika isoformer, av vilka den fria β -enheten (hCG β) har prognostiskt värde i många cancerformer av icke-trofoblastärt ursprung medan den hyperglykosylerade formen (hCG-h) har föreslagits vara själva nyckeln

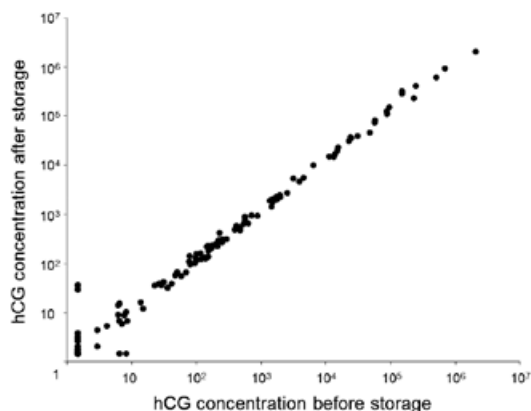
till malign transformation av testikelcancer. Vårt mål var att studera den kliniska och prognostiska nyttan av hCG, hCG β och hCG-H som serummarkörer för testikeltumörer.

Material och metoder

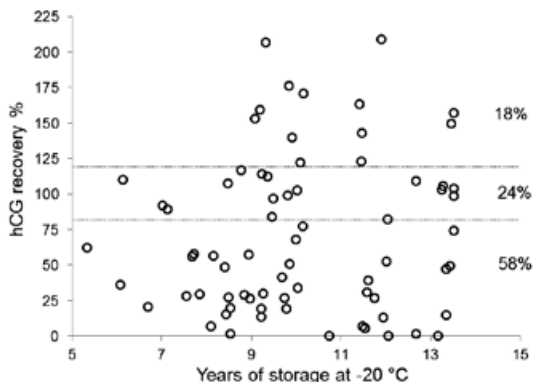
Till en början bekräftade vi användbarheten av våra arkivprover genom att analysera hCG på nytt efter lagring vid -20°C i 152 serum- och 74 urinprov. Vi utvecklade en immunofluorometrisk metod för hCG-h eftersom inga kommersiella sådana finns tillgängliga. Vi bestämde hCG och hCG β i 3802 och hCG-h i 176 serumprover från testikelcancerpatienter och analyserade sambandet mellan serumkoncentrationer och kända prognostiska faktorer, progressionsfri överlevnadstid och sjukdomsförlopp.

Resultat

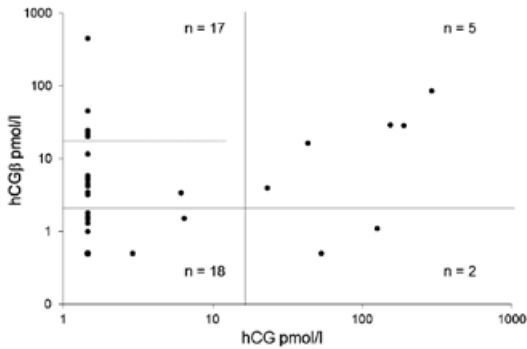
Vi fann att hCG i serum är stabil i flera år vid -20°C (Figur 1), men i de flesta urinprov sjunker immuno-



Figur 1. hCG-koncentrationer i serum (pmol/L) före (absissa) och efter (ordinata) uppbevaring av proverna vid -20°C i 3-14 år.



Figur 2. Återvinnig av hCG i urin efter uppbevaring av proverna i 14 år vid -20°C . De punkterade strecken visar återvinnig $100 \pm 20\%$.



Figur 3. Koncentrationer av hCG och hCG β i preoperativa serumprover från patienter med seminom. Den vågräta och lodräta linjen indikerar cut-off värdet för hCG (15 pmol/L) och hCG β (2 pmol/L).

reaktiviteten av hCG under lagring vid denna temperatur (Figur 2). Urea spelar förmodligen en roll i nedbrytningen av hCG, men andra mekanismer deltar sannolikt i processen.

Komplement förorsakar störningar i bestämning av serum hCG-h när den monoklonala antikroppen B152 används i analysen. Interferensen eliminerades genom användning av EDTA-plasma hellre än serum, eller genom att inaktivera komplement i serum med EDTA före analysen.

I preoperativa prover från patienter med seminom var hCG β förhöjd i 22 av 42 patienter (52%) men däremot hCG i 17% av fallen (Figur 3). Både hCG och hCG β var förhöjda i fem patienter (12%). Endast två patienter hade förhöjda värden av hCG-h.

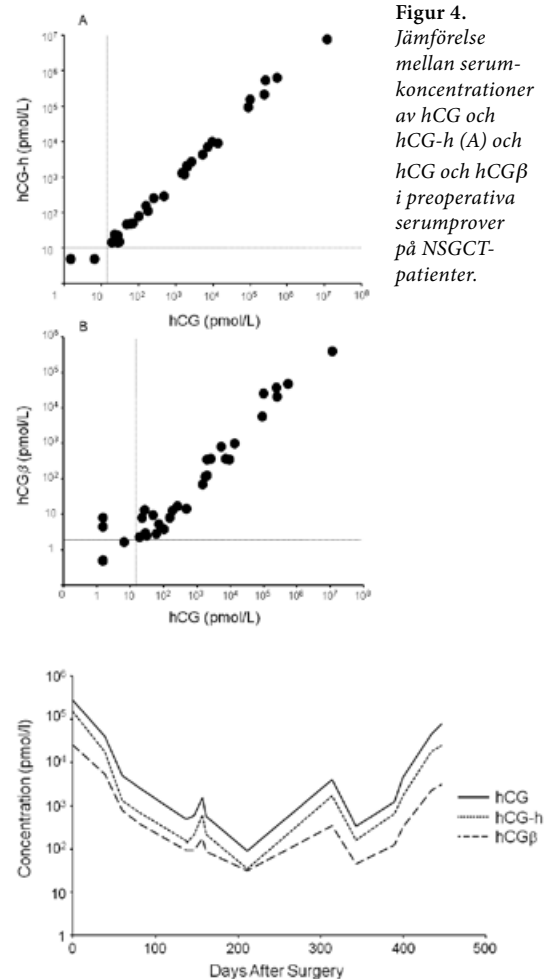
I nonseminom testikelcancer var hCG β förhöjd i 40 av 51 (78%) och hCG i 73% av patienterna. hCG och hCG-h var samtidigt förhöjda i 74% samt hCG och hCG β i 79% av fallen (Figur 4).

Under uppföljning gav serumbestämningar av hCG, hCG β och hCG-h i stort sett samma information (Figur 5).

Diskussion och slutsatser

hCG β är en känslig markör för alla typer av testikelcancer och i seminom är hCG överlägsen. Separat bestämning av hCG β ger kliniskt värdefull information eftersom ungefär en tredjedel av markörpositiva seminom och återfall skulle ha missats av en analys som mäter hCG och hCG β tillsammans (=total-hCG-metod). Största delen av hCG immunreaktivitet i testikelcancerpatienters serum har visat sig vara hyperglykosylerat. Således bör de analyser som

används för diagnos och uppföljning av denna sjukdom känna igen hCG och hCG-h lika bra. Däremot tycks separat mätning av hCG-h inte ge ytterligare information jämfört med analyser av hCG och hCG β . Vi beskriver också ett fall med ökande hCG-nivåer på grund av hypogonadism, vilket orsakade misstanke om återfall. Behandling av testikelcancer kan inledas på grundval av förhöjd markör-koncentration, och därför är det viktigt att förstå beteendet hos tumörmarkörer under olika fysiologiska förhållanden.



Figur 4. Jämförelse mellan serumkoncentrationer av hCG och hCG-h (A) och hCG och hCG β i preoperativa serumprover på NSGCT-patienter.

Figur 5. hCG, hCG-h och hCG β i serum av en patient med korioncarcinom. Sjukdomen var behandlingsresistent och ledde till döden inom två år efter diagnosen.

The clinical point of view – the basic laboratory investigation in the critical emergency patient

Ulf Martin Schilling

Institute of Clinical and Experimental Medicine, IKE; HU Linköping, Department of Accidents and Emergencies, Linköping University Hospital, Linköping
martin.schilling@lio.se



During only a few years, the picture of emergency medicine in Sweden has changed rapidly. Three major changes have occurred in parallel: The introduction of the specialty of emergency medicine with connected advantages and disadvantages, the ongoing reduction of hospital beds contributing to a chronic shortage of these, and the change in searching pattern among the population resulting in an explosive increase in demand of emergency medical service. Simultaneously, medical progress has led to massive changes in diagnose and therapy of major groups of medical syndromes, as for example the evolution of non-cumarinic anticoagulant drugs, the thrombolysis in ischemic stroke and the syndromes evolving due to ovarial stimulation or postoperative after bariatric surgery.

As a result, modern emergency medicine in Sweden is very unlike the form it has been practiced in 1990 or 2000, and has become more and more important in Swedish public health with 2.75 million emergency visits in 2011.

To treat such a number of patients with virtually all potential diagnosis to be found in current textbooks of the majority of clinical specialties, emergency physicians rely on the clinical picture, clinical rules as diagnostic aides, radiology including bedside ultrasound and a number of laboratory analysis.



Akutsäng (Foto: Per Simonsson).

The emergency laboratory

To understand the importance of different laboratory or radiological analysis, it must be kept in mind that emergency medicine is based not on a clear diagnosis but on the presented complaints, signs and symptoms. Even if only a minority of emergency patients finally is revealed to suffer from acute life-threatening disease, for most of these patients the severity of illness cannot be determined ex-ante. As a result, a common pragmatic approach for the emergency physician is to address or exclude immediately life-threatening pathology, potentially life-threatening pathology, pathology requiring admission and other complaints or disease. Due to this and in combination with the requirement of high patient-throughput, a final definitive diagnosis is very often not made at the emergency department (ED). To reveal these different types of pathology, clinical experience, the appropriate use of clinical decision rules and the use of supportive investigation methods as the analysis of blood samples or radiological investigation are of uttermost importance.

Even if the general setting for the actual ED does limit the possibilities to address certain life-threatening disease, mostly due to limited surgical capacity for trauma, major bleed or neurosurgery, a limited set of standard analyses will help the clinician to diagnose and accordingly treat immediate life-threatening disease. These laboratory and radiological investigations could be labeled as life-saving samples and radiology. Immediate life-threatening pathology includes in order of the ABCDE-approach hypoxia and respiratory insufficiency, shock and circulatory failure, coma, unconsciousness and acute neurological impairment, meningitis and sepsis, hypothermia and hyperthermia. The potential acute life-threatening diagnoses related to these symptoms can be found in table 1.

It should be kept in mind, that whilst a single laboratory analysis might reveal the adequate diagnosis, concurrent therapeutic options might rely on the availability of supportive samples to guide the actual therapy, as for example a D-Dimer and elevated troponins might be enough to determine the diagnosis of severe pulmonary embolism, creatinine or cystatin would alleviate the performance of a diagnostic CT-scan, and aPTT and INR combined with Hb and thrombocytes would be requested as minimum for a therapeutic thrombolysis. As timely therapy on the potential detection of a severe pulmonary embolism (PE) requiring thrombolysis is essential, panel testing on suspicion might be a reasonable option.

	Symptom	Diagnoses	Diagnostic laboratory	Further laboratory
A (airway and C-spine)	Impaired airway C-spine-fracture	Trauma Foreign body Bleeding Infection (epiglottitis, diptheria) Angiooedema Tumor Secondary loss of airway due to coma	None. Clinical diagnosis	CRP, WBC, creatinine, INR, aPTT, Hb, TPK Preoperative: ABG, Glucose, electrolytes, bloodgroup, Coomb's
B (breathing)	Respiratory insufficiency	Pneumothorax Tensionpneumothorax Pulmonary oedema Asthma/COPD Severe pulmonary embolism Toxic Neuromuscular insufficiency Severe pneumonia Massive pleural effusion	Arterial blood gases (ABG) D-Dimer Troponin, LDH Creatinine Na, K	WBC, CRP, aPTT, INR, liver enzymes osmolality Liquorproteines
C (Circulation)	Shock	Bleeding Hypovolemia Cardiac tamponade Arrhythmia Anaphylaxis Sepsis Acute cardiac failure Acute myocardial infarction Endocarditis and valvular problems Endocrine insufficiency (Addison's, myxoedema) Intoxication Electrolyte disorders	ABG and lactate Hb, TPK, WBC, CRP, PCT Na, K, ionCa, Creatinine Chloride and anionic gap S-Osmolarity Troponin INR Urinary dipstick (blood, nitrite, leucocytes)	aPTT ASAT, ALAT ALP Bloodgroup Coomb's Fibrinogen D-Dimer Elisa/PCR for infectious agents

D (disability)	Coma Focal or diffuse neurological impairment	Hypoglycemia Hyperglycemia Hyperosmolarity Intracranial pathology (bleeding, ischemia) Epilepsy/Seizures Intoxication Sinus-vein thrombosis Severe anemia Electrolyte disorder Infection – sepsis Infection – meningitis/encephalitis Liver failure Eclampsy Trauma Cerebral oedema Wernicke-Korsakoff's Malaria	Glucose Osmolarity ABG + lactate Anion gap Na, K, ionCa Creatinine, Urea Chloride CRP, WBC diff D-Dimer INR, aPTT ASAT, ALAT Hb TPK MCV HCG Tox-screen (urinary dipstick) Ethylenglycol Ethanol Methanol Paracetamol B-SR Malaquick	Myoglobin Mg Phosphate Lupus anticoagulans Valproate Phenobarbital
E (exposure)	Temperature Further signs of disease (rashes)	Hypothermia Hyperthermia Petechiae	TSH, T3, T4 Na, K, Creatinine INR, aPTT TPK, Hb Coomb's	Myoglobin Homocysteine Folat Cobalamines S-electrophoresis

Table 1. The ABCD approach.

Cardiac arrest

Cardiac arrest is an immediately life-threatening symptom, and must be addressed as soon as possible as the duration of untreated cardiac arrest correlates directly with mortality and long-term neurologic outcome. The treatment of CA follows the Ilcor-guidelines recommended by the ACC and the ERC, and focuses



CT utförs t.ex. vid misstanke om stroke och kräver kreatinin inom 5 minut (kontrastmedel) och PK (INR) inom 20 minut (trombolys). (Foto: Per Simonsson).

on the presentation of CA as ventricular fibrillation (VF) and non-ventricular fibrillation, divided into pulseless electric activity (PEA) and asystole. Even if the cause of CA has been shown to be myocardial infarction in the majority of cases, the outcome of patients with VF has been superior to the non-VF patients in most of the studies.

This has been contributed to the fact that VF as the cause of insufficient circulation could be diagnosed by the ECG, and immediately addressed by the means of electric conversion. However, there are treatable causes of PEA/asystole, too, even if these require other investigations to be performed during ongoing resuscitation. These causes can be divided into 4 H's (hypoxia, hypovolemia, hypothermia, hyper-/hypopotassemia and electrolyte disorders) and 4 T's tension pneumothorax, cardiac tamponade, thrombembolism/PE, toxic). Table 2 shows which investigations to be performed during resuscitation help to distinguish between these pathologies, and which further samples might be of interest for further treatment.

	Diagnostic investigation during CPR	Therapy	Further therapy-related sampling
Hypoxia	Clinical diagnosis SpO2 ABG	100% oxygen	ABG
Hypothermia	Clinical diagnosis Temperature (rectal, esophageal, bladder) Glucose	Prolonged resuscitation Rewarming	TSH, T3, T4 Na, K, Creatinine INR, aPTT
Hypovolemia	Clinical diagnosis Ultrasound Glucose	Transfusion Rehydration Inotropes	Hb, TPK, INR, aPTT Na, K, Creatinine ABG Lactate
Hypo-/hyperpotassemia, electrolyte disorders	Na, K, ionCa, Mg, Creatinine Urea ABG Lactate Glucose	Bicarbonate Corticosteroids Goal-directed therapy	
Cardiac tamponade	Ultrasound Clinical picture ECG	Evacuation, pericardiocentesis	Hb, INR, aPTT ABG, lactate
Tension pneumothorax	Clinical picture Ultrasound (X-ray)	Needle-evacuation Thoracocentesis	INR, aPTT
Thromboembolism/ Pulmonary embolism	Clinical picture Ultrasound ECG	Thrombolysis Invasive therapy/operation	INR, aPTT, Hb, TPC, ABG
Toxic	Clinical picture ECG ABG Na, K, ionCa Creatinine, Tox-screening Glucose	Prolonged CPR Goal-directed therapy/ antidotes Elimination (activated charcoal, gastric lavage, intestinal lavage, dialysis) Supportive therapy	Methanol Ethanol Ethylenglycol Isopropylalcohol Myoglobin Urinary microscopy

Table 2. The 4 H's and the 4 T's.

Shock

Shock might be defined as a state of circulation inadequate to provide the oxygen/nutrition required to maintain cellular metabolism. Untreated shock must be considered to be a life-threatening condition, and must be addressed properly. Shock can be classified in several ways – functional or causative. The functional classification is according to distributive, cardiogenic, hypovolemic, endocrine and occlusive, whilst the

causative classification is cardiogenic, hypovolemic, anaphylactic, septic and neurogenic.

Shock has to be treated aggressively and the underlying cause for the patient's state of shock must be sought as fast as possible. Table 3 gives an overview about the different forms of shock, the adequate investigations at the ED and the treatment required.

	Clinical picture	Therapy	Investigation	Potential differentials
Septic shock (distributive)	Tachycardia Low BP Low urinary output	Antibiotics Fluid resuscitation Inotropes Adequate oxygenation Antipyretics Steroids	ABG Lactate WBC-differential CRP, PCT Na, K, Creatinine Urinary dipstick Microbiology/PCR Chest X-ray Ultrasound Consider lumbal puncture (Liquor Glucose, lactate, WBC, proteins, PCR for virus and bacteria)	Thyreotoxicosis DKA Anaphylactic shock Intracranial hemorrhage
Anaphylactic shock (distributive)	Quincke-oedema Pulmonary obstruction Tachycardia Low BP Low urinary output	Adrenaline Adequate oxygenation Secure airway Fluid resuscitation Antihistamines Corticosteroids	ABG + lactate Creatinine, Na, K WBC-differential	Septic shock Hereditary angioneurotic oedema Eosinophilic syndromes Mastcell-leukemia
Neurogenic shock (distributive)	Low BP Relative bradycardia Peripheral areflexia Bladder atony Intestinal paralysis Rectal incontinence	Fluid-resuscitation Neurosurgical consultation if operation	Spinal X-ray Hb, TPK INR, aPTT Na, K, Creatinine Blood-group Coomb's test	
Hypovolemic	Low BP Tachycardia Decreased turgor Low urinary output	Fluid resuscitation In case of hemorrhage, hemostasis	ABG, lactate Na, K, Creatinine Urea Hb, Hc, TPC Blood group B-glucosis Emergent ultrasound	Septic shock Anaphylactic shock
Cardiogenic	Low BP Pulmonary oedema	Treatment of causative disease Diuretics Opioids Oxygen Respiratory support/ NIV Inotropics Cardiac devices	Troponines D-Dimer PCT Na, K, Creatinine ABG, lactate Cardiac ultrasound Chest X-ray	AMI Acute valve-insufficiency PE Volume overload (renal failure) Intoxication

Table 3. Different forms of shock with adequate investigations.

Unconsciousness

An unconscious patient is a potentially life threatened patient. An overview of potential causes of unconsci-

ousness and the relevant sampling in the patient is shown in the following table 4.

	Structure	Problem	Testing
A	Airway and C-spine		
	Airway	Hypoxia	ABG
	C-spine	Respiratory arrest	Tox-screen (opioids, benzodiazepines) Preoperative samples (see trauma)
B	Breathing		
	Lungs	Hypoxia Hypercapnia	ABG Lactate PCT, CRP, WBC (infection?) Tox-screen
	Thorax, diaphragm, muscles	Insufficient breathing	Traumapanel
	CNS and nervous system	Hypo- and hyperventilation	- ABG Trauma-panel Tox-screen Lactate S-osmolality
C	Cirkulation		
	Heart	Hypoperfusion, "Pump-failure"	Troponines D-Dimer BNP Na, K, ionCa, albumin Phosphate, Mg Creatinine, Urea Tox-screen Trauma-panel in case of trauma
	Vascular system and volume	Hypoperfusion, Chock,	Na, K, Crea, BUN Blood-count ABG+lactate
		Vascular obstruction	INR, aPTT Hb, Hc BSR D-Dimer (thrombosis?) ABG+lactate
	Oxygen-transport	Transport problems	COHb MethHB Coombs/autoimmune antibodies Sickle-cells,
Substrate	Lack or excess of substrate	Glucosis Osmolality Alcholes	

D	Disability Central nervous system	Lack of substrate	Glucose Alcohols Osmolality
		Toxic	Tox-screen ABG+lactate Na, K, Creatinine BUN Osmolality
		Infection/inflammation	WBC PCT, CRP, Il6 (neonates) Liquor: leucocytes, lactate, glucose, microscopy Malaria test
		Altered potential	Na, K, ionCa, Mg Creatinine, BUN Liver enzymes ABG Tox-screen Antiepileptics (valproic acid, carbamazepine) Lithium
		Circulatory problems	See above
		Structural damage	Trauma-panel (see above) INR, aPTT (Stroke, bleed) Liquor: erythrocytes, xanthochromia, proteins (demyelination)
		Endocrine	Na, K, Creatinin (Addison) TSH, T3, T4, fT4(Myxoedema, thyrotoxicosis)
E	Exposure Temperature	Hyperthermia Hypothermia	Myoglobin Electrolytes, including creatinine ABG Glucose Coagulation

Table 4. *The ABCDE of unconsciousness*

A common panel in the unconscious patient includes P-glucose, ABG, lactate, coagulation, electrolytes including ionCa, albumin and BUN, troponins and testing for potential infection.

Trauma

A patient with trauma is essentially a patient who might be bleeding, in potential need of transfusion and in potential need of operation. Laboratory testing

in trauma thus is focused on the source of bleeding (urinary dipstick), the state of coagulation (aPTT, INR, TPK, Hb, liver-enzymes, albumin, D-Dimer, fibrinogen, ionized calcium), on the existence of any risk of transfusion-reaction (blood group, Coombs), potential pregnancy (HCG) and concomitant disease (BNP, troponin, Na, K, Creatinine, Urea, CRP/PCT) or intoxication (ABG, local intoxication panel).

En stærk kombination til måling af akutparametre

ABL90 FLEX

- 17 målte parametre, inklusive laktat og bilirubin
- Op til 30 prøver i timen
- Måler på kun 65 µl blod
- Prøveresultat på bare 35 sekunder
- 2 forbrugsvarer, minium vedligeholdelse
- Maksimal opetid - altid klar
- Fuld dataudveksling
- Fuld remote support



AQT90 FLEX

- Analyse af hjerte-, koagulations-, infektions- og graviditetsmarkører fra en enkelt prøve
- Op til 30 prøver i timen
- Overlegen analytisk præcision
- Automatiseret opblanding og måling
- Ingen kontakt med blod eller affald
- Fuld dataudveksling
- Fuld remote support

Denmark

Radiometer Danmark
Åkandevej 21
DK-2700 Brønshøj
Tel: +45 38 27 28 29
Fax: +45 38 27 27 12
www.radiometer.dk

Norway

Bergman Diagnostika AS
P.O. Box 403
N-2001 Lillestrøm
Tel: +47 63 83 57 50
Fax: +47 63 83 57 40
www.bergmandiag.no

Sweden

TRIOLAB
Åbäcksgatan 6, Box 2109
SE-431 02 Mölndal
Tel: +46 31 81 72 00
Fax: +46 31 81 72 28
www.triolab.se

Finland

TRIOLAB
Lemminkäisenkatu 20
FI-20520 TURKU
Puh.: +358 201 226 600
Fax: +358 201 226 601
www.triolab.fi



Island (Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir).

Sepsis

As the clinical picture of presepsis can be discrete in the single patient, changing rapidly into the life-threatening septic shock, the early detection and therapy of potential sepsis is crucial. It has been shown that survival in septic patients is directly correlated to early identification, early antibiotics and adequate fluid therapy. Sepsis should be suspected and treated by the clinical picture, however, sampling can help the clinician in finding the right patients for aggressive antibiotic therapy. Elevated - or in very severe sepsis low leucocytes, mostly neutrophils – elevated CRP and in severe bacterial infection PCT (in neonates IL6), metabolic acidosis and elevated lactate (50% of septic patients in early sepsis), spontaneous elevated INR, blood, leucocytes, proteins and nitrite on the urinary dipstick, leucocytes, low glucose and elevated lactate in CFS, pleural effusion, ascites or articular fluid (and the exclusion of the latter revealing alternate diagnoses as crystals and urat) are common samples requested in the potentially septic patient.

Due to secondary pathophysiologic effects in the septic patient causing multiple organ dysfunction BNP, troponins, a full blood count and electrolytes will be asked for by the clinician confronted to a sep-

tic patient. The analysis of liquor regarding leukocyte count, lactate and direct staining for infectious agents might be necessary in the case of suspected meningitis. PCR-methods allowing early identification of infectious agents, and in cases of risk Elisa-testing or direct microscopy for malaria can be life-saving in the single patient. Due to the alternate diagnosis of vasculitis and autoimmune processes, a BSR and the screening for autoantibodies (cold and warm), and in the patient with fever, tachycardia and high blood pressure the TSH, T3, T4 and rT4 might be helpful in detecting alternate causes of a clinical sepsis-alike presentation.

Is there a need of rapid laboratory analysis at the ED?

Of course, there is always the option of therapy before analysis of any samples as practiced in the emergency department based on the patient's clinical status and vital parameters. However, there are several general rules to be followed at the ED, one of which is: Do no further harm! Here, the life-saving samples are key-players helping to adopt the optimum therapy.

So why is the analysis even of blood-glucose important? The clinical picture of hypoglycemia

might be varying, however, the simple administration of glucose iv would help to successfully treat and thus diagnose hypoglycemia. On the other hand, hyperglycemia will present a picture of diabetic ketoacidosis in many cases, which could be confounded with alcoholic ketoacidosis, acute renal failure or sepsis. Whilst the admission of glucose might be relatively safe in most circumstances without blood analysis (if combined with substitution of thiamine in case of suspected alcoholism or malnutrition), most clinicians would not treat a patient with insulin on empirical grounds, as this might result in direct massive harm to the patient. Even if considering that fluid-resuscitation with 2-3 L cristalloids would result in clinical improvement of both the patient with DKA and sepsis, the patient with acute renal failure would most probably suffer severe respiratory distress and pulmonary oedema on such a treatment without prior analysis of blood samples.

So which tests to choose?

From the clinical point of view, which is the most important investigation a laboratory could offer to

the emergency department? This question can be answered simply by “The one I need to adopt my therapy to the patient’s benefit.”

In a broader view, no single analysis can be defined to be the most important one. However, as shown above, with the limited set of glucose, arterial blood gas analysis, lactate, hemoglobin, thrombocyte count, sodium, potassium, ionized calcium and creatinine, INR, aPTT, liver enzymes including amylase or lipase, a limited toxicology screening (alcohols, lithium, and the most common local intoxications), and a white blood count and blood sedimentation rate the experienced physician will be able to manage the emergency presentation of the vast majority of common emergent and life-threatening disease. (might require more extensive testing to be available at all times.)

However, complementary samples as urinary dipstick, malaria testing, HIV- or hepatitis rapid tests can be necessary to improve overall care of the patient and to allow the adoption of standardized guidelines at the ED as for examples the guidelines of the societies of infectious disease.

Hematology	Electrolytes	Liver and proteins	Coagulation	Infection	Further
Hb	Na	ASAT	INR	Urinary dipstick	HCG
Hc	K	ALAT	aPTT		Troponins
MCH	ionCa	ALP	D-Dimer	CRP	Myoglobin
MCHC	(Mg)	y-GT		PCT	TSH, T3, T4
EVF	Creatinine	LDH	(Fibrinogen)	(IL 6)	
Leukocytes	BUN	Bilirubin	Thrombocytes		TOX:
5-Differential	Chloride	Conj. bilirubin	Hb	Malaria	Paracetamol
Thrombocytes				HIV	Alcohols
Erythrocytes	Lithium	Amylase/lipase			Local panel
Reticulocytes				(Strep A)	Valproic acid
	ABG	Albumin		(Mono-nucleosis)	Carbamazepine
BSR	Venous blood gases (VBG)				LIQUOR:
	lactate				Erythrocytes
Blood-group					Total Leukocytes
Coombs/auto-antibodies	Glucose				Differential
	Osmolality				Xanthochromia
					Glucose
					Lactate
					JOINTS:
					Leukocytes
					Crystals
					Lactate

Table 5. *The generic emergency laboratory*

Kvalitetsäkring av blodgasmätning – fortfarande ett medicinskt riskområde

Bo Sandhagen, Klinisk Fysiologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
bo.sandhagen@medsci.uu.se

Det är tidigare visat (1) att vattenbaserade kvalitetskontrollmaterial för kontroll av blodgasanalys under vissa omständigheter kan ge falskt negativa kontrollsvar, d v s ge OK när instrumentet i själva verket ger felaktiga provsvar, speciellt för pO_2 .



Referens 1 redovisade att vid en stor IVA-avdelning levererades ca 1500 felaktiga provsvar, med avseende på pO_2 , under 14 dagar. Instrumentansvarig var i god tro då det vattenbaserade kontrollmaterialet från instrumenttillverkaren gav OK. Samma kontrollmetod används fortfarande. Tyvärr har väldigt lite gjorts för att förbättra de medel som står tillbuds för att stärka patientsäkerheten, i form av säkrare instrumentkontroll.

SWEDACs roll för patientsäkerheten

En särskild grupp sattes samman, på nordisk bas, NORDBEL, för att skapa reda i regelverket. NORDBEL sattes samman p.g.a. de alarmerande problem som redovisades i referens 1. Gruppen bestod av flera internationella auktoriteter: Bo Sandhagen, Lasse Larsson, Anders Kallner, Bertil Lindoff, Niels Fogh-Andersen, Johan Kofstad och Birgitta Kuronen.

Gruppen kom gemensamt fram till att vattenbaserade kontroller för blodgas inte duger för ackreditering utan de måste kompletteras eller ersättas med andra kontrollmaterial. Detta gäller speciellt för pO_2 .

NORDBEL rekommenderade SWEDAC att införa krav för ackreditering av blodgasanalys, som diskvalificerade vattenbaserade kontroller som enda kontrollmaterial. För blodgasackreditering ställde NORDBEL krav på kontroller av tonometrerat, hemo-

globinbaserat material, d v s helblod eller Hb-lösning. Kontrollfrekvensen angavs till 2 nivåer/dag, 3 ggr/vecka eller 3 nivåer/dag, 2 ggr/vecka. Övriga dagar tilläts vattenbaserat material.

SWEDAC's generella krav, att kontrollmaterialet skall likna det prov som skall analyseras i instrumentet ifråga, var då uppfyllt, åtminstone några dagar i veckan.

Instrumentleverantörens roll för patientsäkerheten

Om kontrollmaterialet som instrumentleverantörerna tillhandahåller, och som är nödvändigt för att uppnå en adekvat nivå av patientsäkerhet, inte håller måttet, då riskerar vi att patienterna får felaktig behandling och vårdkvaliteten blir lidande.

En viktig komponent i arbetet med att säkra analyskvaliteten är de kontroller, som används för att visa instrumentanvändaren att instrumentet i fråga är att lita på. Det vill säga att instrumentet visar rätt. Kontroller är ett konstruerat provmaterial med kända analysvärden.

Kontrollmaterialet tillhandahålls som regel av instrumentleverantören då merparten av instrumenten idag har någon form av automatisk QC. Dessa är utan undantag instrumentspecifika och patenterade. Man kan använda instrumenten utan dessa automatiska kontroller, men de är förrädiskt praktiska. Förrädiskt därför att alla instrumenttillverkarna endast erbjuder de, för pO_2 , undermåliga vattenbaserade kontrollerna.

Utvikning # 1 för tydliggörande; En instrumentkalibrering är inte detsamma som en kvalitetskontroll. Ett blodgasinstrument kalibreras för en eller två punkter gällande alla analyter, allt mellan en gång per 30 min upp till en gång per 120 min. Kalibreringen skapar en referens för instrumentet mot vilken patientprover sedan jämförs och rapporteras.

En kalibrering kan misslyckas och avvisas då av instrumentet. En kalibrering kan också bli felaktig men ändå godkännas av instrumentet. I detta fall skall **kontrollen**, det artificiella provet med kända svarsvärden, slå larm. Kontrollen skall alltså ge ett missvisande svar som indikerar att instrumentet inte är OK.

Artikeln från 1999 visade med all önskvärd tydlighet att de kontrollmaterial som instrumenttillverkarna tillhandahåller, i flera mycket viktiga avseenden är undermåliga. Felaktiga kalibreringar godkändes och accepterades av detta kontrollmaterial. Detta ledde till en mängd felaktiga provsvar under flera veckor i det rapporterade fallet.

Vattenbaserade kontroller är alltså vad instrumenttillverkarna erbjuder sina kunder. Inget annat.

Det fanns då, 1999, och det finns idag, bättre alternativ till vattenbaserade kontroller.

Alternativet är kontroller som innehåller hemoglobin, antigen helblod eller kommersiella, ampullerade

hemoglobinlösningar. Dessa måste tonometreras, till ekvilibrium, med en analyserad, känd gasblandning före användning. Dessa kontroller har efter tonometrering, spårbart sanna referensvärden för pO₂ respektive pCO₂.

Utveckling av QC materialet

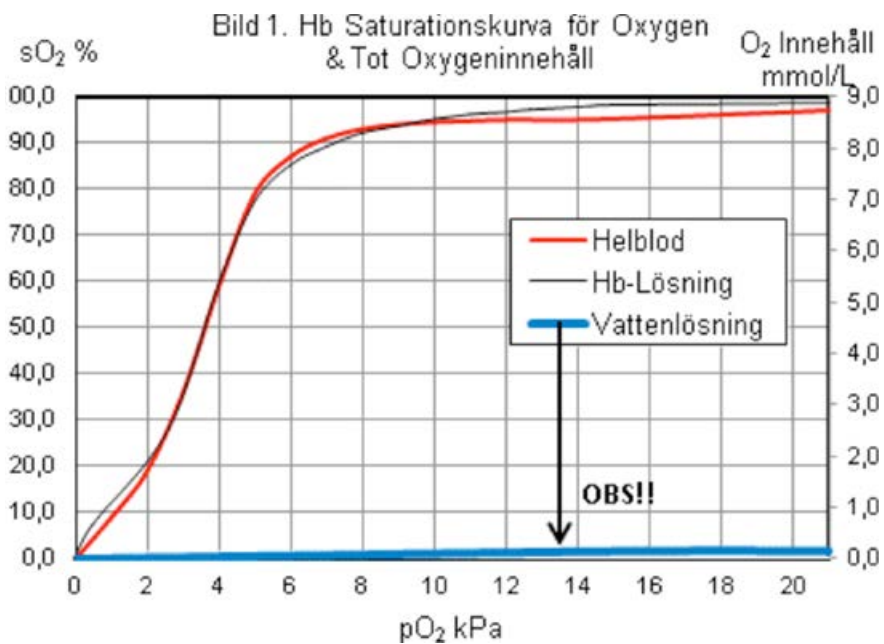
Man kan tycka att åren efter 1999 borde ha lett till en bättre produkt på kontrollområdet. Instrumenten har utvecklats i takt med den elektrotekniska utvecklingen, men kontrollmaterialet är exakt detsamma som 1999. Det är inget annat än färgat vatten. Färgat vatten kunde inte buffra gasmolekyler 1999 och kan det lika lite 2013.

Däri ligger hela problematiken. Vätskans (o-)förmåga att buffra gasmolekyler.

Utvikning # 2 för tydliggörande; Begreppet tonometri som används i artikeln, är benämningen på tekniken att ekvibrera en gas eller gasblandning i en vätska.



Pristiphora erichsonii (Foto: Henrik Alfthan).



Någon har sagt att skillnaden mellan att blanda en kemikalie, t ex NaCl, i en lösning och att blanda in en gas, t ex O₂, i en lösning, och att därefter hålla reda på koncentrationen av Na, Cl och O₂ i lösningen, är, för Na och Cl, som att räkna tallbarr respektive granbarr i en myrstack. Det kan vara svårt, men är relativt konstanta mängder. Att mäta koncentrationen O₂, kanske i form av pO₂, är som att hålla reda på myrorna i mystacken. Precis som myrorna, hoppar gasmolekylerna in och ur lösningen, byter plats och är aldrig stilla. Detta gäller i synnerhet för gasmolekyler i en vattenlösning, där ingen bindning förekommer.

Om lösningen däremot innehåller hemoglobin blir det en helt annan sak. Hemoglobinet binder nämligen gasmolekyler. Detta är inte fallet med en vattenlösning.

En tonometerad och ekvibrerad hemoglobinlösning innehåller ca 65 ggr mer Oxygen än en likaså tonometerad och ekvibrerad vattenlösning.

Problemet med de vattenbaserade kontrollerna ligger i det faktum att gasmolekylerna inte har något att bindas vid. Gasmolekylerna är endast fysikaliskt lösta i vattenlösningen. Detta i sin tur gör dessa kontroller ytterst känsliga för kontamination av omgivande rumsluft.

Vatten är helt enkelt olämpligt som bas för blodgaskontroller. SWEDAC säger i sina allmänna riktlinjer för kontroller, att kontrollmaterialet skall likna det

provmaterial som aktuellt instrument avser att mäta.

Vatten är i inget enda avseende att likna vid helblod, allra minst när det gäller pO₂ och pCO₂.

Artikeln 1999 visade att vattenbaserade kontroller för blodgas under vissa förhållanden kan leda till falskt negativa kontrollresultat. D v s att kontrollen anger att instrumentet är OK när det i själva verket är i behov av akut service.

Fler svaga punkter med vattenbaserade QC för blodgas

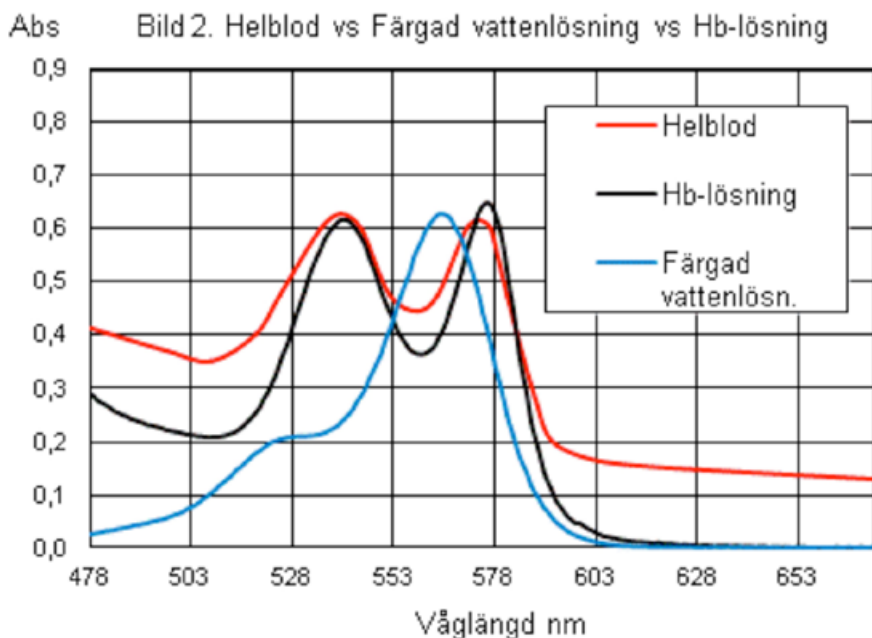
Här skall nu visas några andra förhållanden som har betydelse för att säkra fullgod instrumentfunktion.

Blodgasmätning är en viktig beslutskomponent i all intensivvårdsverksamhet. Provsvaren används ofta som underlag vid beslut om oxygentillskott, d v s respiratorplacering eller ej.

När man genomför en blodgasmätning så är intresset inte i första hand att få ett värde på pO₂, utan ett pO₂ kopplat till ett värde på sO₂. Saturationen av hemoglobinet är avgörande för patientens välbefinnande.

För att mäta pO₂ används i instrumenten en konventionell elektrod, eller med senare års kasettinstrument, olika slag av sensorer.

Saturationen, sO₂, däremot, är en beräknad storhet. För att kunna beräkna sO₂, behöver man kännedom



om Hb's fraktioner. Dessa mäts i en spektrofotometer, ofta kopplad till, eller inbyggd i, blodgasinstrumentet, och anges som procenttal av totala mängden Hb.

Vi har alltså två mätsystem, ett elektrod/sensor-mätsystem och en spektrofotometer och minst ett beräkningssystem, för sO_2 , som skall kontrolleras.

Bild 1. visar Hb's saturationskurva för Oxygen. Vi ser här att den vattenbaserade kontrollen inte satureras alls. Vi skall senare visa att denna kontroll också har brister när det gäller att kontrollera pO_2 . Av Bild 1. framgår att den vattenbaserade kontrollen inte i något avseende liknar det prov som instrumentet skall mäta. Den tonometrerade Hb-lösningen, däremot, ansluter väl till helblodskurvan. Jämför SWEDACs krav att kontrollen skall likna provet.

Bild 2. visar de spektrofotometriska absorptionskurvorna för helblod, Hb-lösning (hemolysat) och för en färgad vattenlösning. Absorptionsvärdena ligger till grund för värden för tHb, O_2Hb , COHb och MetHb.

Dessa värden, Hb's fraktioner, utgör grunden för beräkning av sO_2 . För beräkning av sO_2 behöver man också kännedom om pO_2 .

Det vattenbaserade kontrollmaterialet liknar inte heller i spektrofotometriskt avseende det prov som skall analyseras. I själva verket måste den vattenbaserade kontrollen manipuleras för att ge de resultat man vill ha. Hur väl har då denna kontroll kontrollerat

mätenheten? Den kontrollerar i varje fall inte den procedur som provet går igenom.

Notera också hur väl Hb-lösningen liknar provmaterialet. En viss nivåskillnad föreligger i en del våglängdsband, i huvudsak beroende på att provet här visas som helblod och Hb-lösningen är ju ett hemolysat. Helblodsprovet hemolyseras också inför själva mätningen (i de flesta instrument).

Vi har alltså konstaterat att den vattenbaserade kontrollen inte har några egenskaper som liknar det prov som skall analyseras i blodgasinstrumentet.

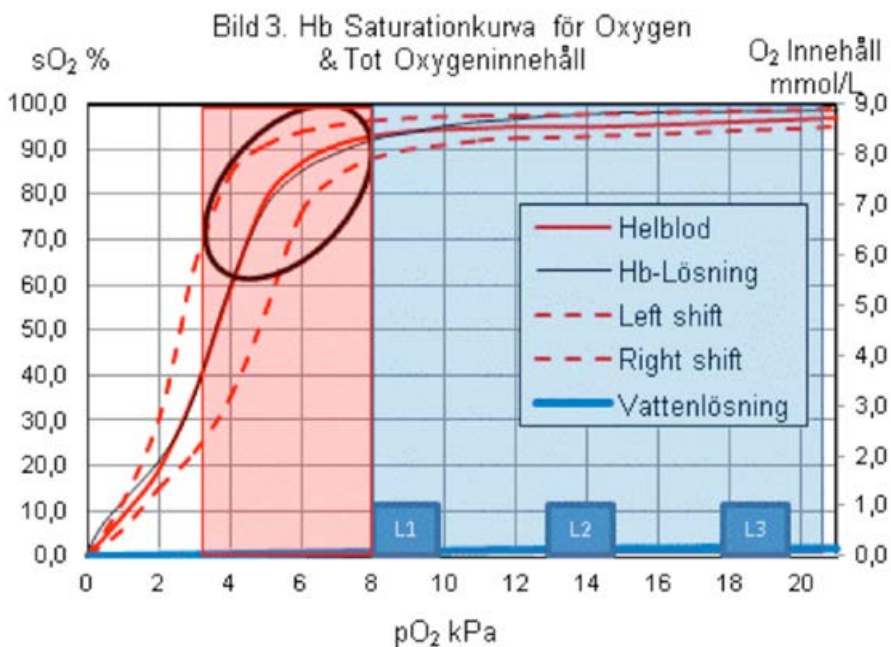
SWEDACs krav uppfylls alltså inte heller i detta avseende.

Den vattenbaserade QC:n innehåller färgämnen för att "lura" spektrofotometern att tro att det är blod.

Den vattenbaserade QC:n måste, med någon form av algoritm, manipuleras för att spektrofotometriskt kunna användas vid beräkning av tHb och dess fraktioner. Detta för att möjliggöra kalkylering av sO_2 . Har då denna QC verkligen kontrollerat den process som ett patientprov genomgår?

Blodgasmätning

Vid blodgasmätning, och i synnerhet vid mätning av pO_2 , stöter vi på ytterligare ett besynnerligt förhållande när det gäller vattenbaserade kontroller. Förutom att kontrollen alltid skall fungera, jämför tidigare



Limax maximus (Foto: Henrik Alfthan).

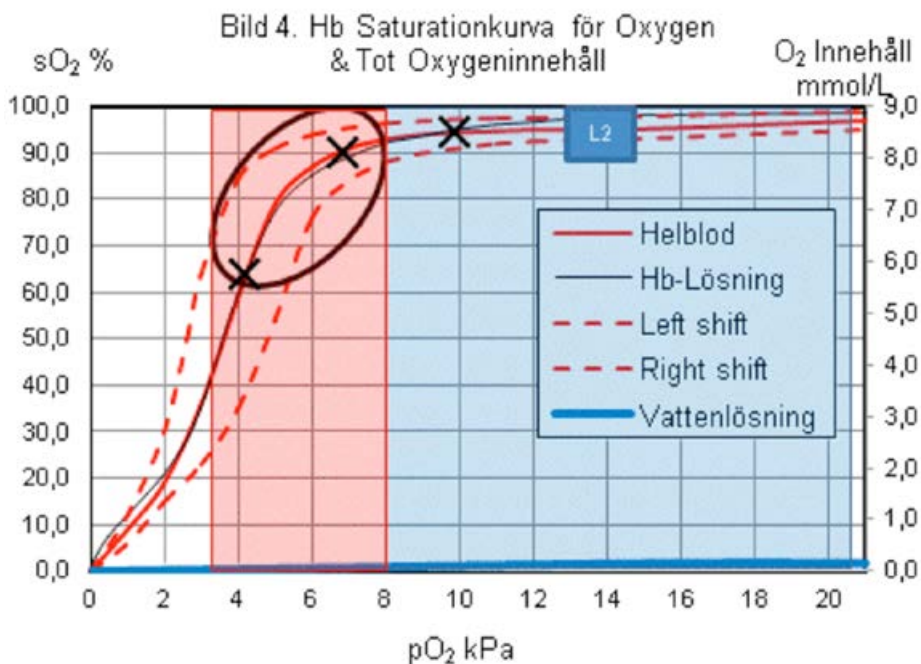
artikel i Läkartidningen, så är ett rimligt krav att kontrollen skall fungera över ett område som täcker det kliniskt relevanta mätområdet. Dvs att kontrollen omfattar mätvärden som är betydelsefulla ur klinisk synpunkt, så att användaren känner att instrumentet är kontrollerat i de områden där kritiska beslut fattas. En vattenbaserad kontroll såsom den presenteras av de alla största instrumenttillverkarna kan inte användas under ca 8 kPa. Detta beror på dess känslighet för kontamination av omgivande lufts oxygeninnehåll.

Bild 3 visar detta förhållande. De kontroller som levereras av instrumentleverantörerna täcker området från ca 8 kPa upp till ca 19 – 20 kPa. Man erbjuder alltså ingen täckning alls i det mest kritiska området, det mellan ca 4 – 8 kPa. Varför anser instrumentleverantörerna att det är viktigt att dagligen kontrollera tre nivåer mellan ca 8 – 19 kPa, men INGEN kontroll i det mest kritiska området, 4 – 8 kPa? Det är i det intervallet man tar beslut om respiratorbehandling eller inte.

Medicinskt kritiskt område, 4 – 8 kPa, ingen täckning! Område 8 – 19 kPa, god täckning med en undermålig kontroll!

Förhållandet borde vara det omvända, god täckning i det mest kritiska området, såsom de med X markerade punkterna i Bild 4 visar.

Genom att använda tonometrerade, Hb-baserade



kontroller och ett genomtänkt val av gasblandningar för tonometreringen, kan man täcka vilket område som helst.

Inte nog med det, alla värden för pO_2 respektive pCO_2 , är sant spårbara referensvärden.

Liquid-Junction problem

När det gäller kontroller för blodgasinstrument, finns ytterligare analyser att beakta. Det är ju så att blodgasinstrument i allmänhet idag omfattar även elektrolyter och metaboliter, dvs Na, K, iCa, Cl, Glukos och Laktat.

Vad elektrolyterna beträffar finns ett bekant problem som först adresserades av holländska Eurotrol (2). Man hade funnit att i kontrollmaterial som saknade protein, genomgående uppvisade ett systematiskt mätfel vid mätning med jonselektiva elektroder, s k ISE.

Problemet kallas "Liquid-Junction Problemet", och har att göra med den jonvandring som uppträder vid membranytan på dessa elektroder.

Detta innebär de facto, att de vattenbaserade kontroller som levereras av de allra största instrumentleverantörerna, som alltså inte innehåller något protein, inte ens när det gäller elektrolyterna har någon fördel.

Den Hb-baserade kontrollen innehåller ju Hb, som, just det, är ett protein!

Blodgaser är viktiga analyser för patienten och avvi-

kande resultat leder i regel till snabba åtgärder. Det gör att man ofta inte har tid att fundera över riktigheten i ett analysresultat utan man sätter in behandlingen direkt. Det gör att vi laboratorieansvariga bör vara extra noga med att eliminera felaktiga analysresultat när det gäller blodgasanalyser. Vi kan alltså inte nöja oss med att bara ha vattenbaserade kontroller utan de måste kompletteras/ersättas med hemoglobinbaserade material, dvs helblod eller Hb-lösningar. Detta kan sedan också behöva kompletteras med andra typer av kontroller såsom split-sample och uppföljning av patientmedelvärden.

Referenser:

1. Larsson L, Sandhagen B, Kallner A. Kvalitets-säkring av blodgasmätning – ett medicinskt riskområde. Läkartidningen 1999;96 2368-73.
2. Maas B, Sprokholt R, Maas A, Fogh-Andersen N. The need for protein containing quality control materials for blood pH and electrolyte analyzers. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1996;224:179-86.

Livet efter tonometri – Några erfarenheter

Helena Lindberg och Per Simonsson

Klinisk Kemi, Labmedicin Skåne, Lund och Malmö

helena.lindberg@skane.se



Tonometri utgör state of the art inom kvalitetssäkringen av blodgasanalyser. Den har i många år varit ryggraden i vårt arbete med att öka säkerheten. Dessa aspekter lyfts upp i Bosse Sandbergs intressanta artikel i detta nummer av KBN. Men tiderna förändras och ny aspekter kommer upp, inte minst förbättrad teknik och den stora expansionen av dessa analyser inom många olika fält av medicinen.

Att tonometrera ett instrument på lab är en sak, att ansvara för 10 decentraliserade instrument på ett sjukhus är en helt annan utmaning. Vi beslutade därför 2011 att upphöra med rutinmässig tonometrikontroll av regionens instrument.

Då...

Vi nyttjade leverantörens (Radiometers) interna vattenbaserade kontroller och kompletterade med veckovisa tonometrikontroller med Equil (RNA-Medical) eller humanblod från blodcentralen. Alla sjukhus hade dock inte möjlighet att tonometrera. Equalis användes som externkontroll, men endast på labinstrument. Patientjämförelser gjordes vid några sjukhus. Systemet var således inte regionövergripande, utan innehöll olika lokala lösningar.

En analys visade att tonometrin tog en stor del av våra resurser, Cirka 5000 tonometrikontroller utfördes årligen i hela Skåne, tog mer än 500 timmar/år och genererade materialkostnader på minst 200 000 kronor årligen. Tonometrin innebar förutom själva analysarbetet att vi fick hantera ytterligare tusentals kontrolldata. Sammantaget skattade vi kostnaderna för tonometrin till en halv miljon kronor årligen för hela regionen.

Vi granskade då också 3500 resultat från tonometri utförd vid ett av sjukhusen. I samband med inkörningen av instrumentet hade vi etablerat kontrollgränser. Vad gällde pO₂ och pH fann vi inga resultat utanför de acceptansgränser som vi följde. För pCO₂ fann vi två resultat utanför, i ett av fallen hade instrumentet ett redan känt problem, i det andra upptäckte vi problemet också med internkontrollen.

Samtidigt brottades vi med kvalitetsproblem orsakade av bristande kompetens ute i sjukvården (där nästa alla analyser nu utförs) i preanalytik och analysarbete. Eftersom vår lilla grupp (totalt 3,5 heltidstjänster) blodgasspecialiserade BMA hela tiden fick fler instrument att övervaka och fler sjuksköterskor att fortbilda var det helt enkelt nödvändigt att göra en prioritering.

Ur nordisk synvinkel är det intressant att tekniken inte är spridd i Norge och att den minskat i användning i Danmark, detta blodgasanalysernas fosterland.



... och nu

När Labmedicin Skåne bildades 2009 ville vi skapa ett gemensamt kvalitetssystem för alla 46 instrument – på lab och på kliniken – på våra tio sjukhus. Kraven är då stora på enkla, robusta system, kostnadseffektiva, som kan användas vid alla sjukhus och avdelningar. Och som ger oss resurser att förstärka utbildningen där vi har de stora kvalitetsbristerna.

Vi beslöt då att nyttja enbart vattenbaserade kontroller, med koordinering av vilken lot som brukas vid varje sjukhus, uppföljda av gemensamt kvalitetssystem, kombinerat med Equalis externkontroll, som alla instrument deltar i, och en gruppmedlem, som kan skaffa sig en bra överblick av kvalitetsläget i regionen.

Vid behov görs patientjämförelser. Tonometri är fortfarande en möjlighet som dock ännu inte nyttjats. Att vi har fått fortsatt ackreditering av blodgaserna, och kunnat utvidga ackrediteringen till hela Skåne känns också betryggande.

Den slutsats vi nu kan dra är att ett kvalitetssystem utan tonometri fungerar tillfredsställande. Givetvis är vi vaksamma på eventuella problem som skulle kunna uppstå utan denna referensmetod i rutinbruk. Men i en *cost benefit*-analys, och i ljuset av de vardagsproblem som finns i sjukvårdens patientnära blodgaslaborerande, känns det som en riktig prioritering.



Island (Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir).

Laboratorieanalyser och hälsoekonomi

Mirja Mindemark och Anders Larsson

Roche Diagnostics Scandinavia AB, Bromma och Klinisk Kemi och Farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Även om laboratorieverksamheten står för en relativt liten del av den totala sjukvårdskostnaden så är det lika fullt en kostnad. Som utomstående (politiker) är det lätt att i budgeten se kostnaden för laboratoriet men det är svårare att se de vinster som laboratorieverksamheten onekligen medför. Vi som arbetar på laboratorierna är nog ense om att även om laboratorieanalyser kostar pengar så förkortar de utredningstiderna av patienterna och leder till mer korrekta diagnoser. Det medför således att laboratorieanalyser, om de används korrekt, leder till besparingar inom andra delar av sjukvården.



Eftersom samma analys ofta används för en mängd olika ändamål är det dock ofta svårt att beräkna vinsterna i vården ens om vi utgår från att analysen alltid används på rätt sätt. Vi kan ta CRP som ett exempel. I Norden är CRP en väletablerad analys som förbättrar diagnostik och uppföljning av patienter med infektioner eller inflammatoriska sjukdomar. Med tanke på att vi i Norden använder CRP i stor utsträckning och att vi har mindre antibiotikaresistens så kan användningen av CRP antas bidra till en minskad användning av antibiotika och därigenom mindre antibiotikaresistens. Utvecklingen av antibiotikaresistens är enligt EU ett av de största hoten mot vår framtida hälsa men något pris tycks inte ha satts på denna antibiotikaresistens.

Eftersom det är komplicerat att beräkna vinsterna i vården av CRP är det också problematiskt att göra en hälsoekonomisk analys av nyttan med CRP. Det kan vidare konstateras att man i USA nästan inte alls använder CRP för infektionsdiagnostik utan där är CRP främst en markör för kardiovaskulär risk och då använder man sig av högkänsligt CRP. Vid ett besök hos husläkare i England för ett antal år sedan upp-

dagades att CRP även där var ett okänt begrepp. De konstaterade krasst att det var billigare och gick fortare att skriva ut antibiotika direkt än att först ta CRP så varför skulle de använda CRP.

Vill man göra hälsoekonomiska analyser av laborende måste man enligt vår uppfattning koncentrera sig på analyser med mer specifika användningsområden där man kan hitta enklare hälsoekonomiska mått. Ett sådant exempel som vi tittat närmare på är F-calprotectin som idag används i ganska stor omfattning för att utesluta inflammatorisk tarmsjukdom (främst Crohns sjukdom och ulcerös kolit). Man räknar med att cirka 15% av alla patienter i primärvården har någon form av mag-tarmproblem, vilket innebär att besvären är mycket vanligt förekommande. Huvuddelen av dessa patienter har kolon irriterbart men bland alla dessa patienter döljer sig ett antal med inflammatorisk tarmsjukdom som bör diagnosticeras och få behandling.



Graffiti, Malmö (Foto: Per Simonsson)

Den traditionella utredningsgången var tidigare att skicka patienter med misstänkt inflammatorisk tarmsjukdom på kolonoskopi. En undersökning som i allmänhet uppfattas som ”mindre trevlig” och obehaglig, åtminstone ur ett patientperspektiv. Med tanke på att en kolonoskopi på en vuxen kostar ca 7000 kronor, varje husläkare har ca 300 patienter med mag-tarmproblem och vi har ca 100 husläkare så skulle det kosta minst 200 miljoner att undersöka alla dessa patienter. Att utreda samtliga patienter med mag-tarmproblem med kolonoskopi är således praktiskt taget omöjligt. Det andra alternativet, det vill säga att tala om för patienten att han/hon inte har något mag-tarmproblem och att de skulle äta mer kli leder ofta till en missnöjd patient som kommer tillbaka och även söker andra läkare.

När vi gjorde den hälsoekonomiska analysen av F-calprotectin (1) valde vi att jämföra kostnaderna för att utföra kolonoskopi på samtliga patienter jämfört med att först använda F-calprotectin som uteslutningstest före kolonoskopin (Figur 1). Vi använde sedan de verkliga F-calprotectinresultaten från 2008 som vi hade i laboratedatabasen. Vi tog bara med det första värdet för varje patient ($n=3639$) då övriga resultat sannolikt var behandlingsuppföljning där man inte alltid gör kolonoskopi. Priserna beräknades för kolonoskopi på alla patienter jämfört med kostnaden för F-calprotectin på samtliga och kostnaden för kolonoskopi enbart på de patienter som hade F-calprotectin över beslutsgränsen (Figur 1). Vi jämförde två beslutsgränser för F-calprotectin för att utesluta inflammatorisk tarmsjukdom, 50 $\mu\text{g/g}$ respektive 100 $\mu\text{g/g}$ faeces. Med den lägre gränsen skulle antalet koloskopier kunna minska med 50% och med den högre gränsen med 67%.

Om man räknar om det till kronor så innebär det att användningen av F-calprotectin skulle kunna minska kostnaderna i Uppsala läns landsting med 16 respektive 21 miljoner kronor per år. Vårt landsting har 300000 invånare och besparingen motsvarar 10–20% av budgeten för klinisk kemi, d.v.s. enbart användningen av F-calprotectin ger en besparing för landstinget som motsvarar inte bara kostnaden för F-calprotectin utan för ytterligare tiotusentals andra analyser.

Arne Roseth, en av de kliniker som har störst kunskap om användningen av F-calprotectin, höll nyligen en föreläsning i ämnet. Han använde själv en något högre gräns på upp emot 200 $\mu\text{g/g}$ faeces vid utredning av patienter som söker på grund av misstänkt inflam-

Figur 1. De två utredningsalternativen



Figur. Modell för selektion av patienter till kolonoskopi utifrån resultat av F-calprotectin.

matorisk tarmsjukdom. Hans argument för användning av denna högre gräns var att om patienten söker aktivt så har vederbörande påtagliga tarmproblem och då kan man ha lite inflammation även vid colon irritabile. Det skulle motivera den högre gränsen. Det låter i sig rimligt och skulle i så fall innebära att det blev ännu mer lönsamt med F-calprotectin för landstinget. I den refererade studien valde vi avsiktligt en enkel modell för att undvika diskussioner om de hälsoekonomiska modellerna. Till exempel tog vi ej med de besparingar som ett minskat antal koloskopier leder till i form av minskade kostnader för resor och ledighet från arbete respektive minskat obehag och i enstaka fall komplikationer för patienten.

Det är svårt att sätta ett pris på obehaget att genomgå en kolonoskopi. Ett alternativ är givetvis att fråga ett antal patienter vad de skulle vara villiga att betala för att slippa vara med om en kolonoskopi. Antagligen varierar det kraftigt från individ till individ och troligen varierar det med tiden. Är det lång tid till undersökningen eller är det så att det står någon med ett koloskop i högsta hugg vid ens bak så kan man tänkas ha olika betalningsvilja. De här exemplen visar dock att det helt klart finns ytterligare vinster med F-calprotectin än de 16–21 miljoner kronor per år som vi kom fram till även om de är svårare att definiera invändningsfritt.

Referens

1. Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: Estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem* 2012;45:552-5.

Boganmeldelse:

Om Heldige Valg. Eller hvad frøer, krabber og hajer også kan bruges til

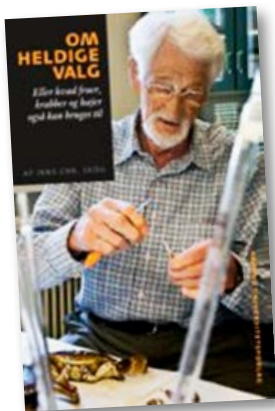
Jens Chr. Skou, Aarhus Universitetsforlag, Aarhus 2013

ISBN: 978-87-7934-476-1

Jens F. Rehfeld

Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, København

jens.f.rehfeld@regionh.dk



Freeman Dyson (teoretisk fysiker, debattør og aktivist) har sagt, at "science is a human activity, and the best way to understand it is to understand the individual human beings who practice it". Med det budskab in mente, er der al mulig grund til at læse Jens Chr. Skous nyudkomne selvbiografi. Jens Chr. Skou er nu 94 år, et ikon der i 1997 blev

den hidtil eneste danske nobelpristager i Kemi. Han fik Nobelprisen for opdagelsen af Na, K-ATPasen, det først kendte jontransporterende enzym. Betydningen heraf er karakteriseret på følgende måde: "The discovery of the Na, K-ATPase by J.C. Skou in 1957 must rank as one of the most influential contributions to bioenergetics and cell physiology".

Biografien er velgørende læsning. Ikke kun fordi bogen er skrevet i et klart og kontant sprog eller fordi bogen giver en fin gennemgang af opdagelsen, biokemien og cellebiologien af Na, K-pumpen, og hvad der gik før i Skous forskning og siden fulgte om bl.a. andre pumper og grundlæggende livsprocesser. Heller ikke kun fordi Skou beskriver et indholdsrigt liv som et nært samspil mellem på den ene side intens forskning med omfattende universitetsarbejde, og på den anden side privatlivet med en enestående ægtefælle, dejlige børn, gode venner, samt mange rejser og friluftaktiviteter. Men fordi bogen enkelt og lige ud portrætterer et forskerliv uden støj. Dvs. uden hverken heroiserende

overtoner eller fordybelse i det jantefnidder, der kan følge en succesrig forsker. Bogen giver et godt indblik i et liv præget af arbejdsomhed, tænkksomhed og held. Og heldet følger som bekendt det beredte sind. At læse bogen er som at høre Jens Chr. Skou med rolig stemme, let jysk accent og tør humor fortælle om sit liv. Og hvilket liv!

Det er åbenbart, at Skou havde en tryk og god opvækst i et velhavende tømmerhandlerhjem i Lemvig. At han lidt tilfældigt valgte medicinstudiet, men trivedes med det. Og at han siden valgte at blive kirurg. Som mange andre under speciallægeuddannelse dengang erkendte han imidlertid, at fastansættelse (dvs. en overlægestilling) krævede en doktordisputats. Dertil fik han en forskerstilling på Fysiologisk Institut i Aarhus, skrev sin disputats om lokalanæstetikas virkningsmekanisme, men blev fortabt i forskning: I fascinationen af at opdage en ny mekanisme og et nyt molekyle, i erkendelse af vores uvidenhed, og i at forskning er vejen til ny viden. Skou skriver, at han måske lige så vel kunne være blevet tømmerhandler eller kirurg som fysiolog med en Nobelpris i Kemi. Sic!

I 1960 begyndte jeg at læse medicin i Århus. En ældre studerende tilbød at vise rundt på universitetscampus'en og fortælle om studiet. Da vi passerede Fysiologisk Institut, sagde han med andagtsfuld stemme: "Derinde arbejder manden, der har opdaget Na-pumpen". Dengang anede jeg ikke, hvem Skou eller pumpen var. Men det gav respekt. Og respekten blev ikke mindre af Skous klare forelæsnings og retskafne eksaminering i fysiologi. Godt at Skou omsider fik sin velfortjente pris, og fik skrevet sin biografi. Læs den!

Med danska ögon: ST-kurs i Mätmetoder inom klinisk kemi

Peter Plomgaard

Klinisk Biokemisk Afd. KB, Rigshospitalet, København

peter.plomgaard@regionh.dk



I foråret havde jeg den fornøjelse at deltage i, hvad der svarer til et dansk A-kursus i Sverige: ”ST-kurs i Mätmetoder inom klinisk kemi, 8. -11. april 2013”, som blev afholdt i Falun. Grunden til jeg, som hoveduddannelseslæge fra Danmark, gerne ville med på kurset var, at der ikke findes et tilsvarende kursus i den danske kursusrække. Man møder som uddannelseslæge i klinisk biokemi mange forskellige målemetoder og et kursus som giver overblik er savnet i Danmark. Derfor vakte kurset i Falun interesse.

Kurset varede 4 dage og undervisningsformen bestod hovedsageligt af forelæsninger. Opbygningen af kurset var systematisk og stringent, således man lagde hårdt ud med en helt basal repetition af almen, fysisk og organisk kemi. Derefter fulgte en gennemgang af instrumentelle principper ved spektrofotometri, turbidimetri, nefelometri, og fordele/ulempere ved fluorescens versus absorptionsmåling. Efter de grundlæggende begreber var frisket op, fulgte en gennemgang af immunologiske, koagulation, LC-MS, elektrokemiske, patientnære analyser, flowcytometri og POCT assays. Udover måleprincipperne blev der lagt vægt på faldgruber, såsom eksempelvis hook-effekt ved immunologiske metoder. Undervisningen i koagulation havde en lidt mere klinisk vinkel. I alt lykkedes det rigtigt godt at stifte bekendtskab med alle metoder. Dette kan godt virke som et lidt tørt projekt, men det var det ikke, takke være gode undervisere og en god struktur.

En bekymring ved som dansk reservelæge at deltage i et svensk kursus er sproget. Især, da mine svensk-kundskaber ikke tidligere har fået den store opmærksomhed. Den bekymring viste sig at være ubegrundet. Det var helt uproblematisk at følge med i forelæsningerne, som selvfølgelig bestod af en del af

tekniske termer, som mere eller mindre er identiske på svensk og dansk. De sproglige vanskeligheder opstod dog indimellem. Disse blev tydelige når det svenske fik frit løb om ikke-biokemiske emner under frokosten, hvorfor samtalen sommetider blev tvunget over i engelsk. Kursusdeltagerne kom for en stor dels vedkommende rejsende fra forskellige dele af Sverige, med undtagelse af denne ene ikke-svensker fra København, og vi var alle indlogeret på samme hotel. Kursusarrangørerne havde ud over det faglige program, også arrangeret sociale aktiviteter, hvor man blandt andet blev introduceret til Faluns lokalhistorie. I alt var der gode muligheder for at netværke.

Mod slutning af kurset blev kvalitetskontrollen af de klinisk biokemiske målemetoder diskuteret, og her fik jeg indtrykket af, at der er store ligheder i den svenske og danske måde at drive en klinisk biokemisk afdeling, samt at uddanne specialister på. Alt i alt syntes jeg kurset har givet et rigtig godt overblik over de metoder, der anvendes på en klinisk biokemisk afdeling, og kurset kan varmt anbefales.



Island (Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir).

Til manuskriptforfattere

Litteraturhenvisninger 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". Forfatterens etternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skilles ved komma og punktum settes etter siste forfatters initialer evt. etter "et al". Punktum brukes også etter tittel på artikkelen. Journalnavn forkortes som angitt i Pubmed, liste over forkortelser finnes i LinkOut Journals. Etter journalforkortelsen følger et mellomrom, årstall for publikasjonen, et semikolon, volum nummer, et kolon og sidetall. Overflødige sidetall fjernes, som vist i eksempelet 1989;49:483-88. 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:

1. 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:

2. 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:

3. 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:

4. 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:

5. Houghton 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:

6. 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:

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

Internett kilde:

8. 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 vitenskapelige ansvar 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: Henrik Jørgensen (København), Line Rode (København), Tuula Metso (Helsingfors), Veli Kairisto (Turku), Jón Jóhannes Jónsson (Reykjavík), Ingunn Þorsteinsdóttir (Reykjavík), Tor-Arne Hagve (Oslo), Yngve Thomas Bliksrud (Oslo), Per Bjellerup (Västerås) og Mattias Aldrimer (Falun).

Ordförande: Ingunn Þorsteinsdóttir. **Sekretærene:** Tuula Metso.

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Per Simonsson · Tryk: Clausen Grafisk

Danmark

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

Norge

Overlege Kristin Moberg Aakre
Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland Universitetssykehus
N-5020 Bergen
Telefon: +47 5597 3188
E-mail: kristin.moberg.aakre@helse-bergen.no

Island och NFKK

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

Sverige

Docent Per Simonsson
Klinisk kemi
Labmedicin Skåne
SE-205 02 Malmö
Telefon: +46 768 890504
E-mail: per.simonsson@med.lu.se

Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentralsjukhus
HUSLAB/Kvinnokliniken
Haartmansgatan 2
FIN-00290 Helsingfors
Telefon: +358 50 4271 457
E-mail: henrik.alfthan@hus.fi

Sverige

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



Linda Hilsted, Kristin Aakre Moberg, Per Simonsson, Ingunn Þorsteinsdóttir, Anders Larsson och Henrik Alfthan.



SIEMENS

A91DX-9247-A1-7600 © 2012 Siemens Healthcare Diagnostics Inc. All rights reserved.

Test smarter.

Siemens answers unite clinical and workflow excellence to help you thrive.

siemens.com/test-smarter

Clinical diagnostic testing is part science and part business. Which means its overall performance depends on how well these two integral parts work together. Siemens Healthcare Diagnostics can make that happen. We offer answers that combine the extensive menu of tests you want with the leading-edge technology you need to run them efficiently. Not only do we deliver assays to support your clinical excellence, we commit all our technical know-how to developing innovative

diagnostic solutions that increase productivity. What's more, we provide the education, services, and support that keep you running at your absolute best. So you can unite and transform both clinical and workflow performance to deliver the highest-quality patient care.

Find out how Siemens helps you work better by working with you. Visit siemens.com/test-smarter.

Answers for life.