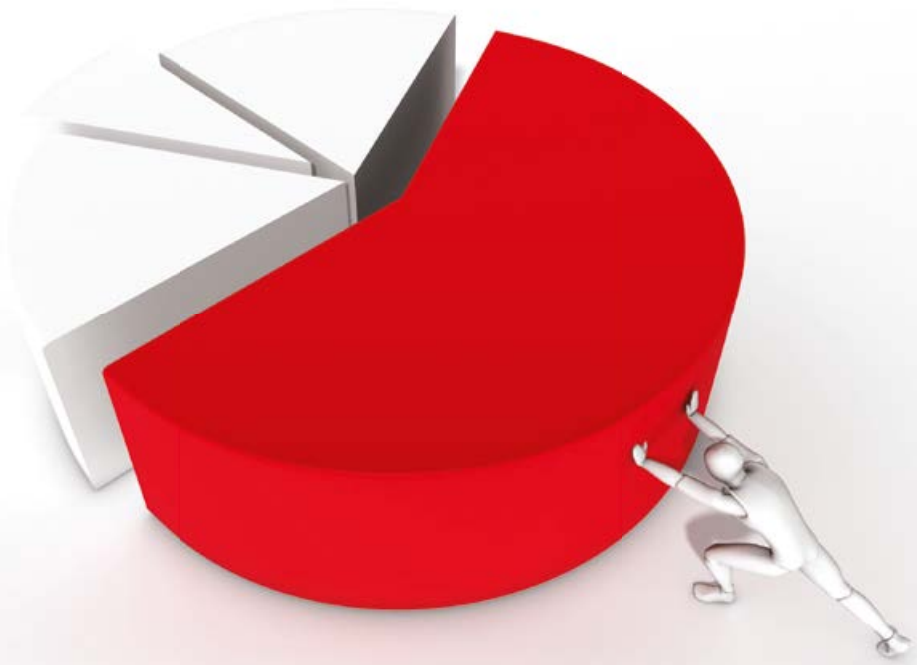


Klinisk Biokemi i Norden



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

Ledare	4
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Ordförandespalt	6
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Nordic Congress 2014	8
<i>Ola Hammarsten</i>	
Carl-Bertil Laurells resestipendium	10
The Arctic Experience 2014	12
<i>Charlotte Gils och Anne Lindegaard Christiansen</i>	
Hvad er laboratoriets kerneydelser: Pålidelige analyseresultater. Et eksempel på kvalitetssvigt og dets følger.	16
<i>Ivan Brandslund</i>	
ROTA - en nøkkel till våra labdata	18
<i>Sten-Erik Bäck och Ulf Ekström</i>	
Mätning av Vitamin D koncentration på Karolinska sjukhuset under ett år. En retrospektiv studie av beställningsmönster för mätning av D-vitamin.	26
<i>Anders Kallner och Mats Estonius</i>	
Kurs i labmedicin för ST-läkare. Väsä din diagnostik i labmedicin!	34
<i>Annika Sörensen och Per Simonsson</i>	
Helsing-priset	37
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Obesitaskirurgin: Exotiska bristtillstånd blir vardagssjukvård.	38
<i>Per Simonsson</i>	
Vilka analyser bör primärvården ta i samband med kontroller av patienter som opererats med gastric bypass?	40
<i>Anders Larsson</i>	
Litteraturhänvisningar	42
Info om NFKK och redaktionen.	43

Omslagsbild: Välkommen till den Nordiska Kongressen för Klinisk Kemi i Göteborg i september 2014

Ledare

Ingunn Þorsteinsdóttir



Nu skall allting ordnas enligt ”lean” – leanifieras; kök, fabriker och även sjukhus. Inte minst kliniska laboratorier ägnar sig speciellt väl för detta strömlinjeformade arbets-sätt. Slutmålet för laboratorierna är bättre service – i synnerhet att förkorta svarstiderna. Lean-vågen

har nu även nått Islands stränder bl.a. med ett stort leanprojekt som startats på Landspítalinn - Universitetssjukhuset i Reykjavík. Bland annat har vi inom klinisk kemi i samarbete med akuten arbetat för att förbättra prov- och svarsflödet. Vi arbetar även för att minska hemolys och andra preanalytiska brister, vid provtagning främst från akuten, men även från andra avdelningar på sjukhuset. Tidigare blev nästan alla blodprover tagna via venflonnålar, vilket - som vi alla vet – ofta medför hemolyserade prover. I samband med leanprojektet har vi också arrangerat undervisning i provtagning för personalen på akuten. För att förkorta omloppstiden har rörpost installeras från akuten till lab som transporterar proverna alltefter som de tas. I samarbete med sjukhusets IT-avdelning har en skärm installeras på akuten, där personalen kan se den nyaste informationen om status på prover skickade till lab, om provet har anlänt till lab, om svar finns, om det finns ett prov, men ingen remiss och i tillfälle av hemolys ser personalen på akuten om de behöver ta nya blodprover. För att förenkla den preanalytiska delen av arbetet är nu en skrivare för etiketter på provrören installerad på akuten. Vi tar regelbundet information från vårt laboratorieinformationssystem (LIS) om antalet hemolyserade prover från akuten. Vi har sett att problemen med hemolys varierar avsevärt mellan olika dagar. Detta har lett till att vi skickar regelbundet information till avdelningsföreståndaren på akuten om vilka prover som varit hemolyserade. Detta gör att hon kan se om ökad förekomst av hemolys kan kopplas till arbets-schema för någon av hennes medarbetare på akuten.

Åtgärderna har lett till bättre preanalytisk kvalitet på proverna från akuten och svarstiderna från det provet tas till svaret finns i LIS systemet har förkortas. På lab arbetar vi tillsammans med IT-avdelningen

med att installera en skärm som skall informera personalen om svartiden för något prov har överskridit en överenskommen tidsperiod. Det viktigaste har dock visat sig vara att medarbetare på olika avdelningar har lärt känna varandra och all kommunikation har blivit mycket enklare. Detta leder sedan till en bättre förståelse mellan olika arbetsgrupper.

En av förberedelserna inför lean-förändringen är att minimera antalet onödiga föremål på arbetsplatsen. Föremål som behövs för arbetet skall finnas tillgängliga, men föremål som inte använts skall bort. I samband med starten på lean-arbetet ägde därför en storstädning rum på labbet, ett mycket behövligt arbete. Mycket hittades av gamla papper, dokument och andra föremål, som inte användes längre i det dagliga arbetet på labbet. Under denna storstädning hittades ett flertal gamla bilder från labbet från början av åttiotalet. Det är mycket intressant att se hur arbetet har ändras de sista trettio åren, från tiden innan AIDS. Blodprover tagna med öppna provtagningsrör, pipettering med munnen och det nya mest moderna kemiinstrumentet med kanaler för att utföra sex parallella analyser. Intressant och närmast chockerande om man jämför med dagens laboratorium, där allting har automatiserats. Proverna kommer med rörpost till labbet, direkt i en bulk-loader, på en bana som styr provet via centrifuger, avproppare, instrument till en förvaring i en kyl. Personalen kan sitta i ett annat rum för att verifiera de resultat som inte verifieras automatiskt.



RANDOX

QUALITY CONTROL



...anytime, anywhere

Ensure accurate patient test results with Randox Quality Control. The analytical capabilities of Acusera 24•7 Live Online, coupled with the superior quality and flexibility of the Acusera control range, will transform QC in any laboratory.

ACUSERA ©

- Multi analyte combining up to 100 tests
- Third party enabling independent assessment
- 100% human controls for immunoassay purposes
- Full range of liquid controls covering all areas of laboratory medicine

ACUSERA 24•7

- Manage and interpret QC data
- Peer group statistics updated daily
- 20,000 laboratory participants
- Unique dashboard conveniently displaying poor performing tests at a glance

RANDOX
QUALITY CONTROL

E acusera@randox.com I www.randox.com

Ordförandespalt

Ingunn Þorsteinsdóttir

Klinisk Biokemi i Norden (KBN) är medlemsblad för Nordisk förening för klinisk kemi (NFKK). I redaktionskommittén för KBN ingår en medlem från vardera nordiskt land: från Danmark Linda Hilsted; från Finland Henrik Alfthan; från Island Ingunn Þorsteinsdóttir; från Norge Kristin Moberg Aakre och från Sverige Anders Larsson.

Per Simonsson har varit huvudredaktör för KBN sedan 2008, d.v.s. i hela sex år. Han har nyligen börjat arbeta hos ett diagnostikaföretag och kommer därför att lämna KBNs redaktion och posten som huvudredaktör. Per har under dessa sex år varit en aldrig sinande inspirationskälla för oss alla i redaktionen. Under redaktionsmöten med "brainstorming" om idéer för artiklar till kommande nummer av tidskriften, hade jag i början känslan av kaos. Upptäckte snabbt att det verkligen var ett kreativt "kaos" där idéer flödade fritt, berikande samtliga redaktionsmedlemmar. Efter dessa brainstorming möten kunde Per alltid konkretisera utfallet till handlingsplaner som utmynnade i manuskript. Per har under sina sex år ansvarat för ca 24 nummer av KBN och lyft upp tidskriften ytterligare genom mycket stimulerande och varierande artiklar inom hela verksamhetsområdet klinisk kemi. Det har varit både översiktsartiklar

och artiklar som förmedlar viktiga erfarenheter och kunskaper från det dagliga arbetet vid laboratorierna. Men vi har inte enbart tänkt på innehållet i tidskriften, layout, bilder och nya spalter som den vandrande vetenskapsmannen har också diskuteras flitigt. Per har unikt rik begåvning inom många områden och det har varit en stor förmån och nöje att arbeta med Per i redaktionen för KBN. Vi kommer alla att sakna honom på framtida redaktionsmöten och vid planering av de kommande nummer av tidskriften. Vill med detta på NFKKs och mina egna vägnar rikta ett hjärtligt tack till Per Simonsson för hans stora, framgångsrika och entusiastiska arbete för KBN.

I början av förra året öppnades en ny hemsida för NFKK och KBN, www.nfkk.org som Henrik Alfthan var och är ansvarig för. På hemsidan finns information om NFKK och KBN. Där finns nu även alla nummer av KBN. Det är enkelt och smidigt att bläddra genom tidskriften och även att söka i tidskriften.

Glöm inte nästa nordiska kongress i klinisk kemi som äger rum i Göteborg 16 – 19 september 2014. Närmare information finns om programmet i detta nummer av KBN och på kongressens hemsida: www.nfkk2014.se



Lingon (Vaccinium vitis-idaea). Foto: Henrik Alfthan.

Specialty Automated Menu

Autoimmune

ANA Screen
ENA Screen
dsDNA IgG
SS-A/Ro
SS-B/La
Sm
U1-snRNP
Scl-70
Jo-1
Cenromere B
CCP
Deamidated Gliadin IgA
Deamidated Gliadin IgG
t-TG IgA
t-TG IgG
Cardiolipin IgG
Cardiolipin IgM
 β 2-Glycoprotein I IgG
 β 2-Glycoprotein I IgM
MPO
PR3
GBM

Hypertension

Aldosterone

Renin

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

* Under Development.

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

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





The XXXIVth Nordic Clinical Chemistry Congress Göteborg, Sweden, September 16-19, 2014

Ola Hammarsten, Chairman of the Scientific Committee



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

The Scientific Committee is now finalizing the program with the overall theme "Future opportunities in clinical chemistry," that can be viewed in detail on the official website, www.nfkk2014.se/.

The meeting will open with a west coast-inspired lunch, a seminar discussing the medical implications of how we eat, why antioxidants might harm you and how the gut flora affects your health, followed by a generous Welcome Reception hosted by the City of Göteborg and the Region of Västra Götaland.

The themes for the second day are cardiology and

technology. The first speaker of the day will be Professor Bertil Lindahl from Uppsala who summarizes the latest in biomarkers for the diagnosis of myocardial infarction. This is followed by a seminar on novel biomarkers able to predict the likelihood of developing cardiac disease. In the afternoon we will learn about new diagnostic cardiac biomarkers. Professor Martin Möckel from Berlin will describe a novel application of copeptin/ADH and its use in the emergency ward. Professor Per Venge, Uppsala, will tell us about novel applications of cardiac troponin.

The technology theme involves morning seminars on challenges in point-of-care testing and novel laboratory techniques in company pipelines. In the afternoon, professor Fredrik Höök from Chalmers University of Technology will present his perspective of the technological forefront. The technology theme will close with a seminar on how Next Generation Sequencing will change our ability to diagnose and predict disease. This seminar will also cover the qua-

lity control and ethical implications of next generation sequencing when applied in the clinic. Should we always communicate disease-linked mutations to the patient? Is there a need for consensus on ethical principles when we use Next Generation Sequencing?

The third day will have hematological and laboratory organization themes and opens with a plenary session by Professor Ebba Nexö, Aarhus, who once and for all will teach us how to diagnose B12 deficiency. Seminars in the morning and in the afternoon will cover the diagnosis of disorders of iron metabolism and myeloproliferative disorders. Neurochemistry in Mölndal, one of the leading laboratories in the field, will host a seminar where international experts will discuss biomarkers in neurodegenerative diseases.

The future clinical laboratory is expected to rely even more on collaborations between physicians, laboratory technicians and clinical chemists. Two seminars will therefore illustrate good examples of novel ways to organize clinical laboratories and novel ways to interact along the chain of events, from analysis to medical decisions. Education that will be an integral part of this development will be discussed in a seminar on the last day.

As the grand finale of the third day, the members of the organizing committee have planned a spectacular gala dinner on the theme of “Glitter & Glamour” at a restaurant located close to the congress hall. Be there or be square!

We have saved some of the highlights to the last day. Professor Ulf Gyllensten, Director of the National Genomics Infrastructure, Uppsala, and an international expert in the field of molecular genomics will give us his view of how new DNA-based technology will change the medical profession. Professor Anders Grubb from Malmö will present novel cystatin C eGFR equations linked to an universal calibrator.

If you think that you understand the basis of cancer development, think again. Professor Ingemar Ernberg, Stockholm, will discuss how mathematical strange attractors now offer an explanation of how cancers can be so stable and untreatable. We will also learn about novel cancer biomarkers for ovarian and lung cancer.

As usual, the program will include seminars related to the Astrup and Eldjarn Prizes. Posters will be on display close to the seminar rooms in the congress hall throughout the meeting. The best poster will be highlighted in abstract presentations and guided poster walks.

The meeting will also feature company-sponsored lunch seminars and breakfast seminars. A newsletter, covering the meeting highlights and interviews with participants and speakers, will be published daily in your smartphone.

Göteborg, Sweden's second largest city is located on the west coast and is usually at its prime in the early fall including top quality seafood and the possibility to experience river ferries to view the city from the water and the nearby archipelago. For more information on Göteborg, the official visitor's guide provides good guidance www.goteborg.com.

Information on the congress is available on the website www.nfkk2014.se. Here, you also can see deadlines for registration as well as a backward-running clock, showing the time left to the meeting.

Important dates

- June 2014 – Deadline for reduced congress fee

It is our mission to make you see the future of laboratory medicine.

We hope to see you all in Göteborg!



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

Ekonomiskt stöd kan sökas för resa och uppehålle. 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



Lingonblom. Foto: Henrik Alfthan.

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

The Arctic Experience 2014

Charlotte Gils, Anne Lindegaard Christiansen

Klinisk biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

email: Charlotte.gils@rsyd.dk



From January 28th – 31st people from Denmark, Sweden and Norway met in Finse, Norway with the purpose of attending the course: The Arctic Experience 2014 - a course in writing a scientific paper for medical doctors and biochemists. Furthermore, the course establishes contacts among the Scandinavian countries by participants meeting equal juniors and experienced seniors, who have been writing a lot of articles in the area of biochemistry.

The main task was to write a manuscript presenting quality evaluation of an instrument designed for near-patient-testing of cardiac biomarkers and a biomarker for venous thromboembolism. The instrument, Cobas h 232 system, Roche, measures N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and it is intended as a tool for diagnosing or excluding heart failure.

Tuesday, Arriving To Finse

Participants coming from Bergen arrived a few hours before participants from Oslo and therefore had time to socialize and to explore the near-by areas. Asking the receptionist for an exciting short walk the answer was: "Without dog sled or skis you are not able to go anywhere ... Instead you might be doing a small walk around the hotel!"

When all the participants had arrived, the course

started with a small introduction to the program for the following days and a short lecture in the structure of a manuscript.

The dataset for the manuscript was presented by Grete Monsen from Scandinavian evaluation of laboratory equipment for primary health care, SKUP. She explained the practical procedures concerning the use of Cobas h 232 system, the reference method and the results based on specific goals for quality decided by Roche. Getting a small introduction to the manuscript was helpful for understanding the practical difficulties, when using Cobas h 232 system.

It was late in the afternoon, but before getting dinner we had a chance to meet in the premade groups and get to know each other. The plan was to find a group leader, to discuss the content of the report and to plan the work for the next two days. Each group consisted of people from the different countries and an experienced supervisor was assigned to each of the three groups.

The day ended with a late, delicious dinner at 9 pm.

Wednesday, Scandinavian Vikings Day

A lot of work was lying ahead. The day began with four small lectures in how to write the materials & methods and results sections, how to prepare figures and tables and how to properly present statistic results in manuscripts. Following these lectures the groups should write these sections during the rest of the day. Time was a major challenge and at the end of the day all groups had done a large part of these sections, but still far from keeping up with the planned time schedule. The spirit was high, though, and an upcoming social relaxing activity made us stay tuned with optimism for the work that still awaited the third day.

The social activity was a relaxing, warm bath in the most beautiful Norwegian surroundings (including a little alcoholic beverage). Here, it became clear that only the true Scandinavian Vikings could make it to the bath since getting there involved a tiny walk down

an ice lane - only wearing bath suits and nothing else despite the minus 14 degrees Celsius.

Thursday, Man Down

As the previous day we started in plenum with a small lecture - how to write the discussion and introduction sections, before continuing writing in the groups. The sound of dogs barking a few hours later made it quite easy to keep up the positive thoughts for writing the discussion section.

It was quite a challenge to begin writing a new section when the prior wasn't completed yet. Some of the groups dealt with this by splitting into minor groups - with one group completing the former sections and the other group moving on with the new parts.

Before lunch it was time for dog sledge: The second major experience in Finse. The dogs arrived not by train but by three hours running in the snow.

Instructions for riding the dog sledge were as followed:

1. When you press the pedal you stop the sledge
2. Try not to fall off
3. Keep distance to the sledge ahead
4. If you don't remember this, just do what the leader do!

All right - a little overwhelming since some of us thought that riding dog sledge just meant sitting in the sledge and enjoying the beautiful nature. It was, however, a lot of fun trying this extraordinary kind of transportation in such an overwhelming nature. Not mentioning any names, driverless high speed dog sledge running past the other dog sledges means ... man down!

The day continued with trying to complete the manuscript and a small lecture in the process of submitting a manuscript. Before dinner group leaders met with Tor-Arne to discuss how the group leaders should coordinate getting the manuscript finished hopefully for submission and in the end as a publication.



Friday, Farewell to Finse

Before the early departure to Oslo and later Bergen groups planned how to complete the manuscript with the participants back in their daily routines far away from each other and away from the quiet surroundings in Finse. None of the groups had a finished manuscript at this time, but plans were made in and between groups as well as between the group leaders and Holger Jon Møller, who became the senior responsible for combining the three manuscripts into one.

The Arctic Experience 2014 ...

was a course with a high scientific and social output. The organization of the course with a few, short

lectures and the rest of the time working in groups worked well since time was the major challenge of the course. All the teachers, as well as participants, were open-minded, inspiring and hard working. Every one made their best in getting this course to become a success. Despite different educational backgrounds of the participants every one could and did contribute with their knowledge.

On behalf of all the participants we would like to thank especially Tor-Arne for arranging such a successful course but also the rest of the members of the teaching staff for their contribution to the plenum discussions and lectures. Thanks to Anders Kallner for giving us his new book: Laboratory Statistics Handbook of Formulas and Terms.





Name: Aziza F.

Job: Medical Technical Assistant

Mission: Tracker

Name: Sarah J.

Job: Lab Physician

Mission: Detective

Name: XN-3000 DI

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

**Vi är på Nordisk kongress och Vårmöte i Göteborg 16–19 september.
Besök oss i monter nummer 14.**

GIVING EVERYTHING. EVERY DAY.

www.sysmex.se/xn

Hvad er laboratoriets kerneydelser: Pålidelige analyseresultater Et eksempel på kvalitetssvigt og dets følger

Ivan Brandslund

Klinisk Biokemisk Speciale, Sygehus Lillebælt, Vejle

ivan.brandslund@rsyd.dk



I begyndelsen af 2012 besluttede den danske sundhedsstyrelse efter indstilling fra de lægelige selskaber at gå over til brug af HbA1c til diagnostik af diabetes.

En ph.d. studerende var i gang med et udredningsarbejde for med hjælp af HbA1c at identificere alle diabetikere i det tidligere Vejle Amt til opbygning af en Biobank for diabetes type 2.

I forbindelse med de målinger, der blev udført af såvel glukose som HbA1c på mistænkte diabetes 2 patienter samt kontrolpersoner, viste der sig uoverensstemmelser mellem de fastende glukoseværdier og HbA1c-bestemmelserne, som på det tidspunkt blev udført på andet sygehus. En opringning til dette sygehus sikrede, at analysekvaliteten for HbA1c var i orden. En gennemgang af DEKS-udskrifter viste imidlertid, at HbA1c-værdierne på European Reference Laboratorys kontrolmateriale i flere år havde ligget i gennemsnit 5-6 % for højt og op til 10 % for højt (1).

En for høj måling vil automatisk finde for mange diabetikere og dermed ville vores Biobank blive forurennet med patienter, der rent faktisk ikke havde diabetes og et resultat af ph.d. arbejdet kunne så også være, at et estimat over antallet af diabetikere inden for et optageområde på ca. 350.000 mennesker ville blive vurderet for højt.

Kontakt til USA

For 10 år siden da vi lavede en artikelserie i forbindelse med, at kriteriet for diabetes med brug af fastende plasma glukose blev nedsat fra 7,8 mmol/l til 7,0 mmol/l, standardiserede vi over for den amerikanske de facto Missouri standard under National Glucose Standardisation Programme (NGSP) med venlig hjælp fra Mike Steffes. Vi kontaktede ham igen,

men han henviste til Randi Little, som havde overtaget hvervet med kontrol af HbA1c på USA-niveau, som NGSP network-coordinator. Hun meddelte, at der var et generelt problem med flere instrumenter, der blev kalibrerede med ERLs kalibratorer og som følgelig viste forhøjede værdier også i NGSP's proficiency surveys.

Randi Little tilbød at parallelmåle en række patientprøver fra os i Danmark mod betaling. Det viste sig svært at skaffe de 20-30.000 kr. som det ville beløbe sig til i alt, da såvel det danske selskab DSKB og DEKS meldte ud, at de ikke havde budgetmæssige muligheder herfor. Så laboratoriet i Vejle påtog sig omkostningerne ud fra en betragtning om, at disse omkostninger var minimale i forhold til hvad en reel positiv bias ville have for sygehusets og amtets udgifter i øvrigt.

En kontrolmåling i USA viste, at de frysetørrede kalibratorer fra det europæiske referencelaboratorium, som i vid udstrækning bliver brugt i Danmark, indeholdt for lidt HbA1c ved en kontrolmåling på NGSP's referencelaboratorium og patientprøver fra os tilsvarende var målt med 5-8 % for høje værdier i forhold til NGSP's målinger. Tilsvarende stemte kontrolmaterialerne fra ERL godt med NGSP's niveau.

Nordisk problemløsningsmøde

Vi holdt et møde i Vejle i juni 2012 og gennemgik de data. Ud fra disse var der ingen tvivl om at problemernes årsag var, at den frysetørrede kalibrator fra Cas Weikamps europæiske referencelaboratorium i Holland indeholdt for lave koncentrationer af HbA1c i forhold til den certificerede angivne værdi, som der blev kalibreret efter. Gunnar Nordin fra Sveriges Equalis skulle have deltaget i dette møde, men blev holdt underrettet per telefon og var enig i vores konklusion. Hele denne sag havde som resultat, at Sverige besluttede at udsætte indførelsen af HbA1c til diagnostik af diabetes.

Henvendelse til de europæiske referencelaboratorier og den danske sundhedsstyrelse

Det viste sig umiddelbart svært at få ERL til at acceptere, at der var fejl i de solgte og i Danmark brugte kalibratorer, som var frysetørrede. Ved forespørgsel til Cas Weikamp fik vi dog sikkerhed for, at der ikke var foretaget kontrolmåling og re-certificering af genopløste frysetørrede materialer og man derfor ikke havde viden om et svind i materialet i forbindelse med frysetørningsprocessen. Da ERL som producerende laboratorium åbenbart ikke havde til sinde at indrømme disse problemer og trække det pågældende materiale tilbage samt producere en pålidelig kalibrator, der var kontrolleret før udsendelsen – og da vi forventede at en hel del patienter i mellemtiden var blevet fejldiagnosticerede i Danmark – besluttede vi sammen med Inger Plum fra DEKS at indsende en formel klage over de hollandske sundhedsmyndigheder som ansvarlig for kalibratoren via den danske sundhedsstyrelse.

Dette brev blev afsendt d. 21. september 2012 med kopi til Cas Weikamp og med dokumentation for vores fund. Den danske sundhedsstyrelse orienterede skriftligt alle laboratorierne om de målte for høje værdier i første halvdel af 2012 i brev af 8. november 2012 med en opfordring til at informere lægerne om problemstillingen med falsk positive resultater.

Antallet af falsk-positive i det tidligere Vejle Amt, Danmark

Vi undersøgte alle, som kunne være falsk-positive gennem laboratoriets databaser for Sygehus Lillebælts optageområde og fandt at det drejede sig om ca. 800 patienter, som lå i området 6,5 - 7,0 %. Det regionale udvalg for diabetes i Region Syddanmark besluttede at anbefale den enkelte læge at genundersøge disse patienter. Omkostning alene herved inkl. en konsultation anslås til ca. 280.000 kr., altså en udgift 10 gange større end løsningen af problemet havde kostet. På landsplan er tallet ca. 10.000 patienter.

Konsekvenser på EU niveau

I henhold til den senere publikation i Clin. Chem. Lab. Med 2014 (2) af os kan det vurderes, at en fortsat brug af denne kalibrator i hele EU over de næste 10 år ville producere ca. 3 millioner falsk positive resultater med et tilsvarende antal forkert diagnosticerede diabetikere svarende til en totalomkostning på ca. 20 milliarder kr. pr. år.

Konklusion – og hvad kan vi så lære af dette forløb?

Der er to elementer, der bestemmer antallet af diabetikere: diskriminatorværdien for diabetes og det udførende laboratorium. Når analyser bruges diagnostisk stiller det store krav til analysekvaliteten og den bør løbende kontrolleres og overvåges intenst. Udgiften til at holde analysekvaliteten høj svarende til DSKBs krav er minimal i forhold til effekten af en dårlig kvalitet.

6 års observation af et problem som dette uden indgreb fra de analyseansvarliges side er helt uantageligt.

Lad os håbe, at det ikke sker for andre analyser.

1. Plum I, Lundberg M, Jørgensen PJ, Brandslund I, Nordin G. Bias av HbA1c upptäckt med EQA i Skandinavien. Klinisk Biokemi i Norden 2013;2:10-6.
2. Changing from glucose to HbA1c for diabetes diagnosis: predictive values of one test and importance of analytical bias and imprecision. Nielsen AA, Petersen PH, Green A, Christensen C, Christensen H, Brandslund I. Clin Chem Lab Med 2014 Mar 22. [Epub ahead of print].



Blåbär (*Vaccinium myrtillus*). Foto: Henrik Alfthan.

ROTA - en nyckel till våra labdata

Sten-Erik Bäck och Ulf Ekström, Klinisk kemi, Labmedicin Skåne

StenErik.Back@skane.se

Labmedicin Skåne bildades år 2009 och har alltsedan dess forcerat arbetet att med tio klinisk kemiska laboratorier skapa en gemensam verksamhet. Detta har medfört att vi har en och samma instrument-leverantör för samma analys inom hela verksamheten i Skåne. Detta ger möjlighet till samma analysnivåer i regionen, men medför också nya utmaningar när det gäller att övervaka dessa.



I början av hösten 2012 blev vi av en klinisk kollega vänligt upplysta om att vi nog hade problem med calciummetoden, något vi då inte själva var medvetna om. Vid en första genomgång av problemet såg vi på ett laboratorium en drift av patientmedelvärdet som hade stigit tio veckor i rad, från 2,25 till strax över 2,40 mmol/L. Vid den fortsatta analysen kunde vi konstatera att det även på våra andra laboratorier i regionen sågs samma fenomen, som för övrigt vare sig

vi eller leverantören har kunnat hitta någon förklaring till. På senhösten 2012 löste sig det hela genom att leverantören införde en ny calciummetod. Den har fungerat väl sedan dess.

Det kliniska problemet var således löst, men incidenten satte fokus på en uppenbar brist i vår metodövervakning, nämligen möjligheten att snabbt kunna verifiera eller vederlägga synpunkter på någon enskild analysnivå. För att kunna se individuella eller gemensamma patientmedelvärden för en analys i hela regionen måste vi nämligen samla in resultaten från tio laboratorier, uppkopplade till endera av fyra olika installationer av vårt laboratoriedatasystem, (DECLab). Detta krävde åtminstone tre personers medverkan för att få ut rådata som vi sedan importerade till Excel för att slutligen kunna få en överblick i form av siffror och diagram.

Vi började då skissa på en applikation för att få snabbare tillgång till data från samtliga laboratorier i Skåne. Målsättningen med projektet var att vi skulle samla alla analysresultat i Skåne i en databas och baserat på data från denna direkt kunna producera diagram och tabeller. Efter rekommendationer valde vi att använda databasverktyget QlikView. IT-konsultföretaget Stratiteq (som Region Skåne hade avtal med) hade omfattande erfarenhet av QlikView och fick uppdraget att utveckla en applikation enligt våra önskemål. På förvånansvärt kort tid färdigställdes en pilotversion av applikationen som fick namnet ROTA (Resultat- och tidapplikation). Vårt arbete med den nya applikationen var från början främst inriktat på att ta fram patientmedelvärden och svarstider, men i takt med att användarantalet har ökat har önskemålen om ökad funktionalitet resulterat i ett verktyg med fler användningsområden.



Gul fetknopp (*Sedum acre*). Foto: Henrik Alfthan.

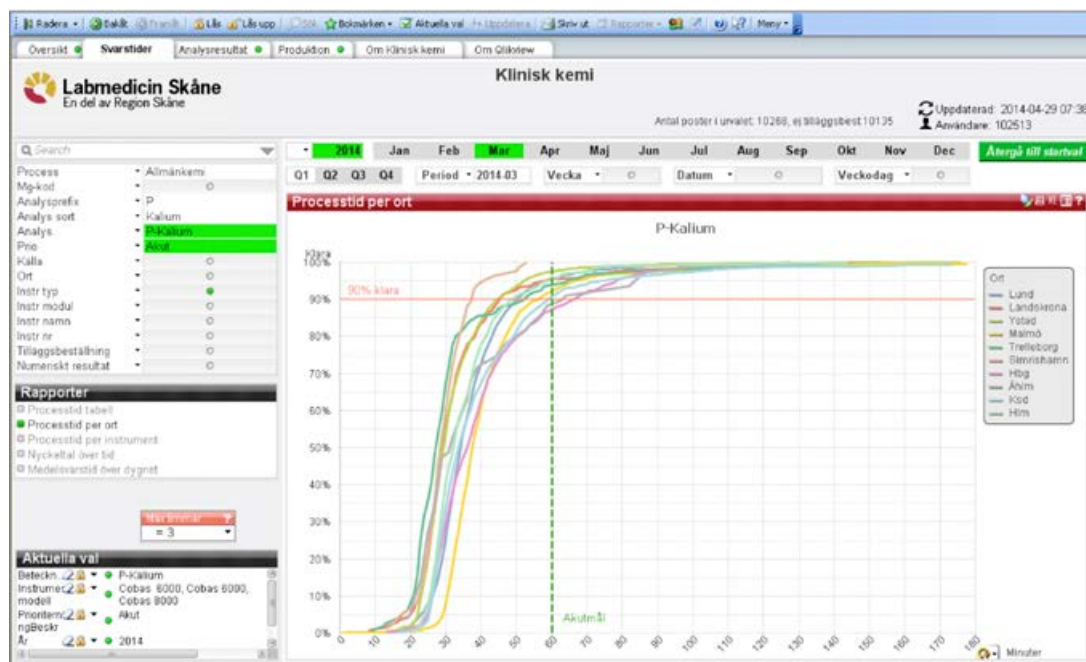
För att samla all analysdata i en databas ordnade våra IT-ansvariga så att de olika DEClab-installationerna varje natt laddar över dagens samlade produktion till en SQL-databas på en egen, dedicerad server. Applikationen läser därefter in alla data och förbereder dessa för att kunna utföra olika sökningar på snabbast möjliga sätt. Eftersom informationen i de olika DEClab-installationerna är något olika och samma analys kan ha olika namn i olika installationer används stödregister som för varje NPU-kod anger ett standardiserat namn, till vilken verksamhetsprocess analysen hör, samt en hel del annan information. Andra tabeller används för att komplettera svårtydda instrumentkoder med namn i klartext samt beställarkoder med namn, adresser etc. Personnummer finns i applikationen, men är krypterade och kan inte dekrypteras på något enkelt sätt. Samma personnummer genererar dock alltid samma krypto och man kan därför förvissa sig om huruvida flera avvikande analysresultat härrör från en och samma person, vilket ofta är av intresse att känna till.

Gränssnitt

Applikationens gränssnitt visas i Fig. 1. Överst finns flikar där man kan välja mellan att studera svars-

tider, analysdata eller produktionssiffror ur olika perspektiv. Till varje flik hör ett antal rapporter som visas i vänstra delen av figuren. Rapporterna utgörs av antingen tabeller eller diagram som åskådliggör någon aspekt av den aktuella selektionen av data, t ex svarstider eller medianer av patientresultat.

Via en tidslinje kan man selektera den period man vill studera. Till vänster finns en sk multibox med olika fältvariabler som t ex analys, instrument och beställare. Längs ned till vänster finns en ruta som visar vilka variabler och tidsperioder som är valda, och där gjorda val selektivt kan raderas. Ur en given variabel kan flera olika värden väljas, t ex både natrium och kalium, eller en viss månad under flera olika år. En finess är en autokompletteringsfunktion vilket innebär att applikationen kontinuerligt och ögonblickligen i en urvalslista visar de variabelvärden som innehåller dittills inmatade tecken någonstans i namnet. Denna funktion gör det enkelt att selektera rätt variabelvärde ur den med varje inmatat tecken successivt kortare urvalslistan. Genom att skriva t ex "Kal" visas en lista med bl a analyserna Dv-Kalium, F-Kalprotectin, P-Kalium, P-Osteokalcin, P-Prokalcitonin, varvid man enkelt hittar den eller de som motsvarar önskat val. Detta är betydligt snabbare



Figur 1. ROTA:s gränssnitt. Se texten för förklaringar.

än att leta efter en analys i en lång lista som ju i regel sorteras efter sitt P-, S-, U- eller annat systemprefix och inte efter sitt huvudord.

Monitorering av svarstider

I fig 1 är analysen P-Kalium vald under tidsperioden mars 2014 och grafen visar svarstiderna för akuta beställningar på våra Cobasinstrument på samtliga tio laboratorier under perioden. På samma sätt kan man välja att i en bild se svarstiderna för individuella instrument på ett eller flera laboratorier. Grafen visar för varje minut sedan beställningarna (remisserna) registrerades hur stor andel som besvarats (tack till Pal Szecsi vid Gentofte Hospital som uppmärksammade oss på detta eminenta sätt att visualisera svarstider!). Förutom att man kan läsa av hur stor andel som är besvarade vid en given tidpunkt kan man även se hur konstanta (= förutsägbara) svarstiderna är. Konstanta svarstider är en önskvärd egenskap vars värde inte minst brukar framhållas i lean-sammanhang. En grafisk bild är ofta mer intuitiv och lättare att bedöma än en tabell. I idealfallet ska svarstidskurvan befinna sig så långt

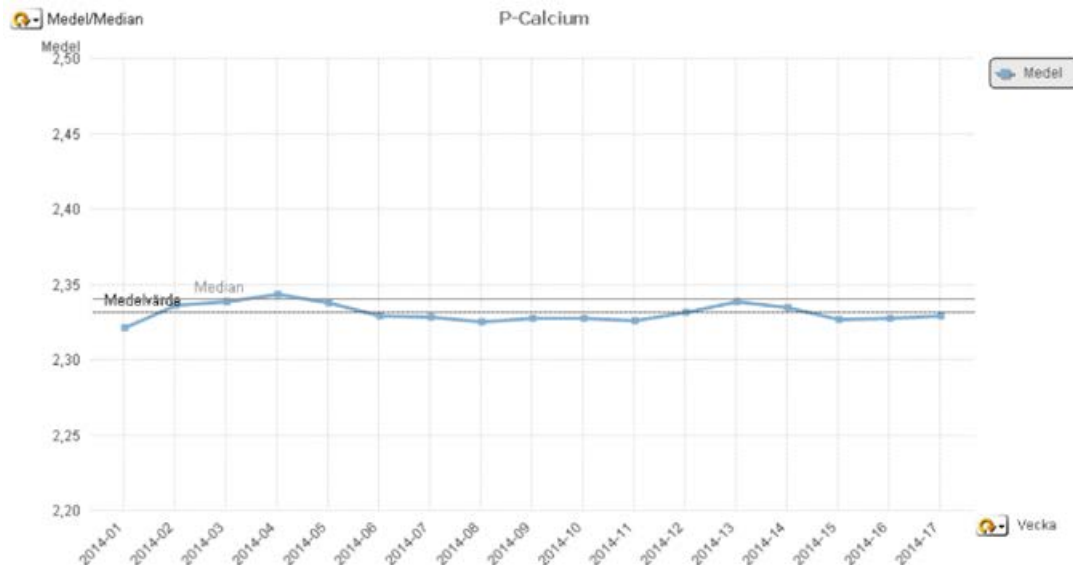
till vänster (= kortare svarstid) och ha så kraftig lutning (= konstant svarstid) som möjligt.

I diagrammet kan grafen med ett klick omvandlas till en tabell, vilken kan sorteras efter valfri parameter, i detta fall t ex efter ort där analysen har utförts. Både tabell och graf kan kopieras, men data kan också genom ett enkelt musklick överföras till Excel, varvid Excel automatiskt öppnas med aktuella data från ROTA, utan att man behöver gå omvägen över en mellanlagrad fil.

Rapporter finns också för att, för ett eller flera laboratorier, visa den andel analyser som har besvarats inom en timme (akuta analyser) eller två timmar (icke-akuta analyser från sjukhuset där laboratoriet är beläget). Svarstidernas variation kan visas i relation till tidpunkt på dygnet, per dygn eller per månad under vald tidsperiod.

Uppföljning av analysresultat

I fliken för Analysresultat finns rapporter för patientresultatens medelvärden/medianer för vald analys inom hela regionen, per ort, per instrument eller till och med per mätcell i instrumentet (Fig. 2). Diagram



Figur 2. En graf över patientmedelvärden för P-Calcium under 2014 visar en stabil analysnivå. Alternativt kan medianvärden visas. De svarta linjerna visar medel resp median för hela den valda perioden, medan individuella punkter visar antingen års-, månads-, vecko-, dags- eller veckodagsvisa (=från måndag till söndag på x-axeln) beräkningar. I bilden ses veckovisa medelvärden. Varje punkt representerar ca 4000 calciumvärden. Oavsett vald beräkning visas diagrammet sekundsnabbt.

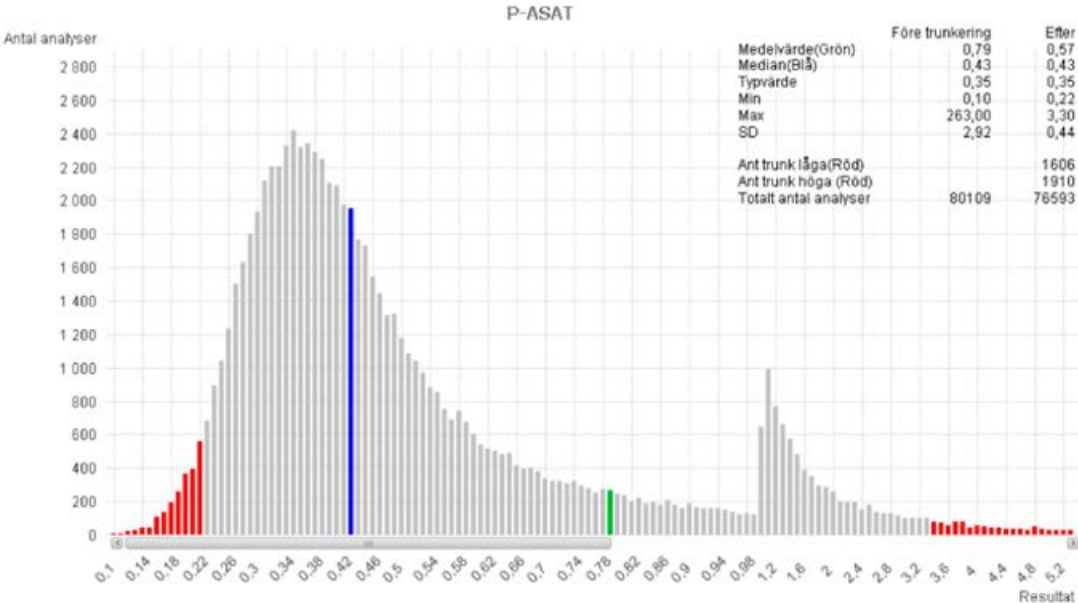
och tabell visas för en vald period där individuella punkter representerar medelvärde eller median per vecka, månad eller annat tidsmätt.

En annan användbar representation av data visas i Fig. 3 där man i diagrammet kan se samtliga drygt 80 000 ASAT-resultat som producerats under det första tertialet 2014. På x-axeln finns samtliga olika resultat sorterade i storleksordning tillsammans med en stapel som visar hur många gånger just detta resultat har uppmätts. I diagrammet visas läges- och spridningsmått med eller utan en valfri trunkering. Som förval har vi satt dubbelsidig trunkering med 2,5 %, men storleken av trunkeringen både uppåt och nedåt kan väljas fritt, dvs även vara enkelsidig. Representationen påminner om ett histogram, men har alltså en klassbredd som motsvarar exakt ett värde. Finessen med diagrammet, som även kan visas som en tabell, är alltså att samtliga svarsresultat finns med (se Fig. 4 för utsnitt av en tabell). Detta underlättar t ex vid rimlighetsbedömningar av ett visst analysresultat då man kan avgöra hur frekvent ett extremt resultat förekommer i verksamheten.

Data kan också presenteras i ett traditionellt histo-

Resultat	Antal analyser
0,19	80 109
0,2	25
0,21	36
0,22	395
0,23	680
0,24	896
0,25	1 041
0,26	1 235
0,27	1 504
0,28	1 628
0,29	1 799
0,3	1 933
0,31	2 120
0,32	2 206
0,33	2 201
0,34	2 323
0,35	2 417
0,36	2 320
0,37	2 337
0,38	2 293
0,39	2 245
0,4	2 106
0,41	2 091
0,42	1 977
0,43	1 763
0,44	1 763
0,45	1 729
0,46	1 543

Figur 4. Utsnitt av tabell som visar hur många gånger ett visst P-ASAT-resultat uppmätts under första tertialet 2014. Resultat i rött ligger nedanför den valda trunkeringsgränsen på 2,5 %. Medianvärdet är blåmarkerat. Det grönmarkerade medelvärdet liksom trunkeringar uppåt ligger utanför bild.



Figur 3. Diagram som visar hur många gånger ett visst P-ASAT-resultat har uppmätts under första tertialet 2014. Se fig 4 för motsvarande tabell. Observera att hela diagrammet inte visas i bild. Den synbarligen bimodala fördelningen uppkommer genom att svar i olika intervall ges med olika antal decimaler.



XXXIV Nordic Congress in Clinical C

Besök oss i Göteborg i höst!



Miniföreläsningar

I år har vi förvandlat vår monter till en föreläsningssal. Här får du möjlighet att lyssna till och diskutera med våra experter och föreläsare.



Lunchseminarium

Under vårt lunchseminarium den 18 september kommer vi med hjälp av en nordisk expertpanel diskutera hur laboratorierna kan skapa ett större värde för sjukvården.

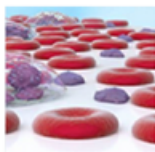


hemistry, 16-19 September 2014



Möt våra specialister

Under konferensen kommer vi att ha många deltagare från våra nordiska länder. Detta ger dig en unik möjlighet att träffa våra specialister.



Bloodhound Technology™

Vi har gädjen att introducera den första fullt integrerade hematologiplattformen baserad på Bloodhound Technology™.

gram. Klassbredden är här valbar och det ges samma möjlighet till trunkering som ovan (Fig. 5). Jämför med Fig. 3 som baseras på samma data.

Produktions- och beställningsmönster

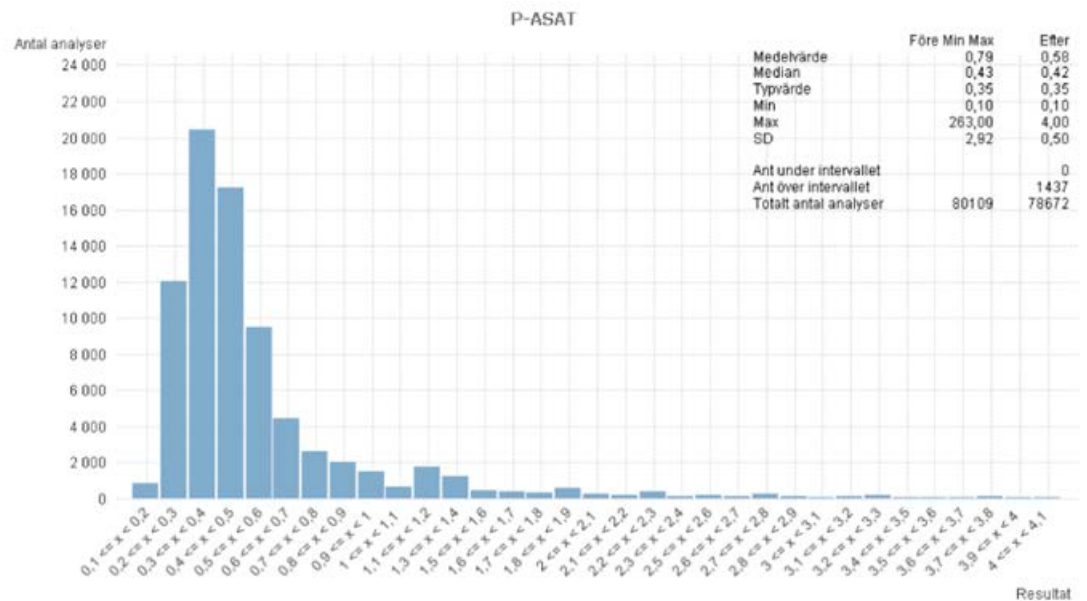
Produktionsdata är av intresse t ex för att se beställningsmönster inom olika vårdenheter, följsamheten mot rekommendationer, eller för att ompröva sortimentet på våra olika laboratorier. I diagram- eller tabellform kan beställningarna av en eller flera analyser visas per laboratorium eller instrument eller som analyser beställda av en enskild vårdinrättning över tid. Ett diagram visar hur inkommande beställningar och producerade svar fördelas under dygnets timmar (Fig. 6).

Tillgång till källdata

För varje urval som görs kan källdata presenteras i sin helhet, och ger därmed möjlighet att överblicka alla uppgifter som i laboratoriedatasystemet har lagrats tillsammans med svaret (utom personnummer). Möjligheten att lätt exportera dessa data till Excel gör att vi inte ansett det nödvändigt att förse applikationen med mer än basal statistik då all upptänklig statistisk programvara är lätt tillgänglig.

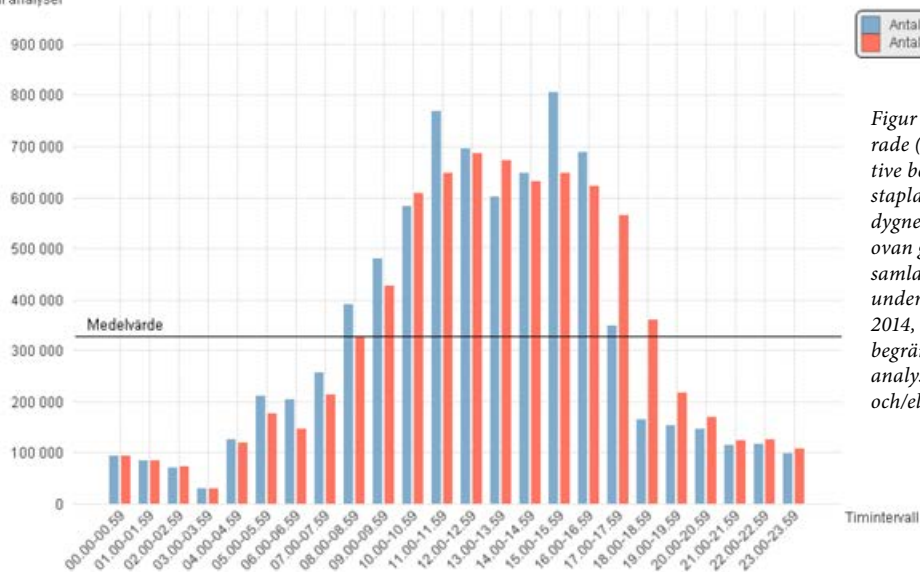
Erfarenheter och fortsatt utveckling

Sammanfattningsvis tycker vi att applikationen väl motsvarar de behov den utvecklades för att täcka. Även om de beräkningar och sammanställningar som ROTA utför inte i sig är komplicerade har de tidigare krävt avsevärd tid och energi att ta fram. Genom att ROTA arbetar mot en egen databas belastas vare sig laboratoriedatasystemet eller våra IT-medarbetare vid sökningarna. Detta i kombination med QlikViews effektiva hantering av stora datamängder gör ROTA snabb. Trots att ROTA idag innehåller över 15 miljoner svarsresultat besvaras alla sökningar i princip utan någon tidsfördröjning. Den bekväma tillgången till hela analysdatabasen från det egna skrivbordet gör att man oftare utnyttjar dessa data för att få perspektiv på problem i vardagen. Applikationen har även visat sig stimulera fantasin hos medarbetare som redan har hittat nya tillämpningar utifrån sina speciella erfarenheter. När nu fler och fler börjar använda applikationen börjar det också komma in önskemål om nya funktioner. Vi avser därför att fortsätta utveckla ROTA för att ännu bättre kunna utnyttja den guldgruva av information som våra samlade analysdata utgör.



Figur 5. Histogram P-ASAT (i intervallet 0,1 - 4,0 µkat/L) under första tertialet 2014. Jfr med figur 3 (samma data).

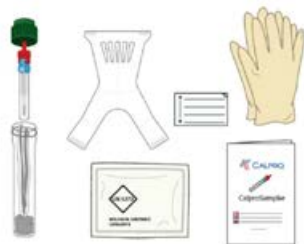
Antal analyser



Figur 6. Antal registrerade (blå staplar) respektive besvarade (röda staplar) analyser under dygnets timmar. Urvalet ovan gäller Klinisk kemis samlade produktion under första tertialet 2014, men kan givetvis begränsas till enskilda analyser, instrument och/eller beställare.

Total solution for Calprotectin in faeces

 **CALPROSAMPLER**



 **CALPRO**
EASY EXTRACT™



 **CALPROLAB**



 **CALPROSCAN**



Mätning av Vitamin D koncentration på Karolinska sjukhuset under ett år

En retrospektiv studie av beställningsmönster för mätning av D-vitamin

Anders Kallner, Docent, f.d. överläkare, Mats Estonius, Med dr, specialistläkare

Karolinska universitetslaboratoriet, Karolinska sjukhuset Stockholm.

Anders Kallner, anders.kallner@ki.se



Sammanfattning

- Antalet mätningar av 25(OH)VitD på Karolinska universitetslaboratoriet ökade från omkring 35 000 2012 till omkring 48 000 under 2103. 2013 utförde de privata laboratorierna i Stockholmstrakten, Aleris och Unilabs, ytterligare 32 500 undersökningar.
- På de fem universitetssjukhusen i Sverige utfördes sammanlagt mer än 130 000 mätningar av 25(OH)VitD koncentrationen.
- I vår studie undersöktes fler kvinnor än män (70:30), provfrekvensen var lägst i juli och december.
- Omkring 35 % av alla undersöktes mer än en gång; dessas medianvärden var låga men många med låga utgångsvärden återkom inte och många som återkom hade redan initial höga koncentrationer.
- En stor andel män under 25 år är provtagna men motsvarande fördelning finns inte bland kvinnor. Antalet män är oförändrat i åldersgrupper upp till 75 år medan antalet kvinnor minskar efter 50 år.
- Grupper med låga "vintervärden" ökar mer under sommaren än övriga grupper, Grupper över omkring 80 nmol/L ökar inte vilket kan indikera en fysiologisk plasmakoncentration på den nivån.

Inledning

Man kan inte säga att det var bättre förr men det var annorlunda!

När Nils Tryding var som mest aktiv inom klinisk

kemi hade laboratoriet en budget inom vilken allt skulle rymmas; sedan många år tillbaka gäller det i Sverige att täcka in alla kostnader med intäkter från utförda mätningar. På Nils tid värnade laboratorierna om att varje mätresultat skulle bidra till patientens välbefinnande, nu gäller det att hålla de stora robotarna mättade. Då var parollen "Laborera Rätt och Lagom"; nu "...".

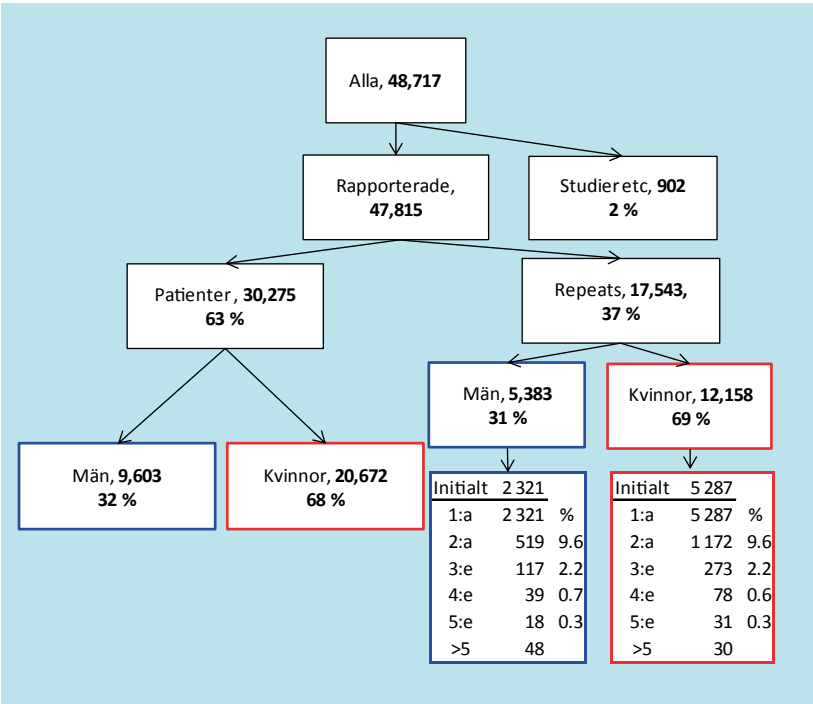
Laboratoriernas produktion och produktivitet har mångdubblats, personalen reducerats, kompetenskrav ändrats. Robotar styrs av avancerad mjukvara.

I förarbetet till en föreläsning för primärvårdsläkare sommaren 2013 – ett privilegium för en av oss – noterades att primärvården i Stockholms Läns Landsting, beställde omkring 27 000 mätningar av P-25(OH)VitD under ett brutet år. 25(OH)VitD-koncentration anses vara en god markör för vitamin D-status.

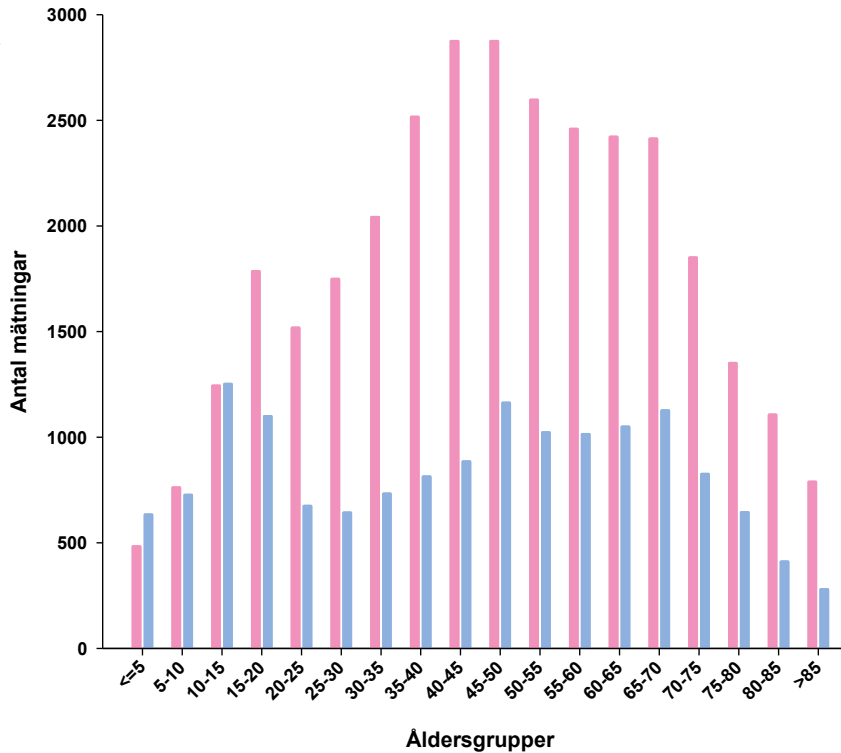
Uppskattningsvis kostade undersökningarna primärvården omkring 5 miljoner kronor. Under hela 2013, utförde Karolinska Universitetslaboratoriet omkring 48 000 mätningar av P-25(OH)VitD (omkring 200 per dag), upp från omkring 35 000 mätningar under 2012. Andra laboratorier i Stockholmstrakten mäter också P-25(OH)VitD, omfattningen var, under 2013, omkring 32 500 mätningar. Frekvensmässigt kommer undersökningen i paritet med högfrekventa undersökningar som elektrolyter och lever- och njursjukdomsmarkörer, intäktsmässigt i paritet med blodstatus.

Laboratoriets datasystem är en guldgruva för "datamining". Det är inte anpassat för diagnostisk eller sjukvårdsmässig kvalitetssäkring, utan för laboratoriets behov av "pinnstatistik". Men genom att det också innehåller provbeställare, datum och resultat kan vi få upplysningar om läkares beställningsvanor, resultatens årstidsvariation m.m. I

Figur 1. Sammansättningen av patienter som ingår i studien. Genomgående visas resultat röda för kvinnor och blå för män.



Figur 2. Fördelningen av män och kvinnor till åldersgrupper. Notera "puckeln" bland pojkar!



denna presentation beskriver vi förhållandena i en lokal, stor patient kohort.

Bergmeyer konferensen 2012 [1], fokuserade på metabolism, funktion och analys av vitamin D men tog också ställning till provtagning-mätning och substitution.

Metoder

Mätning av P-25(OH)VitD utfördes på både serum och plasma med laboratoriets rutinmetod. Prover kom från det egna landstingets primär- och slutenvård och några från andra landsting.

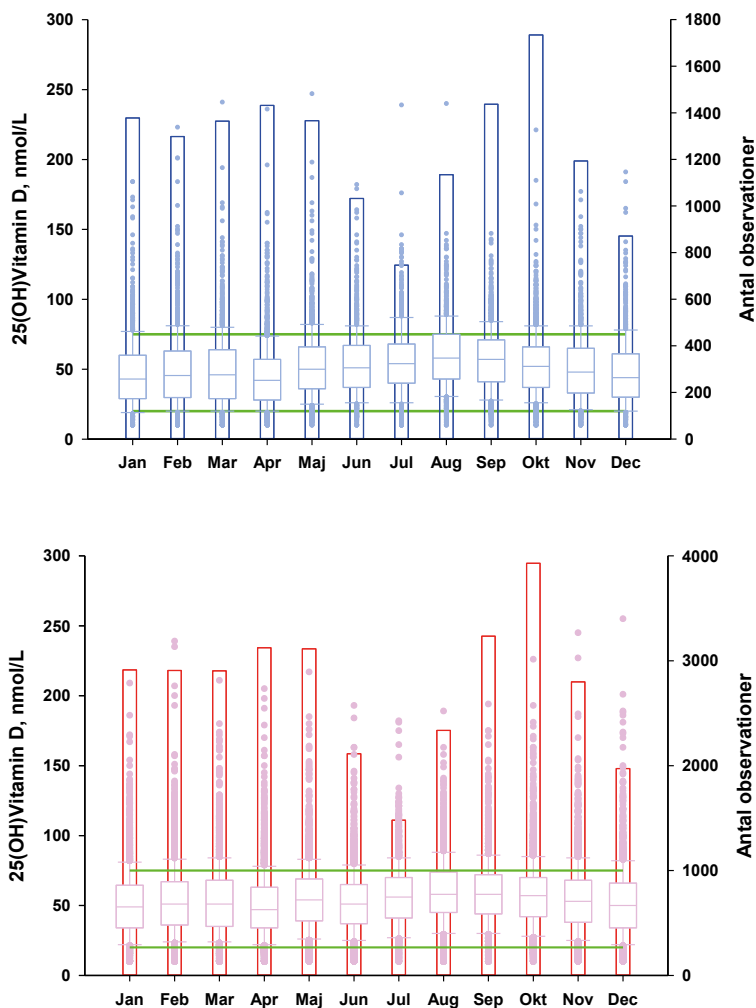
Laboratoriet använde reagens och kalibratorer från DiaSorin och ett Liaison XL-instrument för en direkt, kompetitiv, kemiluminescensimmun-

metod. Metoden mäter summan av vitamin D3 och vitamin D2.

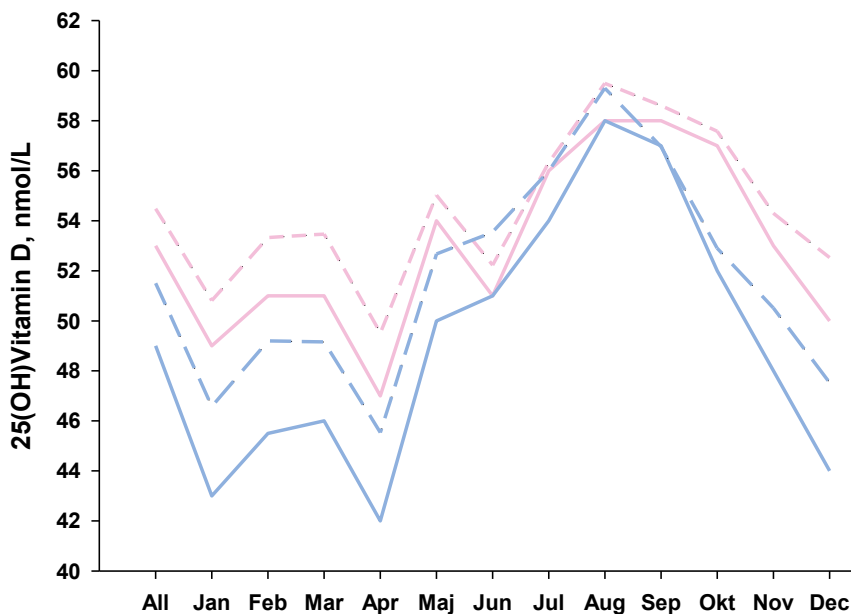
Variationskoefficienten under året var omkring 7 % dvs. den beräknade minsta signifikanta skillnaden mellan två successiva prover beräknas till omkring 20 % (± 10 nmol/L vid 50 nmol/L). Detektionsgränsen var 10 nmol/L.

Bias var inom ± 1 standardavvikelse från metodgruppens medelvärde (DiaSorin, 430 deltagare). Laboratoriets metod (DiaSorin) gav genomgående lägre värden (10-20 % under året) än genomsnittet av alla metoder som deltog i EQA från DEQUAS (London).

Data extraherades ur laboratoriets databas från 2012-11-01 till 2013-10-31.



Figur 3. Fördelningar under året av antalet beställningar (staplar, skalan på den högra axeln) och resultaten. Horisontella heldragna linjer avser gränser för allvarlig brist (20 nmol/L) och önskvärd koncentration (75 nmol/L). Boxarna motsvarar centrala 50 procent av värdena (inter-kvartilintervallet). Avgränsningarna utanför boxarna motsvarar 5- och 95 percentilerna och därutöver de enskilda observationerna.



Figur 4. Medianer (hel-drage linje) och medeltal (streckad), månadsvis för "förstagångspatienter". Observera att medelvärdena för män och kvinnor sammanfaller i augusti då också medelvärde och median sammanfaller; fördelningen av mätvärden är i det närmaste gaussisk.

Varje individ gavs ett unikt nummer. Därigenom kunde individer som kommit tillbaka för undersökning identifieras men inte individen själv.

Någon etisk frågeställning förelåg inte.

Det ursprungliga materialet omfattade 48 717 mätningar. Dessa fördelade sig enl figur 1.

All databearbetning utfördes i EXCEL 2010. Diagrammen har ritats i SigmaPlot.

Resultat

Svar med diskvalificerande kommentarer (ca 2 %) och pågående forskningsprojekt eliminerades (Figur 1). Av resterande prover utfördes omkring 63 % bara vid ett tillfälle resten utgjordes av upprepade mätningar ("repeats"). I några fall gjordes mer än en upprepade undersökning, maximum var en patient som undersöktes vid 18 tillfällen. Patienten behandlades på njurkliniken. Vår redovisning missade de patienter som undersöktes före och efter den studerade tidsperioden och som kan vara "repeats".

Andelen kvinnor utgjorde omkring 68 % av patienterna. För kvinnor utfördes de flesta undersökningarna i åldrarna mellan 45 och 55 år och antalet minskade sedan. Omkring 17 % av patienterna var under 25 år. För män utfördes drygt 30 % av mätningarna på patienter under 25 år och antalet per fem-årsintervall ökade sedan till ett maximum vid 70 års ålder. Figur 2.

Ingen association kunde påvisas mellan ålder och mätvärde.

Undersökningarnas antal (Figur 3) var störst i oktober och lägst i juli och december. Mätresultat månadsvis visas också i figur 3. Högsta koncentrationerna noterades i augusti för både män och kvinnor. Resultatens medianer var statistiskt signifikant (Kruskal-Wallis) högre i juli, augusti och september för män och augusti och september för kvinnor, än under resten av året. Kvinnor visade något högre värden än män under den mörka delen av året men skillnaden utplånades under sommarmånaderna (Figur 4). Medianvärdet över helår var 52 nmol/L och 50 nmol/L för kvinnor respektive män. Figur 4 visar att fördelningen av resultat i kohorten är sned, med sin "svans" mot högre värden samt att medianerna för män och kvinnor sammanföll i augusti.

Medianvärdet för helår för primärmätningen ("0" i figur 5) för de patienter som återkom var 42 nmol/L (kvinnor) och 38 nmol/L (män). P-25(OH)VitD vid första återbesöket var högre än "primärmätningen", också högre än årsmedianvärdet för "förstagångspatienter". Med de kriterier vi uppställt för en signifikant förändring i en upprepade undersökning ökade koncentrationen för 60 % av män och 55 % av kvinnor medan 33 % respektive 39 % visade oförändrade koncentrationer. För båda könen noterades en sänkning av koncentrationen i 7 % av mätningarna.

De återkommande patienterna delades i partitioner motsvarande de internationella referensvärdena:

≤ 20 nmol/L,

21-50 nmol/L,

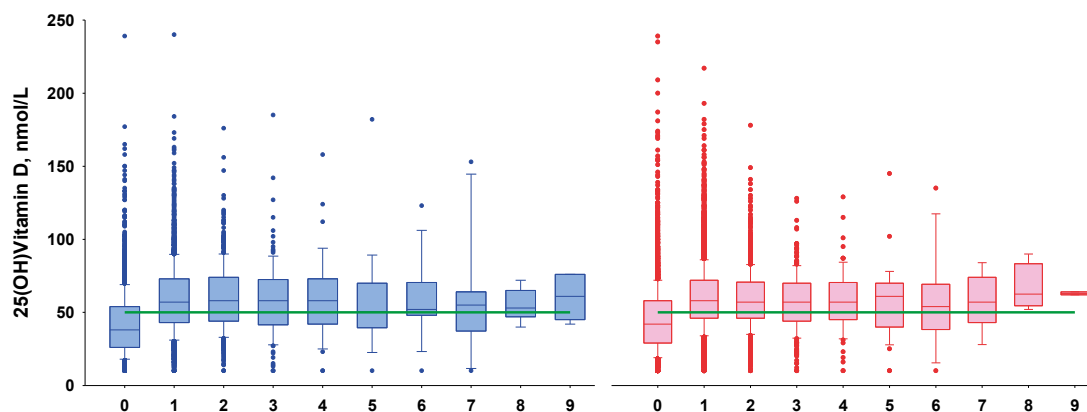
51-75 nmol/L.

76-100 nmol/L och

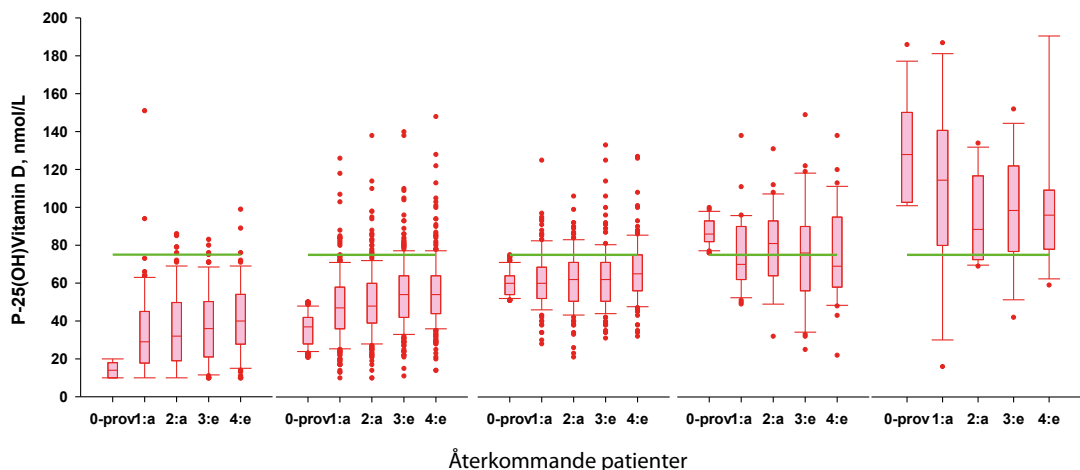
> 100 nmol/L.

Figur 6 visar att för partitioner under 75 nmol/L ökade koncentrationen medan medianen i de högre partitionerna minskade.

I figur 7 redovisas den kumulativa fördelningen av patientresultat i januari och i augusti. Grafen visar förskjutningen av fördelningen. Färre patienter återfanns i grupper med låga koncentrationer i augusti. Årstidsvariationen (förskjutningen) var störst bland patienter med "vintervärden" mellan omkring 30 och 70 nmol/L. Omkring 60 % av männen hade värden under 50 nmol/L i januari men bara omkring 40 % i augusti.



Figur 5. Medianen av återkommande patienters resultat vid upp till nio återbesök. Horisontella linjer motsvarar medianen över hela året för förstagångspatienter (kvinnor 52 nmol/ och män 50 nmol/L), som inte kom tillbaka.



Figur 6. Utvecklingen av P-25(OH)VitD-koncentrationen hos kvinnor som provtagits upprepade gånger, partitionerade enligt utgångsvärdet: från vänster, ≤ 20 nmol/L, 21-50 nmol/L, 51-75 nmol/L, 76-100 nmol/L och > 110 nmol/L. De horisontella linjerna motsvarar "referensvärdet" för acceptabel koncentration, 75 nmol/L. Samma mönster uppträdde för män.

Diskussion

På KS undersöktes 37 883 individer varav omkring 80 % visade koncentrationer under 75 nmol/L. Eftersom vi inte vet totalantalet patienter eller om dessa – avseende vitamin D status – är representativa för befolkningen kan inte prevalensen uppskattas. Stockholms upptagningsområde utgör omkring 1.5×10^6 kvinnor, män och barn och det totala antalet mätningar av 25(OH)VitD i landstinget uppgick till omkring 80 000.

Vitamin D har en halveringstid av omkring 20 dagar och koncentrationen når en plattå efter 3-4 månaders [2] substitution. Redan inom 48 timmar ses en ökning efter ljusexposition [3].

Vitamin D tillskrivs en farmakologisk effekt vid ett 20-tal diagnoser allt ifrån benskörhet till kognitiva problem [4]. I många fall baseras effekten på kliniska observationsstudier, ibland optimistiska, stundom rent av opportunistiska. Deleskog [5] visade t ex i sin avhandling bl a att vitamin D-status är en prediktor för typ 2 diabetes bland prediabetiker. En uttalad brist leder till rakit hos unga och är eventuellt associerad med osteoporos hos äldre men låga koncentrationer

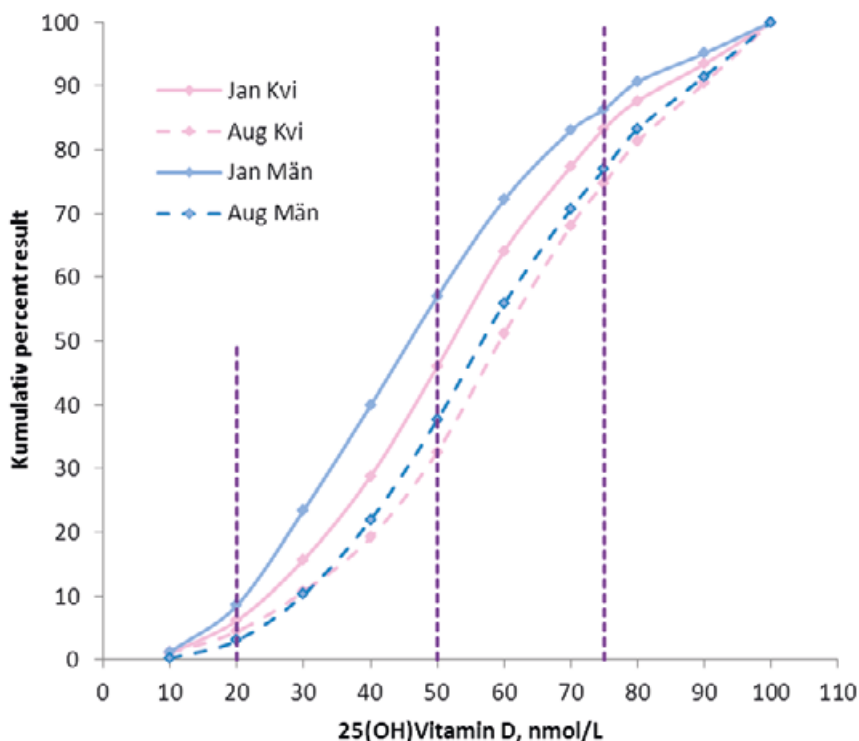
ger inga karaktäristiska symptom som skulle kunna vägleda en substitutionsterapi. Definitiva indikationer för provtagning saknas eftersom bristsymptom är oklara liksom eventuella terapieffekter men mätning av 25(OH)VitD kan vara motiverad vid klinisk misstanke på vitamin D brist av andra skäl t ex klädsel, matvanor.

Referensvärden för P-25(OH)VitD är omtvistade. Populationsstudier är svårtolkade bl a beroende på endogen syntes, livsstil och födans innehåll av hormonet/vitaminet.

Internationellt anges vanligen
<20 nmol/L: 'allvarlig brist',
21-50 nmol/L: 'brist',
51-75 nmol/L: 'acceptabel' och
>76 nmol/L: 'önskvärd' koncentration [4].

Majoriteten av patienterna hamnade i grupperna 'brist' och 'acceptabel'. Man kan ifrågasätta om vår kohort är representativ för Stockholms befolkning avseende vitamin D status, den består ju av patienter, UNS/NOS! I en jämförelse med andra laboratorier

Figur 7. Den kumulativa procentuella fördelningen av resultat för män och kvinnor i januari (heldragen) och augusti (streckat). Vertikala linjer indikerar övre gränsvärden för riskgrupper.



gav laboratoriets metod lägre värden än genomsnittet för alla laboratorier som deltagit i kontrollprogrammet.

Först nyligen blev en internationell kalibrator tillgänglig [6,7]. Många mätmetoder baseras på immunokemi och ger olika resultat [8] beroende på olika antikroppar, frisättning av markören från vitamin D bindande protein, olika affinitet för 25(OH)Vit D3 och 25(OH)VitD2 mm. Dessa mättekniska problem gör olika studier svårbedömda och ID-MS metoder anses vara gyllene standard [6].

Fördelningen av provtagning skiljde sig mellan män och kvinnor, särskilt iögonenfallande var att en stor andel av männen var under 25 år och att efterfrågan på mätningar för kvinnor avtog efter menopaus. Vore rakit indikationen för pojkar gällde inte detta för flickor? Om hypocalcemi och osteoporos vore adekvata indikationer varför minskade antalet undersökningar (absolut och relativt) efter menopaus men förblev detsamma för män ända upp till 75 års ålder?



Lärkträd (*Larix decidua*). Foto: Henrik Alfthan.

Den ringa UVB-instrålningen under vinterhalvåret leder till en minskning av koncentrationen, på populationsnivå [9]. Det kan då verka paradoxalt att det föreligger en positiv korrelation mellan latitud och mediankoncentrationen av P-25(OH)VitD, dvs befolkningens medianvärden är högre på högre latituder [5,10].

Medianvärden var genomgående lägre än medelvärdena och båda varierade likartat under året (Figur 3 o 4) vilket illustrerar skevheten i distributionen av resultat. Denna normaliserades under sommaren. Det fanns både män och kvinnor med koncentrationer över 100 nmol/L (kvinnor 6 %, män 4 %) upp till omkring 250 nmol/L (Figur 3).

Medianen för de återkommande patienterna var lägre värden än medianen för de övriga (Figur 5). Den höga andelen pojkar under 25 år saknades bland dessa patienter. Vid första återbesöket steg median koncentrationen märkbart men planade sedan ut. Antalet patienter som återkom mer än tre gånger under året var litet (Figur 1). Partitioneringen av de återkommande efter det första värdet visade överraskande att grupperna närmade sig, konvergerade mot, ett gemensamt värde (Figur 6 visar kvinnorna). Antalet män var litet men tendensen densamma.

Vi såg ett större terapeutiskt svar bland patienter med låga koncentrationer än med högre, vilket överensstämmer med Boghs studie [3].

Vi vet inte vilka medicinska överväganden, råd eller åtgärder som föranlett förnyad provtagning eller vad som hänt med de omkring 85 % män och 81 % kvinnor av de ursprungliga patienterna som har haft en koncentration under 75 nmol/L eller varför så många återremitterats (17 % män och 16 % kvinnor) trots att originalvärdena varit över 75 nmol/L.

Figur 7 visar att omkring 30 % av kohortens värden låg mellan 50 och 75 nmol/L och omkring 55 % under 50 nmol/L i januarimätningarna. Observationen kan tolkas som att en mycket stor andel av patienterna hade oacceptabelt låga värden. Man kan alternativt hävda att läkarkåren hade en god intuition och uppnådde en 'post-test probability' av 50-60 %. Majoriteten av sjukvårdens utnyttjare blev sannolikt inte föremål för mätning av P-25(OH)VitD.

Figur 7 jämför fördelningen av värden i januari och augusti. Omkring 87 % av männen och 82 % av kvinnorna hade en koncentration under 75 nmol/L i början av året. I augusti sammanföll koncentrationsprofilen för kvinnor och män och bara omkring 75

% av kohorten hade då en koncentration under 75 nmol/L. "Sommareffekten" var ännu större vid en vinterkoncentration av 50 nmol/L; för kvinnor minskade andelen under 50 nmol/L från 50 % till 32 % och för män från 60 % till omkring 35 %. "Sommareffekten" var olika för grupper med olika utgångsvärden och upphörde i huvudsak vid "vintervärden" omkring 80 nmol/L. Förhållandet visas också av konvergensen hos de patienter som kom tillbaka (Figur 4). Bogh och medarbetare [3] noterade i ett försök med 25 frivilliga som exponerades för enbart vardagligt solljus nåddes medelvärde 99,7 nmol/L (62,2-133,6 nmol/L) i augusti men minskade sedan snabbt. Mätningarna i den studien gjordes med LC-MS/MS. Med tanke på den bias som EQA för Karolinska sjukhuset visat var överensstämmelsen god.

Sammanataget ger studien stöd för en hypotes att det finns en plasmakoncentration (80-100 nmol/L) där ljusexponering inte ger någon ytterligare effekt.

Begränsningar i studien: Vi vet inte hur lång tid som gått mellan provtagningarna för "repeats" och vi kan bara anta att dessa patienter har ordinerats och sannolikt tagit supplement men vi vet inte hur mycket eller hur länge. En del patienter i början och slutet av observationsperioden kan vara "repeats" men inte identifierats som sådana.

Slutsatser. Indikationerna för mätning är oklara och sannolikt olika för olika läkare. Det finns inga belägg för att mätning av P-25(OH)VitD(OH)VitD har någon betydelse för patienters hälsa. Laboratoriets databas ger information om beställningsmönster och fördelning av mätvärden mellan kön och över tid. Detta speglar inte nödvändigtvis förhållandena i befolkningen som helhet. En tredjedel av fallen remitterades till förnyad provtagning och dessa hade genomsnittligt en lägre koncentration än övriga och svarade på en förmodad substitution. Majoriteten av patienter med låga koncentrationer – eller extremt höga – återkommer inte. Patienter med P-25(OH)VitD under omkring 80 nmol/L svarar bättre på sommarens ljusexposition än de med högre koncentrationer. Medianen för män och kvinnors koncentrationer sammanfaller efter sommaren. Återkommande patienter – som sannolikt behandlats – visade koncentrationer som konvergerar mot ungefär samma värde. Detta kan tolkas som ett fysiologiskt målvärde för P-25(OH)VitD-koncentrationen.

Referenser

1. Vitamin D. 13th Bergmeyer Conference, Eibsee 2012. Ed. Kallner, Young, Pasarelli. Scand J Clin Lab Invest 2012;72(Suppl 243) http://informahealthcare.com/loi/clb?open=2012#id_2012 Free access, April 2014.
2. Jones G Metabolism and biomarkers of vitamin D. Scand J Clin Lab Invest 2012;72(Suppl 243):7-13.
3. Carlsson Martin Vitamin D – En medicinsk överblick. Studentlitteratur; 2013. ISBN: 9789144085746.
4. Datta P, Bogh MK, Olsen P, et al. Increase in serum 25-hydroxyvitamin-D3 in humans after solar exposure under natural conditions compared to artificial UVB exposure of hands and face. Photochem. Photobiol. Sci., 2012, 11, 1817.
5. Deleskog A. Factors affecting the development of type 2 diabetes and cardiovascular disease, with special reference to vitamin D. [dissertation] Stockholm, Karolinska Institutet 2014.
6. Thienpont LM, Stepman HCM, Vesper HW. Standardization of measurements of 25-Hydroxyvitamin D3 and D2. Scand J Clin Lab Invest 2012;72(Suppl 243):41-49.
7. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, et al. The Vitamin D Standardization Program (VDSP). Vitamin D status as an international issue: National surveys and the problem of standardization. Scand J Clin Lab Invest 2012;72(Suppl 243):32-40.
8. Schmid J, Kienreich K, Gaksch M, et al. The importance of assays in vitamin D status classification: a comparison of four automated 25-hydroxyvitamin D immunoassays. J Lab Med 2013;37:261-268.
9. Bogh MKB. Vitamin D production after UVB: Aspects of UV-related and personal factors. Scand J Clin Lab Invest 2012;72(Suppl 243):24-31.
10. Van der Wielen RPJ, Lowik MRH, Vandenberg H, et al. Serum vitamin-D concentrations among elderly people in Europe. Lancet 1995;346:207-210.

Kurs i labmedicin för ST-läkare Vässa din diagnostik i labmedicin!

Annika Sörensen och Per Simonsson

Klinisk kemi Skåne, Lund och Malmö

Per.simonsson@med.lu.se



De senaste åren har det i Skåne ordnats fyra kurser i klinisk kemi för ST-läkare riktade främst till läkare som arbetar i öppenvården. Den första arrangerades av ST-läkarna i klinisk kemi i Malmö, vilket också är ett bra sätt att utbilda sig till fortbildare i specialiteten. När sen Labmedicin Skåne bildades fick kurserna ny form med oss som kursansvariga.

Att ordna kurser i klinisk kemi för ST-läkare är dock inget nytt. Men sedan Nils Tryding gick i pension har de inte blivit så många. Nils höll under många år några av de mest sökta kurserna för blivande allmänmedicinare. Det var kurser som stannade kvar i medvetandet hos många kliniskt verkssamma kollegor. De gav inte bara kunskap utan också en positiv och personlig bild av vår verksamhet. Och insikten om att vi behövs och att vi kan göra nytta som konsulter.

Organisation

Kurserna har arrangerats med Skånes AT/ST-råds välsignelse och ekonomiska stöd. Det har varit bra att ha denna form som gett kurserna ställning som en av många regionala kurser. Och att ordna en flerdagarskurs för 30 personer med mat och attraktiv lokal kostar ca 50000 kronor för lokal, kurspärm, lunch och fika samt enkla föreläsargåvor. Just en trevlig lokal visade sig vara värdefullt. Det gav en trevlig inramning och säkert bättre image av klinisk kemi än om vi hållit till i någon av de mer eller mindre dunkla föreläsningssalarna på sjukhuset. Alla föreläsare ställde upp inom ramen för sin tjänst och den kostnaden stod följaktligen respektive klinik för.

Föreläsarna var nästan uteslutande från labmedicin och med god framförhållning var det inte svårt att mobilisera alla föreläsare. Intresset att komma ut med sitt budskap är stort.

Deltagarna

Vi riktade oss främst till de läkare som är under specialistutbildning i öppen vård. Några mer organ-specialiserade kollegor var också med men några av dem tyckte då att kunskapsnivån inom deras område var i underkant. En läkare under utbildning till endokrinolog och en på väg mot en gärning på en vårdcentral har olika förkunskaper och erfarenheter inom hormonernas värld.

Kurserna var övertecknade. Vi beslöt dock att hålla oss till maximalt 30 deltagare per kurs. Detta för att få mer diskussion och interaktion.

Mål

Målet med kursen var att samla de vanligaste labmedicinska frågeställningarna och presentera dem, med god tid för frågor. Och frågor blev det många, både i anslutning till seminarierna och i pauserna. De första kurserna ägnades helt åt klinisk kemi men sen breddades fokus till att inkludera också mikrobiologi och immunologi.

En annan månsättning vara att stärka relationerna mellan labmedicin och klinik. Det visade sig att de flesta kursdeltagarna aldrig hade träffat några labmedicinska kollegor. Således en ny upplevelse och av kursvärderingen kan utläsas att vi uppfattades som - förvånande? - trevliga att ha lärt känna.

Innehåll

Seminarierna omslöt de flesta av de vanliga frågeställningarna och organsystemen (**se faktaruta 1**). Det var traditionella föreläsningar utan grupparbeten eller problembaserad inlärning. Den traditionella pedagogiken misstänkte vi skulle vara mindre uppskattat men så var det inte. Att kurserna var en strukturerad uppdatering av kandidatutbildningen, med en naturlig fördjupning, uppfattade deltagarna som bra. Mycket av det de lärt sig under grundut-

bildningen hade fallit i viss glömska och nya kliniska erfarenheter hade gjorts som gett nya frågor.

De senaste två kurserna har genomförts tillsammans med mikrobiologer, virologer och immunologer. Dessa specialister fick dela på en av de tre dagarna. Detta stärkte bilden av ett gemensamt labmedicin i Skåne men för klinisk kemis del innebär det att flera föreläsningar fick strykas eller kortas. Det går dock aldrig att bli heltäckande på några dagar, även om tempot hålls högt, ibland mycket högt.

Vi hade några föreläsare med hemvist utanför labmedicinen. Det var uppskattat men någon gång uppstod en intressant konflikt. Deltagarna ville mycket gärna glida över till terapi och praktiskt medicin, inte helt oförväntat. Men vi ville fokusera på just labmedicin och ge våra specialiteter mycket sändningstid. Tre dagar helt inriktade på lab.

En pärm med kopior av alla presentationer delades också ut till alla. Ett tag funderade vi på att bara ha dem enbart tillgängliga som filer på nätet, eller distribuera dem på en USB-sticka, men att ha det digra materialet i en gammaldags pärm föll helt klart de

unga i smaken. Dessutom gav det dem möjligheten att anteckna direkt vid rätt bild under föreläsningen.

Utvärdering

Kurserna utvärderades och fick en mycket positiv bedömning. Det var idel toppbetyg både för innehåll och för genomförande. **Se Faktaruta 2.** Det kom åtskilliga fria kommentarer, bl a om att labmedicinare är trevliga och positiva kollegor. Man kan stilla undra vad de hade för bild och förväntningar före kursen!

Vad hände sen?

Ett av målen var att stärka den personliga relationen till oss på lab. Vi tror vi lyckades på denna punkt. Det är mycket lättare att kontakta en kollega man träffat, och fått ett gott intryck av, än att bara ringa ett telefonsamtal till en anonym konsult. Om det blivit fler telefonkonsultationer vet vi inte men några av deltagarna ringer ibland direkt om olika frågor.

Vi försökte följa upp kurserna på två sätt. En gång ordnade vi en uppföljningsdag ett halvår senare. Det var inte uppskattat. Endast två deltagare anmälde



Kursansvariga Annika Sörensen välkomnar deltagarna. (Foto: Per Simonsson).

sig och vi hade några timmar givande diskussion tillsammans.

Mer genomslag fick vi då vi efter kurserna skrev till deltagarna och bjöd in oss till deras vårdcentraler för ett seminarium med alla kollegorna, unga som gamla. Flera sådana möten blev ordnade och gav oss kontakt också med de specialistkompetenta läkarna. Sannolikt hade ingen av dem annars bjudit in oss.

Goda råd

Det tar tid och kraft att ordna en flerdagarskurs. Det krävs en omfattande planering och en framförhållning på ett halvår. Därtill måste man ha relationer till olika specialitetens ST-studierektorer så att man kan nå ut men information till rätt kollegor. Föreläsare behöver bokas i god tid. En längre kurs med mat, kaffe och lokal kostar också pengar. Med tanke på att diagnostiken blir vassare så får detta anses vara en god investering.

Faktaruta 1

Ämnen som belysts under kurserna

- Kan jag lita på värdet?
- Patientnära analyser
- Varför talar alla om D-vitamin?
- Thyroideasjukdom
- Anemidiagnostik
- Hemoglobinopati
- Laktosintolerans – folksjukdom eller normaltillstånd?
- Bra att veta om PSA, NT-proBNP och Kalprotectin
- Alkoholmarkörer
- Lär känna din patients GFR!
- Proteinprofil – elfores
- Hur mår levern?
- Dropp & Stopp (blödning o trombos)
- Lipidanalyser och risk för kardiovaskulär sjukdom
- Allergianalyser
- Celiaki
- Reumatologi
- Luftvägsdiagnostik
- Sommarens fästingbett
- Urinvägsinfektioner
- Resistent bakterier

Faktaruta 2:

Kursutvärdering

På en betygsskala mellan 1-6 fick samtliga föreläsare minst 80% av värdena 4-6, de flesta låg på värdena 5-6.

Alla kursdeltagarna kunde tänka sig att rekommendera kursen till sina kollegor.

Några fria kommentarer:

Bra föreläsningar och struktur. Falldiskussioner, intressanta ämnen. Många relevanta områden/föreläsningar. Det mesta kliniskt relevant. Bra organisation och lokal. Bra med kompendium och pärm. Fullspäckt med info i snabb takt, effektivt och trevligt! God mat, trevliga lokaler. Många duktiga föreläsare och trevligt med så många kvinnliga kompetenta föreläsare! Bra att man var noga med föreläsarnas tider. Önskar fortsättningskurs. Mycket bra kurs. Glad stämning.

Av de kritiska kommentarerna var övervägande del önskemål om mer klinisk information. Samt några enstaka önskemål om mer respektive mindre av det ena eller andra ämnet.



Vitklöver (*Trifolium repens*). Foto: Henrik Alfthan.

Kristoffer Hellsing priset 2013 till Theis Itenov och Jens-Ulrik Jensen

Ingunn Porsteinsdóttir



Varje år väljer redaktionen den bästa artikeln som publicerats föregående år i KBN. Såväl innehåll som litterära kvaliteter granskas. Det skall vara en bra läsning om vår specialitet, med fakta men också med djupare nyans.

Priset är instiftat för att hylla minnet av KBNs grundare Kristoffer Hellsing, en sann och entusiastisk nordist som kunde konsten att fånga klinisk kemi i ord.

Priset för 2013 går till Theis Itenov och Jens-Ulrik Jensen från anæstesiologisk afdeling och klinisk mikrobiologisk afdeling på Nordsjællands och Hvidovre Hospital i Köbenhavn för artikeln: Procalcitonin: Er

evidens fra store randomiserede kliniske studier nødvendigt før indførelse af biomarkører før sepsis? Kan manglende evidens koste liv? Artiklen publicerades i KBN nr. 3, 2013. Artiklen handlar om biomarkören procalcitonin och evidens från stora randomiserade studier om bruk av procalcitonin för bestämning av antibiotika användning hos patienter på intensivavdelningar. Artiklen belyser från klinikers synvinkel evaluering av biomarkörer i almänhet och nyttan av procalcitonin som biomarkör i synnerhet. Bland annat beskrivs en stor randomiserad kontrollerad multicenterstudie från 2008 om klinisk effekt av användning av procalcitonin för proaktiv antibiotikastrategi. Denna studie visade ingen klinisk nytta av bruk av procalcitonin för att bestämma intensivare antibiotikabehandling för sepsispatienter på intensivavdelningar. Resultaten tyder på att den intensivare antibiotikabehandlingen till och med kan vara skadlig för patienterna.

Redaktionen vill gratulera Theis och Jens-Ulrik och tackar för ett mycket intressant bidrag till KBN.



Blåbär i blom. Foto: Henrik Alfthan.

Obesitaskirurgin: Exotiska bristtillstånd blir vardagssjukvård

Per Simonsson

Klinisk kemi, Labmedicin, Skåne

Per.simonsson@med.lu.se

Förra sommaren fick jag ett telefonsamtal som kom att leda långt in i de exotiska näringsbristernas irrgångar. Det fick mig att fördjupa mig i ett nytt medicinskt problem där klinisk kemi i allra högsta grad kan göra en insats.

En nyfiken AT-läkare ville rådfråga om en patient som avmagrad och med ett helt derangerat labstatus åter lagts in akut. Helt klart led patienten av allvarlig malnutrition. Sedan patienten ett antal år dessförinnan pga. obesitas genomgått en gastric bypass operation med Roux-en-Y plastik hade inte bara hennes vikt utan också hennes hälsa rasat. Och labstatus var verkligen bortom alla gränser för vad vi normalt uppfattar som referensintervall. För att inte tynga med långa lablistor kan det sägas att det enda vi fann vara helt normalt var patientens eGFR.

I övrigt fann underläkaren och jag när vi granskade patients oöverskådliga journal att hon led av anemi, metabol acidosis, derangerat elektrolytstatus och hypoalbuminemi. Eftersom patienten hade takykardi undersöktes också nivån av troponiner och natriuretiska peptider, som visade sig vara lätt förhöjda, dock inte med ett mönster som vid akut koronarsyndrom.

Fördjupad utredning

Vad skulle vi utreda? Eller snarare, var skulle vi börja?

Den sjunkande nivå albumin riktade fokus på proteinsyntesen. Transtyretin var lätt sänkt, tydande på reducerad albuminsyntes. Vidare sågs en generell sänkning av aminosyrahalterna, även av de grenade, som vid malnutrition. Eftersom patienten stod på Waran kunde inte PK(INR) bedömas ur nutritionssynvinkel. Patientens PK(INR) svänger dock kraftigt mellan 0,8 och 6.

Parathormonhalten var förhöjd, liksom alkaliskt fosfatas, medan kraftigt sänkta nivåer Vitamin D uppmätts, tydande på rakit. Lätt sänkta nivåer sågs också av fettlösliga vitaminer (retinol och tokoferol) och spårämnen (zink och koppar).

Av speciellt kliniskt intresse med tanke på neurologiska och kardiella symptom var den låga transketolasaktivitet i erytrocyterna och en ökad aktivitet efter stimulering med tiaminpyrofosfat, fynd som talar för tiaminbrist och stärker misstanke på bristtillståndet beriberi (1). Selenbrist upptäcktes, vilket kan ha bidragit till patientens takykardi, något som kan ses vid Keshans sjukdom, endemisk i vissa selenfattiga delar av Kina (2).

Uppenbarligen finns exotiska tillstånd som beriberi och Keshans sjukdom också på en svensk akutmottagning. Och vad värre är, det är sjukdomar om kan komma att bli vanligare i framtiden.

Operation med oklara senkomplikationer

Kirurgisk intervention är den mest effektiva metoden att behandla obesitas och därmed minska de många komplikationer som följer av sjukdomen (3,4). I USA utförs nu cirka en kvarts miljon operationer årligen och i Sverige uppskattas antalet opererade patienter till 8000 per år (5). Det är ett radikalt ingrepp i patientens anatomi och fysiologi som kan leda till ett brett spektrum av både kirurgiska och medicinska komplikationer. De kortsiktiga effekterna är väl studerade men de livslånga positiva och negativa konsekvenserna är ännu inte kartlagda (4). Ett skandinaviskt kvalitetsregister för obesitas har etablerats för att följa utvecklingen (6).

Klart är att det kirurgiska ingreppet leder till ett spektrum av malabsorptions- och malnutritionstillstånd som kräver diagnostik och därefter tillskott av nödvändiga näringsämnen, främst vitaminer och

mineraler (7-10). Även efter tillförsel av standardiserade supplement uppkommer ofta flera bristtillstånd (11). Sannolikt beror detta på att olika patienter har olika möjlighet att äta tillräckligt och riktigt, samt att malabsorption är av olika omfattning och att dess effekter inte kan förutses. Individuellt anpassad uppföljning och supplementering är därför nödvändig. Flera förslag har presenterats, bl a från The Endocrine Society (7), men det finns ingen nationell rekommendation.

Delat patientansvar försvårar

Ansaret för uppföljning av de bypass-opererade är fördelat på olika vårdgivare. Kirurgiska ingrepp följs initialt upp av den opererande kliniken i samband med återbesök efter operationen. Också andra kirurgiska kliniker, som inte utfört plastiken, kan behöva behandla de kirurgiska komplikationer som är vanliga i efterförloppet. Därefter är det primärvården som har ansvaret för patienten, ett ansvar som

är livslångt. I allvarliga fall, som det refererade, kan slutenvårdskliniker behöva engageras.

De nutritionella brister som närmast obligat infinner sig spänner över ett stort medicinskt panorama. Symptomen är varierande och kan vara potentiellt livshotande med risk för bestående symptom om korrekt substitution inte sätts in i tid. Det är ett tungt ansvar för primärvården eftersom bristtillstånden kräver både ny kunskap och ibland specialanalyser som inte tillhör vårdcentralens normala sortiment.

Det är därför viktigt att tydliga och gemensamma rekommendationer, riktlinjer och ansvarsuppdelaingar etablerades så att inte senkomplikationer försämrar resultatet av en i övrigt effektiv terapi. Som Anders Larsson skriver i detta nummer av KBN finns det redan flera, ofta omfattande, dokument. Att försöka ta fram konkreta uppföljningspaneler är en viktig uppgift för den kliniska kemin, i samarbete med både primärvård och högspecialiserad sjukvård.

Referenser

1. Tanphaichitr V, Vimokesant SL, Dhanamitta S, Valyasevi A. Clinical and biochemical studies of adult beriberi. *Am J Clin Nutr* 1970;23:1017-28.
2. Levy JB, Jones HW, Gordon AC. Selenium deficiency, reversible cardiomyopathy and short-term intravenous feeding. *Postgrad Med J* 1994;70:235-6.
3. Fetma – problem och åtgärder. SBU-rapport nr 160, SBU, Stockholm 2002.
4. Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, Ewing B, Maher AR, Hu J, et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes. *JAMA* 2013;309:2250-61.
5. Ericsson J. Hur mycket kostar "egentligen" en gastric bypass. Masteruppsats, Medicinska fakulteten, Lunds Universitet, 2013.
6. SOReg - Scandinavian Obesity Surgery Register. <http://www.ucr.uu.se/soreg/>
7. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin endocrinol Metab*. 2010;95:4823-43.
8. O'Donnell K. Severe micronutrient deficiencies in RYGB patients: Rare but potentially devastating. *Practical gastroenterology*. 2011; November:13-27.
9. Bal BS, Finelli FC, Shope TR, Koch TR. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:544-56.
10. Gasteyer C, Suter M, Gaillard RC, Giusti V. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. *Am J Clin Nutr* 2008;1128-32.
11. Aasheim AT. Wernicke encephalopathy after bariatric surgery – systematic review. *Ann Surg*. 2008;248:714-20)

Vilka analyser bör primärvården ta i samband med kontroller av patienter som opererats med gastric bypass?

Anders Larsson, klinisk kemi och farmakologi, Uppsala



Vi har under de senaste decennierna haft en stadig ökning av BMI. USA tillhör "elitgruppen" på BMI listan med ett genomsnittligt BMI på över 28 och de har en betydande andel av befolkningen som är kraftigt överviktiga. Vad som kanske är mindre känt är att det

land som har den högsta medelBMI är Nauru i Stilla havet med ett medelBMI på 34. Ökningen av BMI leder till att man försöker finna nya sätt att behandla övervikt, inklusive operationer. Gastric bypass/gastric banding är den i särklass vanligaste överviktsoperationen i Sverige idag. En genomsnittlig patient som väger 120 kilo tappar ca 40 kilo i vikt under första året efter att ha opererats med gastric bypass-metoden. Viktminskningen minskar risken för diabetes och kardiovaskulära sjukdomar och minskar dödligheten.

Fetmaoperationen gastric bypass har ökat explosionsartat i Sverige de senaste tio åren och i dag görs runt åtta tusen operationer per år men vi kan nog förvänta oss att antalet kommer fortsätta att öka med tanke på att fetmaepidemin inte verkar vara över. Syftet med operationen är att kraftigt minska näringsupptaget så att patienten minskar i vikt. En konsekvens av en kraftig viktnedgång är att patienten riskerar att drabbas av malnutrition. Det gör att gastric bypass opererade patienter måste följas upp med regelbundna läkarbesök. Med tanke på den mångåriga uppföljningen och det stora antalet patienter det rör sig om så vill man numera föra över de efterföljande kontrollerna till primärvården.

Per Simonsson visar tydligt i sin artikel med sitt patientfall att detta är en patientgrupp som kan drabbas av allvarlig malnutrition och som därför bör följas upp åtminstone en gång per år. Det finns dock enligt min uppfattning en hel del frågetecken kring uppföljningen inte minst vad det gäller laboratorieanalyserna i samband med läkarbesöken och kontrollintervallet.

Många av de opererade patienterna har förväntade livslängder på åtskilliga årtionden. I rimlighets namn borde det finnas ett samband mellan graden av vikt-nedgång och risk för att drabbas av malnutrition. Behöver en gastric bypass patient som håller sin vikt eller åter ökar i vikt kontrolleras lika ofta som en person som minskar kraftigt i vikt? På sikt bör man nog fundera över en individualisering av kontrollintervallen utifrån viktsförändringen när det har gått ett antal år efter operationen. I dag finns det inte långsiktiga data som kan svara på hur länge man behöver följa upp dessa patienter.

Helt klart är att personerna behöver följas upp efter operationen med en klinisk kontroll och även laboratorieanalyser. När vi tillsammans med primärvården diskuterade vilka analyser som vore rimliga att ta vid årskontrollerna var det tydligt att det finns en hel del oklarheter i vilka prover som skall tas och även hur man skall hantera provsvaren. Om vi varje år opererar en promille av befolkningen (10.000 operationer/år) så kommer en "medelhusläkaren" att i genomsnitt få ca 2 nya gastric bypass patienter per år. Det är inte lätt att på det antalet patienter få en klar bild av hur analyterna uppför sig i samband med normal bypass operation och kunna säkert skilja dessa resultat från de patienter som utvecklar malnutrition. Som underlag för diskussionen fick vi specialistmottagningens provtagningslista (se nedan).

Specialistmottagningens lista:

Blodstatus, Folat, B12, Albumin, ASAT, ALAT, Alkaliska fosfataser, Bilirubin, GT, BNP, Ca-jonaktivitet, Glukos, HbA1c, Lipider, Apolipoproteiner, Järn, Transferrin, Natrium, Kalium, Kreatinin, Magnesium, Zink, TSH, fT4, fT3, 25-OH Vitamin D.

En sådan här lista väcker mer frågor än svar. Så länge som alla resultat är normala så är det inga problem, men med tanke på att det (inklusive blodstatus) rör sig om ca 35 analyter så kan vi utgå från att vi kommer

få många avvikande resultat även om vi analyserar friska individer. Om vi antar att vi har 95%-iga referensintervall för samtliga analyser så kommer minst 80% av de opererade ha en eller flera avvikande svar. Vad gör vi tex med en ASAT eller triglyceridstegring eller avvikande apolipoproteiner. Är det normalt för en gastric bypass opererad patient, skall vi rekommendera viktnedgång (!), operera om patienten eller vad???

Efter en del diskussioner enade vi oss om nedanstående rekommendation som förhoppningsvis kan vara ett underlag för funderingar och diskussioner även för er läsare. Gastric bypass patienter är en växande och relativt stor patientgrupp. Det är därför viktigt att vi funderar över vilka prover som vi skall rekommendera för kontroll av dessa patienter. Det vore också värdefullt att ha information om normalvärden hos gastric bypass patienter. Det är ju inte alls säkert att de skall ha samma referensvärden som vi normalt använder oss av.

Årskontroll av Gastric Bypass patienter.

Denna grupp av patienter riskerar att utveckla olika bristsjukdomar och det är inte ovanligt med tex leverpåverkan. Det är därför viktigt att göra en klinisk bedömning och vid behov komplettera med riktade analyser baserat på den kliniska bedömningen. Som komplement till den kliniska bedömningen har vi definierat ett "Grundpaket för gastrisk bypass patienter"

ter" som tas inför läkarbesöket. Efter grundpaketet följer den lista som används på specialistmottagningen och som kan fungera som stöd vid kompletteringar av grundpaketet.

Grundpaket för gastric bypass patienter:

Blodstatus

Albumin (nutritionsmarkör)

Diabetesmarkör (glukos eller HbA1c)

Thyroideamarkör (TSH minst vart femte år)

Elektrolyt/njurkontroll (kreatinin, Calcium, Kalium, (Natrium?, magnesium?))

Levermarkör (ALAT)

När man läser Pers beskrivning blir man ju också lite fundersam om det är bra att årskontrollerna ligger i primärvården hos ett stort antal doktorer (få patienter per doktor). Personligen skulle jag ju hellre se att patienterna gick hos ett färre antal doktorer som kunde bygga upp en god kunskapsbas kring denna patientgrupp. Pers patient visar ju klart att detta inte är ett ofarligt tillstånd och att problemet långt ifrån är löst i och med att man opererat patienten. Jag tror att om dessa patienter sköttes av ett färre antal läkare så skulle risken för långtidskomplikationer bli lägre. Nu verkar vi gå mot rakt motsatt håll dvs sprida ut patienterna på ett stort antal läkare.



Frömjöl. Foto: Henrik Alfthan.

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

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

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), Tommi Vaskivuo (Uleåborg), Jón Jóhannes Jónsson (Reykjavík), Ingunn Þorsteinsdóttir (Reykjavík), Tor-Arne Hagve (Oslo), Yngve Thomas Blikrud (Oslo), Per Bjellerup (Västerås) og Mattias Aldrimer (Falun).

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

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Ingunn Þorsteinsdóttir · 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

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

Finland

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

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

Sverige

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



NFKK:s styrelsen samlad i Norge i februari 2014: Per Bjellerup, Ingunn Þorsteinsdóttir, Yngve Thomas Blikrud, Line Rode, Tommi Vaskivuo, Henrik Jørgensen och Tor-Arne Hagve. Frånvarande är Tuula Metso, Jón Jóhannes Jónsson och Mattias Aldrimer.

The Siemens logo is displayed in a bold, blue, sans-serif font within a white rectangular box at the top left of the advertisement. The background of the entire advertisement is a photograph of a laboratory setting. In the foreground, a gloved hand is holding a red-capped test tube, about to place it into a white rack filled with many other test tubes of various colors (red, green, blue, pink). In the background, a blurred figure of a person in a white lab coat is visible, working at a counter. The overall scene conveys a professional and scientific environment.

SIEMENS

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

Siemens
sponsors the
Astrup Prize
2014

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.