

Ny henvisningsseddel og automatisering

- Medicinske aspekter

Udarbejdet af overlægerne i klinisk biokemi (Peter Felding, Bent Lind og Jesper Clausager Madsen)

INDHOLDSFORTEGNELSE

1	Betingede udredningsforløb på materiale fra samme prøvetagning.....	2
1.1	ANÆMIUDREDNING.....	2
1.1.1	<i>Indikation.....</i>	2
1.1.2	<i>Bestilling.....</i>	2
1.1.3	<i>Udredningsgang.....</i>	2
1.1.4	<i>Tolkning.....</i>	3
1.2	THYREOIDEA SCREEN	3
1.2.1	<i>Indikation.....</i>	3
1.2.2	<i>Bestilling.....</i>	3
1.2.3	<i>Udredningsgang og tolkning</i>	4
1.2.4	<i>Behandlingskontrol ved thyreoideadysfunktionssygdom.....</i>	4
1.2.5	<i>Alment om biokemiske thyreoideafunktionsparametre.....</i>	4
2	Ændringer i sedlens analysesortiment.....	4
2.1	ANALYSER/UNDERSØGELSER DER ER NYOPTAGET PÅ SEDLERNE	4
2.2	ANALYSER DER ER FJERNET FRA SEDLERNE	5
3	Andre forhold	5
3.1	RETICULOCYTTER	5
3.2	M-KOMPONENT	5
3.3	ÆNDRERE ANALYSEMETODER	5
4	Referencer	6
5	Bilag	7

1 Betingede udredningsforløb på materiale fra samme prøvetagning

KPLL har haft enkelte sådanne forløb f.eks. Thyreoidea screen, hvor abnorm TSH udløste analyse af T4 og T3. Endvidere er der afhængigt af et primærresultat blevet udløst visse konfirmatoriske eller supplerende undersøgelser indenfor diagnostik af virussygdomme. Inden for hæmatologien har der været regler for at supplere med differentialtælling, og der er andre eksempler. Dette har foregået manuelt og har derfor været arbejdskrævende. Sådanne forløb kan nu automatiseres. Vi har derfor udvidet og modificeret disse muligheder primært ved:

- Indførelse af Anæmiudredning
- Ændring af Thyreoidea screen.

Bemærk at alle andre analyser i en analysegruppe på sedlen kan bestilles og udføres på samme glas. Det vil sige, at f.eks. Thyreoidea screen og Hem II kan bestilles og udføres på de to glas, der bruges til Anæmiudredning (dvs. et glas til HÆMATOLOGI- og et glas til BIOKEMI SERUM-gruppen.)

1.1 Anæmiudredning

Formålet er at påvise og karakterisere en eventuel anæmi ved én prøvetagning uden unødige analyser. Udredningen adresserer følgende anæmier:

Jernmangelanæmi, anæmi ved kronisk sygdom (inflammations anæmi), cobalamin- og folatmangelanæmi, hæmolytisk anæmi, thalassæmi, leukæmier (sidstnævnte behandles uændret som for Hem I, der ikke kan diagnosticere alle leukæmier. Bestil Hem II ved mistanke om eller screening for leukæmi).

1.1.1 Indikation

Mistanke om anæmi eller lavt hæmoglobin målt i praksis.

Har man resultater fra en nylig HEM I eller andre af analyserne nævnt under 1.1.3, bør man ikke bruge den automatiske anæmiudredning, men selv ved behov bestille de manglende relevante analyser direkte. Hvis en eventuel anæmis årsag er klar (f.eks. ved kraftige menstruationer hos en i øvrigt rask kvinde) kan man ofte nøjes med HEM I (som jo ud over HB indeholder jernmangelindikatorerne RDW* og MCV.)

1.1.2 Bestilling

Bestil 015 Anæmiudredning og 160 CRP. De tilhørende glas (EDTA glas med lilla prop og serumgelglas med gul prop) kan indsendes.

(Dog vil cobalamin og LDH indtil videre ikke som led i anæmiudredningen blive analyseret på *indsendte* prøver.)

1.1.3 Udredningsgang

(↑↓ betyder henholdsvis over og under referenceintervallet for den aktuelle patient)

1. Trin (alle bestillinger af anæmiudredning):

HEM I (HB, MCV, RDW, LEUK, TRC) og CRP

Kun hvis HB↓ fortsættes til

* RDW= Red Cell Distribution Width = Ery Vol Varia;B

2.Trin:

1. Reticulocytter og Retic-MCH (alle i 2.trin). Reticulocytter for at bedømme knoglemarvens tilstand. Retic-MCH for at bedømme jernstatus.
2. Ferritin, hvis MCV↓ eller (MCV≤90 og RDW↑) dvs. ved mistanke om jernmangel.
3. Cobalamin og Folat, hvis MCV↑ eller (MCV>90 og RDW↑) dvs. ved mistanke om cobalamin- eller folatmangel.

Kun hvis Reticulocytter ↑ fortsættes til

3.Trin:

Bilirubin , LDH og ALAT på mistanke om hæmolytisk anæmi (ALAT måles for at kontrollere, at evt. LDH ikke kommer fra leveren). Rekvirenten bør selv supplere med f.eks. haptoglobin ved behov.

1.1.4 Tolkning

Der knyttes en række bemærkninger til resultaterne (se bilag 1).

Bemærkningerne knyttes til de enkelte analyser, ikke til udredningen som helhed. De i bilag 1 nævnte bemærkninger udløses kun, hvis der er bestilt anæmiudredning. De udelukker og ændrer ikke de bemærkninger, der udløses ad andre veje. De hidtidige suppleringer og kommentarer i hæmatologien ændres således ikke. F.eks. supplering med differentieltælling ved HB <4,5 mmol/l, TRC < 101 10E9/l og leukocytter >15 eller < 3 10E9/l.

Oversigt ved anæmi (HB ↓): De anførte ændringer er de typiske. Ætiologierne kan overlappe, og der kan være alle stadier. Hypoproliferation i knoglemarven (Reticulocytter ↓) ved toksisk eller malign påvirkning eller nyreinsufficiens er ikke medtaget).

↓ = Nedsat, ↑ = Øget, - = Normalt

Anæmiårsag	CRP	RDW	MCV	Reticulocytter	Retic-MCH	Jern	Transferrin	Ferritin	B12	Folat	BIL og LDH	ALAT
Jernmangel	-	↑	↓	-(↓↑)	↓	↓	↑	↓	-	-	-	-
Blødning (før jernmangel)	-	-(↑)		↑								-
Kronisk inflammation	↑	-	-↓	-(↓)	-	↓	↓	↑				
Cobalaminmangel	-	↑	↑	-↓		-(↑)	-(↓)		↓	-↑	↑	
Folatmangel	-	↑	↑	-↓		-(↑)	-(↓)		-	↓	↑	
Hæmolyse*	-	↑	-(↑)	↑						↓	↑	-
Thalassæmi (minor)	-	-	↓	-↑	↓	-(↑)	-(↑)	-		↓	-(↑)	

*Haptoglobin nedsat

1.2 THYREOIDEA SCREEN

Indikationen er uændret. Der startes som hidtil med TSH. Der kan derefter udløses følgende automatiske suppleringer:

Hvis Thyreoidea Screen er bestilt og TSH er abnorm så udløses T4 ,frit.

Hvis Thyreoidea Screen er bestilt og TSH er lavere end nedre normalgrænse og T4,frit er lavere end øvre normalgrænse så udløses T3,total.

Vi knytter, som hidtil, ikke bemærkninger til denne udredning.

Bemærk at T4,frit erstatter T4,total.

1.2.1 Indikation

Thyreoidea screen bruges ved mistanke om thyreoideafunktionslidelse hos patienter, der ikke nylig er udredt for dette.

1.2.2 Bestilling

Bestil 055 Thyreoidea screen. Der tages ét gelglas med gul prop. Prøven kan indsendes.

1.2.3 Udredningsgang og tolkning

Se også bilag 2.

(N= inden for referenceintervallet, ↑ over referenceintervallet, ↓ under referenceintervallet)

Trin 1	Trin 2	Trin 3	Tolkning	
TSH Udløses	TSH N (slut)		Udelukker med stor sandsynlighed thyroideadysfunktion	
	TSH ↑: T4,frit udløses	T4,frit ↓: (slut)	Hypothyreose . Rekvirenten bør selv ved behov supplere med 454 Thyroidea Ab(TPO-Ab)	
		T4,frit N: (slut)	Subklinisk hypothyreose (TPO-Ab som ovenfor)	
		T4,frit ↑: (slut)	(Sekundær hypertyreose eller thyroideahormon resistens)	
	TSH ↓: T4,frit udløses	T4,frit ↑: (slut)		Primær hypertyreose
		T4,frit N: T3,total udløses:	T3,total ↑:	T3 thyreotoksikose
			T3,total N:	Subklinisk hypertyreose
			T3,total ↓:	Non-thyroid disease
		T4,frit ↓: T3,total udløses:	T3,total ↑:	T3 thyreotoksikose
	T3,total ↓:		Sekundær/tertiær hypothyreose	

1.2.4 Behandlingskontrol ved thyroideadysfunktionssygdom

Hvis andet kontrolforløb ikke er aftalt, foreslår KPLL som hovedregel TSH og T4,frit (reference 2). Samme resultat vil formentlig nås med Thyroidea screen. Bemærk at normalisering af abnorm TSH efter start af behandling kan tage 2-3 mdr. eller mere selv efter normalisering af T4 og T3 hormonerne.

1.2.5 Alment om biokemiske thyroideafunktionsparametre

TSH er den analytisk sikreste og biologisk mest sensitive parameter for primær hyper- og hypofunktion. Den bør langsigtet tilstræbes normaliseret ved behandling af dysfunktion. På kort sigt efter behandlings start og ved skift af behandling kan T4,frit være et bedre udtryk for den kliniske situation.

De frie hormonkoncentrationer er de egenskaber, man klinisk - biologisk ønsker at måle, men analyse af de frie hormoner er mere følsom for interfererende substanser end analyse af total koncentrationer. TSH-T4,frit relationen udtrykker den for almen praksis vigtigste kombination af thyroideafunktionsparametre.

KPLL har derfor ladet T4,total afløse af T4,frit i Thyroidea screen. KPLL analyserer endnu ikke selv T3,frit.

2 Ændringer i sedlens analysesortiment

Der er fjernet og tilkommet analyser på sedlen, men der er ikke nedlagt analyser på KPLL. De fra sedlen fjernede analyser kan bestilles i feltet for supplerende undersøgelser.

2.1 Analyser/undersøgelser der er nyoptaget på sedlerne

- Albuminkorrigeret Calcium (Calcium Alb.korr.)
- Anæmiudredning (se ovenfor)
- EEG med søvn
- Diagnostisk glucose (Gluc.Dia.;P (faste))
- Hepatitis C virus antistof (Hep. C vir Ab)
- PTH, Parathyrin
- Vitamin D

Kun Albuminkorrigeret Calcium eller **Calcium(alb.);P**, som den hedder på svaret, behøver særlig omtale her. Den beregnes som:

$$\text{Calcium(alb.);P} = \text{Calcium;P (mmol/l)} + (0.0166 \times (39,9 \text{ g/l} - \text{Albumin;P(g/l)}))$$

Referenceintervallet er 2,14-2,52 mmol/l. Den kan anvendes i stedet for ioniseret Calcium, hvis patienten ikke kan komme til KPLL eller filialer. Til almindelig screening anvendes fortsat Calcium;P . Forskellen på de

to analyser er kun fremtrædende ved meget afvigende albuminkoncentration. Bemærk også, at indførelse af albuminmålingen indfører analyseusikkerhed herfra i den beregnede størrelse.

2.2 Analyser der er fjernet fra sedlerne

- Carbamid*
- CK (Creatinkinase)*
- Fibrinogen**
- LDH (Lactatdehydrogenase)*
- Orosomuroid*

Behovet for disse analyser i almen praksis er ringe.

Carbamid er afhængig af nyrefunktion (GFR), diuresen og proteinomsætningen. Vil man bedømme nyrefunktionen måles Creatinin;P og i sjældne tilfælde creatininclearance.

CK kan komme på tale ved skeletmuskelsygdom, men må så bestilles som anført.

Fibrinogen og Orosomuroid er inflammationsparametre, som bør erstattes af CRP. De læger der hidtil har brugt Fibrinogen eller Orosomuroid kan bestille dem som anført, gerne parallelt med CRP i en overgangsperiode.

LDH er meget uspecifik. Den kan bruges som supplement i situationer, hvor meget andet vides om tilstanden f.eks. indgår den i anæmiudredningen ved mistanke om hæmolytisk anæmi. Den kan bestilles separat som anført.

3 Andre forhold

3.1 Reticulocytter

Fremover afgives svaret på reticulocytter kun som antalkoncentration med enheden $10E9/l$. Angivelse i % eller o/oo anses nu for obsolet.

3.2 M-komponent

Ved bestilling af *M-komp. (Prot.frak.)* (tidligere *Proteiner, frak.v.el.forese*) vil svaret i tillæg til den hidtidige svarafgivelse af proteinfraktioner altid indeholde oplysning om tilstedeværelsen af en M-komponent.

Oplysningen bliver givet som resultatet 0 (ingen M-komponent) eller 1 (M-komponent påvist) ud for *M-komponent;P* (NPU17675).

3.3 Ændrede analysemetoder

I forbindelse med indførelse af "Autolab" er mange analysemetoder ændret (se listen nedenfor). Det forventes ikke at disse ændringer vil give betydningsfulde ændringer i analyseresultater. Små ryk i niveau kan dog forekomme. Ved ændring af analysemetode for HbA1c;B tilstræbes at opnå analyseresultater der i endnu højere grad end tidligere er sammenlignelige med DCCT***-niveauet som er det i Danmark herskende konsensus-niveau. Resulterer dette i betydelige ændringer i analyseresultater for HbA1c;B vil der blive givet meddelelse herom.

* Bestilles nu i feltet for supplerende analyser. Der behøves ikke ekstra glas, hvis der er bestilt analyser i BIOKEMI SERUM-gruppen.

** Bestilles nu i feltet for supplerende analyser. Der behøves ikke ekstra glas, hvis der er bestilt analyser i KOAGULATION-gruppen.

*** Diabetes Control and Complications Trial Research Group, N Eng J Med 1993; 329: 977-86.

Ændrede analysemetoder.

Målt egenskab	Målt egenskab	Målt egenskab	Målt egenskab
ALAT;P	CEA Ag;P	HbA1c;B	Orosomucoïd;P
Albumin/Crea;U	Cholesterol;P	HDL-Cholesterol;P	Protein;P
Albumin;P	Creatinin;P	IgA;P	PSA;P
Allergenspecifik IgE;P	Creatinkinase;P	IgE;P	Reumafakt. IgM;P
Amylase;P	CRP;P	IgG;P	Rubella IgG;P
ASAT;P	Digoxin;P	IgM;P	Transferrin;P
Bas.fosfatase;P	Ferritin;P	Jern;P	Triglycerid;P
Bilirubin;P	Fosfat;P	Kalium;S	Urat;P
Calcium;P	Gamma-GT;P	LDH;P	Valproat;P
Carbamazepin;P	Glucose;P	Lithium;P	
Carbamid;P		Natrium;P	

4 Referencer

1. Heuck CC, Kallner A, Kanagasabapathy AS og Riesen W: Diagnosis and monitoring of diseases of the thyroid, WHO 2000
http://www.who.int/bct/Main_areas_of_work/DIL/Lab_Tech/PDF_Documents/Diagnosis%20and%20Monotoring%20of%20Diseases%20of%20the%20Thyroid.pdf
2. Demers LM og Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease (draft) in Laboratory Medicine Practice Guidelines, 2002
http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_lmpg.stm
3. Young DS, Friedman RB: Effects of disease on clinical laboratory tests, 4. ed., 2001, AACC Pres
4. Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children JAMA 1999; 281: 2225-30 (og Comment in: JAMA. 1999; 281: 2247-8.)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10376576&dopt=Abstract
5. Thomas, Christian, Thomas, Lothar
Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency
Clin Chem 2002; 48: 1066-1076
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12089176&dopt=Abstract
6. KPLL NYT 2/JUNI 2002 (Diagnostisk glucose) http://www.kpll.dk/kpll/kpllnyt/kpll_nyt_2_2001.htm

5 Bilag

Bilag 1 Automatiske bemærkninger relateret til anæmiudredning

Nedenfor angiver "og" at fællesmængden af de nævnte udfald udløser bemærkningen dvs. alle kriterierne skal være opfyldt ("og" står altså for "både og").

1. **"Lav Ferritin ses kun ved jernmangel."** Udløses hvis anæmiudredning er bestilt "og" FER < nedre normalgrænse.
2. **"Jernmangel er usandsynligt ved Ferritin >60 µg/l."** Udløses hvis anæmiudredning er bestilt "og" FER > 60 µg/l.
3. **"Ved Ferritin <60 µg/l og samtidigt forhøjet CRP kan jernmangel ikke udelukkes."** Udløses hvis anæmiudredning er bestilt "og" FER >=nedre normalgrænse "og" FER <= 60 µg/l "og" CRP er over øvre normalgrænse.
4. **"Normal RDW gør jern -, cobalamin- eller folatmangel mindre sandsynligt."** Udløses hvis anæmiudredning er bestilt "og" HB er lavere end nedre normalgrænse "og" RDW er normal "og" MCV er normal.
5. **"Cobalamin i intervallet 125-250 pmol/l hverken udelukker eller påviser Cobalaminmangel. Analyse af Methylmalonat kan være indiceret."** Udløses hvis anæmiudredning er bestilt "og" HB lavere end nedre normalgrænse "og" B12 <250 pmol/l "og" B12 >125 pmol/l.
6. **"Kronisk inflammation kan være årsag til anæmi."** Udløses hvis anæmiudredning er bestilt "og" HB lavere end nedre normalgrænse "og" MCV er normal "og" RETIC-MCH er normal "og" RE10E9 er normal "og" RDW er normal "og" CRP er højere end øvre normalgrænse.
7. **"Reticulocytose ses ved hæmolytisk anæmi og/eller blødning."** Udløses hvis anæmiudredning er bestilt "og" HB er lavere end nedre normalgrænse "og" RE10E9 er over øvre normalgrænse.
8. **"Ved microcytær anæmi med normal Ery Vol Varia;B bør man overveje Thalassæmi."** Udløses hvis anæmiudredning er bestilt "og" HB er lavere end nedre normalgrænse "og" MCV er lavere end nedre normalgrænse "og" RDW er normal.
9. **"Cobalaminanalyse er indiceret, men udføres ikke på grund af tvivl om prøvematerialets egnethed."** Udløses hvis anæmiudredning er bestilt "og" hvis HB er lavere end nedre normalgrænse "og" MCV er højere end øvre normalgrænse og B12 er afbestilt og registreringsdag er ulig prøvetagningsdag.
10. **"LDH blev bestilt reflektorisk på mistanke om hæmolytisk anæmi, men udførtes ikke på grund af tvivl om prøvematerialets egnethed. Ved evt. supplerings bør også haptoglobin bestilles."** Udløses hvis anæmiudredning er bestilt "og" hvis HB er lavere end nedre normalgrænse "og" RE10E9 er over øvre normalgrænse og LD er afbestilt "og" registreringsdag er ulig prøvetagningsdag.

Bemærkningerne 1-7 er opbygget som sandheder, der ikke forudsætter viden om, hvad der har udløst dem.

Bilag 2 Figurer fra reference 1:

Figure 3 Diagnostic Strategies with decreased S-TSH. Ovals indicate measurements, boxes suggested diagnosis

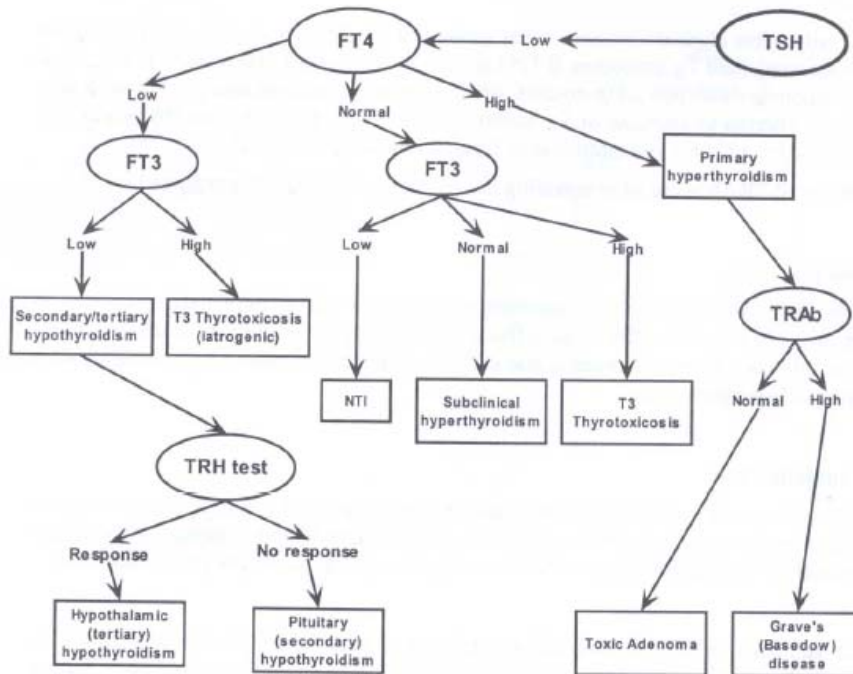


Figure 4 Diagnostic strategy with elevated S-TSH

