Nr. 4 December 2012

DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Indhold:

- Nyt fra Bestyrelsen
- Den Danske Kongres i Klinisk Biokemi 2013
- Etablering af en afhentningsordning for blodprøver taget i lægepraksis – en øjenvidneberetning fra Hospitalsenheden Vest
- Mathematical Arterialisation
- Erfaringer med Point of Care Testing i en Fælles Akut Modtagelse på Holbæk Sygehus
- SKUP – Uafhængige afprøvninger af laboratorieudstyr
- Kvantitative Cannabis analyser i urin – hvornår og hvorfor?
- Akut nyreinsufficiens og Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)
- Kontrol af patienter behandlet for thyroidea-cancer
- Kursusanmeldelse af UU2 kursus i Organisation, administration og ledelse
- Nyt om navne
- Mødekalender

Fremtidens laboratorium i håndkøb

Den Danske Kongres i Klinisk Biokemi 30/4 - 2/5 2013

ISSN 1902-1526

DSKB

Beckman Coulter
Nyheder

Nye kemi instrumenter med op til 9800 test/time

Præanalytisk båndsystem med 4 baner som håndterer op til 1200 rør/time.

Automatisering
Kemi
Immunkemi
Hæmatologi
Proteinkemi

Beckman Coulter Danmark
Email : Denmarkcustomersupport@beckman.com
Tlf. 7022 8816

BECKMAN COULTER

Kolofon

DSKB-Nyt nr. 4/2012
Udgiver:
Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Ansvarlig redaktør:
Emil Daniel Bartels

Layout og redaktionel tilrettelæggelse:
Tuen-media as

Bladet udgives 4 gange årligt

Indlæg til DSKB-Nyt
Se bagerst i bladet

Denne og tidligere udgaver kan downloades fra **www.dskb.dk**

DSKB Bestyrelse
Nete Hornung
e-mail: netehorn@rm.dk

Lars Ødum
e-mail: laod@regionsjaelland.dk

Stig E. Bojesen
e-mail: stebo@heh.regionh.dk

Carsten Højskov
e-mail: carshoej@rm.dk

Emil Daniel Bartels
e-mail: emil.daniel.bartels@rh.regionh.dk

Erik Dalsgaard Lund
e-mail: erik.dalsgaard.lund@slb.regionsyddanmark.dk

Lars Melholt Rasmussen
e-mail: lars.melholt.rasmussen@ouh.regionsyddanmark.dk

Emil D. Bartels

Nyt fra Bestyrelsen

Velkommen til årets sidste nummer af DSKBnyt. Efterårsmødet er netop vel overstået og bestyrelsen vil gerne takke tovholderne på de to sessioner og alle de engagerede foredragsholdere for et rigtigt godt møde med høj faglig kvalitet i indlæggene. Vi er også meget glade for den flotte tilslutning til mødet blandt medlemmerne, men vi må i den forbindelse opfordre til, at man husker at melde afbud, hvis man har tilmeldt sig og bliver forhindret i at deltage. Vi kan som regel nå at ændre deltagerantallet indtil nogle dage før arrangementet, men vi betaler fuld pris til konferencestederne for udeblevne på dagen (svarende til 10 kontingenter fra ordinære medlemmer ved det seneste møde). Siden sidste nummer af DSKBnyt er der taget hul på en revision af Dansk Nefrologisk Selskab (DNS) og DSKBs rapport om vurdering af nyrefunktion og proteinuri fra 2009. Arbejdsgruppen er blevet etableret med Henrik Birn (DNS) som formand og med deltagelse af Søren Ladefoged og Brigitte Reinholdt fra DSKB.

Også kurserne i speciallægeuddannelsen i klinisk biokemi og fortolkningen af de syv lægeroller i målbeskrivelsen står foran en snarlig revision. UU1 har afholdt møde med en drøftelse af indholdet i fremtidens speciallægekurser. Nogle kurser vil blive udfaset, nogle smeltet sammen og andre vil være helt nye. Der er desuden et initiativ i NFKK til at undersøge mulighederne for et Nordisk Speciallægekursus, og første møde i den arbejdsgruppe er planlagt i november 2012. Bestyrelsen skal mødes med formændene for de to uddannelsesudvalg og blandt andet høre om planer og proces med den nye kursusrække, samt at drøfte om der er behov for nogle overgangsordninger for de kursister, som bliver berørt af omlægningen under deres speciallægeuddannelse. Samtidigt vil formen for evalueringen af kurserne såvel som af kursisterne blive drøftet, så både kvalitet og udbytte af kurserne kan følges nærmere.

I det kommende bestyrelsesår vil flere bestyrelsesmedlemmer træde ud, herunder formand og næstformand. Valg af nye bestyrelsesmedlemmer vil som vanligt foregå på generalforsamlingen, som i 2013 er placeret i forbindelse med DSKB kongressen i Ringsted. Vi håber, at deltagerne i kongressen også vil benytte muligheden for at gøre deres indflydelse gældende ved at møde op på generalforsamlingen og deltage aktivt. Indkaldelse til generalforsamling kommer i det første nummer af DSKBnyt 2013, men man kan allerede nu sætte kryds i kalenderen d.30/4-2/5 2013, hvor kongressen bliver afholdt. Arrangørerne har nu orienteret bestyrelsen om indholdet af det videnskabelige program, og vi kan (som traditionen byder) se frem til et spændende og varieret indhold i de forskellige sessioner.

Endelig kan det oplyses, at Christina Munch Jensen fra Klinisk Biokemisk afdeling, Frederiksberg, blev den heldige den vinder af en friplads til 20th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EuroMedLab) i Milano i 2013. Der var indkommet 4 gode ansøgninger fra yngre medlemmer af selskabet, så den endeligt udvalgte blev fundet ved lodtrækning. De øvrige kandidater er alle blev opfordret til at indsende abstrakt til kongressen og i tilfælde af et antaget abstrakt, vil DSKB se med velvillige øjne på ansøgninger om kongresstøtte.

Til slut ønsker bestyrelsen medlemmer, samarbejdspartnere og annoncører en glædelig jul og et godt nytår.

Den Danske Kongres i Klinisk Biokemi 2013

Nu er tilmeldingen startet til 11. Danske Kongres i Klinisk Biokemi med titlen "Fra livsstil til sygdom". Alle overlæger i Region Sjælland samt sygehuskemiker Mikala Klok Jørgensen har sammensat det faglige program. Vi har fokuseret på de emner vi specielt har viden om i Region Sjælland, men suppleret med input fra hele landet.

Kongressen finder sted i Ringsted 30.april – 2.maj, 2013. Selve kongressen foregår i Ringsted kongrescenter, men den indledende workshop, Generalforsamling samt det sociale arrangement foregår på Sørup Herregård lidt udenfor Ringsted.

Vigtige datoer:

1. marts
– Frist for tidlig tilmelding.
– Frist for registrering af posters.

1. april
– Inden denne dato gives besked om posters, der er udvalgt til mundtlig præsentation under de enkelte sessioner i programmet.

30. april
– Workshop og generalforsamling.

1. og 2. maj
– Kongressen.

Så meld Jer til på følgende link:
http://www.regionsjaelland.dk/Kampagner/dskb/Sider/default.aspx

Vi håber, at vi ses!

Organisationskomiteen
Overlæge Thomas Schiøler, undervisningsbioanalytiker Birgitte Højgaard Larsen, overlæge Maja Jørgensen, sygehuskemiker Mikala Klok Jørgensen, sekretær Dorthe Permin samt ledende overlæge Lise Bathum.

PROGRAM – OVERSIGT		
Tirsdag 30. april Sørup Herregaard	Onsdag 1. maj Ringsted kongrescenter	Torsdag 2. maj Ringsted kongrescenter
	9.00-9.15 Velkommen til Region Sjælland.	9.00-11.00 Tarmkræftscreening – pro et contra. (Chairman: Overlæge Poul Jannik Bjerrum og overlæge Thomas Schiøler)
	9.15-10.45 Epigenetik og udvikling af sygdomme (Chairman: Forskningslektor Thomas Hviid)	
	10.45-11.15 Kaffe i udstillingen	11.00-11.30 Kaffe i udstillingen
	11.15-12.45 Oxidativt stress (Chairman: Forskningslektor Christina Ellervik)	11.30-12.30 Muskelforskning (Foredrag af overlæge Pierre Nourdine Bouchelouche)
		12.30 Overrækkelse af posterpris samt farvel og tak for denne gang. Frokost.
13.00-15.30 Workshop: Biologiske lægemidler: Indikation, nytte/effekt, bivirkninger og monitorering. (Chairman: Overlæge Lars Ødum og ledende overlæge Pierre Bouchelouche)	12.45-14.30 Frokost i udstillingen Posterudstilling kl. 13.30 – 14.30	
16.00-17.30 Generalforsamling, DSKB	14.30-16.00 Autoimmune Thyreoideasygdomme (Chairman: Overlæge Lise Bathum samt overlæge Jan Kvetny)	
18.30-21.30 Get-together	16.00-16.30 Kaffe i udstillingen	
	16.30-18.00 Livsstilsmarkører. (Chairman Maja Jørgensen)	
	19.00 Festmiddag Sørup Herregaard	

Etablering af en afhentningsordning for blodprøver taget i lægepraksis

– en øjenvidneberetning fra Hospitalsenheden Vest

Annebirthe Bo Hansen,
Klinisk Biokemisk afdeling,
Hospitalsenheden Vest,
Annebirthe.Bo.Hansen@vest.rm.dk

Baggrund

Ringkøbing Amt indgik for ca. 10 år siden en rammeaftale med de praktiserende læger vedrørende centrifugering af blodprøver. Ydelsen (2601) blev honoreret med et beløb på knap 90 kr. Andelen af centrifugerede blodprøver i forhold til ucentrifugerede er i årenes løb steget betydeligt og lå for Region Midtjylland i 2010 på 89,0 % kun overgået af Region Nordjylland på 92,4 %. Udgiften for Region Midtjylland til ordningen lå i 2010 på 26 mio. kr.

De hidtidige transportordninger i det gamle Ringkøbing Amt havde været meget forskelligartede ofte med blodprøvetagning i gelrør, henstand ved stuetemperatur, centrifugering, forskellige transportformer og aflevering på forskellige tidspunkter. Andre steder i Regionen blev prøvematerialet afpipetteret, hvilket gav en større robusthed overfor transportforholdene, men introducerede en risiko for forbytning.

Region Midtjylland (RM) havde gennem længere tid haft fokus på laboratorieområdet og emnet havde været diskuteret med Samarbejdsudvalget for almen praksis med henblik på muligheden for at opsige rammeaftalen om centrifugering. Da overenskomstforhandlingerne mellem Praktiserende Lægers Organisation (PLO) og Regionernes Lønnings- og Takstnævn (RLTN) lå klar i januar 2011 var centrifugeringsordningen bevaret som en rammeaftale, hvilket gav mulighed for at regionerne kunne tiltræde såvel som opsige aftalen. RM valgte at opsige rammeaftalen pr. 1. juni 2012. Som modydelse forpligtigede RM sig til at etablere en afhentningsordning. Dette forventede man ville give en regional besparelse på 13 mio. årligt.

I starten af 2011 blev der af Nære Sundhedstilbud nedsat en gruppe med repræsentanter fra Nære Sundhedstilbud, Indkøbsafdelingen, almen praksis og KBA, som skulle udarbejde kravspecifikationerne til EU-udbudsmaterialet til en afhentningsordning, som skulle sikre en optimal opbevaring og transport af blodprøver taget i almen praksis til laboratorierne. Parallelt hermed udarbejdede en logistikgruppe ruterne, som det vindende transportfirma skulle benyttes. Som udgangspunkt ønskede de praktiserende læger, at der kunne tages blodprøver i hele åbningstiden dvs. fra 08:00 til 16:00, samtidigt havde de et ønske om, at alle prøver blev afhentet inden kl. 16:00 samt en fleksibilitet med mulighed for at få afhentet 2 såvel som 1 gang dagligt. Man skelede også en del til den ordning som for år tilbage var blevet etableret i Region Syddan-

Tabel 1

Population	Indlagte patienter
Antal patienter (n)	60 (praksisrelevante analyser) / 25 (specialanalyser)
Rørtyper	Li-heparin uden gel / serum uden gel
Henstand inklusiv 1½ times transport ved 21 +/-1 °C fra prøvetagning til centrifugering	0, 6 eller 10 timer
Analysekomponenter	35 praksisrelevante analyser / 20 specialanalyser
Analyseudstyr	Architect c8000 / Advia Centauer XP / specialudstyr
Henstand efter centrifugering ved stuetemperatur	Maks. 4½ time

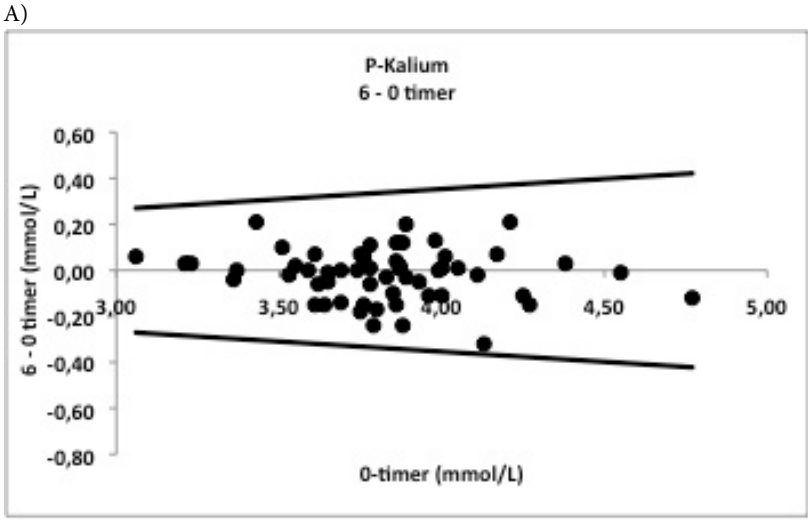
A) Differensplot. Forskellen i resultatet for P-Kalium (mmol/L) taget i LiHe rør uden gel opbevaret og transporteret som fuldblod ved 21 °C +/- 1 °C i 6 timer inden centrifugering og baseline (0 timer) i forhold til 0 timers prøven. Klinisk acceptabel grænse på 8,8 % er indtegnet.

B) Differensplot. Forskellen i resultatet for P-Kalium (mmol/L) taget i LiHe rør uden gel opbevaret og transporteret som fuldblod ved 21 °C +/- 1 °C i 10 timer inden centrifugering og baseline (0 timer) i forhold til 0 timers prøven. Klinisk acceptabel grænse på 8,8 % er indtegnet.

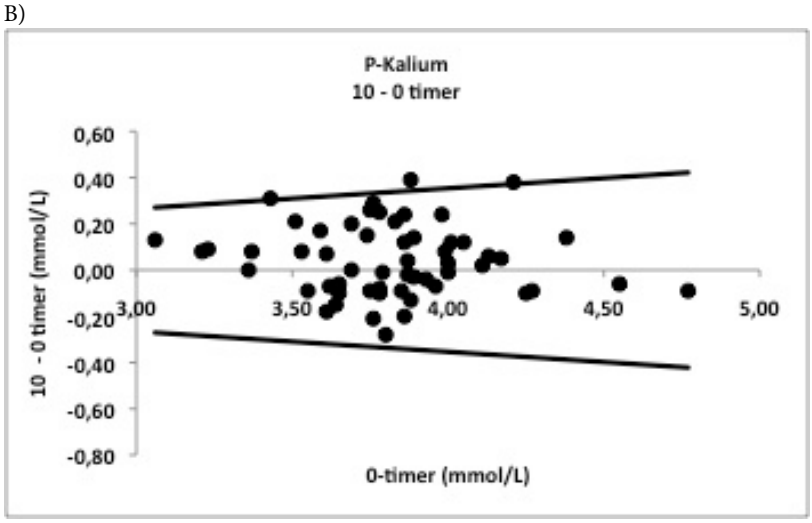
C) Differensplot. Forskellen i resultatet for P-Kalium (mmol/L) taget i LiHe rør med gel, opbevaret ved stuetemperatur 4 timer, centrifugeret og transporteret (1½ time) ved stuetemperatur og baseline (0 timer) i forhold til 0 timers prøven. Klinisk acceptabel grænse på 8,8 % er indtegnet.

Figur 1

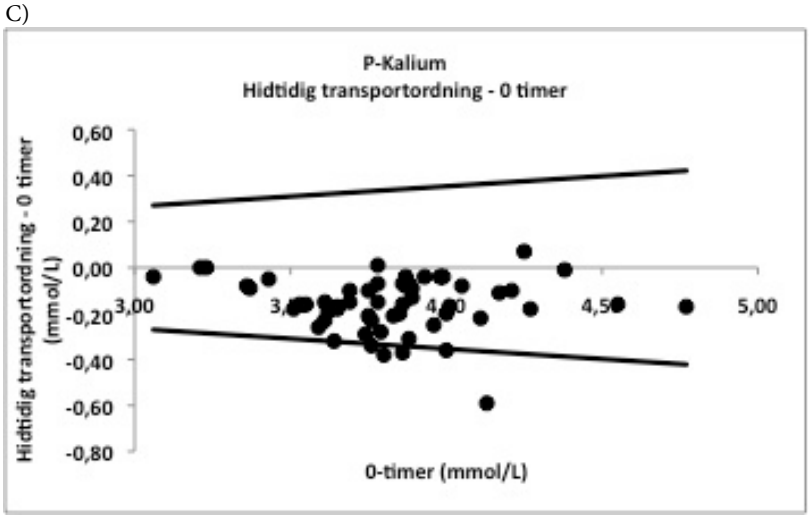
A)



B)



C)



mark med to daglige afhentninger og som fungerede til alles tilfredshed.
Fra KBA, Hospitalsenheden Vest (HEV) havde man allerede på dette tidspunkt undersøgt holdbarheden af Kalium-ion ved opbevaring som fuldblod ved 21 +/-1 °C og havde fundet tilfredsstillende stabilitet i op til 10 timer fra blodprøvetagning til centrifugering. Der lå også litteratur som støttede dette fund (1-5), men evidensen var ikke så overbevisende, at specialerådet kunne gå ind for at anbefale 1 daglig afhentning.
Som repræsentant for KBA, HEV havde jeg 5 perspektiver, som indgik i overvejelserne omkring valget af 1 eller 2 daglige afhentninger:

- Et samfundsperspektiv
  - o nytteværdien for samfundet af at køre ekstra 180.000 km årligt (HEV)
- Et økonomisk perspektiv
  - o 50 % af et evt. overskud ville tilgå afdelingen (intern aftale med hospitalsledelsen i HEV indgået i forbindelse med udmøntningen af en økonomisk omstillingsplan)
- Et fagligt perspektiv
  - o beslutningen skulle tages på et fagligt solidt grundlag, som byggede på de præmisser, man påtænkte at etablere henteordningen efter
- Et driftsperspektiv
  - o De økonomiske såvel som de personalemæssige konsekvenser af at halvdelen af produktionen lå efter kl. 16:00 skulle klarlægges
- Et patientperspektiv
  - o Hvilken betydning ville det få for den praktiserende læge og dermed også patienten. Hovedparten af blodprøverne skulle fortsat kunne tages hos egen læge, i patientens nærmiljø

Samfundsperspektivet og det økonomiske incitament var anderledes i KBA, HEV end de øvrige klinisk biokemiske afdelinger i RM. Vinklingen blev derfor i første omgang det faglige perspektiv, hvorfor specialerådet besluttede at en anbefaling skulle bygge på en videnskabelig undersøgelse.

Undersøgelse

Formålet var at undersøge stabiliteten af biokemiske analyser (praksisrelevante og mere specielle analyser) dersom prøvematerialet blev opbevaret i ucentrifugerede Li Heparinrør ved 21 +/-1 °C.
Undersøgelsen blev gennemført som et regionalt samarbejde mellem de biokemiske afdelinger i Aarhus Universitetshospital og HEV og fik økonomisk støtte fra RM.

Tabel 1. Undersøgelsesdesign

Undersøgelsen blev gennemført i eftersommeren 2011 og på baggrund af resultaterne kom specialerådet i december 2011 med en indstilling om, at det var fagligt forsvarligt at afhente én gang dagligt.
Undersøgelsen er ved at blive publiceret, hvorfor kun et enkelt resultat vil blive kommenteret. På 60 patientprøver fandt vi en gennemsnitlig ændring i P-Kalium mellem 6, 10 timers prøven og 0 prøven på henholdsvis -0,02 mmol/L (-0,5 %) og 0,04 mmol/L(1,2 %). Antallet af patientprøver som oversteg en ændring > 7 % var 1 i 6 timers og 5 i 10 timers prøven. De tilsvarende tal for en ændring > 10 % var 0 og 1. Der blev ikke set nogen systematisk bias, hvilket derimod var tydeligt ved den hidtidige transportordning (negativ bias på 4,2 %) (Figur 1).

EU licitationen

I licitationsmaterialet hed det én daglig afhentning, men med to afhentninger som en option. Den 19. april 2012 blev der indgået kontrakt med transportfirmaet Multi Trans, hvis slogan lidt morsomt er mad til tiden. De enkelte hospitalsledelser valgte alle på nær HEV en løsning med to daglige afhentninger.
Frem til starttidspunktet 1. juni skulle der indkøbes termoskabe til alle praksisklinikker, transportkasser og trådvogne til KBA, nye vagtplaner skulle udarbejdes og Multi Trans skulle have indrettet en del biler, som kunne overholde temperaturkravet.
At det lykkedes at hente blodprøver hos de praktiserende læger uden nævneværdige problemer fredag den 1. juni 2012 kan man takke samarbejdet mellem laboratoriekonsulenterne, regionens folk og transportfirmaet for.

Driftsmæssige konsekvenser

Beslutningen om én afhentning dagligt på KBA, HEV var mildest talt ikke populær i bioanalytikergruppen og postvagten blev hurtigt omdøbt til pestvagten eller det der var værre. Timingen var yderst uheldig idet etablering af analysebånd var sket få måneder tidligere, hvilket selvsagt gav en del utryghed at stå alene med halvdelen af analyseproduktionen efter kl. 16:00 uden superbrugere og afdelingsbioanalytikere.
Her knap 6 måneder efter er stemningen begyndt at vende, man er tilfreds med at prøvematerialet generelt er blevet bedre, der er ikke prøver, som skal kasseres fordi de er kommet til at hænge i Post Danmark, der er ikke længere problemer / restriktioner med de hæmatologiske parametre, man er glad for ikke at skulle pakke 60 kasser ud to gange om dagen, det er blevet mere ro i dagtiden med mulighed for bedre service og etablering af nye tiltag i forhold til de kliniske afdelinger og intern oplæring, man ser en bedre udnyttelse af apparaturet, man får mere tid ved apparaterne og flere udfordringer. Der er sågar nogen, som har ytret, at det er dejligt at sove lidt længere eller have mulighed for at følge børn i skole. Der er dog stadig medarbejdere som er utrygge og føler et pres med at blive færdig til tiden, men dette hænger nok mere sammen med nye arbejdsgange, som ikke er fuldt implementeret. Vi har ikke konstateret flere ambulante blodprøvetagninger fra praksis.

Patientperspektivet

Med hensyn til patientperspektivet gav valget af én daglig afhentning stor utilfredshed blandt de praktiserende læger i Vest, hvorfor skulle de have dårligere service end kollegaerne i den øvrige del af regionen? Der var vrede læserbreve og i lokal TV blev vi beskyldt for, at patienterne ikke længere kunne få taget blodprøver hos deres praktiserende læger. Problemstillingen var oppe på koncernledelsesplan, som til sidst gav grønt lys for, at Vest gik enegang med én afhentning i tidsrummet 14:00 til 16:00. Det, utilfredsheden reelt drejede sig om, var en mindre fleksibilitet, hvis praksis en dag ønskede at lukke til middag. Der var ikke en eneste analysekomponent, som kun havde en acceptabel holdbarhed på 6 timer, men ikke 10 timer.

Evaluering foretaget i november 2012 var vist stor tilfredshed med ordningen – stor set ingen ønsker tilbage til gammel ordning og den manglende fleksibilitet er blevet klaret med stor kreativitet f.eks. udlevering af nøgle til den faste chauffør, aflevering af transportkasse i nabopraksis eller på KBA m.m.. Som noget positivt anføres også at analyseresultaterne i mange tilfælde kommer hurtigere end tidligere og at det er muligt at få post og andet prøvemateriale med transporten. En konsekvens af afhentningsordning især ved én afhentning er at antallet af abnorme analyseresultater, som skal ringes til vagtlæge er steget. Dette har dog ikke ført til problemer.

Konklusion

Der er blevet etableret en afhentningsordning af blodprøver for almen praksis i RM med et budget på 13 mio. kr. som har sikret en ensartet præanalytisk håndtering med god kvalitet af prøvematerialet til følge, som de praktiserende læger i langt overvejende grad er glade for, og som også fungerer på KBA, HEV.

Referencer

1. Stahl M, Brandslund I. Controlled storage conditions prolong stability of biochemical components in whole blood. Clin Chem Lab Med 2005;43(2):210-5.
2. Jensen EA, Stahl M, Brandslund I, Grinsted P. Stability of heparin blood samples during transport based on defined pre-analytical quality goals. Clin Chem Lab Med 2008;46(2):225-34.
3. Nybo M, Hansen AB, Pedersen B, Jørgensen P, Kristensen SJ. Præanalytisk variation af P-Kalium-ion, stofkonc. : Relevans for primærsektoren? Klinisk Biokemi i Norden 2004;16:16-22.
4. Seamark D, Backhouse S, Barber P, Hichens J, Salzmann M, Powell R. Transport and temperature effects on measurement of serum and plasma potassium. J R Soc Med 1999 Jul;92(7):339-41.
5. Tanner M, Kent N, Smith B, Fletcher S. and Lewer M. Stability of common biochemical analytes in serum gel tubes subjected to various storage temperatures and times pre-centrifugation. Ann Clin Biochem 2008 Jul;45(pt 4):375-9.

Mathematical Arterialisation

Stephen E. Rees - Respiratory and Critical Care Group (RCARE), Center for Model-based Medical decision support, Aalborg University

Introduction

Arterial puncture is painful. In the ICU it has been shown to be the most frequently reported unpleasant experience [1] and has been shown to be more painful than venous puncture [2]. In the ICU, indwelling catheters necessary for blood pressure measurement mean that arterial puncture may be seldom. This is not however the case in emergency medicine or particularly in the pulmonary medical department, where patients with chronic pulmonary disease admitted during period of exacerbation can have numerous arterial punctures during their admission.

To address this problem a programme of research has been conducted to develop and evaluate a technique for mathematically converting measurements of peripheral venous acid-base and oxygen status to arterial values. The aim of this work has been to reduce the need for arterial puncture by providing calculated values of arterial blood from measurements in peripheral venous blood using a mathematical formula, i.e. mathematical arterialization.

The arterialization method

The method is illustrated in figure 1 [3]. It includes substantial mathematics in the details of the acid-base model but the principle is simple. Peripheral venous blood can be mathematically transformed to arterial by simulating the addition of oxygen and removal of carbon dioxide in a constant ratio, the respiratory quotient (RQ). If RQ is set to 0.8 then adding 1 mmol of oxygen requires removal of 0.8 mmol carbon dioxide. If then one mathematically adds oxygen and removes carbon dioxide until the simulated oxygen saturation matches that measured on a pulse oximeter, all else can be calculated. The method involves assumptions concerning the value of RQ, acid-production at the tissue and the precision of pulse oximetry, which have been shown to be insignificant on the calculated values from both a theoretical and practical perspective [3,5].

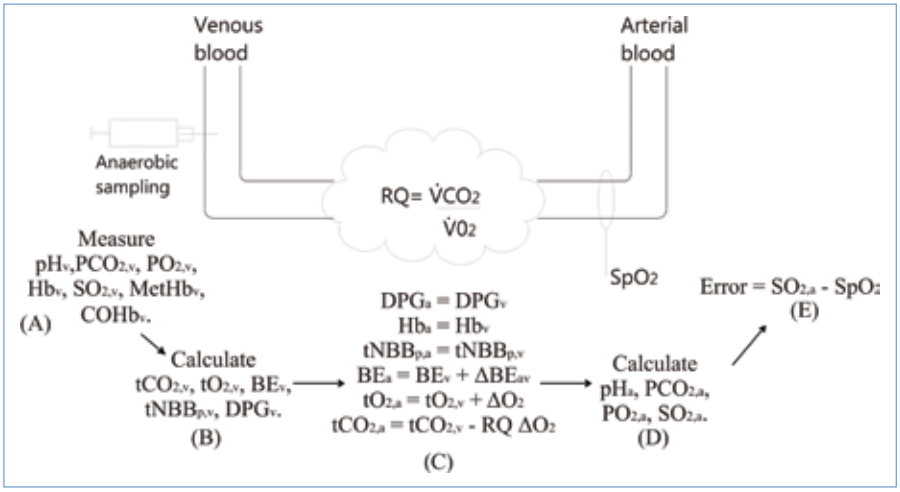


Figure 1 – Calculation of arterial blood acid-base status from venous blood and arterial oxygen saturation measured using a pulse oximeter (reproduced from [3]).

Evaluation of the method

To evaluate the use of the method, a number of questions have been addressed

1. Does the method work in a broad group of acid-base disturbances, such as those found in the ICU? [4]
2. Does the method work in patients at the lung medicine department? [5]
3. Is the method useful for screening in emergency medicine? [6]
4. Can the method be used to monitor patients with COPD during periods of admittance for exacerbation? [7]

Figure 2 illustrates the results from four studies addressing each of these questions for, in total, about 400 cases. The figure illustrates Bland-Altman plots providing the limits of agreement between measured (a) and calculated (ca) pH, PCO_2 and PO_2 in these patients. They show that the method can calculate pH within about 0.02 of the measured value and PCO_2 within about 0.5 kPa, i.e. well within precision needed for clinical practice. For PO_2 errors are not normally distributed, and greater precision can be obtained at lower oxygen levels, where knowing the oxygen value precisely is most clinically relevant. For PO_2, A set of clinical rules was devised for reporting calculated arterial values [5] and these evaluated successfully in all patients evaluated at the emergency medical [6] and pulmonary medical departments [7].

In addition to showing that the method can calculate arterial values at a single time point, the most recent study [7] has shown that the method can characterize changes in patients ' arterial acid-base and oxygen

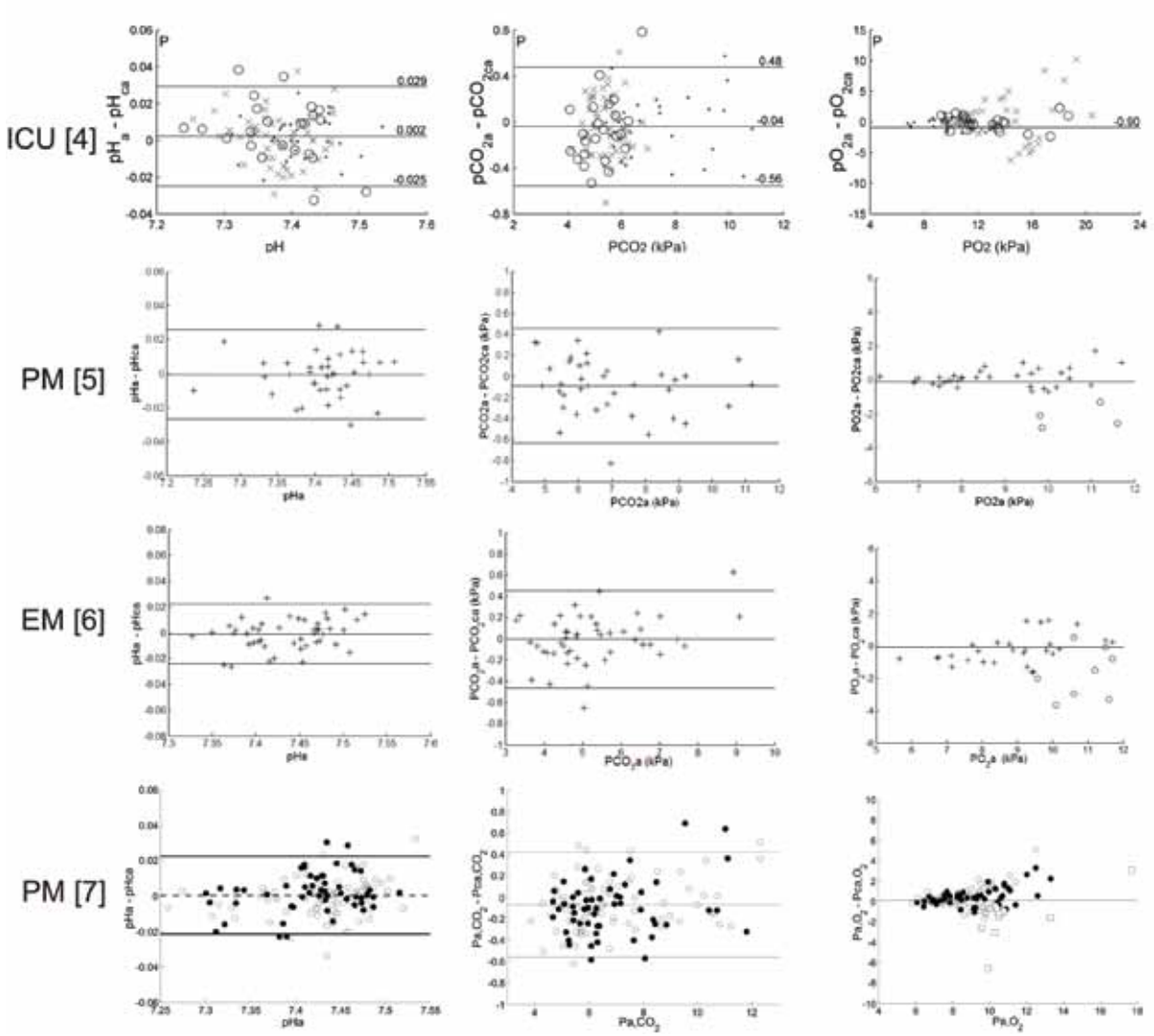


Figure 2 – Bland-Altman plots of calculated vs. measured arterial valules of pH, pCO_2 and pO_2 in four studies at the ICU [4], pulmonary medical department [5,7] and emergency medical department [6]

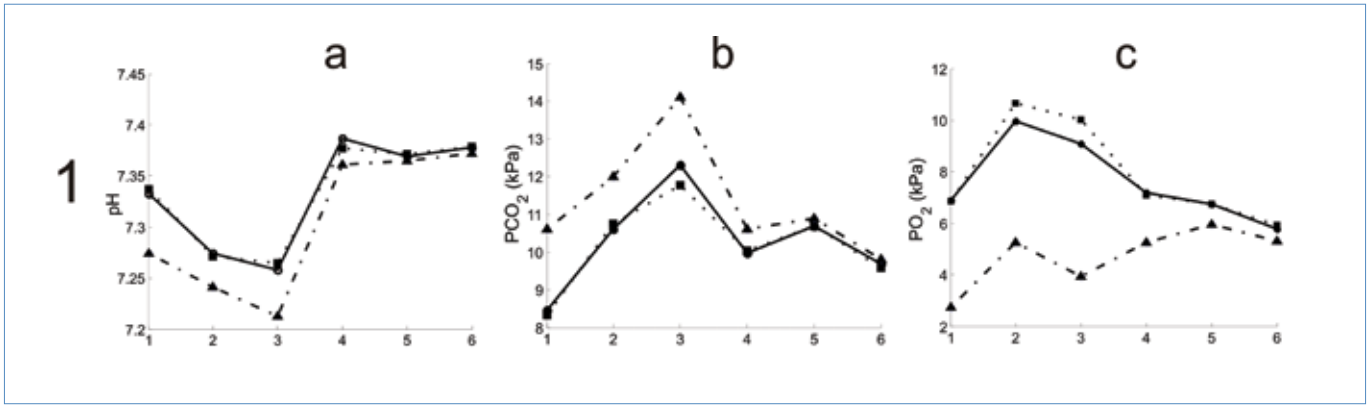


Figure 3 – Venous (triangles, dot-dash lines), Arterial (circles, solid lines) and calculated Arterial (squares, dotes lines) in a single patient studied on 6 consecutive days (reproduced from [7]).

status during periods of hospital admission. A patient example is illustrated in figure 3, where calculated and measured values of arterial pH, PCO_2 and PO_2 are very similar over a six day period where the patient's acid-base and oxygen status varied greatly.

Discussion and Conclusion

This programme of research has illustrated that mathematical arterialisartion may be a real alternative to the pain of arterial puncture. In addition, venous syringes are cheaper, venous puncture easier, and it is often the case that venous blood is taken for other reasons meaning that the total number of punctures may decrease. Several clinical uses may be postulated, and perhaps the most interesting could be in the use of supplementary oxygen or non-invasive ventilation in patients admitted with COPD. Both these therapies typically increase oxygen levels, which can be easily monitored with pulse oximetry or the method presented here. In COPD, the difficult clinical problem is to ensure that increases in oxygen do not compromise ventilation and as such result in changes in pH and PCO_2. This is particularly the case in COPD where the respiratory drive may be dominated by O_2 levels. These values can be easily calculated from venous blood and there is little need for multiple arterial punctures to monitor patient state.
If this method is to reach widespread use commercial collaboration is necessary. The method is patented,a small start-up company has been formed, and an industrial collaboration established with Noema-Life, a company producing the HALIA lab automation system. Plans are proceeding for incorporation of these software components enabling mathematical arterialization to be bedside in 2013.

Conflict of interest

Stephen Rees is board member and shareholder of OBI ApS, who own the patient rights to the method presented here.

Referencer

1. Turner JS, Briggs SJ, Springhorn HE, Potgieter PD. Patients ' recollection of intensive care unit experience. Crit Care Med, 1990;18:966 – 8.
2. Giner J, Casan P, Belda J, Gonz á lez M, Miralda RM, Sanchis J. Pain during arterial puncture. Chest 1996;110:1443–5.
3. Rees SE, Toftegaard M, Andreassen S. A method for calculation of arterial acid-base and blood gas status from measurements in the peripheral venous blood. Computer Methods and Programs in Biomedicine. 2006 Jan;81(1):18-25
4. Toftegaard M, Rees SE, Andreassen S. Evaluation of a method for converting venous values of acid-base and oxygenation status to arterial values. Emergency Medicine Journal. 2009 Apr;26(4):268-72.
5. Rees SE, Hansen A, Toftegaard M, Pedersen J, Kristensen SR, Harving H. Converting venous acid-base and oxygen status to arterial in patients with lung disease. European Respiratory Journal, 2009, May;33(5):1141-7
6. Tygesen G, Matzen H, Grønkjær J, Uhrenfeldt L, Andreassen S, Gaardboe O, Rees SE. Mathematical arterialisation of venous blood in emergency medicine patients. European Journal of Emergency Medicine, 2011 Nov 11. [Epub ahead of print]
7. Rees SE, Rychwicka-Kielek BA, Andersen BF, Bibi R , Pedersen JF, Weinreich UM, Birket-Smith LB, Kristensen SR. Calculating acid-base and oxygenation status during COPD exacerbation using mathematically arterialised venous blood. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, [Epub ahead of print]

Erfaringer med Point of Care Testing i en Fælles Akut Modtagelse på Holbæk Sygehus

Poul J. Bjerrum, ledende overlæge på Klinisk Biokemisk Afdeling, Holbæk Sygehus, pjbj@regionsjaelland.dk

Etablering af Fælles Akut Modtagelse (FAM)

Den overordnede vision for etablering af FAM på sygehusene i Danmark, har været at højne kvaliteten af det akutte patientforløb. At sikre, at patienterne får hurtigere behandling, en faglig mere optimal behandling og oplever færre overgange mellem kliniske afdelinger. Hertil kommer ønsket om en samfundsøkonomisk gevinst ved færre og kortere indlæggelsesforløb.
Holbæk Sygehus åbnede den 15. april 2009 en FAM efter ½ års planlægningsfase. Sygehuset var således et af de første steder i landet, hvor de fleste patienter visiteredes gennem en FAM. I forbindelse med etablering ønskede sygehusledelsen, at svartiden på de akutte klinisk biokemiske undersøgelser skulle reduceres ved at der blev etableret et fremskudt Point of Care Test (POCT) laboratorium i FAM. Akutlaboratoriet skulle bemandes permanent med bioanalytiker fra Klinisk Biokemisk Afdeling (KBA) i tidsperioden kl. 10.00 til 22.00. Et tidsrum hvor 80 % af aktiviteten i FAM finder sted.
Akutafdelingen fungerer efter indførelsen af FAM som fælles akutmodtagelse og skadestue på samme tid. Afdelingen er bemandet med læger med de nødvendige kompetencer. Arbejdsopgaven er med udgangspunkt i den foretagne triage, at varetage diagnosticering, stabiliserende og indledende behandling, observation og/eller visitation til indlæggelse eller henvisning til ambulant specialbehandling. Patienterne hjemsendes, hvis behandlingen kan afsluttes efter udredning i FAM.
Ved centralisering af patientmodtagelsen er der skabt et stort patientflow i FAM. Det stiller krav til hurtig relevant diagnostik baseret på hurtige svar på parakliniske undersøgelser. Hurtige svar er en forudsætning, for effektivt at kunne stille en korrekt diagnose med forslag til tilhørende behandling samt videre visitering til specialafdelinger.

Målsætning for svartid

Målsætning for nedbringelse af svartiden var at tiden for de akutte analyser skulle nedbringes til i nærheden af 30 minutter ved en ny organisering af arbejdet, hvor bioanalytikeren er permanent tilstede i FAM og udfører EKG, blodprøvetagning samt analyserne på POCT udstyret.
Nedenfor er redegjort for erfaringerne med etablering af det fremskudte laboratorium samt de opnåede svartider. Svartiderne er yderligere blevet sammenlignet med svarti-

Analyseudstyr	Akut analyser	Udføres af
ABL-800, Radiometer	Hæmoglobin, natrium, kalium, glukose, hydrogencarbonat, bilirubin, hæmatokrit, creatinin, chlorid, pH, pCO2, pO2, laktat, carbonmonooxid	Bioanalytiker udstationeret i FAM (vene-prøver) og af FAM personale (arteriepunkturer)
AQT-90 Flex, Radiometer	CRP (apparat analysetid ca. 12 min), D-dimer (apparat analysetid ca. 18 min)	Bioanalytiker udstationeret i FAM
HemoCue WBC	Leukocytter	Bioanalytiker udstationeret i FAM
Konventionelt laboratorieudstyr på KBA	Alle analyser som udføres på døgnbasis	KBA

Prøvetagning og analysering på POCT udstyr kan tilrettelægges på mange forskellige måder.

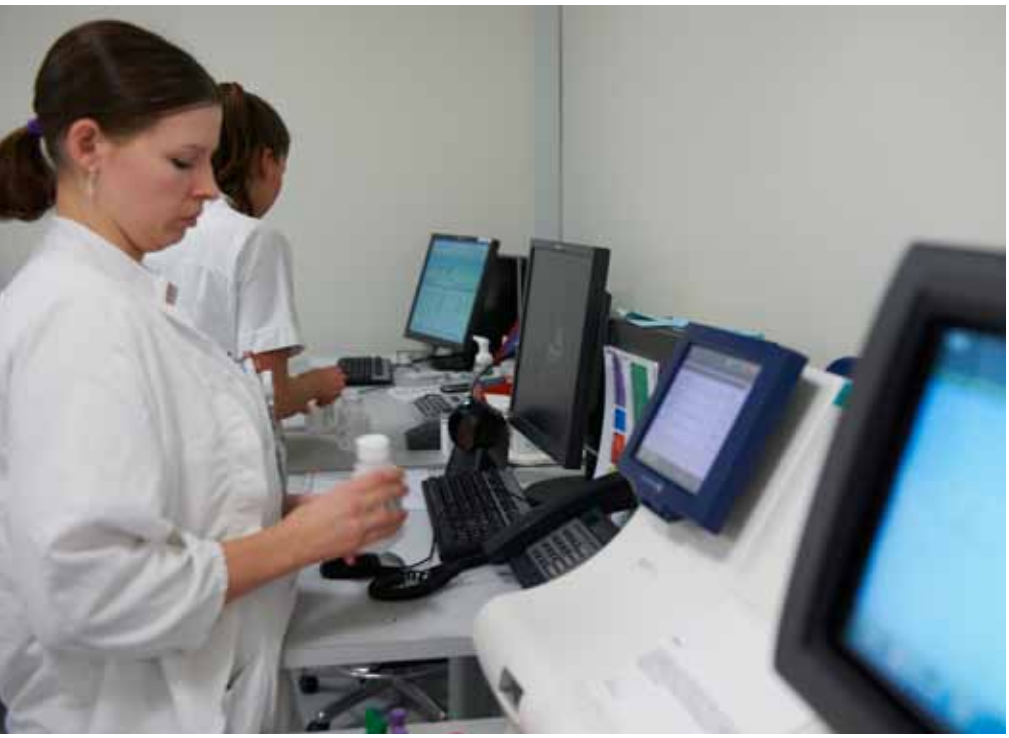
derne, hvis analyserne blev udført på KBA. Det søges også anskueliggjort, om der ved anvendelse af den nye arbejdsmåde er sket en effektivisering af patientbehandlingen.

Tilrettelæggelse af analysearbejdet i FAM

Analyser udføres sædvanligvis ved at en bioanalytiker tager en blodprøve på en patient og efterfølgende transporterer denne til analysering på KBA. Med POCT analyseres prøven med det samme. Dette sker på de nedenfor anførte apparater, afhængigt af de ønskede analyser.

Efter at FAM har været i gang i et par år, er der efterhånden etableret en fast praksis for arbejdsprocessen. Denne er løbende blevet optimeret, og endemålet for tilrettelæggelse af arbejdet har hele tiden har været at eliminere forsinkende led i processen og tilrettelægge arbejdet mest rationelt.
Ved den nuværende etablerede procedure foretages arbejdet sekventielt. Dvs. at arbejdet udføres således at én patient gøres færdig ad gangen fra prøvetagning til prøverne er analyseret eller i det mindste er "sat over" til analysering. For at undgå stase i analysearbejdet, er der i Akutlaboratoriet etableret 2 ens apparaturanalyselinjer, så 2 bioanalytikere kan arbejde uafhængigt af hinanden uden at skabe forsinkelser for hinanden, når patienterne i FAM kommer i "klumper".
Laboratoriet i FAM blev fra start bemandet med 1 bioanalytiker i dagtiden fra kl. 10-22, således at afdelingen resten af døgnet blev betjent fra KBA. Denne bemanding viste sig hurtigt at være utilstrækkelig, da der ofte måtte kaldes en ekstra bioanlytiker ned i spidsbelastningssituationer. Denne ekstra bioanalytiker er nu permanent tilstede i tidsrummet kl. 10-22, samtidig med at tiden for den første bioanalytiker er udvidet til kl.8-23. Dette var yderligere nødvendigt efter at FAM blev udvidet 1. januar 2012 med en Akut Diagnostisk Enhed med 16 senge (ca. 10 forskellige diagnoser) til udredning af patienter fra praksis med ukarakteristiske symptomer.

Kommunikationen mellem FAM personalet og bioanalytikerne var i begyndelsen ofte et problem. Hvilke patienter skulle tages først? Bioanalytikerne var også ofte ude for, at der blev rykket for svar, før prøverne var færdiganalyseret. FAM personalet kunne heller ikke vide, hvornår det var muligt at se prøvesvarene i LIMS. Disse udfordringer er efterfølgende blevet afklaret ved indførelse af en Elektronisk Tavle, som bioanalytikeren har adgang til i Akutlaboratoriet. Her kan ses alle løbende oplysninger om patientens udredning, hvornår der dukker en rekvisition op, patientens udredningsprioritet osv. Samtidig kan lægerne via skærmen følge bioanalytikerens arbejde og bliver gjort opmærksom på, når prøvesvar foreligger. Adgang til tavlen er også blevet installeret på KBA, så det er muligt at se, om der er behov for ekstra bioanalytikerhjælp i FAM på grund af øget patienttilstrømning.
Disse tiltag har gradvist reduceret analysesvartiderne, således at den gennemsnitlige analysetid fra prøverekvirering til svaraffgivelse for Akut-CRP er kommet ned på gennemsnitlig 29 minutter. I denne tid er også indeholdt tiden for analyseringen på AQT-90, som er 12 minutter.
Tiden er fremkommet ved udtræk fra LIMS af alle analyser (gennemsnitlig 34 prøvetagninger per dag) udført i Akutafdelingen 7 på hinanden følgende dage i august 2012. De øvrige gennemsnitlige svartider er for: Akut-D-dimer 39 min (analysetid på AQT-90 18 minutter), Akut leukocytter på HemoCue WBC 30 min (målt over 4 dage) og ABL analyser 31 min.
I de tilfælde hvor der også er taget blod til analyser på KBA analyseudstyr, er der opgjort tilsvarende svartider på henholdsvis 94 min for Cobas kemi/immunkemianalyser, og 58 min for Sysmex hæmatologianalyser og 79 min for STA-R koagulationsanalyser. Prøver der analyseres på KBA er siden begyndelsen af 2012 blevet bragt til laboratoriet med rørpost.



Yderligere erfaringer med etablering et fremskudt laboratorium

Svartider kan opgøres på flere forskellige måder. Med de svartider der er opnået, fremgår det at en akutanalysesvartid på 30 min stort set er opfyldt. En anden og nok så vigtig tid, er tiden fra patienten ankommer i FAM og indtil prøvesvarene foreligger. Denne samlede tid er også afhængig af personalet i FAM.
Ved en tidligere opgørelse januar 2010 blev denne samlede gennemsnitlige svartid i FAM fundet til at være ca. 165 min og ca. 103 min for analyse på henholdsvis konventionelt KBA udstyr og POCT udstyr. Samme gennemsnitlige svartid blev i maj 2011 fundet reduceret til 98 min og 49 min. En samlet relativ reduktion på hhv. 38 % og 50 %. Denne reduktion vurderes at være en effekt af at arbejdsprocesserne efterhån-

den er blevet mere optimeret og personalet bedre oplært (se Ugeskrift for læger 2012;174(3):122).
Også for denne svartid (fra patienten ankommer til svar foreligger) gælder, at den etablerede ordning med et fremskudt laboratorium er tæt på at være optimal med hensyn til, hvad man kan forvente, når den også inkluderer vurdering af patientens tilstand og valg af analyser. Fra artiklen i ugeskriftet fremgår det således, at et stigende antal patienter har kunnet afsluttes direkte fra akutafdelingen trods stigende aktivitetsniveau i samme tidsperiode. De hurtige biokemiske svar giver mulighed for et mere velfunderet grundlag i beslutningen om, hvorvidt patienten skal indlægges eller ej og dermed muligheden for at øge andelen af patienter, som afsluttes direkte fra FAM. Et eksempel herpå er den febrile patient, hvor usikkerheden ofte ligger i ætiologien vedr. bakteriel eller viral infektion hhv. indlæggelse eller hjemsendelse, antibiotika eller ej. Efter indførelsen af POCT kan lægen hurtigere på et objektivt grundlag afslutte patienten i FAM.

De opnåede svartidsresultater udelukker selvfølgelig ikke, at reduktioner i analysesvartiden for analyser udført på KBA kan opnås på andre måder. Dette kan f.eks. ske ved etablering af præanalytisk automatisering på KBA kombineret med påsætning af prøver på apparatet direkte fra en rørpost transport mellem FAM og KBA. Ved en sådan ordning forventes det at den samlede analysesvartid fra ankomst til svar afgivelse under de mest optimale betingelser kan nedbringes til lidt over en time. En svartid der dog fortsat er noget længere end den, som kan opnås med et fremskudt laboratorium i en FAM.
Ved siden af disse betragtninger har vi fundet yderligere gevinster ved et fremskudt laboratorium. En øgning af arbejdsglæden på KBA, samt at de arbejdsopgaver, som KBA kan tilbyde sine medarbejdere er blevet mere indholdsrige og motiverende. Yderligere har medarbejderne i de to afdelinger gensidigt fået større respekt for hinandens arbejde.

Økonomi

Der er også foretaget en vurdering af merudgifterne til POCT. Årligt foretages efterhånden mere end 10.000 prøvetagninger som resulterer i analyser fordelt på ABL-800, AQT-90 FLEX samt HemoCue WBC. De samlede analyseomkostninger (ved ca. 10.000 prøvetagninger i Akutlaboratoriet) er ca. 2.1 mio. kr. (inklusive bioanalytiker ekstraomkostning), hvilket giver en merudgift på ca. 1,6 mio. kr. i forhold til hvis analyserne var udført på KBA. Det koster således ca. 4 gange mere at analysere prøverne med POCT. Det kan virke som en stor forskel i omkostning, men skal sammenholdes med at en større andel af patienter kan afsluttes i FAM og dermed undgå at belaste specialafdelinger med unødvendige/ikke hensigtsmæssige indlæggelser. Ligeledes mindskes patientskift imellem afdelingerne, da beslutningsgrundlaget for den videre visitering er bedret efter indførelsen af POCT. POCT vurderes effektiv, ved at patienter hurtigst muligt kan sendes direkte hjem fra FAM. Samme biokemiske svar kan selvfølgelig opnås ved anvendelse af konventionelt udstyr, men med en længere svartid og dermed længere "belastning" af FAMs effektivitet og større ulejlighed (ventetid) for den enkelte patient.

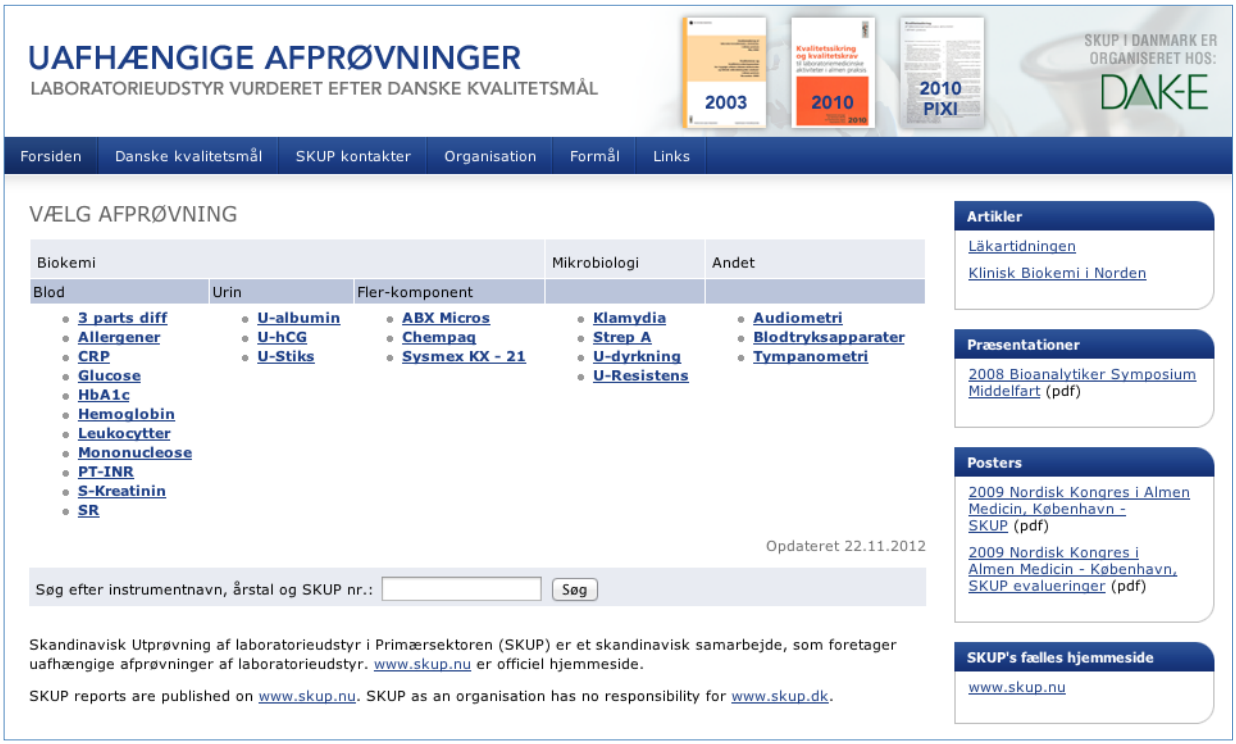
Konklusion

Sammenfattende synes etableringen af POCT i FAM at have bidraget til et accelereret patientflow, bedre diagnostiske muligheder samt mindskelse af over-crowding i afdelingen - alle gavnlige tiltag for den enkelte patient. Erfaringer som vi i Holbæk mener, kan være til inspiration for andre klinisk biokemisk afdelinger i landet.

SKUP – Uafhængige afprøvninger af laboratorieudstyr

Esther A Jensen, Overlæge, SKUP.
Mail: esj@hih.regionh.dk, Klinisk Biokemisk Afd., Hillerød Hospital

Det overrasker de fleste, når de opdager at f.eks. laboratorieudstyr beregnet for test på eller af patienter, kan sælges i Danmark uden at have været afprøvet under de forhold, som udstyret er beregnet til.
Men det er muligt at afprøve laboratorieudstyr i uafhængig instans. SKandinavisk Utprøvning af laboratorieutstyr for Primærsektoren (SKUP)'s formål er at frembringe objektiv og leverandøruafhængig information om analysekvalitet og brugervenlighed af laboratorieudstyr beregnet til patientnær analyse. Målet opnås ved, at SKUP organiserer standardiserede og leverandør uafhængige afprøvninger af laboratorieudstyr blandt slutbrugere i lægehuse eller blandt patienter [1-3].
Princippet i en SKUP protokol er, at test og instrumenter skal afprøves af slutbrugere, dvs. at personale, der ikke er laboratorieuddannet, skal være en del af afprøvningen, ligesom patienter/borgere skal have afprøvet udstyr, der er beregnet til egen-måling. En afprøvning består som regel af protokolskrivning, analyse af 100 patientprøver i dobbeltbestemmelse, både på det patientnære udstyr og med en anerkendt velkontrolleret sammenlignings metode i hospitalslaboratorium. Derefter bliver udstyret afprøvet i mindst 2 lægehuse, hvor der analyseres 40 prøver i dobbeltbestemmelse hvert sted - både venøst og kapillært, hvis instrumentet skal anvendes til begge dele. Under en afprøvning er alt vedrørende afprøvningen konfidentielt. Efter en afprøvning skrives en rapport på engelsk, medmindre rekvirenten ønsker en rapport på et skandinavisk sprog. Hvis instrumentet anvendes i primærsektoren, bliver rapporten og den ultra korte vurdering 'grøn', 'gul'



Figur 1. Forsiden af www.SKUP.dk

Grøn	Tilfredsstillende	Kvalitetsmålene er opfyldt
Gul	Mindre tilfredsstillende	Kvalitetsmålene er næsten opfyldt
Rød	Ikke tilfredsstillende	Kvalitetsmålene er ikke opfyldt

Tabel 1: Farvekodning for brugervenlighed og analysekvalitet

eller 'rød' lagt på www.skup.dk (figur 1), hvor man kan læse mere om de afprøvede instrumenter. Figur 2 viser hvilke CRP-afprøvninger, der findes i øjeblikket.

Alle resultatsiderne på www.skup.dk er bygget ens op. Kolonnerne viser fra venstre mod højre: rapportens navn, instrumentets navn, det anvendte prøvemateriale, rekvirenten, farvekodning for resultat af hospitalsafprøvning (analysekvalitet og brugervenlighed), farvekodning af resultat af afprøvning i primær sektor, rapporten, et kort resume. Hvis man klikker på 'kvalitetsmål' fremkommer de danske kvalitetskrav og begrundelsen for farvekodningen.

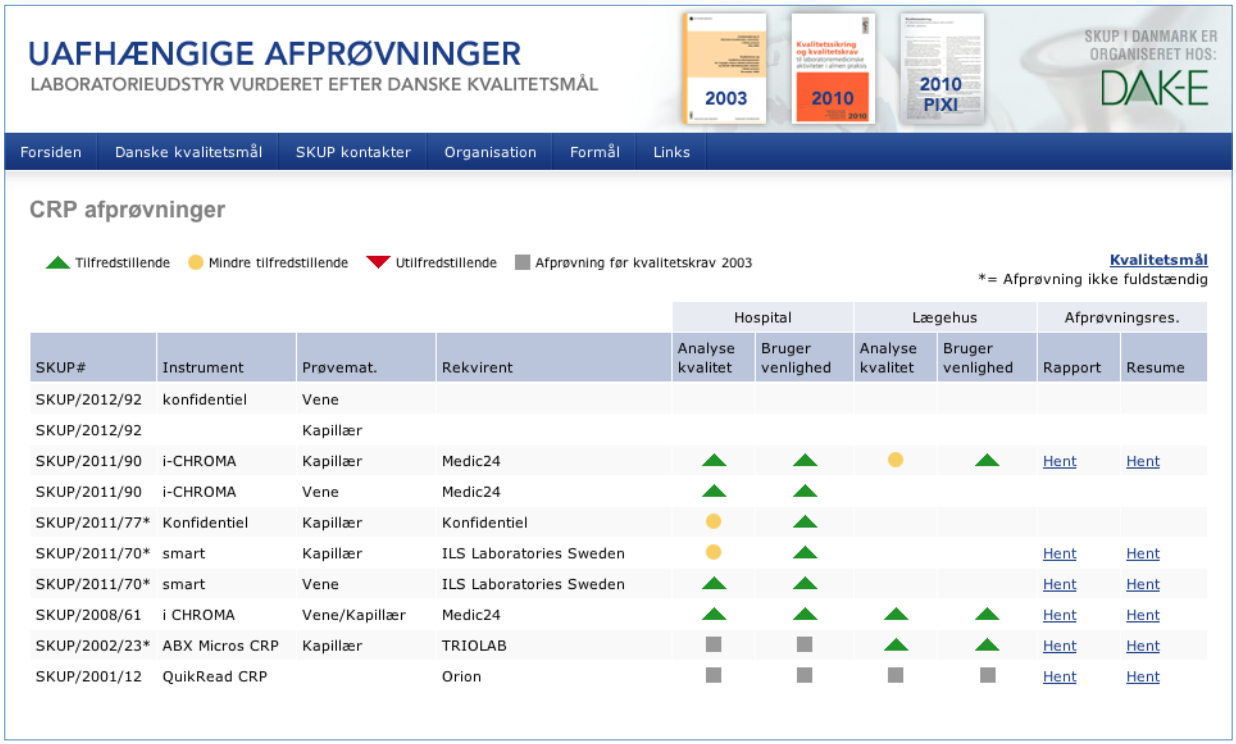
Kvalitetsmål

Danmark har, som formentlig eneste land i verden, kvalitetsmål for de fleste patientnære laboratorieudstyr, der anvendes i primærsektoren [4,5]. Kvalitetsmålene er fremkommet ved, at læger i primærsektoren har sat krav til f.eks. infektions– eller anæmidiagnostik. For CRP er kravet, at man skal kunne skelne mellem CRP 35 og 50 mg/L, og at man skal kunne se et fald fra 40 til 20 mg/L. Instrumenter til hæmoglobinmåling slal kunne afsløre anæmi, dvs et fald i hæmoglobin fra 7,0 til 6,2 mmol/L. Analysekvalitet og brugervenlighed kodes med 'grøn', 'gul' eller 'rød', tabel 1.

På www.skup.dk under 'kvalitetmål' kan man se, hvad der skal til for at få 'grøn' afprøvning for hver komponent.
SKUP "godkender" ikke et laboratorieudstyr, men med en 'grøn' afprøvning er det selvfølgelig lettere for producenterne at sælge test/instrumenterne. Og med en 'grøn' afprøvning ved brugererne også, at 3 instrumenter og 3 lot kunne opfylde kvalitetsmålene for både analysekvalitet og brugervenlighed under de betingelser, instrumentet eller testen skal anvendes under.

Uafhængighed

Før SKUP var der ingen offentlige instanser, som undersøgte laboratorieudstyr – i modsætning til lægemidler. SKUP-afprøvninger finansieres af instrumentleverandørerne, men instrumentleverandørerne deltager ikke i afprøvningen, og kan heller ikke hindre, at resultater fra afprøvningerne bliver publiceret, hvis produktet markedsføres i Skandinavien [1]. Erfaringerne med afprøvninger indtil videre har været positive. Brugerne syntes om rapporterne og farvesystemet og en del rekvirenter anvender SKUP-afprøvninger til at undersøge, om det



				Hospital		Lægehus		Afprøvningsres.	
SKUP#	Instrument	Prøvemat.	Rekvirent	Analyse kvalitet	Bruger venlighed	Analyse kvalitet	Bruger venlighed	Rapport	Resume
SKUP/2012/92	konfidentiel	Vene							
SKUP/2012/92		Kapillær							
SKUP/2011/90	i-CHROMA	Kapillær	Medic24	▲	▲	●	▲	Hent	Hent
SKUP/2011/90	i-CHROMA	Vene	Medic24	▲	▲				
SKUP/2011/77*	Konfidentiel	Kapillær	Konfidentiel	●	▲				
SKUP/2011/70*	smart	Kapillær	ILS Laboratories Sweden	●	▲			Hent	Hent
SKUP/2011/70*	smart	Vene	ILS Laboratories Sweden	▲	▲			Hent	Hent
SKUP/2008/61	i CHROMA	Vene/Kapillær	Medic24	▲	▲	▲	▲	Hent	Hent
SKUP/2002/23*	ABX Micros CRP	Kapillær	TRIOLAB	■	■	▲	▲	Hent	Hent
SKUP/2001/12	QuikRead CRP		Orion	■	■	■	■	Hent	Hent

Figur 2. Siden med CRP-afprøvninger. Rapport 92 er lige ved at blive frigivet.

Er du klar til ultra-integrering?

Vi giver dig én patientprøve, ét rør og ét system.

Med Dimension Vista® får du ultra-integrering med 4 analyseprincipper i ét og samme system, der arbejder simultant og uafhængigt af hinanden. Fotometri/Turbidimetri, Nefelometri, V-LYTE® (ISE) og LOCI® (Luminiscence Oxygen Channeling Immunoassay).
Skal Dimension Vista være din fremtidssikrede partner?
Læs mere på www.siemens.dk/diagnostics.

Answers for life.

SIEMENS

© 2012 Siemens Healthcare Diagnostics Inc. All rights reserved.
Dimension Vista, V-LYTE and LOCI are trademarks of Siemens Healthcare Diagnostics Inc.

er værd at satse på et produkt i Skandinavien. En reklamekampagne for et dårligt instrument kan angivelig koste mere end en afprøvning. I øjeblikket arbejder SKUP på at få afkortet tiden fra kontrakt til publisering af rapport. Styrken ved SKUP er, at afprøvningerne er standardiserede og kan sammenlignes. SKUP har fået både ros og respekt for sine objektive og uafhængige resultater internationalt [6]. Ideelt burde SKUP være betalt af det offentlige, så afprøvningerne kunne foretages helt uafhængigt af industrien.

Resultater og diskussion

SKUP har indtil 2012 udført over 90 afprøvninger fordelt på næsten alle patientnære analyser, se tabel 2.

Adskillige afprøvninger (17) blev stoppet fordi instrumenterne efter de første resultater viste dårlig kvalitet. Afprøvninger i 'det virkelige liv' afslører ofte, at et instrument, en test eller en procedure er alt for vanskelig at anvende i et travlt lægehus. Nogle produkter blev forbedret, fik en ny afprøvning og sælges nu i Danmark.

For tiden er der meget fokus på HbA1c, som følge af, at HbA1c nu kan anvendes diagnostisk til type 2 diabetes, men det er kun Region Hovedstaden, der giver refusion for analysen lige nu. Det er vigtigt at være opmærksom på, at kvalitetsmålet (bias 4%, impræcision 4%) kun er beregnet til monitorering. "Laboratorieudvalget vedrørende almen praksis" har ikke planer om en stramning af kvalitetsmålene i øjeblikket. Der er en ny CRP-afprøvningen på vej, og protokollen for Strep A er ved at blive revideret lige nu.
SKUP's mål er, at alle test anvendt af borgere eller lægehuse skal være testet af SKUP eller tilsvarende uafhængig organisation. For komponenterne glucose, INR og HbA1c er næsten 100 % af instrumenterne undersøgt af SKUP, mens tilsvarende tal for CRP, Streptokok A og HCG er lidt lavere. Alle SKUP rapporter kan ses på www.skup.nu. Rapporterne ligger også på www.skup.dk, hvor resultaterne kan ses i forhold til de danske kvalitetsmål [4,5].

Konklusion

SKUP-afprøvninger efterspørges af primærsektoren i forbindelse med indkøb af nye instrumenter/test. Afprøvninger – eller mangel på samme, har medført, at en del udstyr af dårlig kvalitet ikke sælges på det skandinaviske marked. Information om afprøvninger findes på www.skup.dk i tre forskellige niveauer: rapporter, sammendrag og ultrakort beskrevet: grøn, gul eller rød. Der burde være krav om, at alt patientnært laboratorieudstyr var evalueret af SKUP eller tilsvarende neutral instans. I dag er det instrumentleverandørerne, der bestemmer, hvilket laboratorieudstyr, der skal afprøves.

Afprøvninger			
	n, i alt	**ikke komplette**	**Konfidentielle**
Allergen	1		1
CRP	6	2	1
Glukose	35	7	4
HbA1c	11	5	6
Hæmoglobin	2		
Hæmatologi	3	1	
Leukocytter	1		
Mononukleose	1		1
PT-INR	14	7	3
Sænkning	1		
Strep A	10	10	1
U-albumin	1		
U-hCG	3	3	
U-teststrip	3	3	

Tabel 2: Oversigt over SKUP afprøvninger 1999-2012

Referencer

1. Sandberg S, Nordin G, Mårtensson A, Grinsted P, Jensen EA, Jacobsen CE og Monsen G. Laboratorieutrustning för primärvården bör utprövas av oberoende organ. Läkartidningen 2008;105(46):3334-6, 3338-9.
2. www.skup.nu
3. www.skup.dk
4. Kvalitetskrav og kvalitetsvurdering for hyppigt udførte klinisk biokemiske og klinisk mikrobiologiske analyser i almen praksis. Konsensus dokument udarbejdet af Laboratorieudvalget under Sygesikringens og PLO´s Faglige Udvalg vedr. Almen Praksis i samarbejde med DEKS og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi's Videnskabelige udvalg. Nov 2003. http://skup.dk/flx/kvalitetsmaal/
5. Kvalitetssikring og kvalitetskrav til laboratoriemedicinske aktiviteter i almen praksis. Udarbejdet af Regionernes Lønnings- og Takstnævn (RTLN) og Praktiserende Lægers Organisation (PLO). 2010, http://skup.dk/flx/kvalitetsmaal/
6. John Mahoney and John Ellison Assessing the Quality of Glucose Monitor Studies: A Critical Evaluation of Published Reports Clin. Chem., Jun 2007; 53: 1122 - 1128.

Kvantitative Cannabis analyser i urin
– hvornår og hvorfor?

Torben Breindahl
Hospitalskemiker, cand. scient.
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Sygehus Vendsyssel

Kroniske misbrugere af Cannabis kan med fordel monitoreres under afvænningen, hvor urinprøver kan være positive i over en måned efter misbrugets ophør. Ved at følge udskillelsen af en specifik metabolit koncentration, korrigeret for urinens fortyndingsgrad, kan behandlere sikre sig at rygningen ikke genoptages. Det viser sig også, at den testede borger finder stor inspiration i at følge resultatet af detoksificeringen. Nyere matematiske modeller gør det desuden mere sikkert at skelne nylig Cannabis rygning fra forlænget udskillelse af ophobede metabolitter hos kroniske misbrugere.

Baggrund

Cannabis er et af de hyppigst benyttede rusmidler og nyere undersøgelser viser at omkring en femtedel af de europæiske befolkninger på et tidspunkt har røget Cannabis. Analyser af cannabinoider har i tidens løb givet laboratorier store analytiske udfordringer, både i forbindelse med den praktiske udførelse og tolkningen af resultater. Det skyldes bl.a. at de meget lipofile cannabinoider ophobes i fedtvævet i kroniske misbrugere. Ved urinanalyser påvises den inaktive metabolit 11-nor-Δ9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylsyre, også benævnt carboxy-THC eller THC-COOH. Efter rygestop frigives stofferne langsomt til blodbanen. Derfor er det svært at estimere påvisningstiden efter Cannabis misbrug, som kan variere fra dage til flere uger, alt afhængig af misbrugets karakter og hyppighed. For kroniske misbrugere kan THC-COOH således måles i blod og urin lang tid efter at personen har misbrugt eller været påvirket af rusmidlet.

Kvantitative målinger

Litteraturstudier har vist, at hvis koncentrationen af THC-COOH korrigeres for urinens fortyndingsgrad (divideres med U-creatinin) kan der konstrueres en udskillelseskurve, hvis forløb i hvert individuelt tilfælde kan bruges som basis for at vurdere om personen er abstinerende. I det følgende omtales denne værdi som THC-COOH / CREA, underforstået at det er urinkoncentrationer. Det kræver en kvantitativ måling af THC-COOH i urin med f.eks. gaskromatografi/massespektrometri (GC-MS) eller væskekromatografi/tandem massespektrometri (LC-MS/MS).[1]

Hurtigtests med immunkemisk princip eller diverse 'point-of-care-testing' anvendes også til testning for Cannabis misbrug, men der findes ingen dokumentation for at resultaterne kan bruges til en sikker vurdering af om den testede har genoptaget sit misbrug.[2] Årsagen hertil er blandt andet krydsreaktioner fra de mange forskellige Cannabis metabolitter (glucuroniderede og frie koncentrationer), der gør det vanskeligt at anvende en immunkemisk metode kvantitativt. Endvidere skal en nøjagtig bestemt U-creatinin (talværdi) være tilgængelig, hvilket ikke er tilfældet ved brug af hurtigtests.[3]

Modeller for tolkning

Som ved alle modeller for biomarkører er der altid en vis risiko for falsk positive eller negative fortolkninger. Tidligere modeller for Cannabis anvendte en regel, hvor en 50% stigning i THC-COOH /CREA blev tolket som sikker indikation for genoptaget Cannabis misbrug . Det medførte dog falsk positive fortolkninger af data, især i slutningen af forløbet med meget lave THC-COOH /CREA værdier, hvor udskillelsen af THC-COOH kan fluktuere en smule.

I forbindelse hermed er det stadig uklart hvorvidt fysisk aktivitet, sygdom, kostvaner og andre fysiologiske parametre påvirker frigivelsen af restmængder af cannabinoider fra fedtvæv til blod/urin.

I 2010 publicerede en amerikansk ekspertgruppe (Schwilke et al.) en ny, valideret matematisk model, som på basis af to målepunkter kan benyttes til vurdering af abstinens.[4] Modellen anvendes først for at sikre, at der er tale om abstinens, ved en beregning hvor visse forudsætninger skal

være opfyldte. Herefter benyttes det første "sikre" målepunkt for abstinens i sammenligning med den nyeste måling. Modellen forudsiger forløbet af en eksponentielt aftagende kurve som funktion af tiden med parametre, der afhænger af udgangsværdien. Rent praktisk beregner man den øvre tærskel koncentration, der skelner mellem genoptaget misbrug og abstinens, vel at mærke med mulighed for at benytte fire forskellige sandsynlighedsfaktorer (fra 80 % til 99%). Det anbefales generelt at man tager urinprøver med mindst tre dages interval.

Cannabis screeninger verificeres

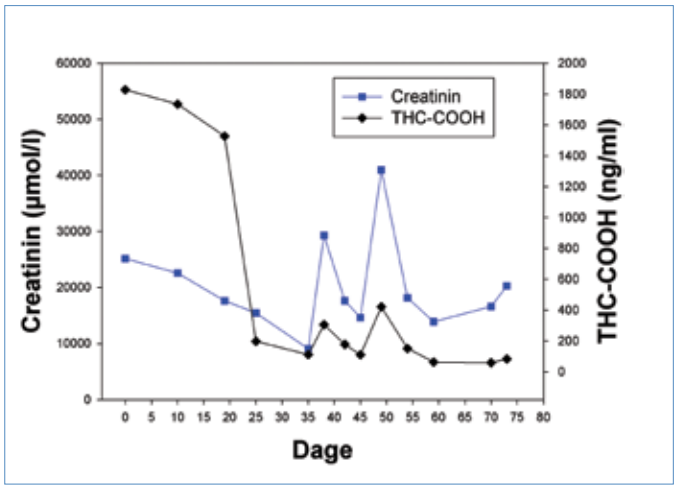
Ved Sygehus Vendsyssel verificeres alle 'potentielt positive' immunkemiske screeninger med kromatografi og massespektrometri. Hermed foreligger der altid en kvantitativ bestemmelse af THC-COOH i urinprøven for alle positive Cannabis-svar. Da creatinin alligevel måles i alle misbrugsprøver, som led i den almindelige undersøgelse for prøvens validitet, er det forholdsvist simpelt at lade laboratoriets edb-system beregne og rapportere en creatinin-korrigeret (normaliseret) THC-COOH værdi. Man kan diskutere hvilken enhed man bør benytte, for der er ikke tradition for at bruge molære enheder ved narkotikaanalyser. Vi benytter enheden 'ng/µmol', da det passer overens med at de lavest rapporterede værdier ligger i området 2-6. Det gælder når vi samtidig anvender 50 ng/ml som 'cut-off' værdi for immunkemisk Cannabis screening med EMIT II Plus (Siemens). Prøver med respons under 'cut-off' rapporteres som negative, hvilket er i overensstemmelse anerkendt praksis, herunder også med EU-retningslinjer for rusmiddeltestning på arbejdspladser.

Feedback fra rekvirenter og patienter

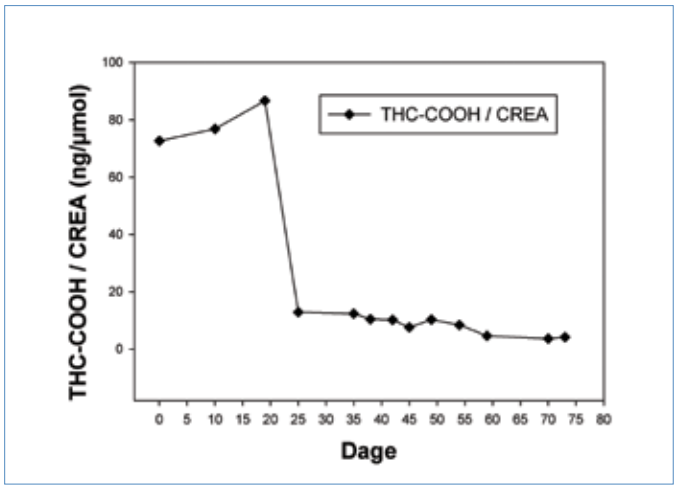
Sygehus Vendsyssel har indledt et samarbejde med behandlingscentre i Region Nord, hvor vi vil undersøge hvordan den matematiske model for THC-COOH/CREA bedst kan anvendes i rutinen. Det kræver at man ser nærmere på de grænsetilfælde, hvor 50% reglen og/eller den matematiske model viser at den testede har genoptaget misbruget og sammenholder det med de testedes egne udsagn. Til dette formål har vi udarbejdet et regneark til nem indtastning af de aktuelle værdier: THC-COOH, creatinin og datoer for prøvetagninger. Det er meget interessant at notere, at de testede personer i flere tilfælde har givet meget positivt feedback på urinanalyserne og givet udtrykt for at det er en motiverende faktor at følge de dalende THC-COOH/CREA værdier, som evidens for at det går den rigtige vej i behandlingsforløbet. Derfor er det også vigtigt for tillidsforholdet mellem borger og behandler, at naturlige fluktuationer i THC-COOH/CREA ikke giver anledning til fejltolkninger. Der findes så vidt vides ingen publikationer om afprøvning af Schwilkes matematiske model i et behandlingsmiljø med kroniske misbrugere.

Brug i rutinen

Vi har rapporteret THC-COOH/CREA i rutineanalyser siden 2009 og er nu begyndt at bruge Schwilke's matematiske model ved telefonsupport. De laboratorier, der tester Cannabis misbrugere i behandling og bruger hurtigtests, kan risikere en lang række trivielt positive svar, som ikke kan vurderes i forhold til om den testede er abstinerende. Resultatet kan også skifte uventet fra negativt til positivt og visa versa, alt afhængigt af urinens fortyndingsgrad. Ved brug af THC-COOH/CREA værdier har man derimod et langt bedre redskab til rådighed. Vi vil ikke påstå at denne strategi har forebyggende virkning i selve behand-



Figur 1: Plot af U-THC-COOH (ng/ml) og U-creatinin (µmol/l) for en kronisk Cannabismisbruger under abstinens. Det ses tydeligt at variationer i U-THC-COOH følger forløbet af U-creatinin.



Figur 2: Her er U-THC-COOH data fra Figur 1 "normaliseret" (korrigeret) for U-creatinin. Det bratte fald i THC-COOH/CREA ses typisk ved ophør af misbrug, hvorefter restkoncentrationer fra fedtvævet udskilles langsomt.

lingsforløbet for misbrugere. Dog ved vi at de lange (teoretisk mulige) påvisningstider for Cannabis-analyser forsøges anvendt til at bortforklare positive resultater, som reelt skyldes at misbruget ikke er ophørt.

Case 1

En kronisk Cannabis misbruger blev monitoreret med i alt 13 urinanalyser i en periode på 75 dage. I figur 1 ses det tydeligt at koncentrationen af THC-COOH følger urinens fortyndingsgrad. En stigning eller et fald i THC-COOH koncentration kan derfor ikke fortolkes i forhold til misbrug/abstinens. I figur 2 ses den normaliserede, creatinin-korrigerede værdi af THC-COOH, hvorved det ikke blot afsløres at misbruget først ophørte omkring dag 20, men også at den testede fortløbende kun udskilte restkoncentrationer. Den reelle detoksifikationsperiode er derfor ca. 50 dage, i hvilken den testede ifølge laboratorieresultaterne og egnet udsagn var abstinent. Herefter blev urinprøver screenet negative.

Case 2

En kronisk Cannabis misbruger blev fulgt i en periode på 77 dage med 18 urinanalyser af THC-COOH/CREA (se figur 3). Efter dag 35 ophørte misbruget, men spørgsmålet var om rygningen blev genoptaget i perioden, idet der kunne observeres stigninger i dagene 43-46 og 53-56. Schwilkes model forudsiger 'new use' ved dag 56, men misbrug kan ikke bekræftes ved dag 46, da målepunktet ved dag 37 (forrige punkt) er udenfor modellens område. Her har den testede dog selv bekræftet rygning. Passiv rygning har ingen indflydelse, da optagelsen af cannabinoider her er meget lav. Hvis en misbruger genoptager daglig rygning af Cannabis og fortsætter, vil man observere en kraftig stigning som vist i figur 4.

Konklusion

Vi kan konkludere, at rekvirenter af Cannabis analyser har gode muligheder for at følge en misbruger på vej under behandlingen og at det samtidig - til en vis grad - er muligt at skelne genoptaget misbrug undervejs. Schwilkes matematiske model er i øjeblikket det bedste bud på hvorledes man postanalytisk fortolker analyseresultater med henblik på at afgøre om den testede er fuldt ud abstinerende under afvænning fra Cannabis misbrug. Fejltolkninger af misbrugsanalyser udgør generelt en stor risiko for patientsikkerheden, idet resultatet kan medføre alvorlige konsekvenser eller sanktioner for den testede f.eks. i form af udelukkelse for forældremyndighed, samkvemsret med børn, udgang fra fængsler samt adgang til behandling, botilbud, uddannelse og arbejde. I forbindelse hermed kan kvantitativ monitorering af THC-COOH/CREA bidrage til en mere sikker og meningsfyldt udførelse af analyser for Cannabis misbrug.

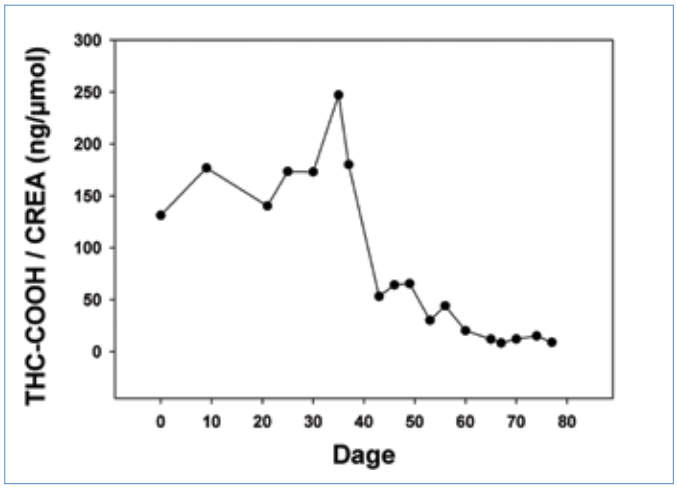
Referencer

[1] I 1999 publiserede Sygehus Vendsyssel den første LC-MS analysemetode for THC-COOH I urin, da single-kvadrupol apparatur var blevet en rutineteknik, se Breindahl T, Andreasen K, Determination of 11-nor-Δ9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in urine using high-performance liquid chromatography and electrospray ionization mass spectrometry, J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl, 1999, 732; 155-164

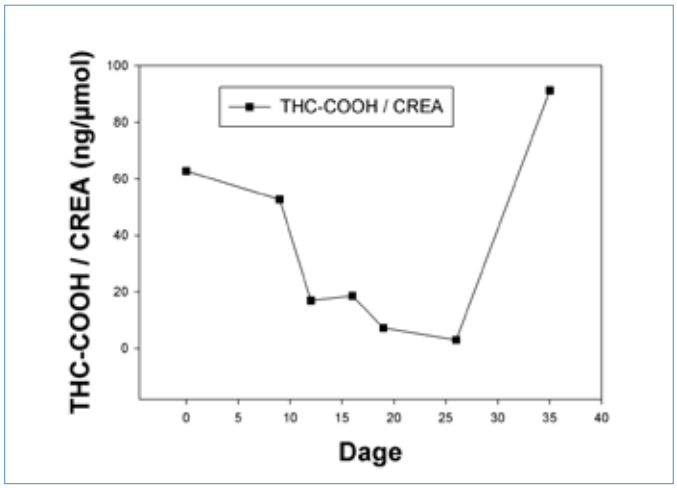
[2] Hurtigtests markedsføres med forskellig 'cut-off' for tetrahydrocannabinoler (THC), så brugeren angiveligt kan monitorere 'niveauet'. Det giver dog ikke mening i forhold til at vurdere om misbruget er ophørt, hvis ikke der er en nøjagtig bestemt U-creatinin værdi tilgængelig (se figur 1).

[3] U-creatinin varierer typisk en faktor 80 i det område man betragter som validt til misbrugstestning. Hvis urinstix anvendes til bestemmelse af creatinin, arbejder man i grove intervaller, hvilket ikke kan benyttes til at konstruere udskillelseskurver for THC-COOH. Det kræver præcise og nøjagtige metoder for både creatinin og THC-COOH.

[4] Schwilke et al. Differentiating new cannabis use from residual urinary cannabinoid excretion in chronic, daily cannabis users, Addiction, 2010, 106, 499-506



Figur 3: Her ses et mere kompliceret forløb af THC-COOH/CREA, hvor misbruget er genoptaget under afvænningsperioden. Patienten ender med at blive testet negativ ved dag 77.



Figur 4: Kurven illustrerer en misbruger, der genoptager Cannabis rygning, hvorved der ses en kraftig stigning i THC-COOH/CREA.

Akut nyreinsufficiens og Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

Indledning

Akut nyreinsufficiens (acute kidney injury, AKI) ses hyppigt som en alvorlig komplikation hos hospitaliserede patienter. Der har i en årrække været betydelig fokus på at identificere og validere biomarkører til tidlig og præcis diagnostik mhp. tidlig intervention og udvikling af nye og forbedrede behandlingsmetoder af AKI. En række lovende biomarkører er under klinisk afprøvning. En af disse er Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL).

Akut nyreinsufficiens

AKI defineres som et pludseligt fald i den glomerulære filtrations rate (GFR), der medfører retention af affaldsprodukter i blodet, oftest ledsaget af forstyrrelser i væske- og elektrolytbalancen, herunder metabolisk acidose og hyperkaliæmi. AKI kan på basis af P-Kreatinin, GFR og diurese inddeles i stadier f.eks. på basis af RIFLE eller AKIN-kriterierne eller på basis af den bagvedliggende årsag inddeles i prærenal AKI (f.eks. som følge af hypotension), renal AKI (f.eks. på baggrund af primær nyresygdom eller efter indgift af nefrotoksiske præparater) og postrenal AKI (f.eks. ved urinretention). Ca. 1 % af patienter har AKI ved indlæggelse, 2-5 % udvikler AKI under indlæggelse og AKI ses hos op til 40 % af kritisk syge patienter. I den daglige klinik diagnosticeres AKI primært på basis af stigende P-Kreatinin og faldende diurese. P-Kreatinin er af flere grunde ikke en ideel markør for AKI. Således vil et akut fald i GFR ved AKI først afspejles i en stigende P-Kreatinin i løbet af 24-48 timer. Det vil derfor både kunne bevirke en forsinket diagnose og undervurdering af nyreskadens omfang. Tidlig intervention kræver derfor bedre biomarkører, der meget gerne samtidigt skal kunne bruges til at forudsige nyreskadens omfang, til at vejlede behandling og til udvikling og validering af nye behandlingsmetoder. En af de mest undersøgte af sådanne biomarkører er NGAL.

NGAL's biologi og fysiologi

NGAL (også kaldt lipocalin 2, LCN2, siderocalin, uterocalin, proteinase-2, 24p3 eller neu-related lipocalin) blev oprindelig identificeret som et 25 kDa protein bundet til matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) i neutrofile granulocytter. Som andre proteiner i lipocalin-familien danner NGAL en 3-dimensionel struktur bestående af 8 antiparallelle β-sheets, som danner et centralt hydrofob bindingssite. NGAL's vigtigste ligander er jern-bindende sideroforer som giver NGAL to funktioner: 1) Transport af jern ind og ud af celler via specifikke pathways, der er kritiske for forskellige cellers proliferation og differentiering og 2) binding af bakterielle sideroforer, der hæmmer bakteriernes jerntilførsel og dermed giver NGAL en antibakteriel funktion. Herudover stimulerer NGAL via sin binding til MMP-9 væksten af flere cancertyper.

NGAL syntetiseres kun i begrænset omfang i normalt væv. Ved skade på epitelceller kan man dog se en kraftig stimulering af syntesen i flere typer væv. Man har i dyrestudier fundet, at NGAL-syntesen i nyrens distale tubulusceller opreguleres ved AKI med frigivelse af NGAL til urinen. Disse fund igangsatte en lang række studier, hvor man undersøgte NGAL's egenskaber som biomarkør for AKI.

Plasma-NGAL er forhøjet både ved AKI og ved inflammatoriske tilstande. Det ser ud til, at forhøjet urin-NGAL ved AKI og

Søren A. Ladefoged
Overlæge, dr.med., ph.d
E-mail: soelad@rm.dk
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Århus Universitetshospital

Anne Dilani Schrøder
Biokemiker
E-mail: annperse@rm.dk
Klinisk Biokemisk Afdeling
Århus Universitetshospital

Henrik Birn
Professor MSO, dr.med.
E-mail: hb@ana.au.dk
Nyremedicinsk Afdeling C
Århus Universitetshospital

systemisk sygdom i et vist omfang er betinget af øget filtration og nedsat tubulær reabsorption.
NGAL er tillige vist at været forhøjet hos patienter med persisterende, kronisk nyresygdom, om end ikke til samme niveau, som almindeligvis ses ved AKI.

NGAL analysemetoder

Der er publiceret flere metoder til måling af NGAL baseret på ELISA teknik. De fleste har været in house metoder, men der findes også kommercielt tilgængelige kits bla. fra Bio-Porto Diagnostics. Inden for de senere år er der udviklet metoder til automatiseret analyseudstyr bl.a. fra Abbott Diagnostics baseret på chemiluminescense micropartikel immunoassay teknologi og fra BioPorto Diagnostics baseret på turbidimetrisk immunoassay teknologi. Sidstnævnte kan afvikles på flere typer udstyr bl.a. fra Roche og anvendes i øjeblikket i projektsammenhænge på KBA, Hvidovere Hospital og KBA, Århus Universitetshospital til måling i såvel plasma som urin. Analysemetoderne er ikke standardiserede, hvorfor man ser meget forskellige referenceintervaller og beslutningsgrænser for de publicerede metoder. NGAL ser ud til at være et forholdsvis stabilt molekyle, der ikke medfører særlig krav til håndtering af urin- eller plasmaprøver.

NGAL som tidlig markør for AKI

Der foreligger efterhånden betydelig evidens for, at NGAL, både i plasma og urin, er en tidlig markør for AKI, specielt i relation til veldefinerede events med risiko for nyreskade.

NGAL som tidlig markør for AKI efter hjertekirurgi

AKI efter hjertekirurgi er en væsentlig risikofaktor og associeret med forlænget indlæggelse på intensivafdeling, dialyse, forlænget hospitalsophold og øget dødelighed. Patogenesen er multifaktoriel og involverer ofte både iskæmiskade, eksogene, toksiske påvirkninger af nyrerne, f.eks. fra røntgenkontraststoffer, endogene toksiske påvirkninger f.eks. fra jern frigivet ved hæmolyse, og systemisk inflammation udløst af det kirurgiske traume. I prospektive studier på børn som gennemgik elektiv hjertekirurgi, observeredes signifikante stigninger i NGAL 2-6 timer efter operationen hos de patienter, der senere udviklede AKI, hvorimod P-Kreatinin først steg 1-3 dage efter indgrebet. Studierne tydede på, at NGAL i urin og plasma var ligeværdige markører med areal under kurven (AUC) i ROC-analyse på over 0,9. I lignende studier på voksne har man fundet samme tendens, dog med betydelig lavere AUC. Forklaringen på dette er formentlig, at voksne ofte har flere konkurrerende sygdomme bl.a. kronisk nyreinsufficiens, der kan medfører forhøjet NGAL.
Flere studier har vist, at man på basis af NGAL målt umiddelbart efter hjertekirurgi har kunnet forudsige patienternes prognose mht. varighed af AKI og dialysebehandling, længde af hospitalsophold og dødelighed.

NGAL som tidlig markør for AKI efter nyretransplantation

Akut nyresvigt ses hyppigt efter nyretransplantation medførende forsinket graftfunktion (Delayed Graft Function, DGF) og der af følgende risiko for afstødning og kronisk nedsat nyregraftfunktion. Ved immunfarvning for NGAL af nyrebiopsier udtaget umiddelbart postoperativt, har man fundet korrelation mellem farveintensiteten og efterfølgende udvikling af DGF. I prospektive studier har man kunnet identificere nyretransplanterede patienter, der udviklede DGF på 2.-4. dagen allerede på transplantationsdagen ved måling af NGAL i urin med AUC i ROC-analyse på 0,9.

NGAL som tidlig markør for kontrastinduceret AKI

Kontrastinduceret AKI (kontrast-nefropati, contrast-induced nephropathy, CIN) er en hyppig årsag til AKI. Patogenesen er ikke kendt i detaljer, men involverer formentlig ændringer i den renale perfusion og der af følgende iskæmi, samt direkte toksisk påvirkning af tubuli og samlerørene, som forværres

ved lavt urinflow. Eksisterende, kronisk nyresygdom øger risikoen for CIN. Flere studier på såvel børn som voksne tyder på, at NGAL målt i både urin og plasma er en tidlig markør for CIN.

NGAL som tidlig markør for AKI hos patienter på intensiv afdeling

AKI er en hyppig komplikation hos kritisk syge patienter indlagt på intensivafdelinger og er ledsaget af øget mortalitet på op til 50 % i visse opgørelser. Disse patienter har hyppigt multiorgansvigt og AKI er oftest både prærenalt og renalt betinget. Der er lavet en række studier af værdien af NGAL-analyse i blandede patientpopulationer indlagt på intensivafdelinger med meget varierende resultater. I en metaanalyse baseret på 19 af disse studier fandt man et samlet AUC i en ROC-analyse på 0,73, når man så på NGAL´s evne til tidligt at kunne forudsige AKI. NGAL synes også i denne patientgruppe at præstere bedst hos børn. Metaanalysen viste tillige, at urin og plasma NGAL forudsiger AKI med nogenlunde samme sikkerhed.

NGAL som risikomarkør for AKI hos patienter i akutmodtagelsen

Der er lavet enkelte studier, hvor NGAL er anvendt som screeningsanalyse i mindre veldefinerede populationer, bl.a. i forbindelse med traumer og indlæggelse i akutmodtagelsen. I sådanne studier er urin-NGAL vist at kunne forudsige AKI, men med varierende sensitivitet og specificitet. I et af disse studier observeredes en forskel i NGAL mellem prærenal og renal AKI, således at NGAL muligvis kan bruges til at adskille disse to tilstande.

Konklusion

I de foreliggende studier er NGAL målt i urin og plasma en tidlig markør for AKI, dog med varierende sensitivitet og specificitet. Endnu mangler dette dog at blive bekræftet i større studier med mere heterogene patientpopulationer, ligesom relevante referenceintervaller skal faslægges både hos raske og hos individer med eksisterende, kronisk nyrepåvirkning. Uanset NGAL's performance som diagnostisk og prognostisk markør er det endnu uafklaret, i hvilket omfang tidlig eller bedre diagnostik af AKI baseret på NGAL-analysen vil ændre behandlingsforløb eller prognose. Dette vil formodentligt først kunne afklares i studier, hvor NGAL analyseres systematisk i større populationer, og hvor relevant intervention er afhængig af udfaldet af NGAL-analysen.

Forslag til yderligere læsning

Haase et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2009;54(6):1012-24.

Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. Nephrology. 2010;15(4):419-28.

Makris and Kafkas. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury. Adv Clin Chem. 2012;58:141-91.

Clerico et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. Clin Chem Lab Med. 2012;50(9):1505-17.

Kontrol af patienter behandlet for thyroidea-cancer

Birte Nygaard, overlæge
phd, Medicinsk afdeling O,
Endokrinoloigsk enhed,
Herlev Hospital,
E-mail: birte.nygaard@regionh.dk

Thyroidea-cancer i Danmark

I Danmark har der gennem de sidste 5-10 år været en stigning i antallet af konstaterede tilfælde af cancer i glandula thyroidea til aktuelt ca. 180 nye om året. Den primære årsag til dette er en stigning i antallet af mikrocarcinomer (defineret som cancere mindre end 10 mm), hvilket kan tilskrives patologernes tiltagende grundighed ved gennemgang af præparater fra patienter, som opereres for struma uden initial mistanke om cancer (multinodøs struma eller Graves'sygdom). En anden medvirkende årsag kan være at, jodindtagelsen i Danmark er steget siden start på jodering af salt i år 2000, idet der er kendt korrelation mellem en befolknings jodindtagelse og incidensen af differentieret thyroidea-cancer.

Der findes 4 typer cancer i thyroidea: de differentierede typer – papillær og follikulær, som udgør hovedparten, de anaplastiske som er sjældne, som typisk ses hos gamle og har en meget dårlig prognose og de medullære, hvis oprindelse stammer fra c-cellerne og ikke fra thyroideacellerne.

Differentieret thyroidea-cancer har overordnet en god prognose, ældre studier beskriver en 30 års overlevelse på ca. 75%, og nye studier beskriver en overlevelse som ligger tæt på den generelle overlevelse.

Behandlingen af disse patienter er overordnet total thyroidektomi og efterfølgende ablativ behandling med radioaktivt jod (RI), som evt. kan gentages ved recidiv. Mindre cancere kan dog behandles med hemithyroidektomi alene.

Opfølgning efter primær behandling

I den opfølgende kontrol efter RI behandling anvendes følgende undersøgelsesmetoder:

- Måling af thyroglobuling (Tg)
- ^{131}I optagelses skanninger
- Ultralyd
- PET scanning, som anvendes i komplicerede tilfælde, men ikke som rutine

De billediagnostiske metoder har alle deres begrænsninger. Ved anvendelse af TSH stimuleret ^{131}I optagelse som eneste markør ses en sensitivitet på blot 20-35% til detektion af recidivcancer. Ultralyd er meget sensitiv til at diagnosticere processer på halsen, men kan ikke anvendes til diagnosticering af intrathorakale processer, og PET CT med gængse tracere har ligeledes en lav sensitivitet, idet thyroidea cancer er en langsomvoksende tumor med lav glukose optagelse.

Tg er en ideel tumor markør, idet det kun dannes i thyroideaceller, og en TSH stimuleret Tg måling har i sig selv en langt højere sensitivitet (ca 85%) end de billeddiagnostiske metoder. Imidlertid kan tilstedeværelse af Tg- antistoffer (Tg-Ab) give analysemæssige problemer, idet tilstedeværelse af disse kan give et falsk for lav værdi af Tg, hvormed et muligt recidiv kan overses. Derfor anbefaler internationale guidelines (1) at der til enhver Tg måling også laves en måling af Tg-Ab. Hvis Tg-Ab er positive, tolkes Tg værdien som utroværdig, og kan IKKE anvendes som tumor markør. I stedet anbefales billeddiagnostik og måling af Tg-Ab som surrogatparameter. I Danmark har ca. 10% af befolkningen Tg-Ab, hvilket giver klinikeren et diagnostisk problem. Cut-off værdien for Tg-Ab har de senere år været debatteret, idet epidemiologiske studier tyder på at selv lave værdier er tegn på thyroidea autoimmunitet, og således selv lave titre af Tg-Ab måske være årsag til falsk for lave Tg værdier.

Et alternativ til direkte måling af Tg-Ab er at anvende en recovery-test typisk med 25-50 ng Tg, for herved at vurdere om de målte antistoffer rent faktisk interferer med metoden og medfører forkerte værdier. Imidlertid har ældre studier med anvendelse af typisk 50 ng Tg tydet på usikkerhed med denne metode, og den generelle holdning har været, at recovery testen ikke var sikker nok i denne sammenhæng.

Måling af Tg-Ab

Tg-Ab målingen er imidlertid ikke helt uproblematisk. Et tidligere sammenlignende studie af 12 forskellige Tg-Ab assays målte Tg-Ab hos 110 patienter med normalt stofskifte. To og fyrre patienter havde målbare antistoffer ved mindst en metode, men kun hos fire var der målbare antistoffer ved samtlige metoder og konkordansen mellem assays var kun 65% (2). I et nyt landsdækkende studie (3) har vi sammenlignet metoder til detektion af antistof interferens, anvendt på de fire centre som følge patienter med thyroidea-cancer i Danmark (Herlev, Odense, Århus, Ålborg). Vi anvendte sera fra 95 patienter med tidligere thyroidea-cancer, som i 2006 havde fået målt en Tg< 1,0 ng og hvor denne måling - af indeks laboratorium - var godkendt som pålidelig – dvs uden antistof interferens (på dette laboratorium anvendtes recovery-test med 50 ng Tg). Ved klinisk opfølgning i 2011 var 92 uden recidiv, to patienter havde i forløbet haft persisterende sygdom, men uden tilstedeværelse af målbart Tg eller Tg-Ab og en patient udviklede recidiv med markant stigning i Tg. Vi evaluerede i det aktuelle studie på fryserprøver, hvor mange af disse patientprøvers Tg værdier, der måtte klassificeres som upålidelig pga. antistofinterferens, hvis vi sænkede cut-off værdien på Tg-Ab svarende til resultaterne fra epidemiologiske undersøgelser. Se tabel 1.
Af tabellen fremgår det, at vi ved at sænke cut-off på Tg-Ab målingerne må kassere helt op til 40% af Tg analyserne i denne patientgruppe.

Klinikerens dilemma

De fleste tidl. studier vedrørende denne problematik er designet set ud fra et metodologisk synspunkt. Den kliniske dagligdag giver imidlertid andre overvejelser, og vi står som klinikere overfor følgende dilemma: Skal vi anvende den lave Tg-Ab cut-off svarende til resultaterne fra epidemiologiske studier, for at være 100% sikre på, at vi ikke overser en mulig thyroidea-cancer, vel vidende at:

- Vi ikke ved om de målte lave Tg-antistof værdier rent faktisk interfererer med analysen
- Det vil betyde psykologiske omkostninger for patienten, idet der skabes usikkerhed om der er tilbageværende sygdom
- Der er betydelige økonomiske omkostninger ved de billeddiagnostiske undersøgelser, som vi må sætte i stedet, samtidig med at, sensitiviteten af disse undersøgelser er lav

Eller - Skal vi fastholde et lidt højere Tg-Ab cut-off og fokusere på, at prognosen generelt er god for differentieret thyroidea-cancer, og tro på, at vi i sidste ende fanger et recidiv, før der opstår uhelbredelig spredning, om end det fanges i et lidt senere stadie.

Konklusion

Tg er et vigtig redskab til kontrol af patienter med tidligere thyroidea-cancer, og der er aktuelt analysemæssige uafklarede problemer i relation til Tg-Ab interferens med Tg analyser. European Thyroid Association-Cancer Research Network arbejder aktuelt med en klaringsrapport om emnet, og de foreløbige udmeldinger går mod at anvende en "mini" recovery-test på 1-5 ng som supplement til Tg-Ab målingen, for at sikre at flest mulige recidiver fanges, og samtidig reducere antallet af Tg analyser som må kasseres pga. mulig antistof interferens.

Referencer

1. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006;154:787-803
2. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. JCEM 2005; 90:5566-5575
3. Nygaard B, Bentzen J, Laurberg P, Møller Pedersen S, Bastholt L, Handberg A, Rytter C, Godballe C, Faber J, Large Discrepancy in the Results of Sensitive Measurements of Thyroglobulin Antibodies in the Follow-Up on Thyroid Cancer: A Diagnostic Dilemma Eur Thyroid J 2012;1:193-197

Tabel 1. Procentdel af patienter med tidligere thyroideacancer, hvor Tg ikke kan anvendes som recidivmarkør på grund af mulig interferens med Tg-Ab målt med 4 forskellige metoder

	DPC IMMULITE 2000	*DPC IMMULITE 2000**	BRAHMS Tg Kryptor	*BRAHMS Tg Kryptor**	BRAHMS Dynotest anti-Tg	*BRAHMS Dynotest anti-Tg**	DELFIA hTg, rec.test 25ng	BRAHMS Tg+, rec. test 50 ng	BRAHMS Tg+, rec. test 1 ng
Metode	Tg-ab	*Tg-ab*	Tg-ab	*Tg-ab*	Tg-ab	*Tg-ab*	recovery test	recovery test	recovery test
Grænseværdi	<40 U/ml	*<20 U/ml*	<60 U/ml	*<20 U/ml*	<60U/ml	*<20 U/ml*	80-120%	70-130%	70-130%
Ikke accepterede Tg værdier	7.4%	*10.5%*	10.5%	*40.0%*	9.5%	*24.0%*	26.3%	0%	5.0%

**Referenceværdi foreslået ved epidemiologiske studier. De øvrige grænseværdier er de af leverandøren foreslåede.*

Kursusanmeldelse af UU2 kursus i Organisation, administration og ledelse

Mette Østergaard, biokemiker, Klinisk biokemisk afdeling, Hospitalsenhed Midt. Mette.Oestergaard@midt.rm.dk

Den 23.-25. oktober blev der afholdt UU2 kursus i Organisation, administration og ledelse på Hotel Haraldskær ved Vejle. Der var 20 deltagere på kurset; en afdelingsbioanalytiker, en ledende bioanalytiker og 18 (bio)kemikere.

Kurset nåede vidt omkring i emner. De første foredrag omhandlede sygehuset som organisation, fra sygehusvæsenets udvikling i historisk perspektiv (Conny Henneberg, Koncern HR, RM) via en kort indføring i strukturelle og kulturelle mekanismer

i organisationer (Hanne Zeltner, Dansk Institut for Medicinsk Simulation), til sundhedsøkonomi og økonomistyringsmodeller (Lone Bilde, Det Nationale Institut for Kommuners og Regioners Analyse og Forskning). Sidstnævnte gav mulighed for at debattere de forskellige udfordringer der findes på nationalt, regionalt og lokalt niveau indenfor sundhedsøkonomi.

Arrangørerne havde indlagt et gruppearbejde på førstedagen. Opgaven var at diskutere virksomhedsgrundlag i deltagernes afdelinger og forholde sig til nytten af begreber som vision, mission og operationelle mål. Der viste sig at være stor forskel på, i hvilket omfang den enkelte afdeling havde defineret sit eget virksomhedsgrundlag og ikke mindst på, i hvor høj grad det spillede ind på det daglige arbejde i organisationen. Nogle foredrag omhandlede mere konkrete laboratorierelaterede emner, nemlig fastsættelse af analysepriser (Ivan Brandslund, KBA, Vejle Sygehus), regler om udbud i forbindelse med indkøb af udstyr (Lars Hansen, MTA, RM) og praktiske erfaringer med fastsættelse af kravspecifikationer (Helle T. Kristensen, KBA, HEV). Desuden var der et indlæg om arbejdsmiljø og sikkerhed (Anders H. Johnsen, KBA, Rigshospitalet) samt om lovgrundlag for biobanker (Erik Sørensen, Biobanksektionen, KIA, RH). Sidstnævnte gav bl.a. interessante oplysninger ift. det at gemme diagnostiske prøver. Desuden var der et foredrag om erfaringerne i forbindelse med indførelse af LEAN på OUH, herunder de LEAN værktøjer der blev taget i brug, og de resultater der blev opnået på KBA i processen (Lise Pedersen, KBA, OUH).

Endelig var der nogle foredrag om projektstyring (Jytte Rabæk Schmidt, MVR Consult), coaching i projektstyring (Lene Antonsen, HEV) og ledelsesteorier og personaleledelse (Lars Denhardt Nielsen, Koncern HR, RM). Disse tog fat i vigtigheden af synlige målsætninger og strategier både på projekt- og organisationsniveau, og af at medarbejderne kender deres mandat i forskellige processer. Det fremgik, at det er lederens rolle at udstikke rammerne men også at fremme en kultur, hvor medarbejderne trives og kan yde optimalt. Der blev talt specifikt om ledelsens vigtige rolle i forbindelse med akkreditering (Nete Hornung, Regionshospitalet Randers). Et af take-home budskaberne var, at selvom de fleste af deltagerne ikke formelt set fungerer som leder i deres organisation er der stor mulighed for at opsøge indflydelse og medledelse.

Under kurset var der flere dobbeltlektioner med indslag af gruppearbejde, hvilket fungerede rigtig godt.

Der var god sammenhæng mellem foredragene, og indlæggene var spændende. Tak til foredragsholderne og til kursusarrangørerne Mette Fogh Møller og Anders Holten Johnsen for et alsidigt og veltilrettelagt program!

Mette Østergaard
biokemiker
Klinisk biokemisk afdeling
Hospitalsenhed Midt.

Nyt om navne

Christina Ellervik er ansat som overlæge på Klinisk Biokemisk afdeling, Næstved Sygehus per 1-9-2012 med fortsat halvtids klinisk lektorat ved Københavns Universitet. Christina kommer fra en afdelingslægestilling samme sted.

Sygehuskemiker Torben Ehlern Jessen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Holbæk Sygehus er gået på pension per 1-9-2012.

Sygehuskemiker Søren Waarst, Klinisk Biokemisk Afdeling, Hillerød Hospital er gået på pension per 1-10-2012.

Charlotte Hau Johansen er ansat som sygehuskemiker på Klinisk Biokemisk Afdeling, Holbæk Sygehus den 1-10-2012.

Professor, overlæge Søren Moestrup, Medicinsk Biokemi, Aarhus Universitet og Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Universitetshospital er blevet medlem af videnskabernes selskab.

Tine Bo Nielsen tiltrådte 1-7-2012 stilling som phd-studerende ved FBE Klinisk Biokemi Syd, Aalborg Sygehus

Klinikchef, overlæge og professor Lars Bo Nielsen er pr. 1-11-2012 tiltrådt som ny institutleder for Institut for Klinisk Medicin ved Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet på Københavns Universitet. Lars Bo fortsætter som klinikchef på Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet.

Reservelæge Louise Hornstrup er pr. 1/12 tiltrådt en 1-årig reservelægestilling ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet. Louise kommer fra en introduktionslæge stilling samme sted.

Efterårsmøde på Hotel Nyborg Strand 2012

Bidrag til 'Nyt om navne' kan sendes til Aase Handberg, e-mail: aaha@rn.dk

Science connects the dots.
Great science connects minds.

Making the connections requires a unified view. With Abbott Diagnostics, it's easy for you to link leading edge instruments and reliable results with education and services that help support your team. It all ties to a quality of testing and medical knowledge that elevates your lab's impact throughout the entire hospital. By eliminating everyday frustrations, together we can advance everyday science. Ask your Abbott representative about our growing portfolio or visit abbottdiagnostics.com.

Put science on your side.

Abbott
Diagnostics

En **stærk** kombination til måling af akutparametre

AQT90 FLEX

- Analyse af hjerte-, koagulations-, infektions- og graviditetsmarkører fra en enkelt prøve
- Alle prøver bliver udført parallelt – op til 30 prøver i timen
- Overlegen analytisk præcision
- Måler på fuldblod eller plasma – ingen prøveforberedelse
- Automatiseret opblanding og måling
- Ingen kontakt med blod eller affald
- Fuld dataudveksling

ABL90 FLEX

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

Simpler, faster, better

RADIOMETER ®

Mødekalender

2013

Nationale møder og kurser

16.–18. april	UU1 + UU2 kursus Farmakologi og Toksikologi. Hotel Haraldskær, Vejle
30.april – 2. maj	11. danske kongres i klinisk biokemi. Ringsted.

Internationale møder

20.-23. januar	15th Nordic Conference in Mass Spectrometry, Hafjell Norway
1.–3. februar	The 5´th international Symposium on womens health issues in thrombosis and haemostasis, Wien, Østrig. http://www.whith.org/
1.–2. marts	2nd EFLM-BD Conference on Preanalytical Phase, Zagreb Kroatien. http://www.preanalytical-phase.org
19.–23. maj	EuroMedLab 2013 - 21th IFCC-EFCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – 45th Congress of the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology, Milano, Italy http://www.milan2013.org/
28. juli – 1. august	AACC Annual meeting, Huston, Texas
22.–26. September	13th International Congress of TDM & Clinical Toxicology, Salt Lake City, USA http://iatdmct.com/
27.–30. Oktober	13th Asia-Pacific Federation for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine Congress Bali. http://www.apfcbcongress2013.org

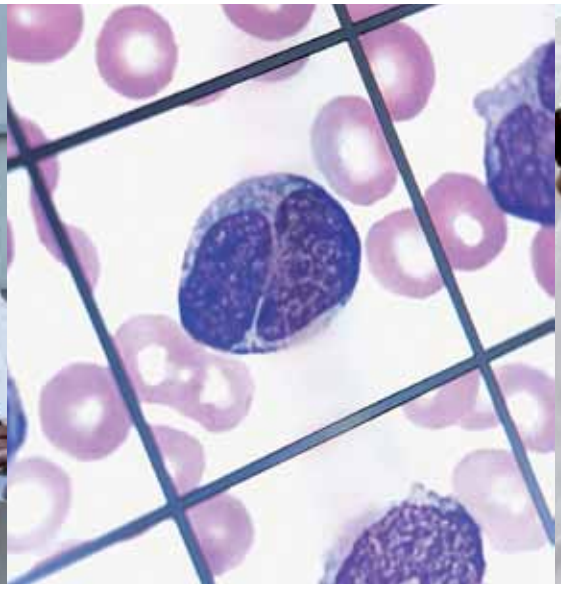
2014

22.–26. juni	22nd International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine http://www.istanbul2014.org/
27.–31. juli	AACC Annual meeting, Chicago, Il. http://www.aacc.org/
24.–29. August	20th international Mass Spectometry Conference, Geneve, Schweiz. http://www.imsc2014.ch/

Yderligere information:

IFCC: http://www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences/
European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: http://efcclm.eu/events-and-meetings/2012
AACC: American Association for Clinical Chemistry: http://www.aacc.org/

Small labs can now become best practice in cell morphology



If you are a small lab performing cell differentials—not within easy reach of morphology expertise—you can streamline patient care by using the CellaVision® Image Capture System.*

Using your existing microscope, our Image Capture System helps you to find, focus and capture cell images and transmit them over your network to a CellaVision® DM96 or DM1200 analyzer in a main lab where the review is then performed.

This gives you the benefits of:

- Ensured quality throughout your health network
- Reduced need for morphology expertise at all locations
- Minimal turnaround time and patient wait

** The CellaVision® Image Capture System is not yet available.*
To get more information please visit www.cellavision.com/newproduct

www.cellavision.com
blog.cellavision.com
App: CellAtlas®

CELLAVISION®

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi www.dskb.dk

Ansvarshavende redaktører for bladets sektioner:

Cases
Jørgen Hjelm Poulsen
joergen.hjelm.poulsen@hvh.regionh.dk

DSKB informerer
Nete Hornung
netehorn@rm.dk

Nyt om navne
Aase Handberg
aaha@rn.dk

Kalender
Niels Tørring
nieltoer@rm.dk

Rundt i klinisk biokemi
Torben Breindahl
torben.breindahl@rn.dk

Quiz
Mads Nybo
mads.nybo@ouh.regionsyddanmark.dk

Redaktør
Emil Daniel Bartels
emil.daniel.bartels@rh.regionh.dk

Annoncebestilling og yderligere information:
1.reservelæge, ph.d. Emil Daniel Bartels
Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Tlf: 35453946, Fax: 35452524
e-mail: emil.daniel.bartels@rh.regionh.dk

cobas® 8000 modular analyzer series

Intelligent LabPower -
fordi udfordrende jobs kræver intelligente og effektive løsninger, nu og i fremtiden

cobas® 8000 modular analyzer series

Roche Diagnostics A/S
Industriholmen 59
2650 Hvidovre
Tlf. 36 39 99 64
www.roche.dk

COBAS and LIFE NEEDS ANSWERS
are trademarks of Roche.
© 2012 Roche

cobas®
Life needs answers