

LABORATORIENYT

INFORMATION TIL PRAKTISERENDE LÆGER



4. UDGAVE SEPTEMBER 2019

Nt-proBNP

V/Jesper Farup Revsholm, afdelingslæge

Baggrund

Brain-type natriuretisk peptid (BNP) er et hormon, der (på trods af navnet) under normale fysiologiske forhold produceres og frigives i små mængder fra hjertets celler. Ved øget belastning af hjertet vil produktion samt frigivelse øges. Denne mekanisme træder i kraft ved hjerteinsufficiens, men også ved mange andre tilstande, der i et betydeligt omfang øger det cirkulatoriske stress, f.eks. alvorlige tilfælde af nyreinsufficiens, levercirrose, anæmi, kronisk obstruktiv lungesygdom og lungebetændelse.

I Region Syddanmark bestemmes N-terminalt pro Brain-type natriuretisk peptid (Nt-proBNP) koncentrationen i en almindelig blodprøve. Nt-proBNP er et stabilt mellemprodukt i om-dannelsen fra prohormonet til det aktive hormon BNP.

Indikation

Indikationen er ikke endeligt fastlagt. Den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Cardiologisk Selskab skriver *”Ekkokardiografi er generelt indiceret til diagnostik af hjerteinsufficiens. Rutinemæssig brug af natriuretiske peptider i ”blodprøve-pakke” anbefales ikke. Men for ikke-akutte patienter med lav risiko for hjerteinsufficiens vil normalt ekg og normal natriuretisk peptid i forhold til køn og alder svække en mistanke om betydende kardiell dysfunktion”*. På denne baggrund er Nt-proBNP i stigende grad foreslået indlemmet i diverse udredning- og monitoreringspakker.

Analysen bruges også af specialister i visse tilfælde med akut hjerteinsufficiens/hjerteklapsygdom og som redskab til monitorering og vurdering af prognose hos hjerteinsufficiente.

Tolkning og referenceværdier

Nt-proBNP stiger med alderen. Kvinder har højere værdier end mænd under normale fysiologiske forhold.

Der er ikke konsensus om referenceinterval og/eller diagnostiske grænser for Nt-proBNP. Baseret på producentens undersøgelser af både raske og syge kan man opstille følgende tolkningsstøtte:

- » Den statistiske normalværdi for unge/raske er < 125 ng/L
- » Hos patienter med dyspnø uden anden oplagt årsag end hjerteinsufficiens

- » vil værdier < 300 ng/L svække mistanken om hjerteinsufficiens
- » vil værdier > 450 ng/L hos patienter < 50 år øge mistanken om hjerteinsufficiens
- » vil værdier > 900 ng/L hos patienter på 50-75 år øge mistanken om hjerteinsufficiens
- » vil værdier > 1800 ng/L hos patienter > 75 år øge mistanken om hjerteinsufficiens.

Selv med disse grænser vil der dog være et betydeligt antal falsk-positive og (om end i mindre grad) falsk-negative.

Sammenfattende

I primærsektoren er Nt-pro-BNP på nuværende tidspunkt en analyse, der kan bruges som led i triageringen ved mistanke om nyopstået hjerteinsufficiens hos visse patienter. Analyseresultatet har størst værdi hos den yngre og i øvrigt raske patient med nyopstået dyspnø. Mens den ældre patient med flere co-morbiditeter næppe kan hjælpes på vej med et Nt-proBNP resultat.

Det skal slutteligt bemærkes, at det er en relativt kostbar analyse. De samlede omkostninger ved analysering er 150-200 kr. pr. prøve.

B12- og folat-mangel

V/Lennart Friis-Hansen, overlæge

Selvom B12- og folat-mangel er velkendte sygdomme, er diagnostikken en udfordring, da B12- og folat-mangel har så mange ”ansigter”: Nogle patienter har klare karakteristiske symptomer, mens andre har vage og ukarakteristiske symptomer. Det er derfor ikke helt så let, som det umiddelbart lyder, at identificere patienter med B12-/folat-mangel, uden at der samtidig udføres unødigt mange analyser.

| Parametre | Folat;P (000646) I alt | Vitamin B12;P (000404) |
|------------------|------------------------|------------------------|
| 2017 jan - juni | 8612 | 25480 |
| 2017 juli - dec. | 7962 | 23609 |
| 2018 jan - juni | 9207 | 27785 |
| 2018 juli - dec. | 9035 | 26961 |
| 2019 jan - juni | 10215 | 32135 |

Forbruget af især B12-analysen har det sidste halve år været stigende, og vi bringer derfor indlæg om henholdsvis B12- og folat-mangel og brugen af analyserne i dette nummer af Laboratorienyt - God læselyst!

Generelt om analyser af B12

V/Kristian Voss Bjerre, reservelæge

Vitamin B12 (cobalaminer) er et udtryk for forskellige under-typer af cobalamin, fx Me-cbl og Ado-Cbl, som bruges aktivt som coenzym i kroppens celler. B12 er nødvendig for tilstrækkelig erytrocyt-produktion, neurologisk funktion og DNA-syntese (1). B12-mangel kan som bekendt give makrocytær anæmi, men også neurologiske, psykiatriske og diverse uspecifikke symptomer (2).

B12 fås fra animalske fødevarer og optages i distal ileus, forudsat normal funktion af proteinet intrinsic factor og parietal-celler, noget som kan blive påvirket af syrehæmmerbehand-

ling. Manglende indtag er globalt fortsat den hyppigste årsag til B12-mangel (3). B12 er i sig selv ufarligt, men høje værdier uden tilskudsbehandling kan være forårsaget af lever-, nyre- eller hæmatologisk sygdom, bl.a. cancer. Forhøjet B12 er dog ikke at betragte som en selvstændig markør for fx cancer (3).

| Risikogrupper for B12-mangel (4) |
|---|
| Veganere/vegetarer |
| Ældre over 65 år |
| Gastrointestinal sygdom |
| Behandling med protonpumpehæmmere eller metformin |
| Familiær historik med pernicios anæmi |

Udredning af B12-mangel

Den primære regionale test for B12-mangel er måling af plas-makoncentrationen vha. et assay, hvor B12 i prøven konkurrerer med mærket reagens-B12; patientens B12 hæmmer der-ved en målbar kemiluminescens reaktion.

B12-koncentrationen alene kan af forskellige årsager dog være besværlig at bruge diagnostisk, bl.a. da en variabel hovedandel af B12 i blodet er inaktivt, grundet dets binding til haptocorrin-proteinet. Således findes et gråzoneinterval på 125-250 pmol/L, hvor mangel hverken kan be- eller afkræftes. I nogle tilfælde kan måling af methylmalonat (MMA) bruges som en opfølgende analyse: Methylmalonat ophobes ved aktiv B12-mangel og/eller lav nyrefunktion. Generelt er diagnosticering af B12-mangel dog besværet af, at sygdommen B12-mangel endnu ikke er klart defineret, og at der ingen guldstandard er for diagnosen (4)(2).

Andre analyser for B12-status er måling af: Homocystein, der ligesom MMA stiger ved mangel på aktiv B12, men desværre også ved lav nyrefunktion, samt mangel af folat eller vitamin B6. Bindningen af B12 til dets andet transportprotein, det biologisk aktive transcobalamin, måles på enkelte laboratorier. En kinetisk funderet samling af mål fra flere forskellige analyser, såkaldt cxB12, afprøves desuden. Ikke alle laboratorier udbyder alle analyser på nuværende tidspunkt. Der er dog en udvikling i gang omkring B12, som i fremtiden forhåbentlig vil lette håndteringen for både klinikere og laboratorier (4).

Prævalensen af lavt B12 (under 148 pmol/l) er 4,7% i Danmark (5). I første halvår af 2019 blev der på OUH, Odense, udført 32135 B12-analyser for almen praksis. I 2018 lavede OUH, Odense, 0,07 B12-analyser per patientkontakt, ca. 30% flere end fx AUH.

Et italiensk studie løbende fra 2012-16 antyder, at unødven-dig genmåling af B12 er hyppig. Hvis der er biokemiske tegn på B12-mangel, er bekræftende genmåling dog ikke indiceret. I tilfælde af ønske om test af behandlingseffekt bør man konsultere lokale instrukser, men British Committee for Standards in Haematology’s guideline fra 2014 anbefaler, at man tidligst vurderer effekten 3 måneder efter behandlingsstart (6).

Referencer

- 1) Salinas M, Flores E, López-Garrigós M, Leiva-Salinas C. Vitamin B12 deficiency and clinical laboratory: Lessons revisited and clarified in seven questions. *Int J Lab Hem* 2018; 40(Suppl. 1):83-88.
- 2) Shipton M.J, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clin Med* 2015;15:145-150.
- 3) Nexø E, Buhl BB, Arendt JFH. Vitamin B12-mangel uden anæmi - en vigtig diagnose. *Månedsskr Alm Praks* November 2017.
- 4) Nexø E, Arendt JFH. Seks spørgsmål om vitamin B12. *Klin Biokemi Nord* 2016;28(4).
- 5) Thuesen, Betina H., et al. Lifestyle and genetic determinants of folate and vitamin B 12 levels in a general adult population. *Brit J Nutr* 2010;103:1195-1204.
- 6) Pellosi M, Basso D, Padoan A, et al. Computer-based-limited and personalised education management maximise appropriateness of vitamin D, vitamin B12 and folate retesting. *J Clin Pathol* 2016;69:777-783.

Folat

V/Rasmus Søgaard Hansen, reservelæge

Folat (vitamin B9) tilføres via kosten og er blandt andet nød-vendig i syntesen af røde blodlegemer og nukleinsyre. Årsager til mangel på folat kan ses i tabel 1 [1]. De typiske symptomer på folatmangel er makrocytær anæmi, gastrointestinale klager og diverse neurologiske og/eller psykiatriske symptomer. Desuden er folatmangel associeret med neuralrørsdefekter.

For høje værdier af folat er sparsomt undersøgt, men enkelte studier har vist, at høje niveauer samtidig med lav vitamin B12 øger risikoen for neurologiske sygdom [2].

Prævalensen af folatmangel er 4 % i Sverige og uafhængig af indkomst- og uddannelsesniveau [3]. I første halvår af 2019 blev der på OUH, Odense matrikel, udført 10.215 folat-analyser for almen praksis.

Et omfattende review har vist, at måling af folat er omkost-ningseffektivt, når den bruges på individer mistænkt for mangeltilstand, men uhensigtsmæssig når den bestilles uden specifik mistanke om folatmangel, eller hvis patienten tager folattilskud [1].

Det anbefales derfor at gennemgå de lokale blodprøvepak-ker og overveje, om folat bør indgå (Tabel 2).

| Tabel 1: Årsager til folatmangel | |
|----------------------------------|--------------------------|
| <i>Ernæring</i> | <i>Ændret fysiologi</i> |
| Lavt indtag af frugt og grønt | Graviditet og amning |
| Ensidig kost | Hyperthyreose |
| Alkoholisme | Eksfoliative hudsygdomme |
| Anoreksia nervosa | Hæmodialyse |
| Demens | Cancer (især leukæmi) |
| Depression | |
| <i>Malabsorption</i> | <i>Medicin</i> |
| Cøliaki | Methotrexat |
| Kort-tarm syndrom | Trimopan |
| Inflammatorisk tarmsygdom | |

Tabel 2: Blodprøvepakker

Blodprøvepakker, hvor det vurderes relevant at inkludere folat:

| | |
|---|--|
| Anæmiudredning | Efter fedmekirurgi |
| Ældre medicinsk patient | Neurologi / RSL / Demens |
| Cøliaki | Psykiatri |
| Blodprøvepakker, hvor det ikke vurderes relevant at inkludere folat: | |
| Diarré | Basispakke/Personlig profil |
| Diabetes årskontrol | Migræne |
| Udeblevet menstruation | Reuma-prøver (medmindre pt. får methotrexat) |
| Årskontrol KOL/astma | |

1. Ferraro S et al. Tackling serum folate test in European countries within the health technology assessment paradigm: request appropriateness, assays and health outcomes. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(9):1262-1275.
2. Sobczyk-ska-Malefora A et al. Laboratory assessment of folate (vitamin B9) status. *J Clin Pathol* 2018;71(11):949-956.
3. Öhrvik V et al. Dietary intake and biomarker status of folate in Swedish adults. *Eur J Nutr* 2018;57(2):451-462.

Nyt borsyrerør til urindyrkning

V/Jeanette Mikkelsen, afdelingsbioanalytiker, KMA

I starten af 2019 indførte KMA et nyt prøverør til dyrkning af urin, et 4 ml. V-monovette rør indeholdende borsyre. Der var flere grunde til denne ændring:

- » Tidligere anvendt urinprøverør var ofte utæt ved forsendelse i rørpost
- » Ønske om at alle rekvirenter fremadrettet skulle anvende et prøverør indeholdende borsyre, da dette stabiliserer antallet af bakterier i urinen under opbevaring/transport, og dermed øger kvaliteten af prøvesvaret
- » Ønske om et prøverør der krævede mindre urin, så flest mulig prøver kan prøvebehandles via automatiseret udstyr på laboratoriet
- » Ønske om et standardiseret prøverør, der på sigt vil kunne fremsendes med pusterør til laboratoriet

V-monovetten er pakket i en pose med et urinstrå for at sikre mindst mulig kontaminering af prøvesættet inden prøvetagning.

Rigtig mange har været glade for, at prøvetagningen er nem, og proceduren kendt fra lignende vacuumrør. Men vi har desværre også haft udfordringer med prøverøret:

Enkelte har oplevet at låg falder af, når prøverøret trækkes op af urinstrå. Vi opfordrer her til, at røret trækkes lige op for at undgå dette.

Et større problem er dog, at prøverøret ofte ikke fyldes tilstrækkeligt med urin ved opsugning gennem urinstrået, og niveauet af urin dermed ender under den sorte markering på prøverøret. Nogle rekvirenter har desværre oplevet, at vi har afvist at undersøge prøver med baggrund i utilstrækkelig mængde urin.

For at imødegå det har vi pr. 29. august 2019 indført en ny procedure på laboratoriet:

- » Urinprøverør, der indeholder mindre urin end angivet på røret, men mere end 3 ml: Disse undersøges som vanligt på laboratoriet. Prøvesvar følges af en bemærkning, der angiver at der har været mindre urin i røret end anbefalet
- » Urinprøverør indeholdende mindre end 3 ml urin afvises forsåt

Vi arbejder videre sammen med leverandøren på at få ændret etiketten, så den modsvarer den mængde urin, som prøverøret skal indeholde.

Forsøg med "sporing" af transportkasser til afhentning af blodprøver fra almen praksis

V/Lennart Friis-Hansen, overlæge

Frem mod NytOUH arbejder vi med at afprøve/forberede de rutiner, som forventes at være gældende på NytOUH. For at øge kvaliteten af prøvetransporten fra praksis og mindske antallet af fejl, er en af de rutiner, vi forventer indført på NytOUH, sporing af prøverne. Sporingen begynder på det tidspunkt prøverne tages, indtil de modtages på laboratoriet, samme princip som kendes fra nethandel. For at teste metoden er vi i det stille startet med at sætte stregkoder på kasserne, så vi kan registrere, hvilke kasser vi har tømt efter hver rute og modtagelsestidspunkt. I takt med at vi får erfaring og optimerer metoden, er det planen, at vi, i det omfang vi har ressourcer til det, langsomt udbygger systemet. Vi skal nok i dette forum fortælle om, hvordan det går, og de erfaringer vi gør os.

Kurser i LKO-regi

- 30. september 2019:** Urinmikroskopikursus (begyndere)
- 1. oktober 2019:** Urinmikroskopikursus (erfarende)
- 12. november 2019:** Lær at tage et ek
- 4. februar 2020:** LKO kursusdag for praktiserende læger og deres personale

KURSER

Kontaktoplysninger

Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi · Odense Universitetshospital · Tlf.: 65 41 28 21
Overlæge Lennart Friis-Hansen · Tlf.: 24 41 33 49 · Laboratoriekonsulentordningen, Dorte Viborg Jæpelt · Tlf.: 24 76 31 37