



# **Rationel diagnostik**

**Mads Nybo**

**Afd. for Klinisk Biokemi og Farmakologi**

**Odense Universitetshospital**



# Rationel diagnostik

## HVAD *ER* RATIONEL DIAGNOSTIK?

- Vide, hvad man skal undersøge og hvorfor
- Gøre det i den ”rigtige rækkefølge” – og gerne uden for meget unødvendig støj
- Bruge de mest optimale ”analysepakker”
- Og tolke svarene korrekt 😊



# Rationel diagnostik på OUH

- Oprydning af analysepaneler og kvantiteter
- Nedlægge forældede analyser (orosomukoid, CKMB, SR)
- Flytning af analyser til billigere udstyr/metoder
- Hjemtagning af (ofte meget dyre) sendeanalyser
  
- Blokeringer i BCC (se senere)
- Identifikation af top 20 af dyre sendeanalyser og rekvirenterne af disse
- Behandlingsråd på OUH



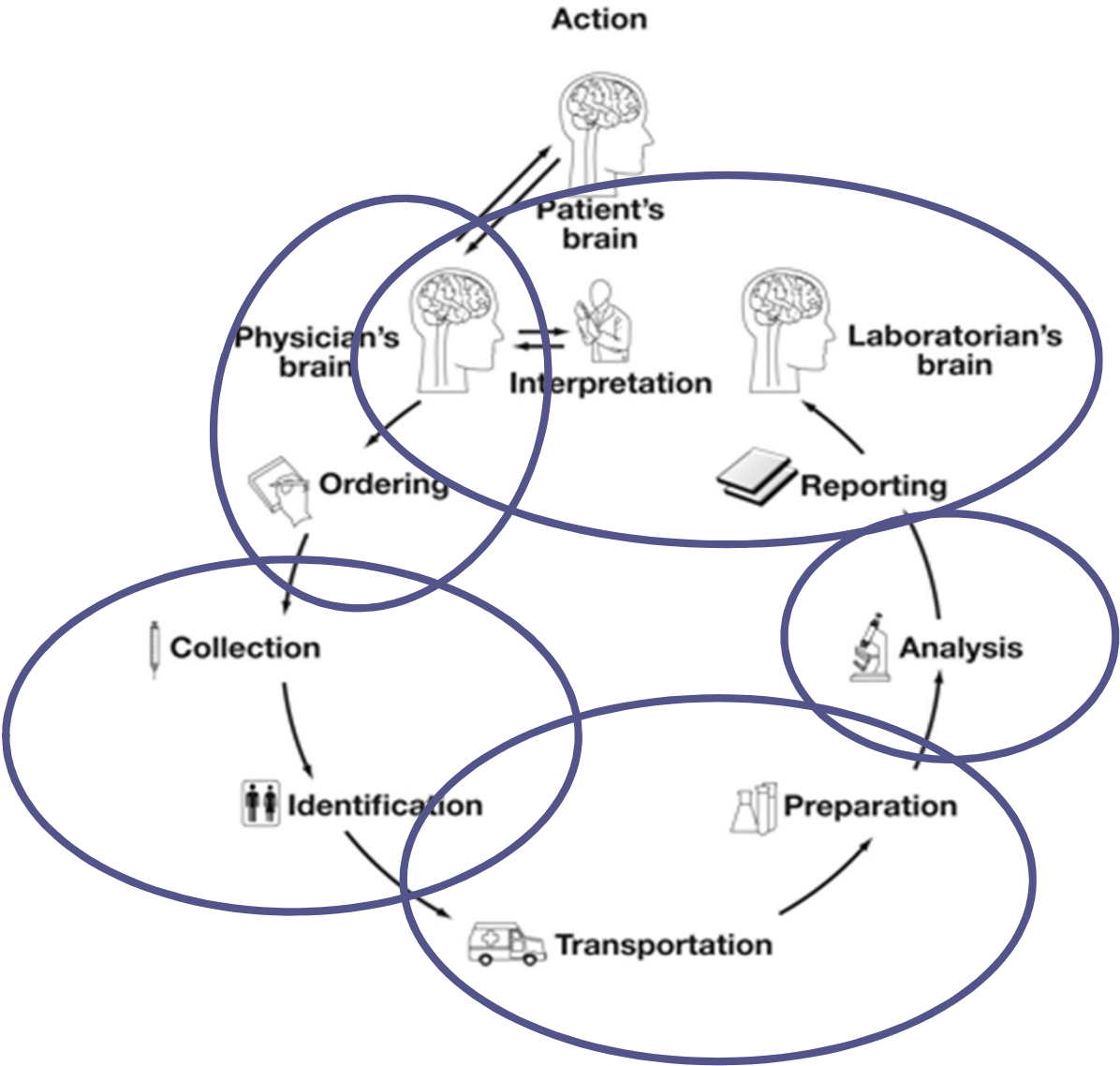
# Rationel diagnostik i almen praksis

## Noget om ...

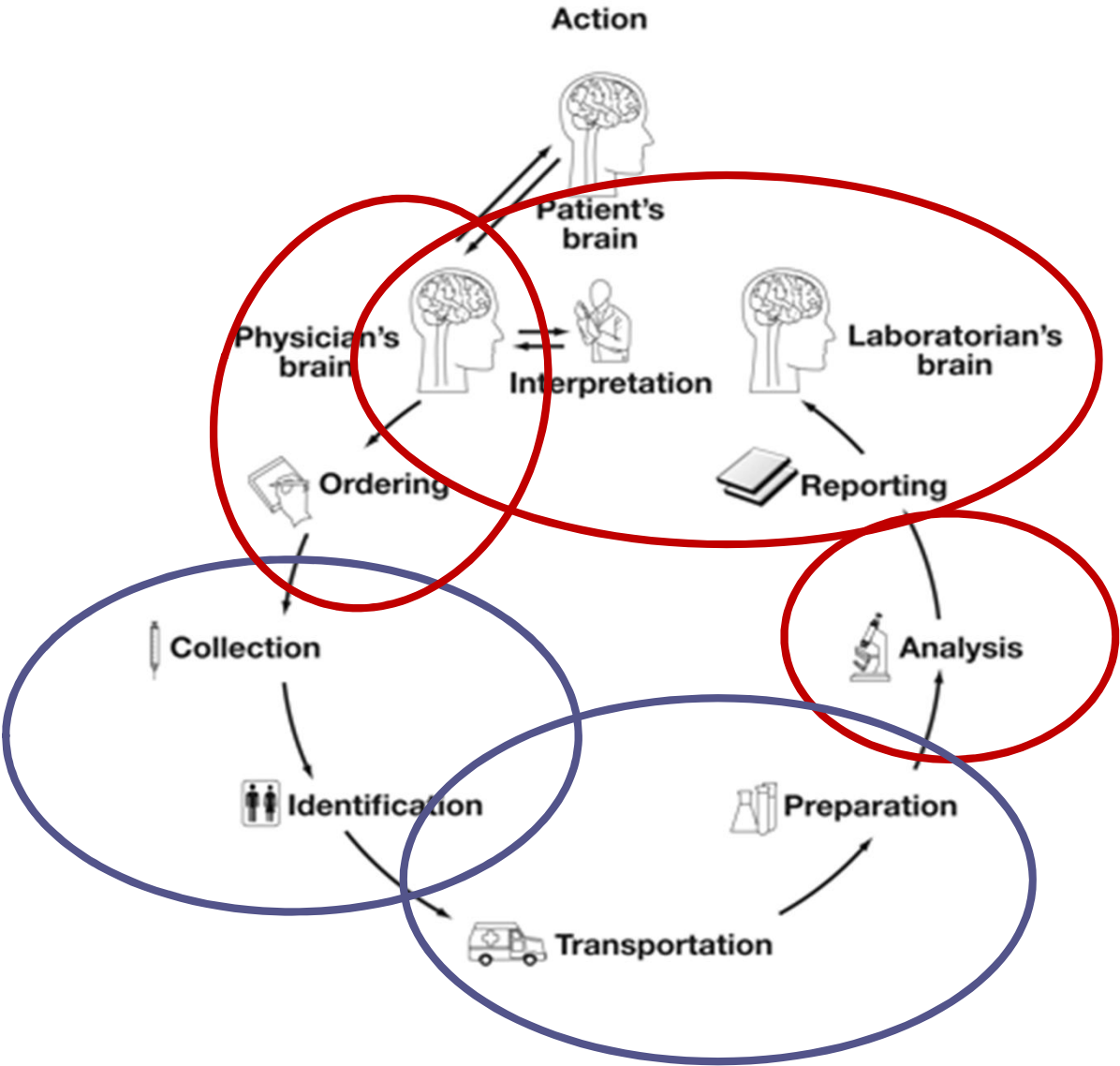
- Generelle forhold om rekvisitioner
- Tolkning af de hyppigst anvendte ”analysepakker” (væsketal, lever, nyre, hjerte, osv.)
- Diverse, herunder hvad der er på vej



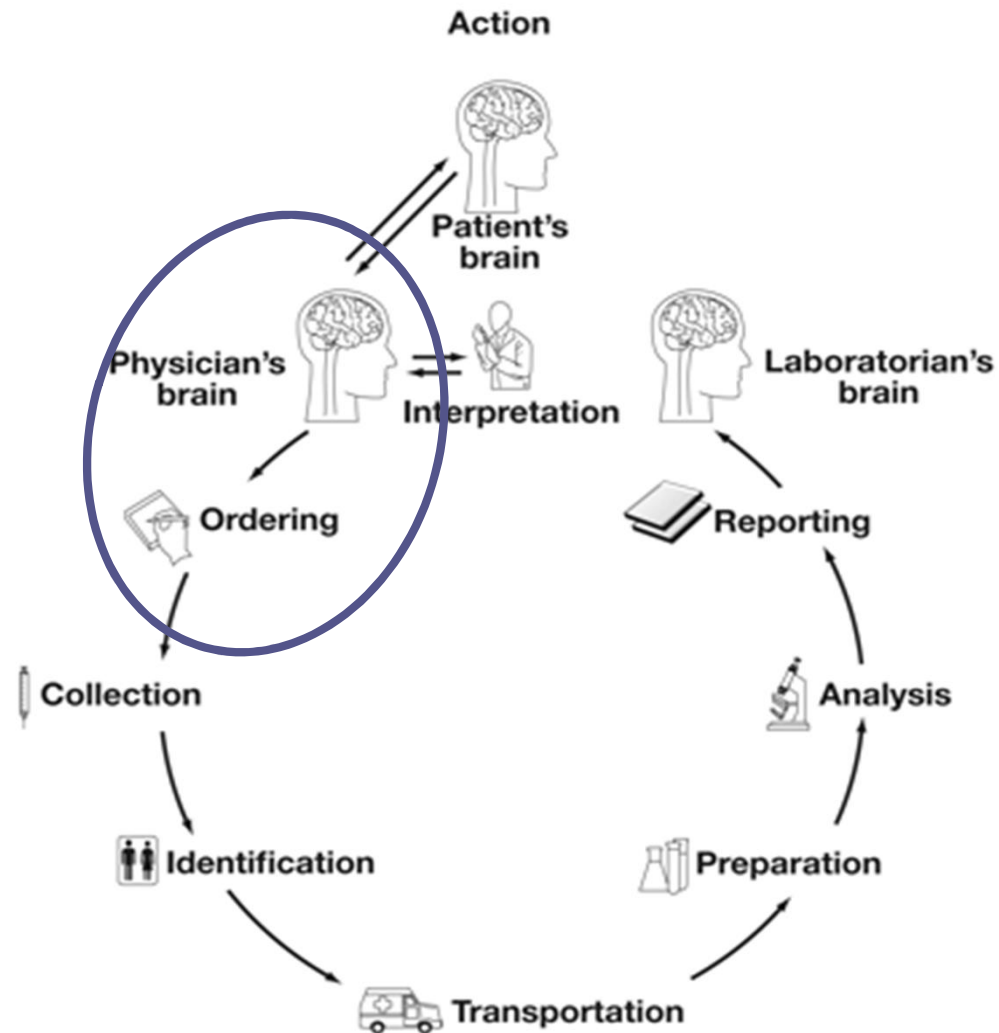
# Brain-to-brain-loop



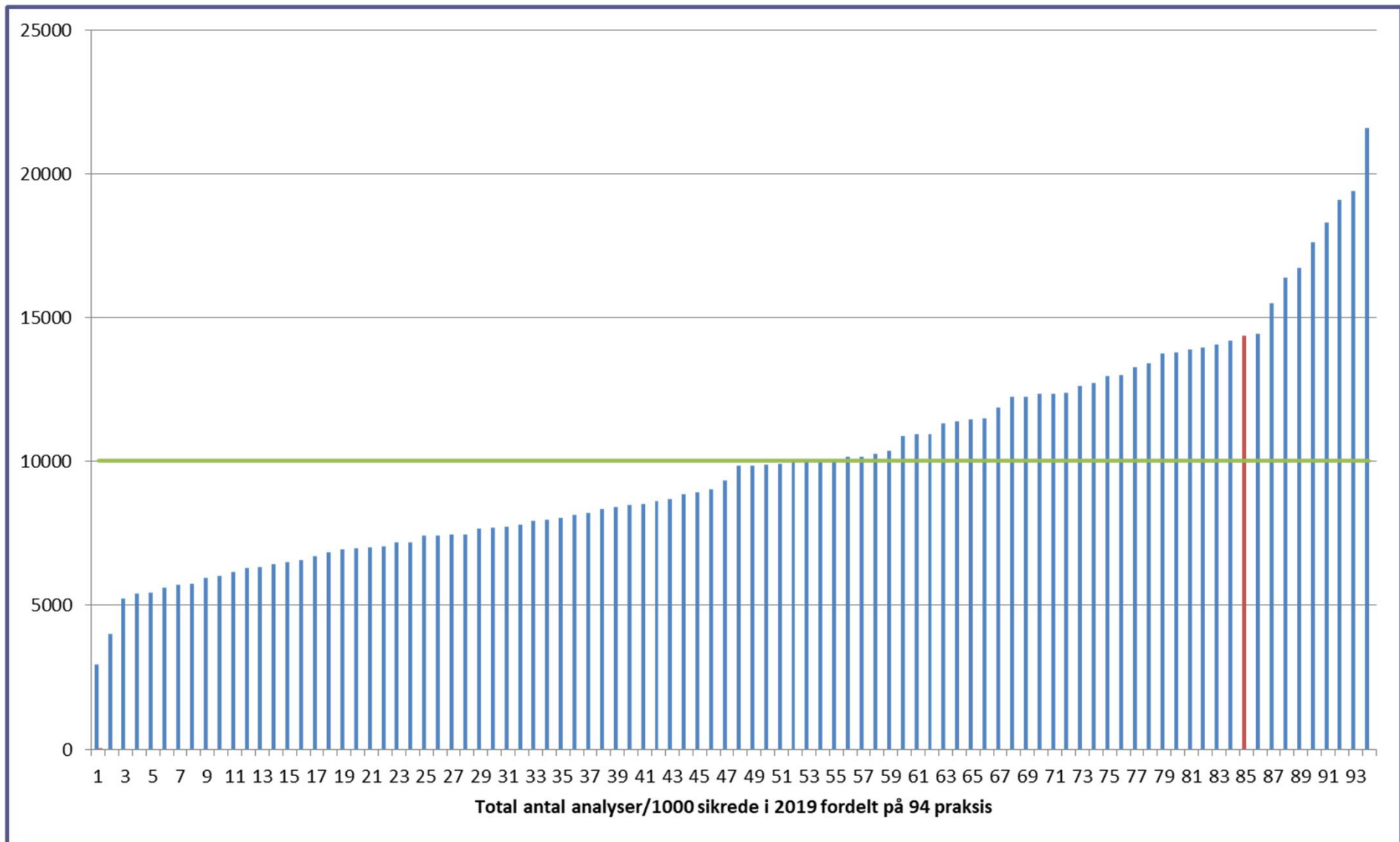
# Brain-to-brain-loop



# Rekvitioner

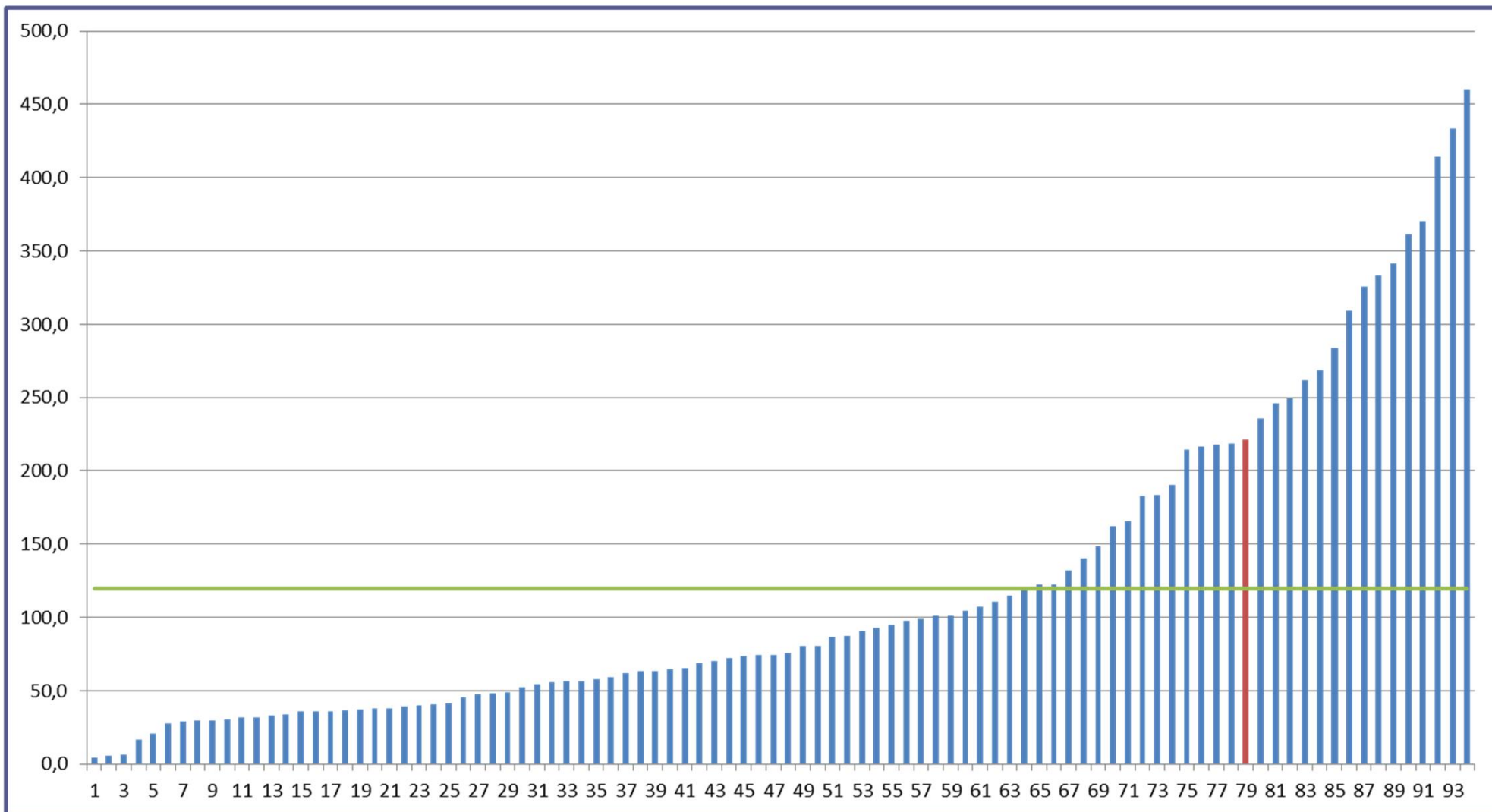


# Forskelle – totalantal





# Forskelle – D-vitamin



# DSAM-profiler i Webreq

- **Nyresygdom**
- **Akut inflammation/infektion**
- **Osteoporose**
- **Muskelsmerter**
- **Hepatitis**
- **Væsketal**
- **Diabetes (årskontrol)**
- **1. graviditetsundersøgelse**
- **Lipidprofil**
- **Demens**
- **KOL**
- **Træthed**
- **Hjertesvigt**
- **Blødningsforstyrrelser**
- **Plus opdateringer**
- **Plus nye DSAM-vejledninger**
- **Plus andre specialespecifikke retningslinjer**
- **Plus lokale rekommandationer**
- **Eller krav ...**
- **Osv.**

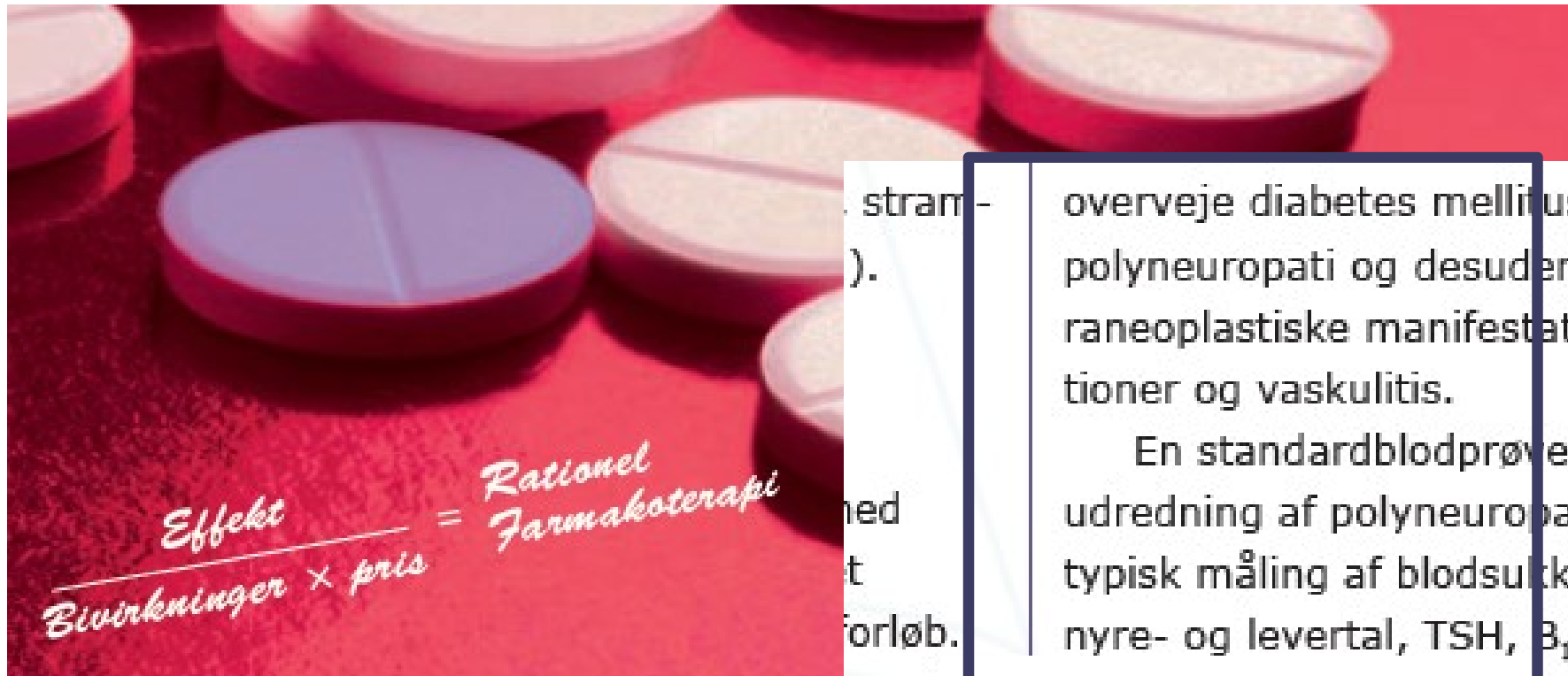


# Rekvisitioner

- Egne profiler? Hvorfra?
- Regionale/nationale profiler?
- Nyopståede profilønsker – hvordan skal vi håndtere det?



# Nationale anbefalinger?



$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

stram-  
)  
ned  
t  
forløb.  
erede

overveje diabetes mellitus, al  
polyneuropati og desuden mu  
raneoplastiske manifestatione  
tioner og vaskulitis.  
En standardblodprøvepak  
udredning af polyneuropati in  
typisk måling af blodsukker, l  
nyre- og levertal, TSH, B<sub>12</sub>-vit  
magnesium, IgG, IgA og hvilm  
gig af den kliniske præse  
det være relevant at sup  
andre blodprøver, herund

ioniseret calcium RDR.ca

# Nationale anbefalinger?



ale udredning i almen praksis med en dyrkning af urinrests rejser mistanke patienten kan være inficeret foretages urinmikroskopi kation af krystaller samt bolisk udredning i form af tinin, serumkalcium (ioniseret) og uraturat [1]. Såfremt pat

# Rekvositioner



- Samarbejde med lokalt laboratorium og hospital
- **Regional indsats er på vej**
- Samarbejde med kliniske specialer
- Kvalitetstjek af Nationale anbefalinger
- Info om priser?
- Dyre sendeanalyser?
- Hvornår skal analysen gentages?

# Analyseblokeringer på OUH



Fra den 31.  
patienten har

- D-Vi
- Anti
- Ab(I
- 70 -

REF	Clinical situation	Recommendation	So
B6	Vitamin D: cholecalciferol or ergocalciferol therapy for whatever clinical indication, where baseline vitamin D concentration was adequate	Do not retest, unless otherwise clinically indicated e.g. sick coeliac or Crohn's patient	Sat vita con Lar Sat Au 37%
B7	Vitamin D: cholecalciferol or ergocalciferol therapy for whatever clinical indication, where baseline vitamin D concentration was low	Repeat after 3-6 months on recommended replacement dose	Co gro

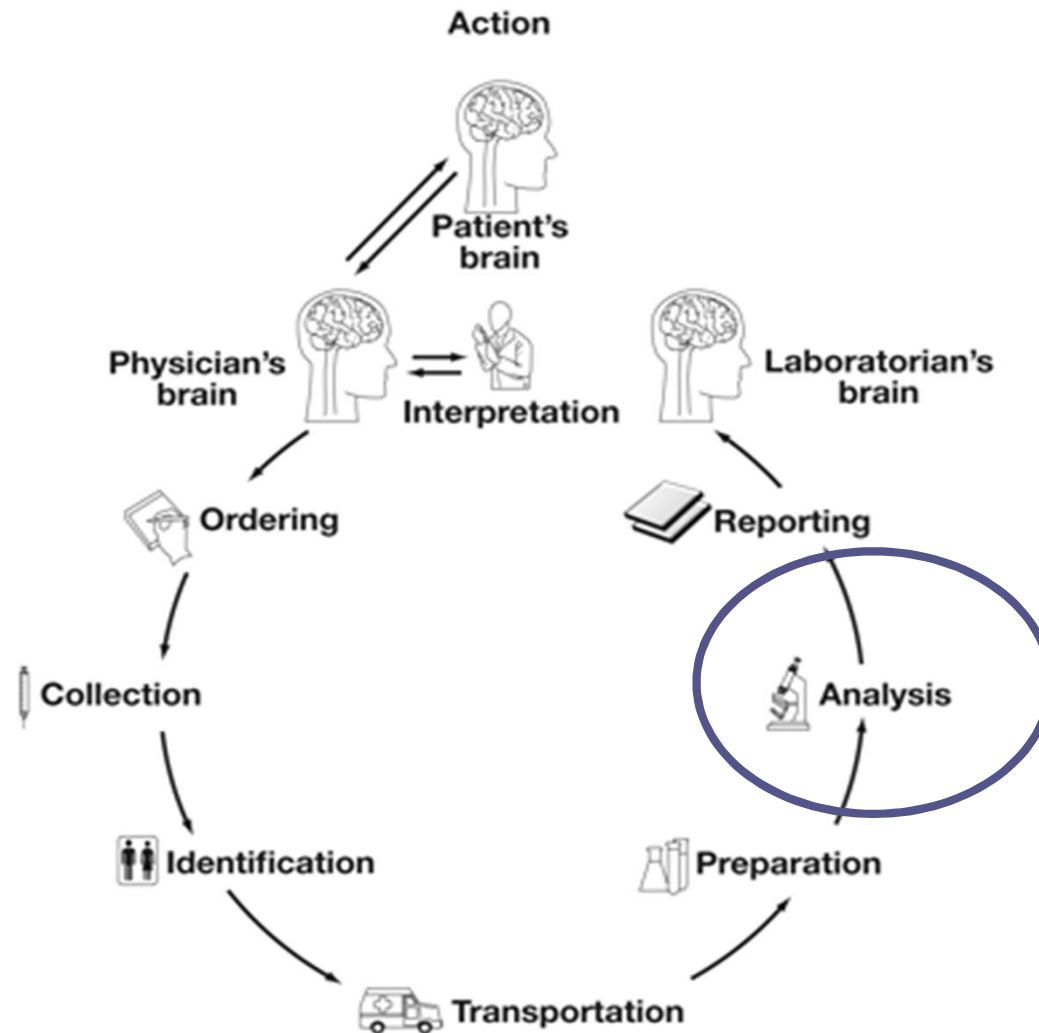
# Analysevarsler i almen praksis



- Samme tidsrum som på OUH
- Kun advarsel, ingen blokeringer!
  
- Fungerer for praksis tilknyttet SVS
- Prøveperiode/resultater?
- Flere analyser?



# Analyserne



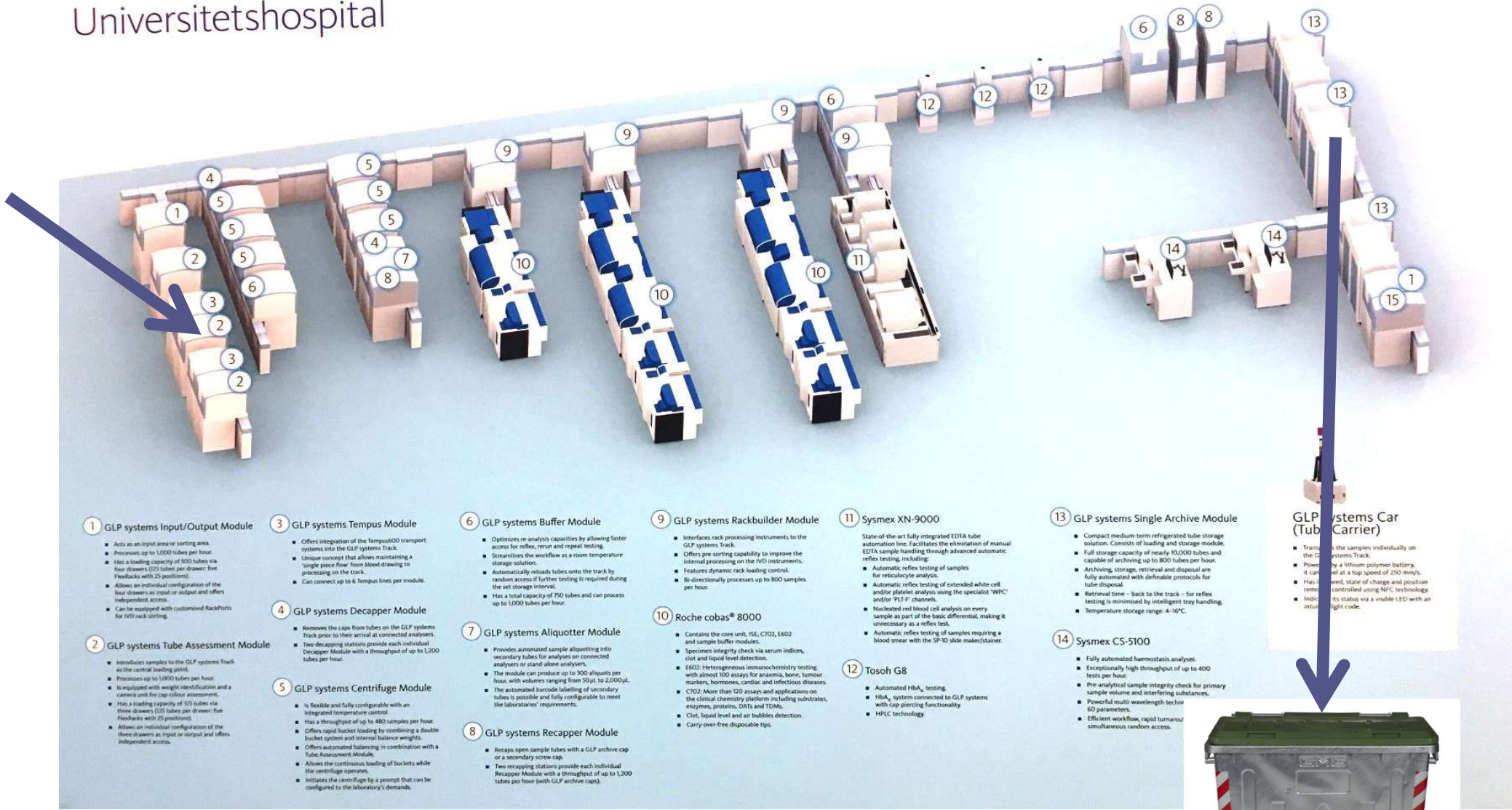
# Analyserne

- Hvilke kan undværes?
- Hvordan griber man det an?
- Hvad med de sjældne/ukendte analyser?

## Et hyppigt spørgsmål

- Hvilke analyser er ”automatiske”?

# Odense Universitetshospital



### 1 GLP systems Input/Output Module

- Acts as an input area or sorting area.
- Processes up to 1,000 tubes per hour.
- Has a loading capacity of 500 tubes via four drawers (25 tubes per drawer; five FlexRacks with 25 positions).
- Allows an individual configuration of the four drawers as input or output and offers independent access.
- Can be equipped with customised RackPorts for IVD rack sorting.

### 3 GLP systems Tempus Module

- Offers integration of the Tempus600 transport systems into the GLP systems Track.
- Unique concept that allows maintaining a 'single piece flow' from blood drawing to processing on the track.
- Can connect up to 6 Tempus lines per module.

### 2 GLP systems Tube Assessment Module

- Introduces samples to the GLP systems Track as the central loading point.
- Processes up to 1,000 tubes per hour.
- Is equipped with weight identification and a camera unit for cap colour assessment.
- Has a loading capacity of 25 tubes via three drawers (25 tubes per drawer; five FlexRacks with 25 positions).
- Allows an individual configuration of the three drawers as input or output and offers independent access.

### 4 GLP systems Decapper Module

- Removes the caps from tubes on the GLP systems Track prior to their arrival at connected analysers.
- Two decapping stations provide each individual Recapper Module with a throughput of up to 1,200 tubes per hour.

### 5 GLP systems Centrifuge Module

- Is flexible and fully configurable with an integrated temperature control.
- Has a throughput of up to 480 samples per hour.
- Offers rapid bucket loading by combining a double bucket system and internal balance weights.
- Offers automated balancing in combination with a Tube Assessment Module.
- Allows the continuous loading of buckets while the centrifuge operates.
- Initiates the centrifuge by a prompt that can be configured to the laboratory's demands.

### 6 GLP systems Buffer Module

- Optimises analysis capacities by allowing faster access for reflex, rerun and repeat testing.
- Streamlines the workflow as a room temperature storage solution.
- Automatically reloads tubes onto the track by random access if further testing is required during the set storage interval.
- Has a total capacity of 750 tubes and can process up to 1,000 tubes per hour.

### 7 GLP systems Aliquotter Module

- Provides automated sample aliquotting into secondary tubes for analyses on connected analysers or stand-alone analysers.
- The module can produce up to 300 aliquots per hour, with volumes ranging from 50µl to 2,000µl.
- The automated barcode labelling of secondary tubes is possible and fully configurable to meet the laboratory's requirements.

### 8 GLP systems Recapper Module

- Recaps open sample tubes with a GLP archive cap or a secondary screw cap.
- Two recapping stations provide each individual Recapper Module with a throughput of up to 1,200 tubes per hour (with GLP archive caps).

### 9 GLP systems Rackbuilder Module

- Interfaces rack processing instruments to the GLP systems Track.
- Offers pre-sorting capability to improve the internal processing on the IVI instruments.
- Features dynamic rack loading control.
- Bi-directionally processes up to 800 samples per hour.

### 10 Roche cobas® 8000

- Contains the core unit, ISE, C702, E602 and sample buffer modules.
- Specimen integrity check via serum indices, clot and liquid level detection.
- E602: Heterogeneous immunochemistry testing with almost 100 assays for anaemia, bone, tumour markers, hormones, cardiac and infectious diseases.
- C702: More than 620 assays and applications on the clinical chemistry platform including substrates, enzymes, proteins, DATs and TDMs.
- Clot, liquid level and air bubbles detection.
- Carry-over-free disposable tips.

### 11 Sysmex XN-9000

- State-of-the-art fully integrated EDTA tube automation line. Facilitates the elimination of manual EDTA sample handling through advanced automatic reflex testing, including:
  - Automatic reflex testing of samples for reticulocyte analysis.
  - Automatic reflex testing of extended white cell and/or platelet analysis using the specialist 'WPC' and/or 'PLF' channels.
  - Nucleated red blood cell analysis on every sample as part of the basic differential, making it unnecessary as a reflex test.
  - Automatic reflex testing of samples requiring a blood smear with the SP-10 slide maker/stainer.

### 12 Tosoh G8

- Automated HbA<sub>1c</sub> testing.
- HbA<sub>1c</sub> systems connected to GLP systems with cap piercing functionality.
- HPLC technology.

### 13 GLP systems Single Archive Module

- Compact medium-term refrigerated tube storage solution. Consists of loading and storage module.
- Full storage capacity of nearly 10,000 tubes and capable of archiving up to 800 tubes per hour.
- Archiving, storage, retrieval and protocols are fully automated with definable protocols for tube disposal.
- Retrieval time - back to the track - for reflex testing is minimised by intelligent tray handling.
- Temperature storage range: 4-16°C.

### 14 Sysmex CS-5100

- Fully automated haemostasis analyser.
- Exceptionally high throughput of up to 400 tests per hour.
- Pre-analytical sample integrity check for primary sample volume and interfering substances.
- Powerful multi-wavelength techn 60 parameters.
- Efficient workflow, rapid turnaround simultaneous random access.

### GLP systems Car (Tube Carrier)

- Transfers the samples individually on the systems Track.
- Powered by a lithium polymer battery, it can be recharged at a top speed of 250 mm/s.
- Has a remote status of charge and position controlled using NFC technology.
- Indicates its status via a visible LED with an light code.

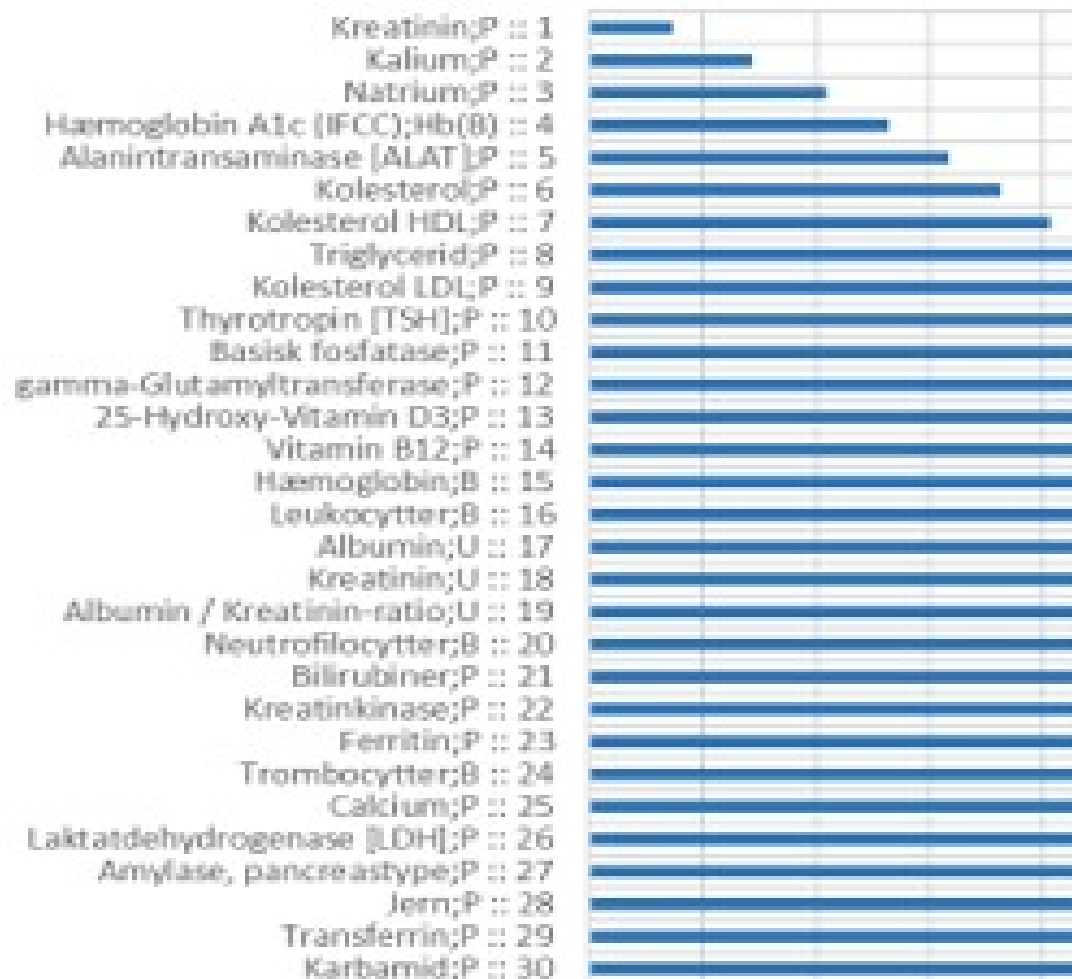


# Analyserne

Klyngen Ribe :: 2019

Kumuleret procentdel af alle

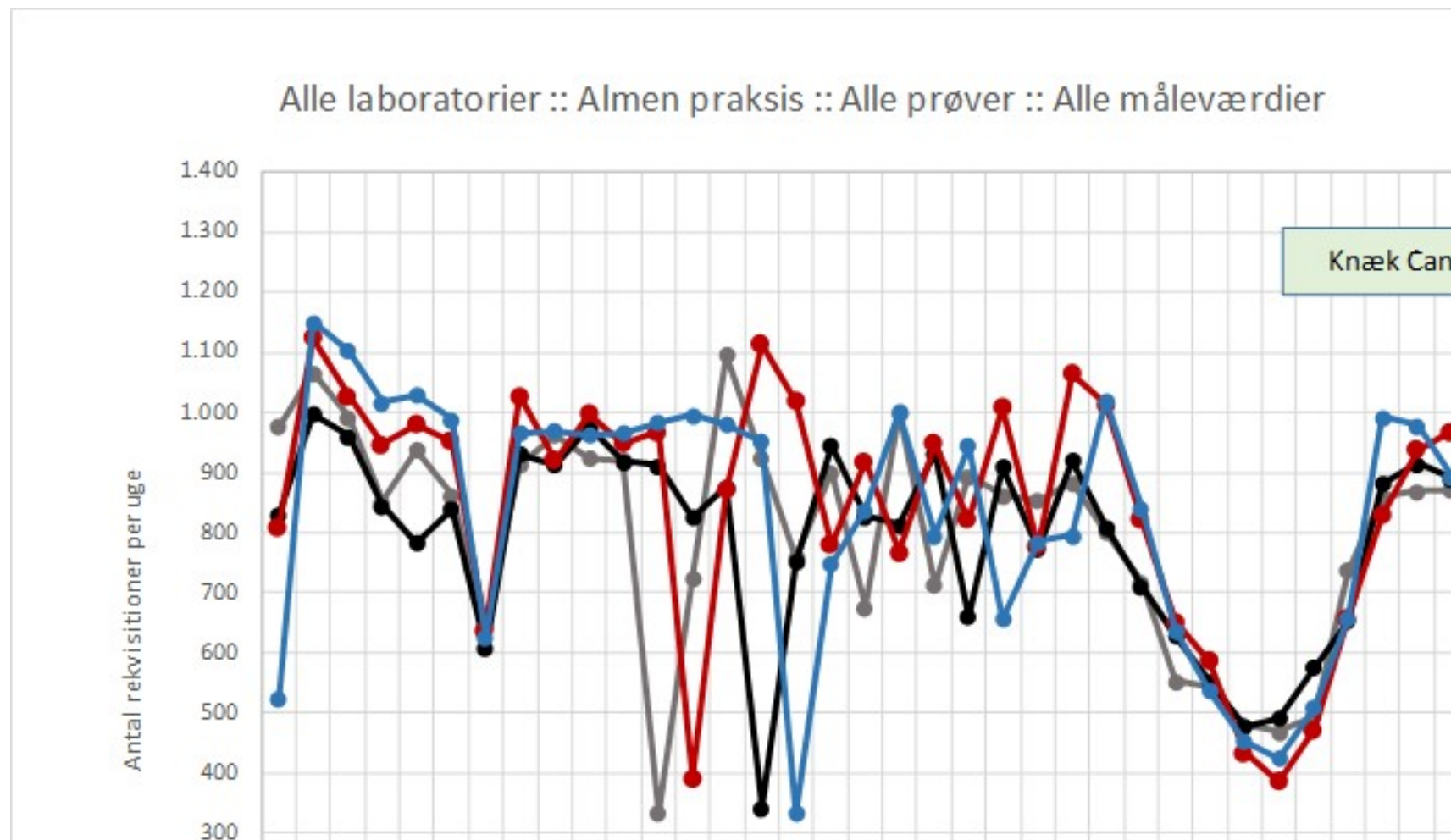
0% 10% 20% 30% 40%



# Analyserne

- Natrium (220.000/år)
- Karbamid (75.000/år)
- LDH
  
- Haptoglobin – hæmolyse?
- Kreatinkinase – muskelskade?

# Analyserne – PSA



# Analyserne

## Immunglobulin D (IgD)?

- Henvendelse fra en praktiserende læge i Odense, som er kommet til at bestille Immunglobulin D ifm. udredning for M-komponent
- Resultat: fuldstændigt normale prøver, ingen M-komponent. Men Immunglobulin D er meget forhøjet ...
- **Hvad nu?**

# Analyserne

## Immunglobulin D (IgD)?

Parametre	År	
	2018	
Rekvirenttype	Antal rekvisitioner	Antal analyser
NY praktiserende læger	1	1
OD Ambulatorier	26	26
OD Prakt. speciallæger	182	182
OD praktiserende læger	151	151
OD sengeafdelinger	7	7
SV praktiserende læger	2	2
I alt	<b>369</b>	<b>369</b>

- Skrivelse med opfordring til at fjerne IgD fra bl.a. MAS-profiler



# Analyserne

## Immunglobulin D (IgD)

**Mindre støj**  
**Mindre uro**  
**– og billigere**

**(250-300.000 kr. sparet)**

	Å
Parametre	20
Måned	Antal rekvisitioner
01	39
02	23
03	12
04	6
05	10
06	2
07	4
08	2

# Analyserne

**Immunglobulin D (IgD)**

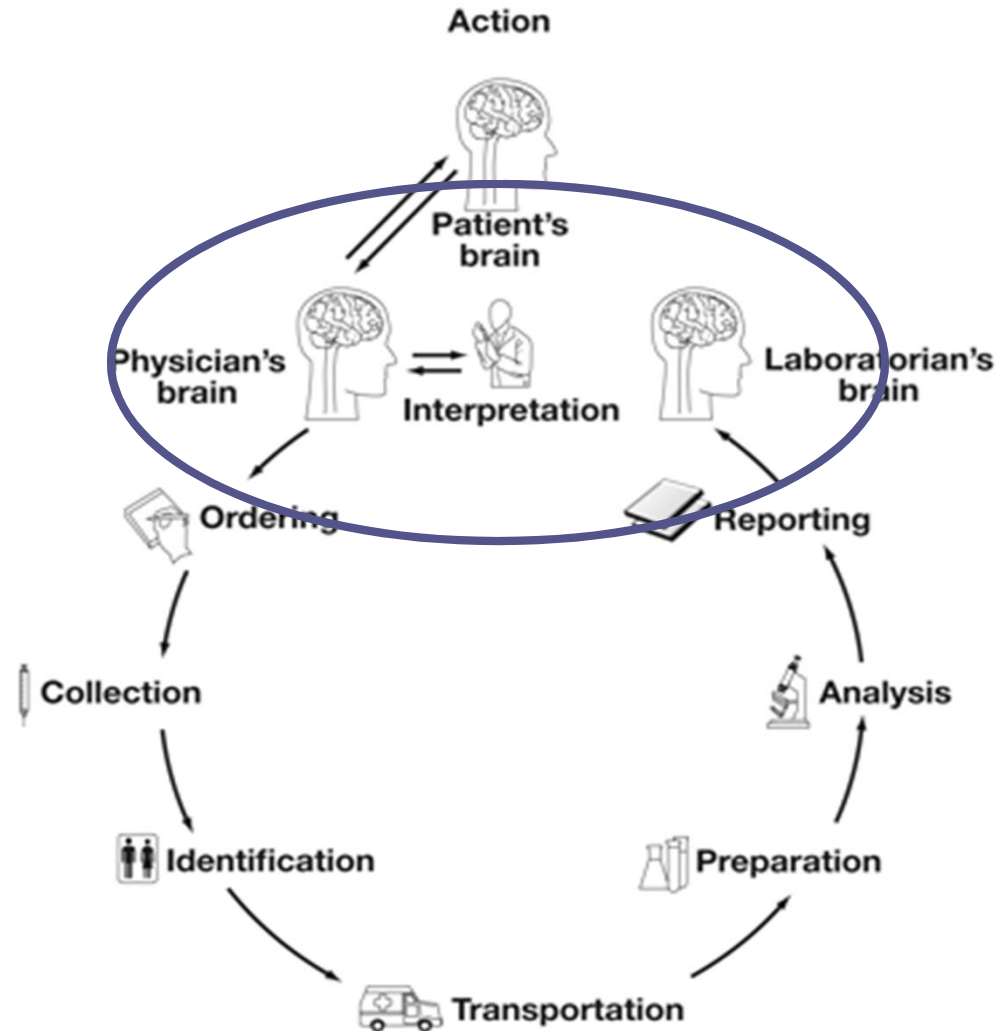
Fraktioneret basisk fosfatase

LDH-subtyper

Vitamin A

Selen

# Tolkning af analysesvarene



# Referenceområder

Kan være lokale og/eller analysespecifikke

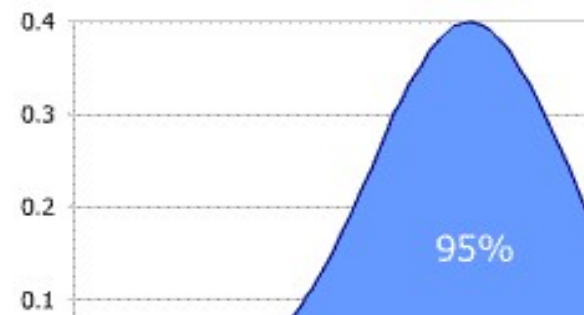
Kan være nationale

Kan være behandlingsmål

Kan have en diagnostisk grænse

Er ofte alders- og kønsspecifikke – men ikke altid!

Husk de 95%



# Hvornår er en forskel en forskel?

En signifikant forskel på et 95% signifikansniveau =  
2.8 gange den analytiske variation (CV)

B-Hæmoglobin	8.0 mmol/L
CV % for B-Hæmoglobin	2.0%
2.8 x 2%	5.6%
5.6% af 8.0 mmol/L	<b>0.4 mmol/L</b>

**Og så er der den biologiske variation på 3%**

# Hvornår er en forskel en forskel?

## Usikkerheden på $d$

Tilbage er at beregne størrelsen  $SD_d$ , der er usikkerheden på den Ændringen beregnes som differensen mellem to analysesvar, så for kende usikkerheden på ét analysesvar,  $SD_{svar}$ . Der er to bidrag til totale måleusikkerhed ( $SD_{m\ddot{a}le}$ ) (se nærmere på side 4.12) og den biologiske variation ( $SD_{bio}$ ).

$$\text{Kritisk forskel} = 2,77 \cdot \sqrt{CV}$$

Denne usikkerhed multipliseres to gange til  $2 \cdot SD_d$ , da  $d$  beregnes som  $d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$ .  $SD_d$  kan nu udledes på følgende måde:

$$\begin{aligned} SD_d &= \sqrt{SD_{svar}^2 + SD_{svar}^2} \\ &= \sqrt{2} \cdot SD_{svar} \\ &= \sqrt{2} \cdot \sqrt{SD_{m\ddot{a}le}^2 + SD_{bio}^2} \end{aligned}$$

Ved at kombinere Ligning 1 og Ligning 2 får vi nu at

$$|d| > 1,96 \cdot \sqrt{2} \cdot \sqrt{SD_{m\ddot{a}le}^2 + SD_{bio}^2}$$

# Hvornår er en forskel en forskel?

Så alt i alt bliver forskellen

$CV_{\text{biol}}$  for B-Hæmoglobin 3.0%

CV % for B-Hæmoglobin 2.0%

**Kritisk forskel**

$2.77 \times \sqrt{((2.0)^2 + (3.0)^2)}$

10% af 8.0 mmol/L

**0.8 mmol/L**

**Bør det angives for alle analyser?**

**I så fald hvordan?**

# Diagnostik

## De ”klassiske profiler”

- Infektionstal
- Lever
- Nyre
- Stofskifte
- Metabolisk syndrom
- Hæmatologi (inkl. anæmi)



# Infektionstal

CRP – analyseret i almen praksis? 40 eller 50?

Sænkingsreaktionen? Hvorfor dog?

Leukocytter + differentialtælling

Procalcitonin (PCT)??

# Levermarkører



ADAM

**Beskadigelsesmarkører**

ALAT, BASP, LDH, GGT

**Funktionsmarkører**

Bilirubin, INR, albumin

**Alkoholmarkører**

# Levermarkører



ADAM

	Akut hepatitis	Kronisk hepatitis	Cirrhose	Kolestase	Malignitet
<b>ALAT</b>	↑↑↑	↑	N til ↑	N til ↑	N til ↑
<b>BASP</b>	N til ↑	N	N til ↑↑	↑↑↑	↑↑
<b>GGT</b>	N	↑↑	↑	N	N
<b>Albumin</b>	N	N til ↓	N til ↓	N	N til ↓
<b>Bilirubin</b>	N til ↑↑	N til ↑	N til ↑	↑ til ↑↑↑	N
<b>INR</b>	N til ↑	N til ↑	N til ↑	N til ↑	N

# Levermarkører



ADAM

**Beskadigelsesmarkører**

ALAT, BASP, LDH, GGT

**Funktionsmarkører**

Bilirubin, INR, albumin

**Alkoholmarkører**

GGT?, CDT??

P-Fosfatidylethanol

U-Ethylglucuronid

# Levermarkører



ADAM

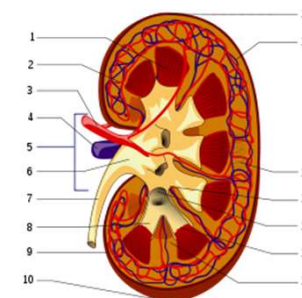
## PEth (fosfatidylethanol)

- **Plasma-måling** (langtidsmarkør)
- Abnormt fosfolipid, som kun dannes, når ethanol er til stede
- Diagnostisk specificitet 100 %
- Værdier
  - $< 0,05 \mu\text{mol/L}$  intet eller lav forbrug (0-5 genst.)
  - $0,05-0,3 \mu\text{mol/L}$  moderat forbrug (6-25 genst.)
  - $> 0,3 \mu\text{mol/L}$  omfattende, regelmæssigt forbrug ( $> 25$  genst./uge)

## Ethylglucuronid

- **Urin-måling** (korttidsmarkør)
- Kan være falsk negativ ved bakteriuri, som kan nedbryde Ethylglucuronid
- Cut-off på 500 ng/mL udelukke positiv test som følge af f.eks. håndsprit

# Nyremarkører



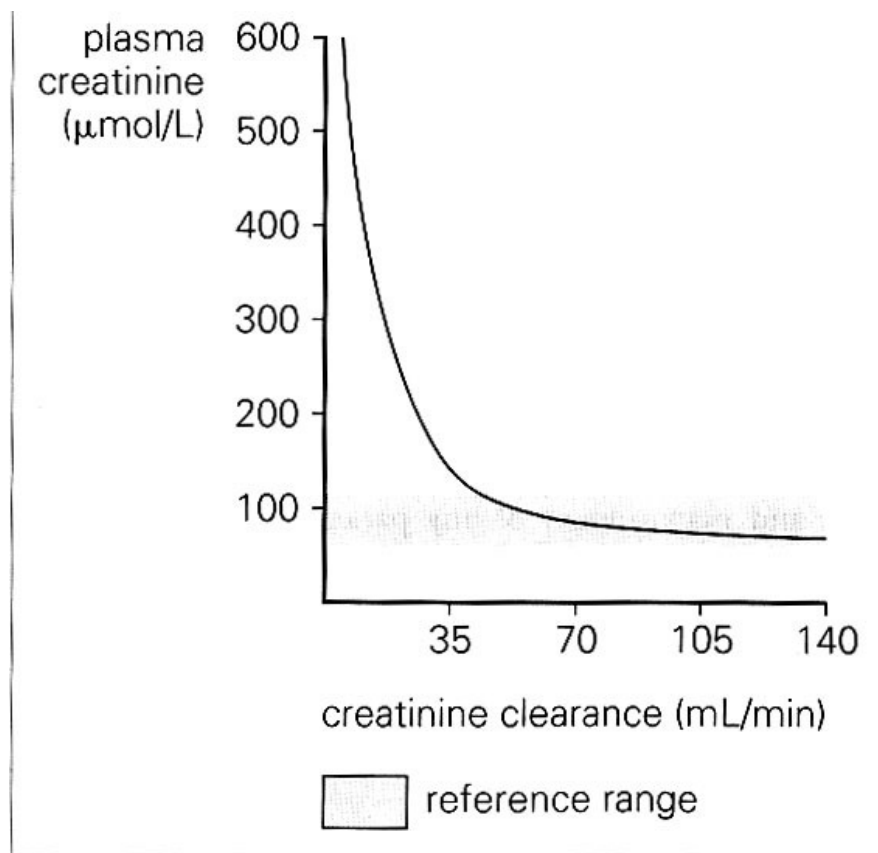
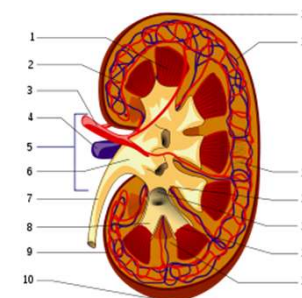
**Ekskretionsmarkører**

Kreatinin, karb~~X~~nid, eGFR

**Hormonelle markører**

**Væske-elektrolytter**

# Nyremarkører



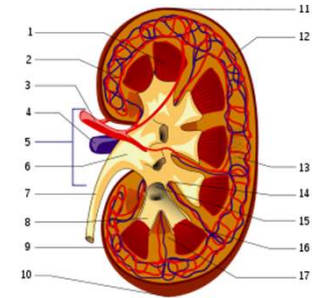
**Fig. 4.3** Relationship between creatinine clearance and plasma creatinine concentration.

Biologisk variation 6%

Analytisk variation 2%

**Kritisk forskel 18%**

# Nyremarkører



**Ekskretionsmarkører**

Kreatinin, karb~~X~~mid, eGFR

**Hormonelle markører**

Kalcium, fosfat, EPO, renin

**Væske-elektrolytter**

$K^+$ ,  $Na^+$ ,  $HCO_3^-$ , albumin

**Nyt?**

Cystatin C? NGAL?



# Stofskifte

# TSH

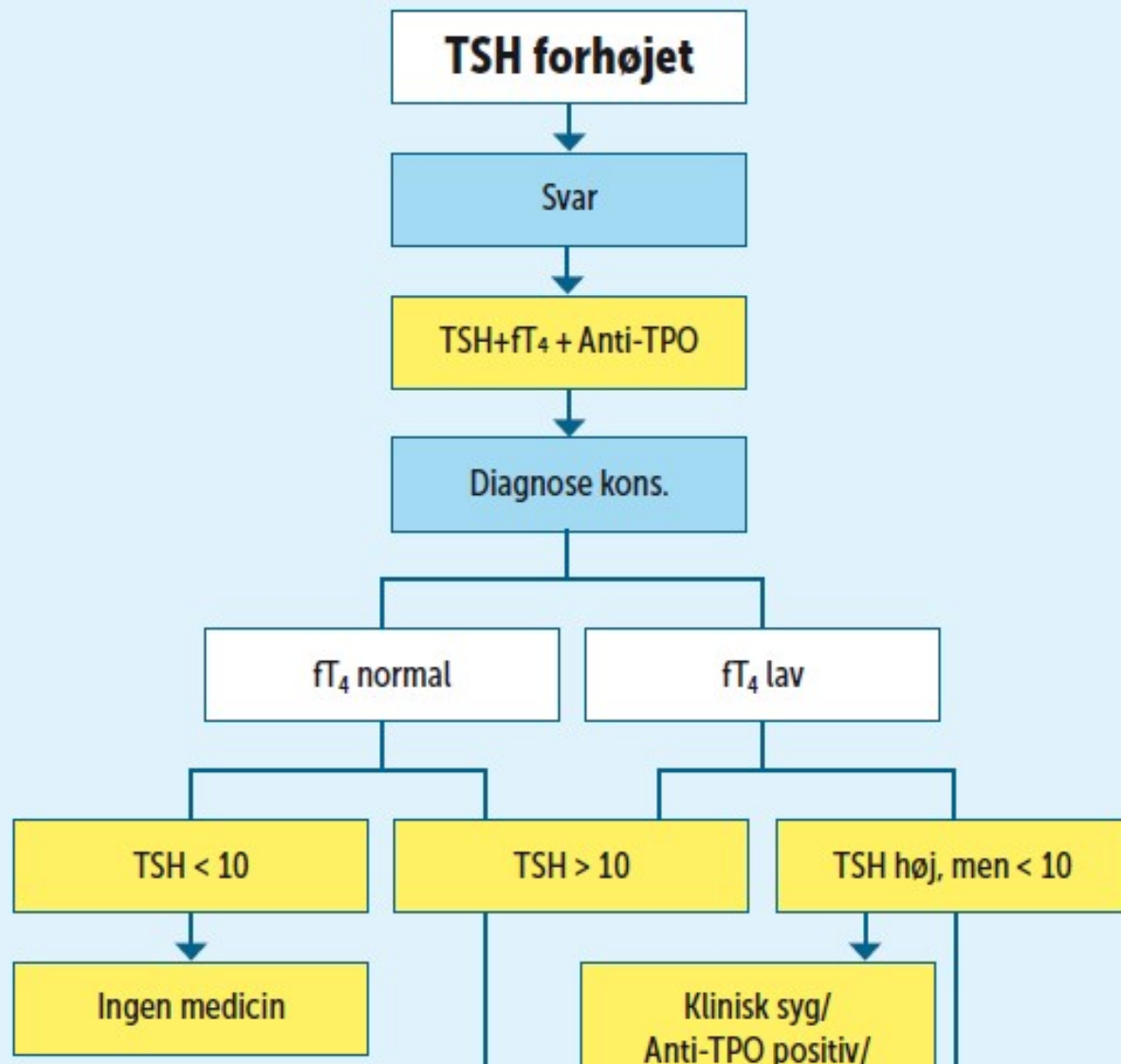
KLINISK VEJLEDNING FOR

## Implementering af håndbøger

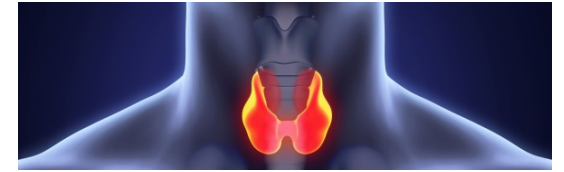
Hypo- og hyperthyreose



Figur 1. Diagnostik og behandlingsstart



# Stofskifte



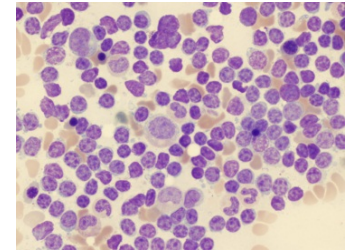
Frie vs. perifere hormoner (FT<sub>3/4</sub>, TT<sub>3/4</sub>)

+ TPO

+ TRA

**Drøftelse med  
endokrinologerne pågår!**

# Hæmatologi



**Hæmoglobin**

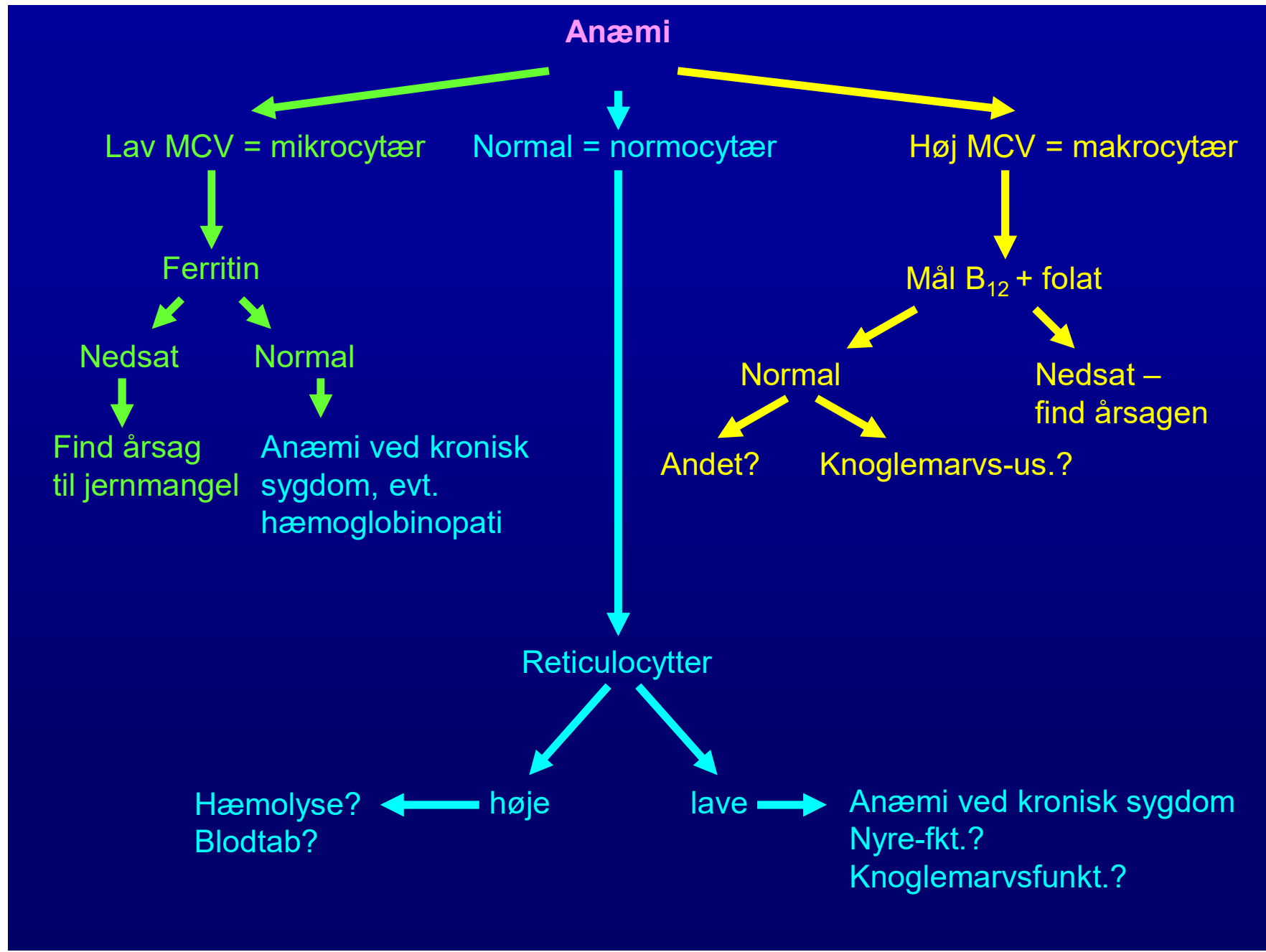
**Blødning?**

**Anden sygdom?**

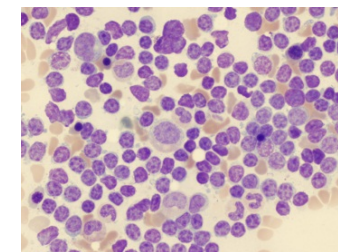
Normal? Faldende?

Blødningsudredning

Symptomer?



# Hæmatologi



## Anæmi-udredning

Jernmangel

Vitaminmangel

Produktionen?

Kronisk sygdom

Nyreinsufficiens

Forbrug?

Jern, ferritin, TF (høj), MCV

B12, folat (evt. MMA)

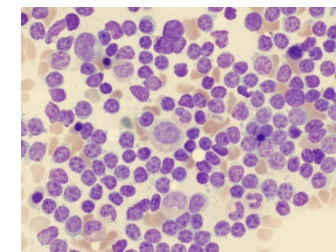
Andre cellerækker, retikulocyt

Jernmangel, TF (normal/lav)

Kreatinin, eGFR (EPO)

Retikulocytter, karbamid

# Hæmatologi



## Anæmi-udredning

Jernman

Vitamin

Produkt

Kronis

Nyreinsufficiens

Forbrug?

**DER ER EN  
ALGORITME  
PÅ VEJ**

**ALTID PÅ**

# **Metabolisk syndrom**



**BMI, EKG, blodtryk**

**HbA<sub>1c</sub>**

**Kolesterol-tal**



## FEMALES

Blood Pressure (mmHg)	Non-smokers					Smokers					Age	Non-sm		
	180	2	2	3	3	3	5	5	6	6		6	65	6
160	2	2	2	2	2	4	4	4	4	5	4	5		5
140	1	1	2	2	2	3	3	3	3	4	3	3		4
120	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	2	2		3
180	1	1	1	1	2	2	3	3	3	3	60	4	4	5
160	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2		3	3	3
140	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2		2	2	2
120	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	2
180	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	55	2	3	3
160	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1		2	2	2
140	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1		1	1	1
120	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1		1	1	1
180	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	50	2	2	2
160	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1		1	1	1
140	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1		1	1	1

## FEMALES

Pressure (mmHg)	Non-smokers					Smokers					Age	Non-	
	180	6	6	7	7	8	12	13	13	15		16	65
160	4	5	5	6	6	9	10	10	11	12	6	7	
140	3	4	4	4	5	7	7	8	9	10	5	5	
120	2	3	3	3	4	5	6	6	7	7	3	4	
180	3	3	3	4	4	6	6	7	8	8	60	6	7
160	2	2	3	3	3	4	5	5	6	6		4	5
140	2	2	2	2	2	3	4	4	4	5		3	3
120	1	1	2	2	2	3	3	3	3	4		2	2
180	2	2	2	2	2	3	3	4	4	5	55	4	4
160	1	1	1	2	2	2	3	3	3	4		3	3
140	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3		2	2
120	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2		1	2
180	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	50	2	3
160	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2		2	2
140	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2		1	1

# Metabolisk syndrom



BMI, EKG, blodtryk

HbA<sub>1c</sub>

Kolesterol-tal

**Hjertemarkører – ikke endnu, men ...**

**Nt-proBNP!**

CRP og urat?

Troponiner?

# Initiativer



- Farvemærkning efter analysepris i WebReq
- Laboratorienyt



# Initiativer



- Farvemærkning efter analysepris i WebReq
- Laboratorienyt
- Undervisning på fyraftensmøder og i klyngerne
  
- Varsling i WebReq ved gentaget rekvistion
- Oprydning af profiler i WebReq
- Fokus på "Top 20-forbrugere" ifm. det årlige LKO-besøg
- Flere algoritmer?

# Andre ”nyheder”



- Brugertilfredshedsundersøgelse
- EKG via Sundhed.dk?
- Kvalitetskontrol af prøvetagning? (ad de kommunale akutteams)
- Udstyr til mærkning af prøverør?
- **HUSK:** Anbefal ptt. at booke tid til prøvetagning!

# Andre ”nyheder”

Ambulant blodprøvetagning × Book blodprøver digitalt // Reg...

**OUH**  
Odense Universitetshospital  
Svendborg Sygehus

AKUT

PATIENTER OG PÅRØRENDE

FORSKNING, JOB, UDDANDELSE

AFDELING FOR KLINISK  
BIOKEMI OG FARMAKOLOGI

Om afdelingen

Afdelingens patientoplysninger

Afsnit og funktionsområder

Afdelingens fagprofessionelle  
oplysninger

Forside › Om OUH › Patientrelaterede afdelinger › Klinisk Biokemi og Farmakologi › Afdelingens patientoplysninger ›

## Ambulant blodprøvetagning



# Summa summarum



- Sørg for at analysepakkerne er opdaterede – *spørg gerne!*
- Undlad forældede/ukendte/ulogiske analyser – *spørg gerne!*
- Algoritmer er på vej – *ønsk gerne!*
- Brug din laboratoriekonsulent!



