



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Varsling av sterkt avvikende analyseresultater til rekvirenter utenfor sykehus

RETNINGSLINJER

KRISTIN M. AAKRE

Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland universitetssjukehus, Bergen
og
Norsk klinisk-kjemisk Kvalitetssikring, Haraldsplass diakonale sykehus, Bergen

GUNHILD GARMO HOV

Avdeling for medisinsk biokjemi, St Olavs Hospital, Trondheim

ØYVIND SKADBERG

Avdeling for medisinsk biokjemi, Stavanger universitetssjukehus, Stavanger

ARMIN PIEHLER

Fürst Medisinsk Laboratorium, Oslo

SONIA DISTANTE

Avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo universitetssykehus, Oslo

HELLE B. HAGER

Sentrallaboratoriet, Sykehuset i Vestfold, Tønsberg

BAKGRUNN

Når laboratoriet påviser analyseresultater som kan medføre alvorlig helsefare for pasienten, skal behandlingsansvarlig lege varsles. Det er per i dag ingen enighet om når et prøvesvar er så avvikende at varsling bør gjøres.

MATERIALE OG METODE

En arbeidsgruppe i regi av Norsk selskap for medisinsk biokjemi innhentet oversikt over hvilke varslingsgrenser som blir brukt ved norske laboratorier samt i internasjonal litteratur, og foretok en spørreundersøkelse blant allmennpraktikere som rekvirerte analyser fra seks norske laboratorier. Det ble utført litteratursøk for å innhente

kunnskapsbasert informasjon om når et analyseresultat medfører akutt livsfare. Konsekvenser for ressursbruk ved bruk av ulike grenser ble estimert på bakgrunn av analyseresultater fra en 6 måneders periode fra et større norsk sykehuslaboratorium.

RESULTATER

Hvilke grenser som brukes nasjonalt og internasjonalt varierer, men medianverdiene for disse er relativt sammenfallende. Allmennpraktikerne ønsket at en del analyser skulle varsles, hovedsakelig elektrolytter og hematologiske parametre. De varslingsgrensene allmennpraktikerne foreslo var gjennomgående mindre avvikende sammenlignet med de som ble brukt av laboratoriene (medianverdier). Hvilke grenser som brukes har stor betydning for hvor mye ressurser laboratoriene vil bruke på varsling av laboratorieresultater.

FORTOLKING

Laboratorier og allmennleger har ulike oppfatninger av hva som bør være varslingsgrenser for medisinsk biokjemiske analyseresultater hos voksne. Anbefalingen fra arbeidsgruppen må oppfattes som veiledende.

I norske laboratorier analyseres daglig et stort antall medisinsk biokjemiske analyser bestilt fra allmennpraksis og privatpraktiserende spesialister. Analyseresultatene foreligger ofte på en tid når legekantorene er stengt, og fra tid til annen oppdages uttalt patologiske resultater. Dersom disse kan medføre fare for liv eller helse, har laboratoriet plikt til å varsle. Hvordan varslingen skal utføres avtales vanligvis lokalt, men det er ikke klart ved hvilke konsentrasjoner et analyseresultat er så avvikende at varsling bør iverksettes. Dette spørsmålet ble tatt opp på Norsk Klinisk-kjemisk Kvalitetssikrings (NKK, organisasjon som formidler ekstern kvalitetskontroll til norske laboratorier) årlige møte i 2011. Det fremkom da at norske laboratorier har svært ulik praksis for varsling av avvikende analyseresultater. Tilsvarende variasjoner mellom laboratorier er også vist i flere internasjonale publikasjoner (1)-(10). På bakgrunn av dette etablerte Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi en nasjonal arbeidsgruppe i januar 2012, bestående av seks leger fra like mange ulike laboratorier, som skulle gi anbefalinger for når et analyseresultat umiddelbart bør meddeles rekvirent eller dennes stedfortreder.

Metode

Arbeidsgruppen har vurdert varslingsgrenser som norske laboratorier brukte i 2011, hvilke grenser norske allmennpraktikere anbefaler laboratoriene å bruke (egen spørreundersøkelse), hvilke grenser som beskrives i internasjonal litteratur og søkt å finne vitenskapelig dokumentasjon for ved hvilke konsentrasjoner det er fare for liv og helse. I tillegg er ressursbruk relatert til valg av ulike grenser beregnet. Forfatterne har brukt de ulike innsamlede data i tillegg til egne erfaringer/klinisk skjønn og kommet frem til felles anbefalinger gjennom konsensus. Arbeidsgruppens endelige forslag til varslingsgrenser (tab 1) er justert etter en høringsrunde blant medlemmene i Norsk selskap for medisinsk biokjemi og Allmennlegeforeningens styre.

Tabell 1.

Tabellen viser hvilke medisinsk biokjemiske analyser og ved hvilke grenser arbeidsgruppen foreslår at laboratoriene umiddelbart varsler behandlingsansvarlig helsepersonell. Forslaget gjelder kun voksne pasienter. Analysen D-dimer brukes svært ulikt. Laboratorier som tilbyr denne til allmennpraksis bør vurdere å innføre varslingsgrense basert på lokal praksis.

Lave verdier	Høye verdier
--------------	--------------

	Lave verdier	Høye verdier
Glukose, mmol/l		23,0
Natrium, mmol/l	120	155
Kalium, mmol/l	2,5	6,2
Kalsium, mmol/l*	1,80	3,20
Ionisert kalsium, mmol/l	0,80	1,60
Fosfat, mmol/l	0,3	
Magnesium, mmol/l	0,5	2,0
Kreatinin, µmol/l		400**
eGFR, ml/min/1,73m ²		15**
Karbamid, mmol/l		40**
Hemoglobin, g/dl	7,0	
Leukocytter, 10 ⁹ /l	1,5	50,0**/100,0
Nøytrofile granulocytter 10 ⁹ /l	0,50	
Blaster i utstryk		Ved mistanke om akutt leukemi
Trombocytter, 10 ⁹ /l	20	1500
INR		6,0/5,0 (før fridag)
D-Dimer, mg/l		Lokal grense bør vurderes
Troponin T / I, ng/l		50/50
CK, kreatin kinase, U/l		10000
s-Kortisol (morgen), nmol/l	75	
[i]		

[i] * dersom albumin korrigert kalsium er tilgjengelig brukes denne verdien

** kun første observasjon trenger å varsles

INNSAMLING AV VARSLINGSGRENSER BRUKT VED NORSKE LABORATORIER

Før NKKs årlige fagmøte i 2011 ble laboratoriene som deltar i NKK (i praksis alle norske laboratorier som utfører analyser rekvirert fra primærhelsetjenesten) bedt om å sende sine prosedyrer for varsling av avvikende analyseresultat til en av foredragsholderne på møtet (KMA). Hvilke grenser som ble brukt ble deretter summert opp (tab 2).

Tabell 2.

Varslingsgrenser for ulike medisinsk biokjemiske analyser; medianverdier og range for grensene som blir brukt ved 42 norske laboratorier. Prosentandel laboratorier som varslet de ulike analysene er angitt i kolonne 2 og 5.

	Lave verdier			Høye verdier		
	%	Median	Range	%	Median	Range
Glukose, mmol/l	95	2,0	2,0–3,0	98	20	14–30

	Lave verdier			Høye verdier		
	%	Median	Range	%	Median	Range
Natrium, mmol/l	91	120	115–130	85	160	150–165
Kalium, mmol/l	95	2,5	2,0–3,0	93	6,0	5,5–6,6
Klorid, mmol/l	10	78	75–85	10	123	120–125
Kalsium, mmol/l	93	1,8	1,5–2,0	93	3,0	2,8–3,5
Ionisert kalsium, mmol/l	33	0,90	0,78–1,00	33	1,55	1,50–1,60
Fosfat, mmol/l	19	0,3	0,3–0,5	14	2,9	2,90–3,00
Magnesium, mmol/l	48	0,5	0,4–0,5	38	2,00	1,30–3,00
Urat, µmol/l				10	778	750–800
Kreatinin, µmol/l				83	550	200–1000
Karbamid, mmol/l				26	25	15–40
Jern, µmol/l				19	60	50–70
CRP, mg/l				43	200	175–350
Albumin, g/l	12	18	15–20			
Hemoglobin, g/dl	93	7,0	6,5–9,0	45	20	17–22
Leukocytter, 10 ⁹ l	95	2,0	1,0–3,5	79	30	20–100
Nøytrofile granulocytter 10 ⁹ l	69	0,5	0,4–1,0			
Trombocytter, 10 ⁹ l	100	30	15–100	29	1000	700–1000
INR				88	4,9	4,0–7,0
D – dimer, mg/l				26	4	Pos – 20
APTT, s				45	150	75–200
Fibrinogen, g/l	45	1,0	0,2–2,0	12	10,0	6,0–12,0
Antitrombin, %	14	70	50–80			
Troponin T, ng/l*				45*	30	14–5000
Troponin I, ng/l*				17*	40	28–100
CK, kreatin kinase, U/l				31	6000	400–10000
Amylase, U/l				26	300	150–1500
Lipase, U/l				10	1250	150–1500
ALAT, U/l				10	400	300–5000
Bilirubin, µmol/l				14	300	50–350
Fritt T4, pmol/l				36	50	40–100
TSH, mIE/l				8	45	40–100
Fritt T3, pmol/l				10	20	20–20

	Lave verdier			Høye verdier		
	%	Median	Range	%	Median	Range
Kortisol, nmol/l	12	75	50-100			
Osmolalitet, mosm/kg	12	250	240-250	12	330	330-340
pH	21	7,20	7,10-7,20	21	7,58	7,55-7,60
pCO ₂ , kPa	10	2,60	2,50-2,70	17	10,00	9,00-10,00
pO ₂ , kPa	12	6,00	5,00-7,00			
[i]						

[i] * 19 og 7 av 42 laboratorium hadde grenser for henholdsvis TnT og TnI, totalt hadde 62% en varslingsgrense for troponiner

INNSAMLING AV DATA FRA ALLMENNPRAKSIS

Høsten 2011 ble det gjennomført en pilotundersøkelse blant 155 allmennpraktikere som var deltagere på to kurs arrangert av Noklus-vest. Legene fikk tilsendt et spørreskjema hvor de ble bedt om å angi grenser for varsling av 31 ulike analyser. Hovedfokus i denne undersøkelsen var hvilke grenser som skulle benyttes når legekantorene var stengt. Basert på erfaringene fra pilotundersøkelsen utarbeidet arbeidsgruppen et nytt spørreskjema hvor man ba om grenser for de 15 analysene som ble oppfattet som mest relevante. Skjemaet inneholdt også spørsmål angående allmennlegenes syn på denne tjenesten og hvem de mente laboratoriet burde kontakte dersom rekvirenten ikke var tilgjengelig. Skjemaet ble sendt til 1173 allmennpraktikere som rekvirerte laboratorieanalyser ved følgende laboratorier; Haukeland universitetssykehus, Først medisinske laboratorium, St Olavs hospital, Sykehuset i Vestfold, Stavanger universitetssykehus og Oslo universitetssykehus (fra 95 til 330 rekvirenter på de ulike laboratoriene). Purring ble ikke utført. 21 skjema ble returnert uåpnet. Dataene fra de to undersøkelsene ble analysert hver for seg ved deskriptiv statistikk (tab 3).

Tabell 3.

Et utvalg norske allmennleger ble bedt om å angi varslingsgrenser for 15 ulike medisinsk biokjemiske analyser. Tabellen viser hvor stor prosentandel som angir varslingsgrenser, samt medianverdier, 10 og 90 prosentil for foreslåtte grenser. I denne tabellen er også resultat fra pilotundersøkelsen tatt med. Der det er diskrepans mellom median verdiene i hovedundersøkelsen (N=302) og pilotundersøkelsen (N=51) er resultatene fra pilotundersøkelsen angitt i parentes. Enheter for analysene er som angitt i tabell 1 og 2.

	Lave verdier			Høye verdier		
	%	Median	10-90 prosentil	%	Median	10-90 prosentil
Glukose	32	2,5 (2,0)	2,0-3,0	42	20,0	10,0-25,0
Natrium	49	126 (125)	120-132	34	150	150-160
Kalium	57	3,0	2,5-3,3	65	6,0	5,0-6,5
Kalsium	31	2,00	1,80-2,10	39	2,80 (2,90)	2,60-3,10
Kreatinin				44	201 (300)	150-400
CRP				35	120 (150)	50-200
Hemoglobin	44	8,0 (7,0)	6,0-9,0	15	19,0	18,0-20,0

	Lave verdier			Høye verdier		
	%	Median	10-90 prosentil	%	Median	10-90 prosentil
Leukocytter	43	2,0	1,0-3,0	39	20,0	12,0-30,0
Trombocytter	46	50	20-100	17	600 (500)	425-1000
INR				37	5,0	4,0-7,0
D - dimer				18	1,0	1,0-5,0
Troponin T				54	15 (30)	10-32
Troponin I				45	30	30-50
CK, kreatin kinase				25	950 (1000)	319-4000
Fritt T4	20	6,0	4,0-9,0	30	30,0	24,1-49,0

LITTERATURSØK

Det ble gjort et litteratursøk i PubMed for å kartlegge hvilke varslingsgrenser som brukes for laboratorieanalyser. Deretter ble referanselistene i de identifiserte artiklene håndstøkt (tab 4). For flere av analysene ble det også gjort et litteratursøk for å kartlegge om det fantes vitenskapelig dokumentasjon for å hevde at gitte konsentrasjoner av en komponent kan medføre en akutt behandlingskrevende helseerisiko.

Tabell 4

angir de laboratorieverdier som ble brukt som varslingsgrenser for voksne pasienter i studier identifisert etter et ikke-systematisk søk i PubMed, samt håndstøkt av referansene i disse artiklene (1-10). Antall studier som anbefaler grenser for de ulike analysene er vist i kolonne 2 mens kolonne 3 og 4 viser range av gjennomsnittsverdier (evt. medianverdier dersom dette er oppgitt) for de varslingsgrenser som er oppgitt i de ulike studiene.

Analytt	Antall	Nedre grense	Øvre grense
Glukose, mmol/l	7	2,1-2,5	20,7-28,0
Natrium, mmol/l	7	119-123	153-160
Kalium, mmol/l	8	2,3-2,8	6,0-6,2
Klorid, mmol/l	6	74-85	115-126
Kalsium, mmol/l	8	1,49-1,70	3,00-3,30
Ionisert kalsium mmol/l	4	0,74-0,80	1,58-1,60
Fosfat, mmol/l	6/5	0,29-0,39	2,61-2,91
Magnesium, mmol/l	8	0,39-0,50	1,78-2,11
Urat, µmol/l	5		700-790
Kreatinin, µmol/l	6		381-654
Karbamid, mmol/l	6		25-37
Albumin, g/l	1	15	
Hemoglobin, g/l	8	5,0-7,0	19,9-20,1

Analytt	Antall	Nedre grense	Øvre grense
EVF	2	0,20	0,60
Leukocytter, 10 ⁹ /l	7	1,9–3,0	30–50
Trombocytter, 10 ⁹ /l	9	19–40	900–1000
Pt-INR	5	NA	NA/ 6,2
D-dimer, mg/l	1	Positiv	
APTT, Cepotest, s	6		NA
Fibrinogen, g/l	5/4	0,8–1,0	8,0–8,1
Troponin T, µg/l	2		0,1/cut off for hjerteinfarkt
CK, kreatin kinase, U/l	1		1000
Myoglobin, mg/l	1		110
Amylase, U/l	1		394
Lipase, U/l	1		700
ALAT, ASAT, U/l	1		1000
Bilirubin, µmol/l	5		257–299
Osmolalitet, mosmol/kg	2	250	325
pH	2	7,2	7,6
PCO ₂ , kPa	2	2,7	9,3
PO ₂ , kPa	1	5,3	
Bikarbonat, mmol/l	1	12	39
Total Karbondioksid, mmol/l	2	10	40
Ammonium, mmol/l	1/2	4,3	44–60
Laktat, mmol/l	2		3,4
Glukose CSF, mmol/l	2	2,2	11,1

ARBEIDSBELASTNING RELATERT TIL VARSLINGSGRENSER

For de 17 analysene som ble oppfattet som mest relevant for laboratoriet å varsle ble laboratorieresultater fra ca. 600 eksterne rekvirenter fra Stavanger universitetssykehus gjennomgått for perioden 01.01.12 tom 31.06.12. Effekten av å bruke ulike varslingsgrenser med tanke på arbeidsbelastningen for laboratorier og allmennleger ble estimert på bakgrunn av disse dataene (tab 5).

Tabell 5.

Tabellen viser hvordan ulikt fastsatte grenser vil påvirke hvor mange analyseresultater som krever at behandlingsansvarlig helsepersonell må varsles pr. 1000 rapporterte resultater. Enheter for analysene er som angitt i tabell 1 og 2.

Varslingsgrense (Konsentrasjon)	Varsel/1000 resultat	Varslingsgrense (Konsentrasjon)	Varsel/1000 resultat
------------------------------------	-------------------------	------------------------------------	-------------------------

	Varslingsgrense (Konsentrasjon)	Varsel/1000 resultat	Varslingsgrense (Konsentrasjon)	Varsel/1000 resultat
Glukose (n=20580)	2,0	0,24	20†	1,55
	2,5*	0,29	23	0,83
	3,0**	1,12	25	0,39
Natrium (n=52347)	120*	0,12	150**	0,52
	123	0,44	155	0,25
	126**	1,70	160*	0,12
Kalium (n=57164)	2,5*	0,09	6,0†	1,12
	2,7	0,40	6,2	0,66
	3,0**	1,21	6,4	0,38
Kalsium (n=25236)	1,80*	0,59	2,80**	2,54
	1,90	1,27	3,00*	0,24
	2,00**	4,24	3,20	0,08
Fosfat (n=6832)	0,4	0	2,7	0,15
	0,5	0,29	2,9*	0,15
Magnesium (n=6700)	0,4	0,30	2,0*	0
	0,5*	1,34		
Kreatinin (n=73694)			201**	7,86
			400	0,57
			550*	0,08
Karbamid (n=22458)			25*	5,08
			40	0,40
CRP (n=16906)			120**	8,16
			150	5,56
			200*	2,90
Hemoglobin (n= 52406)	7,0*	0,48	19,0*	0,23
	8,0**	1,32	20,0	0,11
Leukocytter (n=44377)	1,5	0,79	20**	3,27
	2,0†	1,49	30*	1,26
			50	0,65
			100	0,27
Trombocytter (N=25800)	20	0,93	600**	4,69

	Varslingsgrense (Konsentrasjon)	Varsel/1000 resultat	Varslingsgrense (Konsentrasjon)	Varsel/1000 resultat
	30*	1,59	800	1,78
	50**	3,45	1000*	1,05
Pt-INR (n=1475)			4,5	29,15
			5,0†	17,63
			6,0	7,46
D-dimer (n=542)			1,0**	271,22
			2,5	86,72
			4,0*	12,92
Troponin I (n=598)			30**	68,56
			50*	41,81
CK, kreatin kinase (n=9682)			950**	4,34
			6000*	0,21
			10000	0,10
Fritt T4 (n=42331)			30,0**	2,27
			40,0	0,78
			50,0*	0,12
[i]				

[i] * median grense fra laboratoriene

** median grense fra allmennlegene

† median grense er den samme både fra allmennpraksis og laboratorier

SPSS versjon 18.0 ble benyttet for statistisk analyse av data

Resultat

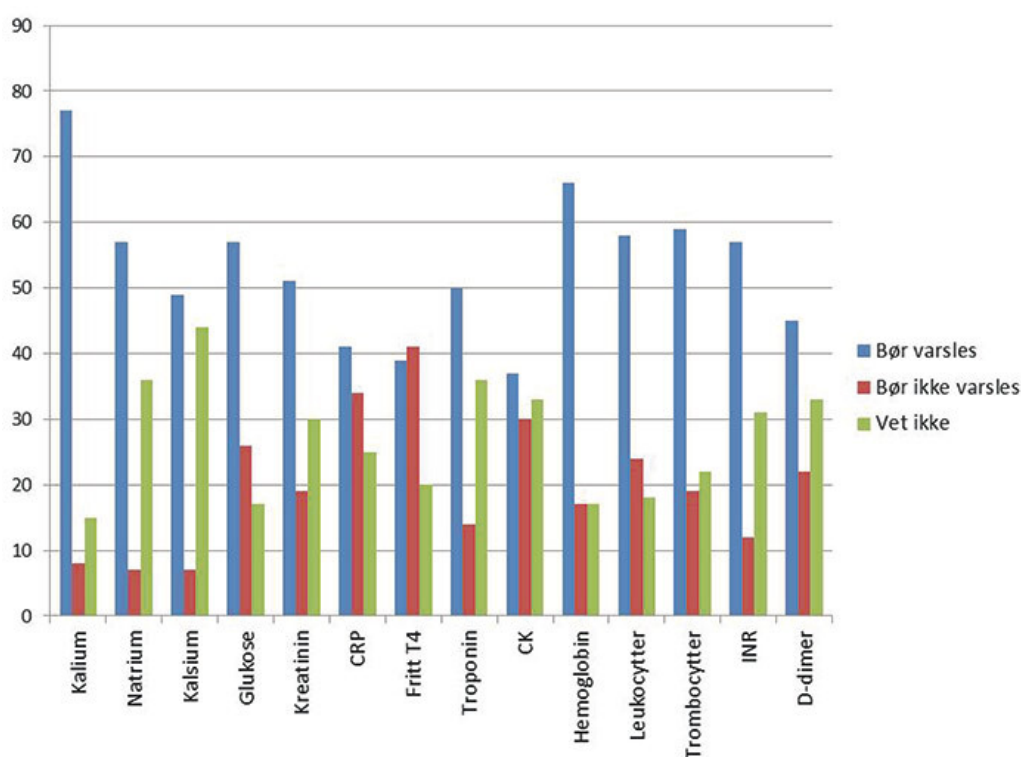
RUTINER FOR VARSLING VED NORSKE LABORATORIER

I forkant av NKK møtet ble skriftlige prosedyrer for varsling av avvikende resultater mottatt fra 42 laboratorier. I tillegg svarte to laboratorier at de varslet resultater fra tid til annen, men at de ikke hadde faste grenser eller skriftlige prosedyrer for dette. Svært mange mindre laboratorier er registrert som deltagere hos NKK og det er ukjent hvor mange av dem som utfører laboratorieanalyser for rekvirenter i primærhelsetjenesten. Alle større (region- og universitetssykehus) besvarte imidlertid undersøkelsen. Med tanke på at det i Norge finnes ca. 50 sykehus som mottar pasienter tiltrengende akutt hjelp og at det kun finns ett større privat laboratorium, kan man forsiktig anslå at svarprosenten i undersøkelsen er over 80%. Laboratoriene hadde varslingsgrenser for fra fire til 38 ulike medisinske biokjemiske analyser (median verdi 16.5). Grensene brukt for de analysene som ble varslet av fire eller flere laboratoriene er vist i tabell 2. Hvilke grenser som ble benyttet ved de ulike laboratoriene var svært varierende. Det fantes ved 1–3 laboratorier totalt 40

grenser (høy eller lav) som kun var i bruk der. Ca. halvparten av laboratoriene hadde egne grenser for barn, omtrent like mange hadde egne grenser for inneliggende pasienter eller grenser som kun gjaldt for enkelte avdelinger (f. eks. onkologiske eller hematologiske poster). Disse varslingsgrensene er ikke vist. Noen få (16%) hadde ulike grenser for ulike tider på døgnet.

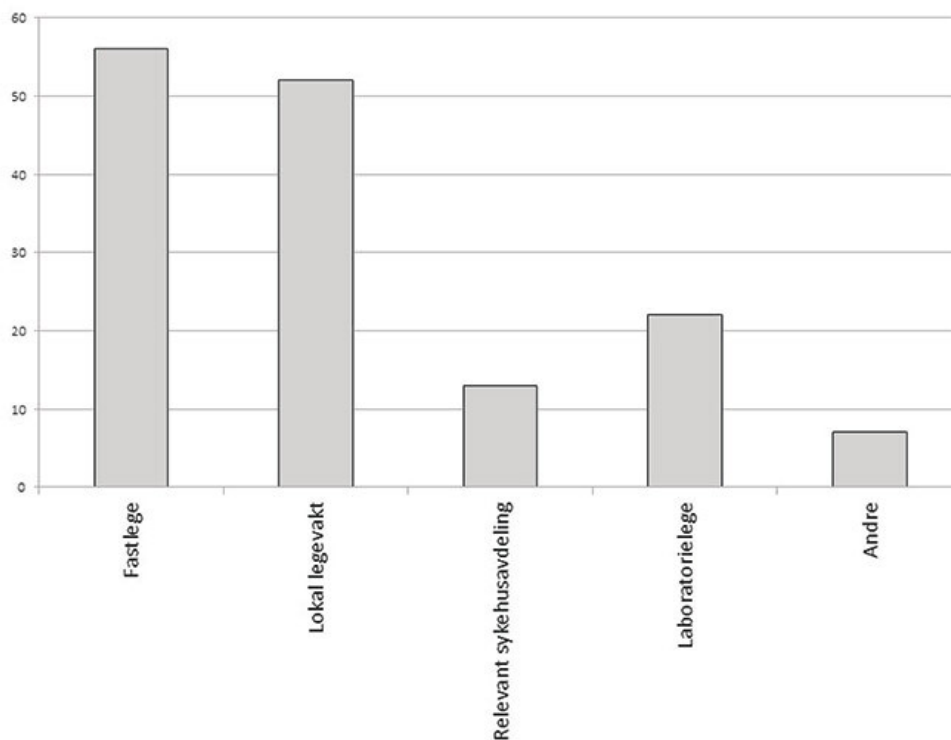
RÅD FRA ALLMENNPRAKSIS

Ved pilotundersøkelsen svarte 51 allmennpraktikere (33%), mens 302 allmennleger (26%) svarte på hovedundersøkelsen som var sendt til rekvirentene ved seks større norske laboratorier (svarprosenten varierte fra 16% til 39%). I hovedsak var det samsvarende resultater i pilot og hovedundersøkelsen. Nitti prosent av legene anga at minst en analyse burde varsles, vanligvis gjaldt dette elektrolytter og enkelte hematologiske parametere, se figur 1. Grensene legene foreslo for umiddelbar varsling er vist i tabell 2. Mange leger var usikre på om de ulike analysene burde varsles og hvilke grenser man burde bruke, noe de gav uttrykk for både ved å krysse av i rubrikken «vet ikke» og ved å påføre dette i skjemaets kommentarfelt. Selv om legene ønsket at komponenten skulle varsles (fig 1) ønsket de ofte ikke å foreslå ved hvilke grenser man burde varsle (tab 3). For en komponent (D-dimer) var dette spesielt tydelig; 45% ønsket varsling, mens langt færre (18%) selv ønsket å foreslå en grense.



Figur 1. Prosentandel allmennleger (n=302) som mener patologiske resultater bør varsles eller ikke varsles for ulike medisinsk biokjemiske analyser.

I hovedundersøkelsen ble legene spurt om sitt syn på denne type tjeneste. Sekstio prosent av legene hadde opplevd å bli kontaktet av laboratoriet på grunn av et avvikende prøveresultat, og disse anga nytteverdien av dette (på en skala fra 0 (helt unyttig) til 10 (veldig nyttig)) til gjennomsnittsverdi 8,9. Femtifire prosent hadde opplevd at laboratoriet kontaktet legevakst eller annet helsepersonell angående et avvikende prøveresultat når de var utilgjengelig, og denne tjenesten ble ansett å ha en nytteverdi på gjennomsnittlig 8,3 (samme skala som over). De fleste allmennlegene mente at fastlege, evt. legevakst, burde varsles når laboratoriet oppdaget et avvikende prøveresultat, se figur 2.



Figur 2. Prosentdel allmennlegenes som foreslo ulike instanser laboratoriet burde kontakte når de oppdager avvikende analyseresultater. Noen deltagere anga flere alternativ.

INTERNASJONAL LITTERATUR

Hvilke varslingsgrenser som brukes internasjonalt fremkommer av tabell 4. Det er tydelig at det også internasjonalt er svært ulik praksis med tanke på hvilke komponenter som varsles og ved hvilke konsentrasjoner.

VARSLINGSGRENSERS BETYDNING FOR PASIENTUTFALL

For mange komponenter (f.eks. troponiner, CRP, D-dimer) finnes det ingen definitiv grense for hvilken konsentrasjon som utgjør en betydelig akutt helserisiko og i slike tilfeller vil det kliniske bildet være mer avgjørende enn selve analyseresultatet. For andre analyser (eksempelvis elektrolytter) kan pasienten ha svært avvikende og livstruende verdier uten at det foreligger klare kliniske symptomer. For slike analyser kan det finnes dokumentasjon for når en konsentrasjon er forbundet med en alvorlig behandlingskrevende tilstand.

Natrium

Ved kronisk hyponatremi forekommer symptomer vanligvis ikke ved natriumkonsentrasjoner i serum over 120 mmol/l (11)-(13) mens det ved raskt fall (under 24 timer) oppstår kvalme og illebefinnende allerede ved konsentrasjoner under 125-130 mmol/l. Synker natriumkonsentrasjonen i blodet ytterligere (under 115-120 mmol/l), kan det forekomme livstruende komplikasjoner (11,14)-(17). Alvorlige symptomer på hypernatremi oppstår oftest ikke før natriumkonsentrasjonen i plasma/serum overstiger 158 mmol/l. Det er vist i studier at klinikere raskt reagerer og igangsetter tiltak dersom natriumkonsentrasjoner under 120 eller over 155 mmol/l påvises (18).

Kalium

Ved alvorlig hypokalemi (definert som kalium < 2,5 mmol/l (19)) kan pasientene få muskelsvakhet og muskelkramper, i tillegg til EKG-forandringer og hjertearytmier (20). Hjertearytmier er imidlertid sjelden hos pasienter som ikke samtidig har kjent hjertesykdom (19). Grav hypokalemi kan resultere i rhabdomyolyse og paralyse (21). Hyperkalemi kan medføre muskelsvakhet, paralyse, alvorlige hjertearytmier og død. Risikoen for arytmi er økt ved kaliumverdier større enn 6,0 mmol/l, men er særlig stor ved

kalium > 6,5 mmol/l (22). Det er holdepunkter for at pasienter med nyresvikt og kronisk hyperkalemi er mindre utsatt for dødelige arytmier enn pasienter som utvikler akutt hyperkalemi (23).

Fosfat

Fosfatmangel kan medføre symptomer fra sentralnervesystemet, muskulatur og hjertet (24). Alvorlige symptomer oppstår vanligvis ikke før serum fosfatkonsentrasjonen er under 0,3 mmol/l (25,26).

Kalsium

Det er ingen klar sammenheng mellom kalsiumkonsentrasjon og symptomer. Alvorlighetsgraden er først og fremst bestemt av hvor raskt hypo- eller hyperkalsemien utvikler seg. (27). Tetani forekommer sjelden før total-kalsium er under 1,9 mmol/l (28) og lav total-kalsium kan i sjeldne tilfeller medføre alvorlige arytmier (28). Kronisk moderat hyperkalsemi med kalsiumverdier mellom 3,0 og 3,5 mmol/l kan tolereres relativt bra, mens pasienten kan bli alvorlig syk, eventuelt med nedsatt bevissthet, dersom denne utvikles raskt. Pasienter med total kalsium over 3,5 mmol/l skal innlegges akutt og behandles, uavhengig av hvilke symptomer de har (29). Uttalt hyperkalsemi kan i sjeldne tilfeller gi økt risiko for både supraventrikulære og ventrikulære hjertearytmier (30).

Magnesium

Alvorlig hypomagnesemi defineres som magnesium under 0,5 mmol/l (31) og er assosiert med ventrikulære arytmier, spesielt hos hjerteinfarktpasienter (32). I motsetning til hypomagnesemi er hypermagnesemi sjelden (33). Typiske symptomer er neuromuskulære (34)–(38), kardiovaskulære (34, 36, 38) og metabolske (34, 39, 40). De første, milde symptomene på hypermagnesemi kan observeres ved magnesiumkonsentrasjoner i plasma/serum over 2,0 mmol/l, mens magnesiumkonsentrasjoner over 3,0 mmol/l kan forlenge atrioventrikulær ledningstid og konsentrasjoner over 5 mmol/l kan medføre lammelser samt hjerte- og respirasjonstans (36,41).

Glukose

Diabetisk ketoacidose og hyperosmolar, ikke-ketotisk hyperglykemi kan definisjonsmessig forekomme ved glukoseverdier over henholdsvis 13,9 og 33,3 mmol/l (42). En studie viser at hos voksne ligger gjennomsnittlig serum-glukoseverdier ved diabetisk ketoacidose på 25,7 mmol/l (SD 0,9) mens tilsvarende verdier hos barn er 28,0 mmol/l (SD 1,4) (43).

Leukocytter

Dokumentasjon på infeksjonsfare knyttet til isolert lav leukocyttkonsentrasjon er vanskelig å finne. Ved undersøkelse av ca 1100 prøver hvor konsentrasjonen av nøytrofile granulocytter lå mellom 0,4 og 0,6·10⁹/l, varierte leukocyttkonsentrasjonen mellom 0,5 og 5,5 · 10⁹/l. I 90% av disse prøvene var konsentrasjonene av leukocytter < 3,0·10⁹/l. Leukocytttetallet kan altså variere svært mye ved nøytropeni, derfor bør mengden nøytrofile granulocytter vurderes ved denne problemstillingen. Den akutte helsemessige faren som et høyt antall leukocytter alene representerer er knyttet til faren for leukostase, tumorlysesyndrom og disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) i forbindelse med maligne blodsykdommer (44). Tilstandene er sjeldne ved leukocytter < 100· 10⁹/l.

Nøytrofile granulocytter

Infeksjonsfaren ved lav konsentrasjon av nøytrofile granulocytter i blod avhenger i stor grad av hvilke reserver man har i beinmargen. Det er dårlig sammenheng mellom infeksjonsfare og granulocyttkonsentrasjon hos pasienter med leukopeni med ellers normal beinmarg (45). Hos kreftpasienter som har behandlingsindusert beinmargdepresjon øker infeksjonsfaren når granulocytttetallet går under 1,5·10⁹/l, og med betydelig økning og behov for isolering ved konsentrasjon < 0,5·10⁹/l (46).

Trombocytter

Det er ikke holdepunkt for noen akutt stor blødningsfare ved trombocytopeni før konsentrasjonen av trombocytter er $< 15 \cdot 10^9/l$ (47,48). Trombocytose ($> 500 \cdot 10^9/l$) medfører noe økt risiko for tromboemboliske episoder (49). Verdier $> 1000 \cdot 10^9/l$ medfører noe økt risiko for ervervet von Willebrand syndrom og risiko for blødning (50). Det er altså liten akutt helsefare forbundet med trombocytose.

Pt-INR

Risiko for blødningskomplikasjoner øker med økende Pt-INR verdier. Studier har vist at den relative risikoen (antall hendelser dividert med total antall eksponerte sammenlignet for to ulike grupper) for større blødninger øker med ca. 1,4 pr. enhet økning i Pt-INR (51) og ved INR verdier over 4,5 er dermed den relative risiko for blødningskomplikasjoner økt til om lag seks (52). En annen studie viser at odds ratio (antall pasienter med hendelser/antall pasienter uten hendelser sammenlignet for to ulike grupper) for intrakraniell blødning øker først når Pt-INR overstiger 4,0 og ved Pt-INR på om lag 5 kan odds ratio beregnes til ca. fem (53).

VARSLINGSGRENSERS BETYDNING FOR LABORATORIENE OG ALLMENNLEGENES ARBEIDSBELASTNING

Tabell 5 viser hvor mange av analyseresultatene fra Stavanger universitetssykehus som ville kreve varsling på bakgrunn av ulike foreslåtte grenser.

Diskusjon

Datamaterialet som er samlet inn belyser problemstillingen «varsling av avvikende laboratorieresultat» fra mange ulike synsvinkler. Både nasjonal og internasjonal praksis er vurdert, samtidig er allmennlegene som vil motta henvendelsene fra laboratoriene forespurt og ressursbruk er beregnet. Det er også forsøkt å finne vitenskapelig dokumentasjon for når en analysekonsentrasjon medfører en reell akutt helserisiko for pasienten. Både laboratorier og allmennleger har svært varierende oppfatninger av når et analyseresultat er så avvikende at det krever umiddelbare tiltak, og dermed varsling av behandlingsansvarlig lege. Grenser angitt i internasjonal litteratur er også sprikende. Data fra internasjonal praksis kan heller ikke automatisk overføres til norske forhold da analysemetodene og organiseringen av helsevesenet kan være svært ulike sammenlignet med norske forhold.

Svarprosenten ved spørreundersøkelsen blant allmennpraktikere var lav, men likevel som forventet ut fra tidligere erfaring (54). Medianverdiene av grensene som blir brukt av laboratoriene er strengere enn de som blir foreslått av norske allmennleger. Samtidig var det en del leger som oppga at de ikke ønsket at avvikende resultater skulle varsles. Av de som ønsket varsling var det mange som lot være å angi grenser eller skrev på spørreskjemaet at de syntes dette var vanskelig å foreslå. De som oppgir grenser kan derfor representere en gruppe mer forsiktige leger, og dette kan ha påvirket grensene de foreslo. Allmennlegene var generelt positive til at laboratoriene varslet om avvikende resultater og oppfattet det som primærhelsetjenestens ansvar å følge pasientene videre.

Undersøkelsen viser tydelig at det er svært varierende hvor mange komponenter og ved hvilke konsentrasjoner laboratoriene velger å varsle rekvirenten. Mye av variasjonen kan forklares ved at det er vanskelig å finne et vitenskapelig grunnlag for når analyseresultater er så avvikende at de må varsles og at mange laboratorier ut fra «føre var» prinsippet derfor velger å varsle mange resultater. En annen årsak kan være at valg av grenser har stor innflytelse på arbeidsbelastningen for laboratoriet. Lokalt tilgjengelige ressurser eller lokale prioriteringer for kundebehandling vil derfor kunne medføre ulik praksis. Varsling av lett patologiske svar kan imidlertid lett medføre irritasjon, spesielt hvis legen blir kontaktet på sin fritid.

Studien viser at praksis er varierende og at det er sannsynlig at analyseresultat ved enkelte laboratorier varsles både i for stor eller for liten grad. Anbefalingen fra arbeidsgruppen må oppfattes som veiledende og lokale tilpassinger vil ofte være nødvendig. Samtidig bør denne anbefalingen kunne bidra til en mer enhetlig praksis basert på medisinskfaglige vurderinger og fornuftig ressursbruk.

LITTERATUR

1. Burtis C, Ashwood E, Bruns D. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 5. utg. Philadelphia, PA: Saunders, 2012.
2. Genzen JR, Tormey CA. Pathology consultation on reporting of critical values. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 505–13. [PubMed] [CrossRef]
3. Howanitz PJ, Steindel SJ, Heard NV. Laboratory critical values policies and procedures: a college of American Pathologists Q-Probes Study in 623 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 663–9. [PubMed]
4. Kost GJ. Critical limits for urgent clinician notification at US medical centers. *JAMA* 1990; 263: 704–7. [PubMed] [CrossRef]
5. Larsson A. Vilka analyser kræver en akut telefonkontakt med beställare? *Klinisk biokemi i Norden* 2004; 3: 28–9.
6. Lum G. Critical limits (alert values) for physician notification: universal or medical center specific limits? *Ann Clin Lab Sci* 1998; 28: 261–71. [PubMed]
7. Piva E, Sciacovelli L, Laposata M et al. Assessment of critical values policies in Italian institutions: comparison with the US situation. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 461–8. [PubMed] [CrossRef]
8. Thomas L. Critical limits of laboratory results for urgent clinician notification. *eJIFCC* 2003; 14, nr. 1. [www.ifcc.org/ifcc-communications-publications-division-\(cpd\)/ifcc-publications/ejifcc-\(journal\)/e-journal-volumes/\(28.10.2013\)](http://www.ifcc.org/ifcc-communications-publications-division-(cpd)/ifcc-publications/ejifcc-(journal)/e-journal-volumes/(28.10.2013)).
9. Tillman J, Barth JH. A survey of laboratory 'critical (alert) limits' in the UK. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 181–4. [PubMed] [CrossRef]
10. Wagar EA, Friedberg RC, Souers R et al. Critical values comparison: a College of American Pathologists Q-Probes survey of 163 clinical laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1769–75. [PubMed]
11. Ellis SJ. Severe hyponatraemia: complications and treatment. *QJM* 1995; 88: 905–9. [PubMed]
12. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM et al. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1522–30. [PubMed]
13. Chow KM, Kwan BC, Szeto CC. Clinical studies of thiazide-induced hyponatremia. *J Natl Med Assoc* 2004; 96: 1305–8. [PubMed]
14. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 891–7. [PubMed] [CrossRef]
15. Ashraf N, Locksley R, Arieff AI. Thiazide-induced hyponatremia associated with death or neurologic damage in outpatients. *Am J Med* 1981; 70: 1163–8. [PubMed] [CrossRef]
16. Moritz ML, Ayus JC. The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2486–91. [PubMed] [CrossRef]
17. Ayus JC, Varon J, Arieff AI. Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners. *Ann Intern Med* 2000; 132: 711–4. [PubMed] [CrossRef]
18. Howanitz JH, Howanitz PJ. Evaluation of serum and whole blood sodium critical values. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 56–9. [PubMed] [CrossRef]
19. Pepin J, Shields C. Advances in diagnosis and management of hypokalemic and hyperkalemic emergencies. *Emerg Med Pract* 2012; 14: 1–17.
20. Rose B, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5. utg. New York, NY: McGraw-Hill, 2001: 836.
21. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 451–8. [PubMed] [CrossRef]
22. Alfonzo AV, Isles C, Geddes C et al. Potassium disorders—clinical spectrum and emergency management. *Resuscitation* 2006; 70: 10–25. [PubMed] [CrossRef]

23. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1156–62. [PubMed] [CrossRef]
24. Crook M. Importance of plasma phosphate determination. *J Int Fed Clin Chem* 1997; 9: 110–3, 116–7. [PubMed]
25. Halevy J, Bulvik S. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 153–5. [PubMed] [CrossRef]
26. Lentz RD, Brown DM, Kjellstrand CM. Treatment of severe hypophosphatemia. *Ann Intern Med* 1978; 89: 941–4. [PubMed] [CrossRef]
27. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med* 2004; 115: 69–70, 73–6. [PubMed]
28. Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 363–75. [PubMed]
29. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992; 326: 1196–203. [PubMed] [CrossRef]
30. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA et al. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med* 2004; 27: 153–60. [PubMed] [CrossRef]
31. Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1616–22. [PubMed]
32. Kafka H, Langevin L, Armstrong PW. Serum magnesium and potassium in acute myocardial infarction. Influence on ventricular arrhythmias. *Arch Intern Med* 1987; 147: 465–9. [PubMed] [CrossRef]
33. Topf JM, Murray PT. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 195–206. [PubMed]
34. Clark BA, Brown RS. Unsuspected morbid hypermagnesemia in elderly patients. *Am J Nephrol* 1992; 12: 336–43. [PubMed] [CrossRef]
35. Castelbaum AR, Donofrio PD, Walker FO et al. Laxative abuse causing hypermagnesemia, quadriparesis, and neuromuscular junction defect. *Neurology* 1989; 39: 746–7. [PubMed] [CrossRef]
36. Schelling JR. Fatal hypermagnesemia. *Clin Nephrol* 2000; 53: 61–5. [PubMed]
37. Rizzo MA, Fisher M, Lock JP. Hypermagnesemic pseudocoma. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1130–2. [PubMed] [CrossRef]
38. Razavi B, Somers D. Hypermagnesemia-induced multiorgan failure. *Am J Med* 2000; 108: 686–7. [PubMed] [CrossRef]
39. Cruikshank DP, Pitkin RM, Reynolds WA et al. Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism. I. Maternal and fetal responses. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134: 243–9. [PubMed]
40. Cholst IN, Steinberg SF, Tropper PJ et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 1984; 310: 1221–5. [PubMed] [CrossRef]
41. Jung GJ, Gil HW, Yang JO et al. Severe hypermagnesemia causing quadriparesis in a CAPD patient. *Perit Dial Int* 2008; 28: 206. [PubMed]
42. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 2739–48. [PubMed] [CrossRef]
43. Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A et al. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008; 31: 643–7. [PubMed] [CrossRef]
44. Ganzel C, Becker J, Mintz PD et al. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev* 2012; 26: 117–22. [PubMed] [CrossRef]
45. Kyle RA. Natural history of chronic idiopathic neutropenia. *N Engl J Med* 1980; 302: 908–9. [PubMed] [CrossRef]
46. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328–40. [PubMed] [CrossRef]
47. Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev* 2004; 18: 153–67. [PubMed] [CrossRef]
48. Lacey JV, Penner JA. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. *Semin Thromb Hemost* 1977; 3: 160–74. [PubMed]

49. Ho KM, Yip CB, Duff O. Reactive thrombocytosis and risk of subsequent venous thromboembolism: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1768–74. [PubMed] [CrossRef]
 50. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87: 285–93. [PubMed] [CrossRef]
 51. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP et al. Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 1996; 76: 12–6. [PubMed]
 52. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423–8. [PubMed] [CrossRef]
 53. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120: 897–902. [PubMed] [CrossRef]
 54. Aakre KM, Thue G, Subramaniam-Haavik S et al. Postanalytical external quality assessment of urine albumin in primary health care: an international survey. *Clin Chem* 2008; 54: 1630–6. [PubMed] [CrossRef]
-

Publisert: 12. november 2013. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.13.0709

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 22. mars 2023.