

Apropå mätning av homocystein i primärvården:

Viktigt med validering av nya mätmetoder

Rätt använd och med iakttagande av de krav som ställs på införandet av nya mätmetoder kan homocysteinmätning i primärvården ha betydande implikationer såväl från sjukvårdssynpunkt som från folkhälsosynpunkt och bli en viktig uppgift för primärvårdens förebyggande arbete.

Evidensbaserad sjukvård utgår från att diagnostik och behandling baseras på kritisk värdering av publicerad information från vetenskapliga studier. Detta förutsätter bl a tillgång till klar och översiktlig presentation av mätvärden från friska och sjuka med rationella val av beslutsgränser (för vidare utredning, diagnos, uteslutande av sjukdom etc). Tyvärr är emellertid bristande överensstämmelse mellan tillgången till medicinska forskningsresultat och tillämpningen i klinisk praxis fortfarande ett viktigt problem i sjukvården.

Studier av oselektade patientpopulationer ett behov

Innan man inför nya mätmetoder i sjukvården bör väl genomförda studier göras av oselektade patientpopulationer. Dessa bör även omfatta sådana patientgrupper där mätningarna anses vara av störst diagnostisk nytta. Lämpliga diagnostiska och terapeutiska strategier utformas sedan utifrån de erfarenheter som vunnits.

Låt oss först ge några exempel på vikten av sådana studier och därefter anknyta till den debatt som förs i Lä-

Författare

GÖRAN LINDSTEDT
professor, överläkare

CARL-ERIC JAKOBSSON
driftschef, laboratoriekemist

PER-ARNE LUNDBERG
laboratoriekemist; samtliga verk-
samma vid avdelningen för klinisk
kemi och transfusionsmedicin,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset,
Göteborg.

kartidningen om homocysteinmätningar.

Låga TSH-värden betyder inte alltid tyreotoxikos

När metoderna för mätning av låga koncentrationer av tyreotropin (TSH) blev tillgängliga vid mitten av 1980-talet ansågs låga mätvärden vara liktydiga med tyreotoxikos, oftast som följd av behandlingskrävande hypertyreos. I en studie av 2 000 konsekutiva öppenvårdspatienter vid Mölnlycke vårdcentral såg vi emellertid att mer än 85 procent av fallen med låga mätvärden med den aktuella metodiken inte hade påvisbar tyreoidesjukdom, än mindre behandlingskrävande sådan [1].

Normala ferritinvärden kan maskera järnbrist

Mätning av ferritin i serum är den i primärvården hittills bästa markören för järnbrist. Emellertid visade det sig att ferritinkoncentrationen inte bara stiger oproportionellt i relation till järndepåerna hos patienter med inflammatorisk reaktion eller som behandlats med järnpreparat, utan också hos individer i dålig kalorimässig balans och hos individer som den senaste månaden haft någon infektionssjukdom, t ex banal övre luftvägsinfektion [2-4]. För acceptabla diagnostiska egenskaper av ferritinmätningen förutsätts alltså att man tar hänsyn till dessa förhållanden.

EPO-mätning vid polycytemi

Polycytemi kan vara en följd av ökad insöndring av erythropoietin (EPO) eller av EPO-oberoende processer. Låg EPO-koncentration talar för det senare alternativet. Vid en genomgång av publicerad information av metoder för EPO-mätning, liksom vid en genomgång av producentinformationen kring marknads EPO-metoder, kunde vi konstatera att flertalet metoder saknar dokumenterat värde för differentialdiagnos vid polycytemi [5]. En prövning av en av de få till synes acceptabla metoderna bekräftade denna metods värde [6]. Emellertid slutade fabrikanter att saluföra denna och andra metoder baserade på den aktuella tekniken. Vi var därför tvingade att återigen ta upp ny

metodik för EPO-mätning. Nyligen såg vi mätvärden för tre alternativa metoder (metoderna 2-4 i Figur 1) vid jämförelse med den metod vi accepterat (metod 1). Som visas av Figur 1 var det god överensstämmelse mellan metoderna 1 och 2, och även en viss överensstämmelse mellan metoderna 1 och 3. För metod 4, där en metodvariant från samma företag finns i automatiserad version, erhöles ett förvånansvärt stort antal resultat som helt skilde sig från de övriga. Viktigt är alltså en validering av nya mätmetoder [7, 8] samt deltagande i extern kvalitetssäkring [9] innan ett laboratorium åtar sig att utföra mätningar för klinisk diagnostik, exempelvis av homocystein. Resultaten talar också för att automatisering av analytiska metoder kan möta oförutsedda problem.

Höga BNP-värden är vanliga i primärvården

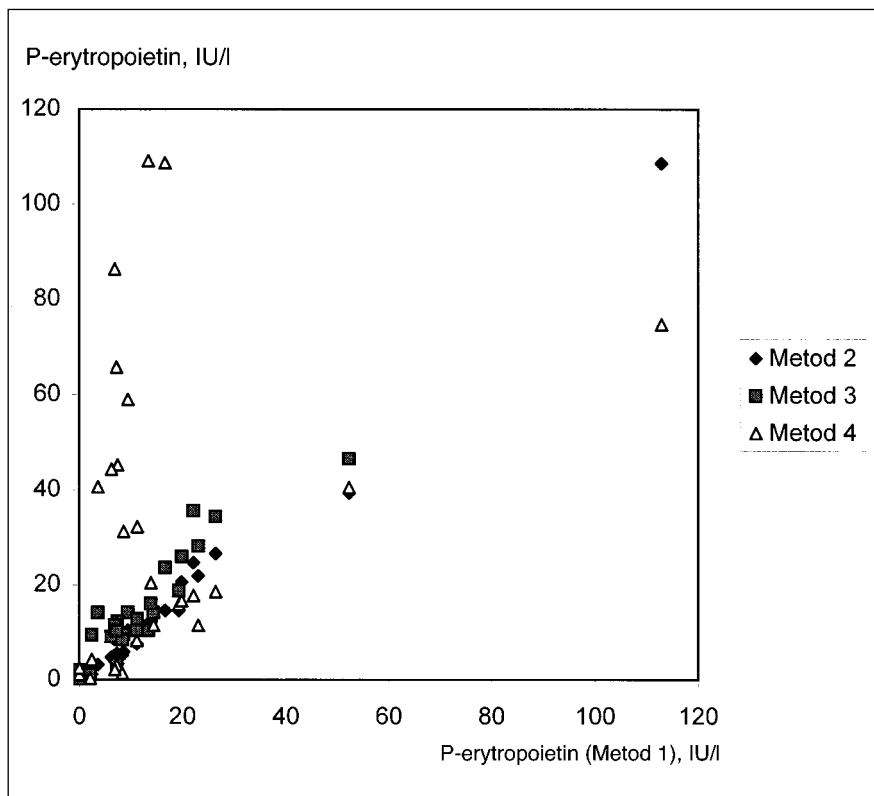
Vi har i början av året kunnat iaktta förvånansvärt hög prevalens av höga mätvärden för natriuretisk kammareptid (brain natriuretic peptide, BNP) [10] hos konsekutiva patienter i primärvården. Mätvärdenas kliniska betydelse utvärderas i samarbete mellan primärvårdsläkare i Göteborgsregionen, hjärtsviktsgruppen vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset och laboratoriet.

Nya metoder måste prövas

Även för klinisk kemi gäller att nya mätmetoder måste prövas i klinisk verksamhet innan de sätts in i klinisk rutin. I en separat artikel [Lindstedt och medarbetare, Läkartidningen, under tryckning] redovisas erfarenheterna från en ny form av extern kvalitetssäkring av hormonmätningar med exempel från tyreoidaefältet. Ett flertal automatiserade system visas vara känsliga för analytisk interferens i prov från flera patienter, ledande till felaktiga mätvärden samt risk för felaktig diagnos och felaktig behandling av patienten. Såväl analytisk validering som klinisk utvärdering måste således göras.

Homocystein i plasma – ett aktuellt debattämne

Under det senaste halvåret har det förts en debatt i Läkartidningen kring



Figur 1. Mätvärdena för erythropoietinkoncentrationen i EDTA-plasma, där tre metoder (metoderna 2-4) jämförts med laboratoriets gängse metod (metod 1).

mätningen av homocystein och dess relevans för aktuell sjukvård och för sjukdomsprevention. Karin Björkegren, distriktsläkare i Flogsta, riktade i Läkartidningen 8/99 uppmärksamheten mot användning i primärvården av homocystein i plasma som såväl markör för vitaminbrist som riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom [11]. En förutsättning skulle emellertid vara att kostnaden för en sådan mätning var i paritet med kostnaderna för mätning av kobalaminer och folater i serum.

Det är uppenbart, inte minst i Johan Lökks inlägg i 19/99 [12], att det råder betydande osäkerhet hos primärvårdsläkare kring värdet av homocysteinmätningar. Låt oss därför ge några kommentarer ur ett kliniskt kemiskt perspektiv.

Homocystein som riskmarkör

Det råder enighet om att hyperhomocysteinemi är en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom [13-23]. Det eventuella kausalsambandet är emellertid oklart [21, 24]. Det är vidare än så länge oklart om behandling syftande till att sänka koncentrationen av homocystein eliminerar risken [25-27]. Det är intressant att notera att homocystein kanske är länken mellan hypergastrinemi (som följd av atrofisk gastrit) och hjärtinfarkt [28, 29]. Listan över »erkända» och

»icke erkända» riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom ökar [30]!

Homocystein som bristmarkör

Homocysteinkoncentrationen i plasma ökar vid brist på vitaminer, som fungerar som kofaktorer vid metylgruppsyntes, vid transmetylering till metionin och vid transsulfurering via cystationin, alltså folsyra, vitamin B₁₂ och vitamin B₆. Ökning kan också ses vid brist på metyldonatorn kolin. Hög homocysteinkoncentration kan alltså vara uttryck för inadekvat diet och/eller behandlingsbara sjukdomstillstånd ledande till malabsorption.

Folatstatus är en viktig determinant för koncentrationen av homocystein i plasma [31-38]. Mätningar av folater i helblod eller serum är förenade med stora problem [39]. Det kan te sig som attraktivt både av analytiska och av biologiska skäl att föredra homocystein i plasma som indikator på folatbrist framför direkt folatmätning även om en rad nya tolkningsproblem dyker upp [13, 36-47]. Kanske är det dock mest rationellt att utföra homocysteinmätning sedan selektion först skett genom folatmätning [48].

För vitamin B₁₂, däremot, är situationen inte fullt så enkel. Som Karin Björkegren framhåller är metylmalonat i serum (plasma) en bättre markör för kobalaminbrist [49]. Denna mätning bör därför användas för att säkerställa om en patient har kobalaminbrist, viktigt framför allt hos en patient med neuro-

psykiatriska symtom. Emellertid kan det för andra patientgrupper vara fördelaktigt att initialt i utredningen hellre välja indikatorer på atrofisk gastrit [50, 51].

Studier av homocystein saknas i primärvården

Det finns en omfattande erfarenhet från epidemiologiska studier av homocystein i plasma [52-57]. Däremot saknas det oss veterligt tillräckliga erfarenheter från mätning i primärvården med allmänt accepterad provtagningsmetodik. Man måste klargöra vilka diagnostiska beslutsgränser som bör väljas och hur vidare utredning och eventuell behandling bör ske i fall med mätvärden över gränsvärdena. Innan sådana studier är gjorda i primärvården kan man inte rekommendera allmänt bruk av homocysteinmätningen.

Det krävs alltså ett utökat vetenskapligt samarbete mellan primärvårdens företrädare och de kliniska kemisterna i dessa frågor, sannolikt även med expertis för bedömning av morfologi och funktion inom hjärt-kärlområdet.

Provtagningen ett kritiskt moment

Den aktuella debatten i Läkartidningen har enligt vår mening inte tagit hänsyn till betydelsen av korrekt provtagning och provhantering för homocysteinmätning. Det är fortfarande kontroversiellt hur man på bästa sätt eliminerar det tillflöde av homocystein till extracellulärvätskan som sker från de röda blodkropparna i provröret [58-65].

Kostnad-nyttaberäkning bör göras

Oavsett de kliniska laboratoriernas önskan att stå till tjänst med billiga och snabba metoder kan man inte bortse från våra egna kostnader. Homocysteinmätning i stor skala på ett flertal laboratorier sker enklast med immunkemisk teknik, medan större laboratorier kanske önskar vidareutveckla sina kromatografiska metoder [52, 66]. Flera möjligheter för immunkemisk mätning kommer att stå till buds inom en nära framtid. Emellertid kan idag enbart reagenskostnaden för immunkemisk mätning bli högre än det pris laboratorier tar för kobalamin- och/eller folatmätning. Med nuvarande listpris, och beroende på antalet patientprov i mätserierna, kan kostnaden bli från ca 70 kronor/prov och uppåt (inklusive de nödvändiga kostnaderna för kalibratorer och interna kontroller, men exklusive kostnader för personal, instrument, lokaler etc samt för extern kvalitetssäkring).

Mätseriernas längd beror i sin tur på efterfrågan av analysen, behovet av

ANNONS

snabba svar etc. För kromatografiska metoder, som har lägre reagenskostnader men större krav på personalinsatser och analysutrustning, är totalkostnaden ca 200 kronor/prov. En rationell kostnadsberäkning kan således endast göras om man känner till den kommande efterfrågan, och hur man på bästa sätt utnyttjar den kanske billigare folatmätningen som förstahandsanalys [48] analogt med överväganden för metylmalonat-/kobalaminbestämningar [67].

En kostnad-nyttaberäkning borde emellertid också ta hänsyn till det medicinska värdet av bättre och mer informativa mätmetoder. Vårt dilemma är här samma som för övriga enheter i sjukvården: mer effektiv och kostnadskrävande utredning, behandling och vård kan ge samhällsekonomiska vinster. En rationell värdering av sjukvårdens kostnader bör ta hänsyn till den samhällsekonomiska nyttan i stort, någonting som sällan sker.

Samarbete för nordiska riktlinjer pågår

Det pågår ett nordiskt samarbete för att formulera riktlinjer för homocysteinmätningens användning i sjukvården. Ett symposium vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset under hösten 1998 avses att följas upp av The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. Förhoppningsvis kommer vi därigenom att bättre kunna svara på de frågor som rests av Karin Björkegren och andra debattörer i Läkartidningen.

Viktig uppgift från folkhälsosynpunkt

Sammanfattningsvis vill vi framhålla betydelsen av väl genomförda studier av oselektade patientpopulationer innan nya diagnostiska metoder introduceras. Målet är att finna de patientgrupper för vilka mätningarna har störst diagnostiskt värde, vilka metoder som bör användas, hur provtagning bör ske och prov omhändertaras, vilka beslutsgränser som bör användas samt de utredningsmässiga och terapeutiska konsekvenserna av avvikande mätvärden. Laboratorierna måste säkerställa god medicinsk och analytisk kompetens. Åsidosättande av dessa fundamentala krav riskerar att leda till bristande förtroende för laboratorieundersökningar i sjuk- och hälsovård [68].

Referenser

- Møller J, Christensen L, Rasmussen K. An external quality assessment study on the analysis of methylmalonic acid and total homocysteine in plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 613-9.
- Björkegren K. Homocystein i plasma. Brist-

markör och riskmarkör. *Läkartidningen* 1999; 96: 867-8.

- Refsum H, Ueland P, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* 1998;49: 31-62.
- Brattström L, Wilcken DE, Öhrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation* 1998; 98: 2520-6.
- Lindstedt G, Bengtsson C, Lapidus L, Nyström E. Hypergastrinemia – a risk factor for myocardial infarction? *Clin Chem* 1985; 31: 585-90.
- Pahor M, Elam MB, Garrsion RJ, Kritchevsky SB, Applegate WB. Emerging noninvasive biochemical measures to predict cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 1999; 159: 237-45.
- Rasmussen K. P-metylmalonat och P-homocystein: metaboliske markörer för vitaminmangel. *Ugeskr Laeg* 1996; 158: 3913-8.
- Zittoun J, Tonetti C, Bories D, Pignon JM, Tulliez M. Plasma homocysteine levels related to interactions between folate status and methylenetetrahydrofolate reductase: a study in 2 healthy subjects. *Metabolism* 1998; 47: 1413-8.
- Green R, Miller JW. Folate deficiency beyond megaloblastic anemia: hyperhomocysteinemia and other manifestations of dysfunctional folate status. *Semin Hematol* 1999; 36: 47-64.
- Gunter EW, Bowman BA, Caudill SP, Twite DB, Adams MJ, Sampson EJ. Results of an international round robin for serum and whole blood folate. *Clin Chem* 1996; 42: 1689-94.
- Blom HJ. Determinants of plasma homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 188-9.
- Canty DJ. Determinants of plasma homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 919-21.
- Nygård O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 263-70.
- Brouwer DAJ, Welten HTME, Reijngoud DJ, van Doormaal JJ, Muskiet FAJ. Plasma folic acid cutoff value, derived from its relationship with homocyst(e)ine. *Clin Chem* 1998; 44: 1545-50.
- Lindstedt G, Burman P, Lindgren A, Persson L, Rasmussen K, Schneede J et al. Hur ska vi utreda vitamin B12-brist? Symposierapport. *Klinisk Kemi i Norden* 1998; 10: 54-8.
- Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-79.
- Andersson A, Isaksson A, Hultberg B. Homocysteine export from erythrocytes and its implications for plasma sampling. *Clin Chem* 1992; 38: 1311-5.
- Frantzen F, Faaren AL, Alfheim I, Nordhei AK. Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998; 44: 311-6.
- Hølleland G, Schneede J, Ueland PM, Lund PK, Refsum H, Sandberg S. Cobalamin deficiency in general practice. Assessment of the diagnostic utility and cost-benefit analysis of methylmalonic acid determination in relation to current diagnostic strategies. *Clin Chem* 1999; 45: 189-98.
- van Walraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate laboratory utilization is? *JAMA* 1998; 280: 550-8.

En fullständig referensförteckning kan erhållas från Göran Lindstedt, Avdelningen för

klinisk kemi och transfusionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg.

Summary

A propos of homocysteine measurement in primary care; New analytical procedures need validation

Göran Lindstedt, Carl-Eric Jakobsson, Per-Arne Lundberg

Läkartidningen 1999; 96: 5513-16.

The measurement of plasma homocysteine concentrations may be important both in health care and preventive medicine, provided that it is applied correctly, and that blood sampling, transport, and assays are state-of-the-art procedures.

Correspondence: Professor Göran Lindstedt, Dept of Clinical Chemistry and Transfusion Medicine, Gothenburg University, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden.