

Klinisk Biokemi i Norden





Standardized autoimmunity testing – on a robust automated platform

With autoantibody tests for more than 20 clinical indications in a fully automated system, EliA™ assays allow you to measure autoantibodies as an aid in the diagnosis of autoimmune diseases and reduce the workload of your lab personnel.

EliA™ Autoimmunity tests



Connective tissue diseases

CTD Screen, Symphony®, dsDNA, ssDNA, U1RNP, RNP70, Ro, Ro52, Ro60, La, CENP, Scl-70®, Jo-1, SmD®-S, Rib-P, PCNA, RNA Pol III, Fibrillarin, PM-Scl, Mi-2, DFS70



Inflammatory bowel diseases

Calprotectin 2, ASCA IgG, ASCA IgA



Rheumatoid arthritis

CCP IgG, CCP IgA, RF IgM, RF IgA, RF IgG



Pernicious anemia

Intrinsic Factor, Parietal Cell



Vasculitis and goodpasture syndrome

PR3®, MPO®, GBM



Thyroid diseases

Anti-TG, anti-TPO, anti-TSH-R



Antiphospholipid syndrome

Cardiolipin IgG, IgM, IgA, β2-Glycoprotein I IgG, IgM, IgA



Liver diseases

Primary biliary cholangitis Mitochondria M2, Autoimmune Hepatitis LKM-1



Celiac disease

Celikey IgA, Celikey IgG (tissue transglutaminase), Gliadin® IgA, Gliadin® IgG, Gliadin IgA, Gliadin IgG



Immunodeficiency

Anti-IgA

Find out more at thermofisher.com/phadia

ThermoFisher
SCIENTIFIC

INDHOLD

Ledare	4
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Ordförandespalten	6
<i>Per Bjellerup</i>	
XXXIV Nordic Congress in Clinical Chemistry	8
<i>Uwe Tietge, Carina Ritzmo</i>	
Inflammatorisk tarmsjukdom, låggradig inflammation och biomarkörer	10
<i>David Lundgren</i>	
Strimmeltester for urin: Hvilken vekt skal man tillegge prøvesvaret?	20
<i>Arne Åsberg, Wenche Elna Øiestad Irgens</i>	
Nyt udstyr til måling af fri calcium-ion i plasma – erfaringer fra et dansk hospitalslaboratorium	24
<i>Line Rode, Niklas Rye Jørgensen og Emil Daniel Bartels</i>	
Et fantastisk blodprøvetagningsrum - under havets overflade	28
<i>Miaamalie Sandgreen Jensen</i>	
Fiix-NR monitorering af vitamin K-antagonister i stedet for INR reducerer antallet af tromboemboliske tilfælde uden øget blødning	32
<i>Páll T. Önundarson, Brynja R. Gudmundsdóttir</i>	
PhD: Hvor gode er analyseinstrumentene våre til å påvise umodne celler i perifert blod?	36
<i>Heidi Annett Eilertsen</i>	
Summary of an evaluation organised by SKUP: Flowflex SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test	40
<i>Dår Kristian Kur</i>	

Forsiden: *Fra ambulatoriet for EKG og blodprøvetagning for børn på Holbæk Sygehus (se artikel side 28).*

Ledare

Ingunn Þorsteinsdóttir



Tyvärr blev vi förhindrade av Covid att få med oss fina minnen från vårens nordiska kongress på Island in i sommaren 2022. Förra hösten var vi helt säkra på att vi skulle lyckas hålla kongressen under våren 2022 och förberedelserna var långt gångna. Men i desember måste vi ge upp planeringen inför kongressen då den nya varianten av covid, omikron, spred sig snabbare än tidigare varianter i Europa och i hela världen. Knappast någon kunde vid denna tidpunkt göra en tillförlitlig planering inför våren 2022. Det var med sorg i hjärtat att vi i organisationskommittén i samråd med styrelsen för nordisk förening för klinisk kemi ställde inn kongressen, den andra nordiska kongressen i rad. Aldrig sedan första nordiska kongressen i klinisk kemi i Finse i Norge 1946 har en kongress blivit inställd för än nu. Undertecknad har tidigare tagit aktiv del att organisera de nordiska kongresserna i klinisk kemi 2002 och 2012 i Reykjavik och jag hade verkligen sett fram emot att planera min sista nordiska kongress våren 2022.

Covid har haft stora effekter på hela samhället, bl a genom att kongresser och möten har flyttats till den digitala sfären. Denna trend kommer säkert att fortsätta, också med hänsyn till miljön och färre flygresor. Men det digitala mötet eller kongressen ersätter aldrig personliga möten på plats, människor emellan. Det sociala och fullt ut mänskliga i mötet uteblir tyvärr vid digitala möten. För mig personligen har den nordiska kontakten genom det redaktionella arbetet i Klinisk Biokemi i Norden, styrelsemöten i Nordisk Forening for Klinisk Kemi samt de nordiska kongresserna varit mycket viktig både professionellt och socialt.

Covid pandemin har lett till ökat utbud av digital utbildning bland annat hos IFCC, UK-NEQAS och några privata företag. Jag lyssnade digitalt på ett strålande fint vårmöte hos svensk förening för klinisk kemi i datorn hemma i Reykjavík, två gånger på läkar-dagarna hos den isländska läkarföreningen och även på den stora kongressen hos AACC (American Association for Clinical Chemistry) under sommaren. En

av fördelarna med de digitala mötena är förstås att det finns möjlighet att lyssna flera gånger på intressanta föreläsningar. På större kongresser går ofta flera parallella föreläsningar och i den digitala världen behöver jag inte missa någon intressant föreläsning. Den isländska organisationskommittén hade en diskussion innan vi inställde kongressen i våras om vi skulle hålla kongressen enbart digitalt. Vi ansåg den sociala delen vara en ytterst viktig del av kongressen för deltagare, utställare och även för organisationskommittén, och vi kom därför til slutsatsen att inte hålla kongressen enbart digitalt.

Jag ser fram emot den kommande nordiska kongressen i Stockholm 17 – 19 september 2024, och hoppas vi får et stort deltagande.



Island. Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir.

MAGLUMI® X3

Save Your Space without Compromise

Compatible with Small and Medium-sized Hospitals and Labs

 **200** Tests/Hour

 **72** Sample Positions

 **Single** Reaction Cup

 Space occupied < **0.68** m²

 **20** Reagent Positions



Small but strong

The throughput per unit area is 294 T/h/m².

Compatible with all MAGLUMI® reagents with perfect compatibility (181 parameters).



Convenient and efficient

No-pause loading/unloading of reagents/samples/reaction cups without waiting or interrupting tests. Intuitive indicator lights make no need to check reagents and consumables frequently.



Low failure rate and accurate result

The single reaction cup can avoid light pollution and increase cuvette utilization, its integrated packaging can avoid the stuck of the cuvette, cuvette blockage and scratches.



Cost-efficient and intelligent

TEFLON-coated pipetting needle is equipped with independent washing unit to avoid carry-over (Small workload analyzer have higher consumable costs when using disposable Tips).



Excellent performance

The comprehensive advanced design of MAGLUMI® X3 ensures excellent performance, such as the latest intelligent washing technology and bidirectional temperature control measurement.



DiaSystem
Clinical Chemistry – our passion

Distributor in Scandinavian
Diasystem Scandinavia AB Datorgatan 3, 561 33 Huskvarna, Sweden

Telephone
+46-36-126220

Website
www.diasystem.se

E-mail
info@diasystem.se

www.snibe.com

sales@snibe.com



Ordförandespalten

Per Bjellerup

Ordförande i NFKK

Kära KBN-läsare,

Stort tack Henrik!

Som nyttillträdd ordföranden vill jag börja med några ord till vår avgående ordförande Henrik Jørgensen från Danmark. Henrik tillträdde 2018 i samband med den framgångsrika nordiska kongressen i Helsingfors. Framtiden var ljus med många lovande projekt på gång och en ekonomi i balans. Men våren 2020 slog pandemin och dess följder till med full kraft och allt ställdes på ändan för oss alla, även för NFKK. För första gången fick den nordiska kongressen, som skulle hållas i maj i Trondheim, ställas in och dessutom med mycket kort varsel. Efter ett gediget förberedelsearbete av våra norska vänner var utgifter på en dryg miljon norska kronor uppbokade men ännu fanns inga säkrade inkomster. Med stor skicklighet styrde Henrik upp detta och fick med sig alla de nationella föreningarna och NFKK, att solidariskt och efter ekonomisk förmåga, dela förlusten oavsett dess storlek. I slutändan kunde norrmännen begränsa underskottet till 250 tusen kronor som vi delade på. Tänk om alla andra nordiska mellanhavande under denna period hade kunnat hanterats på samma kloka och resoluta sätt!

Därtill fick Henrik också hantera att kongressen i Reykjavik i år ställdes in. Men tack vare att islänningarna dragit lärdomar från situationen i Trondheim uppstod denna gång inte några ekonomiska problem att hantera. Så, Henrik, stort tack för att du så skickligt tagit oss genom den, utan tvekan, mest turbulenta perioden i NFKK:s 75-åriga historia!

Nu ser vi framåt mot den kommande nordiska kongressen i Klinisk kemi i Stockholm 2024. Boka redan nu den 17-20 september 2024 i din kalender. Vi siktar på deltagarrekorde denna gång!

Tack för förtroendet!

Vid vårt senaste styrelsemöte, förnämligt organiserat av Leifur Franzon, i Husafell på Island i början av maj fick jag överta ordförandeklubban efter Henrik. Det känns spännande och hedrande och jag vill tacka för förtroendet att få leda föreningens arbete de närmsta



åren. NFKK har en lång och fin tradition av nordiskt samarbete och samverkan inom Klinisk kemi som ska tas tillvara och utvecklas vidare. En stor tillgång i arbetet är det stora antalet engagerade och positiva medarbetare som håller i de olika delarna i vårt samarbete. Några exempel är, kursgivare, KBN-redaktörer, artikelförfattare, styrelsemedlemmar, priskommittéer, mötesarrangörer, webmaster.

De nordiska kurserna

Glädjande är också att NFKK-kurserna åter är på gång. I augusti anordnade Per Simonsson åter en Helenakurs i Öresund, denna gång med inriktning på hur du genomför framgångsrik kommunikation på laboratoriet. I oktober är det Nete Hornung och Linda Hilstedts tur med "The Professional Role of a Clinical Biochemist / Laboratory Doctor" i Köpenhamn. Stort tack för era värdefulla insatser!

Framöver är det premiär för "Quality Hike 2023", en kurs om kvalitetssäkring och finnarnas bidrag under ledning av Anna Linko-Parvinen. Vi ser också fram mot den norska nypremiären av den så uppskattade Finsekursen tidigt 2024.

Våra priser

Det danska Astrup-priset skal delats ut trots pandemin och annullering av kongressen. Tävligen finns att se i efterskott på NFKK's hemsida, medan den norska Eldjarn-priset har pausats då det, enligt regelverket, är kopplat till den Nordiska kongressen.

Dina synpunkter är värdefulla!

Hur ska NFKK utvecklas, vad ska vi satsa på? Ja, det är frågan som jag och styrelsen ska arbeta med. Hur kan visionerna för NFKK se ut? Vad gör vi rent praktiskt? Här vill vi mycket gärna ha synpunkter och förslag från dig kära läsare! Maila till per.bjellerup@regionvastmanland.se inför nästa styrelsemöte som är i början av november i Stockholm.

It all starts with
a good smear



The RAL SmearBox is your tool to automate, standardise and ensure high-quality blood smears – every time.

Discover how to optimise your smear workflow and improve laboratory efficiency.

www.sysmex.dk/smeadoworkflow

XXXIV Nordic Congress in Clinical Chemistry

Welcome to Stockholm 17-20 September 2024

We are proud to invite you to the XXXIV Nordic Congress in Clinical Chemistry, in Stockholm, Sweden, September 17 – 20, 2024. Take the chance to meet Nordic colleagues as well as international invited lecturers to discuss all aspects of clinical chemistry. Get an update on the latest exciting advances in biomarker research and laboratory automation and participate in the discussion on future development of Clinical Chemistry.

The venue of the congress is Aula Medica, Solna, with good accessibility also for participants with disabilities. The lecture hall has state-of-the-art technology to ensure enjoyable presentations. Take the time to enjoy the beautiful city of Stockholm and participate in the social program.

We are looking forward to seeing you in Stockholm in 2024!

On behalf of the Scientific and Organizing Committees

Uwe Tietge and Carina Ritzmo

Clinical Chemistry, Medical Diagnostics, Karolinska University Hospital



*Aula Medica.
Foto: Ulf Sirborn.*



*Nya Karolinska i Solna.
Foto: Danish Saroe.*



IT'S MORE THAN A TEST.

IT'S THE FIRST LAB-BASED MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY (mTBI) BIOMARKER ASSAY OF ITS KIND.



It's confidence—an objective result with high sensitivity to detect blood-based biomarkers of mild brain injury within 12 hours of head trauma—giving clinicians the power to predict the absence of intracranial lesions in adult patients with suspected mild traumatic brain injury.¹



It's optimizing care and resources—with the potential to reduce unnecessary CT scans by up to 40%.^{1,2} Protect patients from a costly procedure that exposes them unnecessarily to radiation.^{1,3-5}



It's a more efficient ER and a better experience for patients and their families. When physicians are empowered to accurately assess the absence of intracranial lesions without a CT scan, it may help them discharge patients faster from the emergency room—increasing patient throughput and reducing length of stay.^{1,6}

Add Alinity i TBI to clinical evaluation.*
So patients can get back to what matters most to them.

*Alinity i TBI is used in conjunction with other clinical information.

REFERENCES: 1. Alinity i TBI H22974R01. Instructions for use. Abbott Ireland Diagnostics Division. Sligo, Ireland; October 2021. 2. Data on file at Abbott. 3. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):782-789. doi:10.1016/S1474-4422(18)30231-X 4. Wang KKW, Kobeissy FH, Shakkour Z, Tyndall JA. Thorough overview of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein as tandem biomarkers recently cleared by US Food and Drug Administration for the evaluation of intracranial injuries among patients with traumatic brain injury. *Acute Med Surg*. 2021;8(1):e622. doi:10.1002/ams2.622 5. Bazarian JJ, Welch RD, Caudle K, et al. Accuracy of a rapid GFAP/UCH-L1 test for the prediction of intracranial injuries on head CT after mild traumatic brain injury. *Acad Emerg Med*. 2021;10.1111/acem.14366. doi:10.1111/acem.14366 6. Michelson EA, Huff JS, Loparo M, et al. Emergency department time course for mild traumatic brain injury workup. *West J Emerg Med*. 2018;19(4):635-640. doi:10.5811/westjem.2018.5.37293

For In Vitro Diagnostic Use.

Any photos displayed are for illustrative purposes only. Any person depicted in such photos is a model.
Alinity i TBI and Alinity are trademarks of Abbott. © Abbott Laboratories. ADD-138976-EMEA-EN 4/22

Inflammatorisk tarmsjukdom, lågradig inflammation och biomarkörer

David Lundgren

Medicinkliniken, gastrosektionen

Norrlands universitetssjukhus, Umeå

david.lundgren@regionvasterbotten.se



Bakgrund

Symtom från mag-tarmkanalen är vanliga och upp emot var fjärde vuxen i Sverige uppfyller kriterierna för funktionella tarmsjukdomar och uppskattningsvis 10% av alla primärvårdsbesök utgörs av patienter som söker för mag och tarmsymtom. Symtom från mag-tarmkanalen kan bero på så pass vitt skilda orsaker som irriterad tarm, inflammatoriska tarmsjukdomar (Ulcerös kolit och Morbus Crohn) samt gastrointestinal cancer. Anamnestiskt kan det vara omöjligt att skilja dessa sjukdomar åt. De metoder som finns till buds för att skilja dessa åt är röntgendiagnostik och endoskopiska undersökningar samt blod och avföringsprov. Röntgen och endoskopi är resurskrävande och kan vara besvärliga för patienten. Det som skiljer ofarliga funktionella mag-tarmsjukdomar från de strukturella sjukdomarna som kan förorsaka skador och även kan vara livshotande är inflammationen i tarmslemhinnan. Idag används i första hand fekalt kalprotektin (FC) för att initialt skilja ut de strukturella tarmsjukdomarna från de funktionella. Kalprotektin mätt i avföringen är ett indirekt mått på graden av inflammation i tarmkanalen och måste därmed alltid tolkas i relation till patientens sjukdomshistoria. För att optimera tolkningen av kalprotektinvärdet är det värdefullt att känna till patofysiologin och den kliniska bilden hos de inflammatoriska tarmsjukdomarna samt kliniska felkällor. Vid Umeå Universitet har en forskargrupp under de senaste åren publicerat ett flertal artiklar som bland annat resulterat i en avhandling av författaren, (*the significance of low-grade inflammation in the gastrointestinal tract*) inom området IBD och lågradig inflammation samt biomarkörer. Med min avhandling som utgångspunkt ska jag försöka göra en sammanfattning och belysa området Inflammatorisk

tarmsjukdom och betydelsen av lågradig inflammation i mag-tarmkanalen samt beskriva de nyheter och slutsatser som min avhandling lett fram till.

Fenotyp och demografi

Till de inflammatoriska tarmsjukdomarna (IBD) räknas historiskt Ulcerös kolit (UC) och Morbus Crohn (CD). Sedan 1980 talet har även mikroskopisk kolit tillkommit och räknas ofta till gruppen inflammatoriska tarmsjukdomar. Mikroskopisk kolit har en skev könsfördelning och drabbar företrädesvis medelålders till äldre kvinnor och karaktäriseras av frekventa vattniga diarréer. Sjukdomen delas in i två typer, Kollagen kolit och Lymfocytär kolit beroende på vilka strukturer som dominerar vid den mikroskopiska undersökningen. Mikroskopisk kolit kan endast detekteras vid mikroskopisk undersökning av vävnadsprover från tjocktarmen och har ett lägre inflammatoriskt uttryck jämfört med de traditionella inflammatoriska tarmsjukdomarna eftersom neutrofila granulocyter inte deltar i patogenesen lika aktivt som vid UC och CD. Detta är också orsaken till att FC har ett lågt prediktivt värde i denna patientgrupp. I en studie av Wildt et al hade patienter med aktiv kollagen kolit högre FC värden jämfört med patienter i remission (80 µg/g vs 26 µg/g $p=0.025$) men det fanns ingen korrelation mellan FC värdena och aktiv sjukdom (1). Fortsättningsvis kommer fokus i denna artikel att ligga på CD och UC.

Både UC och CD är kroniska inflammatoriska sjukdomar som drabbar mag-tarmkanalen karaktäriserade av återkommande episoder av inflammation med perioder av remission av varierande längd däremellan. Båda sjukdomarna debutera vanligen under andra till fjärde decenniet men kan debutera när som helst i livet och det är ingen könsskillnad avseende prevalensen. IBD är därmed en sjukdom som företrädesvis drabbar patienter under den period i livet när de vanligen

skall utbilda och etablera sig på arbetsmarknaden samt bilda familj. Förutom de symtom patienten har så kan sjukdomarna ge upphov till stora sociala och ekonomiska konsekvenser för patienten i form av social isolering, fördröjd utbildning och missad inkomst. IBD är vanligare i rikare länder och på norra halvklotet. I Europa har Storbritannien och Skandinavien högst incidens och den lägsta incidensen finns i södra och östra Europa. Uppskattningsvis har ca 0,3 % av Europas befolkning IBD, motsvarande ungefär 2,5 miljoner individer och i Sverige är prevalensen 0,65 % motsvarande ungefär 70 000 individer (2). Mera utförliga prevalens och incidenssiffror för olika magtarmsjukdomar redovisas i tabell I.

UC kännetecknas av en sårig inflammation i tjocktarmens mukosa och börjar alltid i rektum och sträcker sig i varierande grad upp mot cekum. Inflammationen är begränsad till slemhinnan och det lager direkt under slemhinnan som innehåller körtlar som producerar slem och kallas submukosa (3). Inflammationen når inte ner till tarmens muskellager. Sjukdomen benämns efter dess utsträckning dvs inflammation i rektum (proktit), vänstra sidan av kolon (vänstersidiga kolit) och hela kolon (total kolit). De huvudsakliga symptomen är diarré oftast med blod och tillblandning av var, tenesmer och urgency att tömma tarmen. I svåra fall även feber, viktnedgång samt buksmärtor och hos

Sjukdom	Prevalens (%)	Årlig Incidens (%)	Referens
Någon funktionell tarmssjukdom	30.1		Palsson et al 2020
- Irritable bowel syndrome	4.6		Palsson et al 2020
- Funktionell förstoppning	6.9		Palsson et al 2020
- Funktionell diarré	4.7		Palsson et al 2020
- Funktionell uppkördhet	3.1		Palsson et al 2020
- Ospecifik tarmssjukdom	9.1		Palsson et al 2020
- Opioid orsakad förstoppning	1.5		Palsson et al 2020
Global IBD	0.84		Collaborators 2020
Storbritannien IBD	0.72	0.029	Pasvol et al 2020
- Ulcerös kolit	0.40	0.016	Pasvol et al 2020
- Mb Crohn	0.28	0.01	Pasvol et al 2020
Sverige IBD	0.65		Busch et al 2014
- Ulcerös kolit	0.35		Busch et al 2014
- Mb Crohn	0.19		Busch et al 2014
- Mikroskopisk kolit	0.2	0.02	Weimers et al 2020
Glutenintolerans			
- Global	1.4		Singh et al 2018
- Kvinnor		0.017	King et al 2020
- Män		0.0074	
- Vuxna totalt		0.0129	
- Barn		0.021	
- Vuxna (Finland)	2.0		Lohi et al 2007
Kolorektal cancer		0.0083-0.077	Schreuders et al 2015

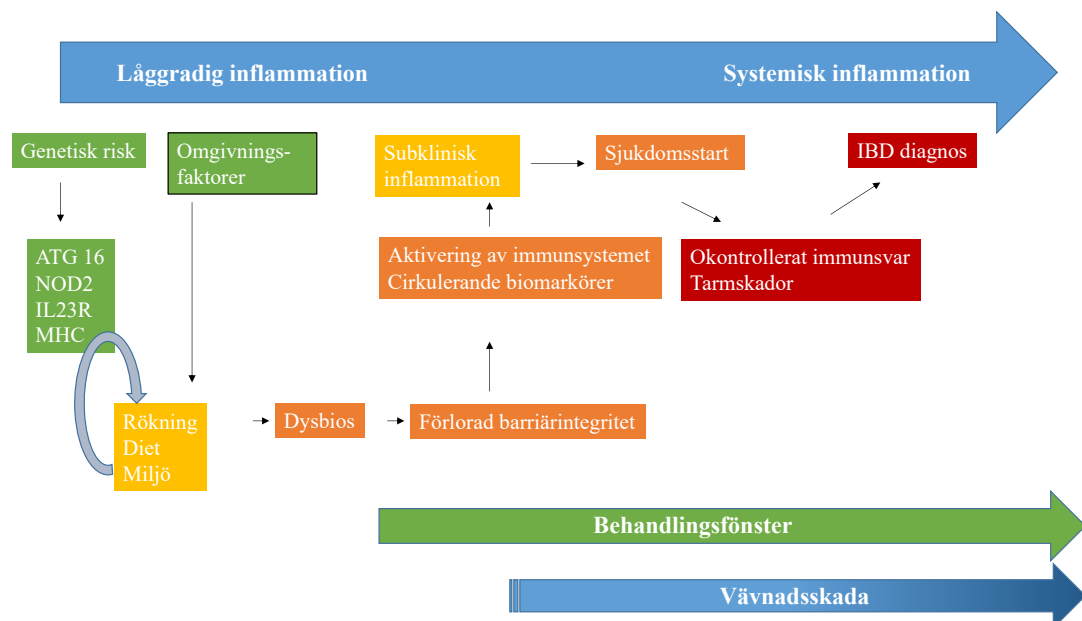
Tabell 1. Prevalens och incidens av vanliga gastrointestinala sjukdomar.

barn avvikelser från tillväxtkurvan. CD karakteriseras av en inflammation genom hela tarmväggen med fissurer och granulom samt ibland fistlar. Inflammationen som går genom hela tarmväggen kan leda till läkning med bindvävsinlagring i tarmväggen som kan orsaka strikturer. Dessa förträngningar av tarmen drabbar de delar där sjukdomen engagerat tarmen, exempelvis i tunntarmen eller tjocktarmen och leder till passagesvårigheter för tarminnehållet och buksmärtor efter att patienten ätit. Det kan också bildas fistlar från exempelvis rektum ut på huden, oftast omkring ändtarmsöppningen. Den vanligaste lokaliseringen för CD är terminala ileum och cecum men den kan ofta engagera rektum, kolon eller tunntarmen lokalt eller på flera olika ställen samtidigt. CD delas även den in efter var i mag-tarmkanalen inflammationen är lokaliserad såsom ex Ileokolisk, Ileal eller rektal och efter dess beteende, strikturerande och eller fistulerande. CD har en mera komplex sjukdomsbild och kan vara svårare att urskilja från exempelvis irriterad tarm jämfört med UC. De huvudsakliga symtomen vid CD är diarre, buksmärtor, feber och vikttnedgång och vid förekomst av fistlar, smärta och dränering av var och slem runt ändtarmsöppningen.

Patogenes

Patogenesen vid IBD är komplex och inte fullständigt klarlagd. Att den utgörs av en inflammatorisk dysregulation i mag-tarmkanalen hos genetiskt predisponerade individer är okontroversiellt. Centralt i patogenesen är den barriärskada i slemhinnan som leder till exponering av immunsystemet för mikrobiotan i tarmlumen. Både UC och CD är polygenetiska sjukdomar där ärftligheten är starkare inom CD med en 5 gånger ökad risk för en för en första grads släkting att insjukna. Den rådande teorin är att omgivningsfaktorer som rökning, hygien och diet leder till en barriärskada i tarmslemhinnan hos genetiskt predisponerade individer och att detta leder till förlust av tolerans mot kommensala tarmbakterier och utveckling av dysbios. Detta leder i sin tur till aktivering av det medfödda och förvärvade immunförsvaret. Tobaksrökning är en känd orsak till inflammation och epitelial barriärskada. Tidigare har rökning ansetts vara en kraftfull riskfaktor för CD men ej UC men två studier från Umeå Universitet har visat att rökning också är en riskfaktor även för utveckling av UC (4, 5).

När en barriärskada inträffat, rekryteras genom chemotaxis inflammatoriska celler till platsen för



Figur 1. Föreslagen modell för utvecklingen av inflammation från frisk till IBD diagnos, följ de små pilarna. Möjligt fönster för behandling grön pil.

skadan. De första celler som anländer är neutrofila granulocyter. Via inflammatoriska mediatorer initieras en inflammatorisk respons med kapillär dilatation, ökad kapillärgeomsläpplighet och infiltration av leukocyter och detta förstärks genom en ökad utsöndring inflammatoriska mediatorer. Om detta inte kan kontrolleras eskalerar den autoinflammatoriska processen till en okontrollerad immunorespons som i sin tur leder till vävnadsskada och symptomatisk inflammatorisk tarmsjukdom.

Den autoinflammatoriska responsen är komplicerad och inte till fullo kartlagd. Det medfödda immunförsvaret stimulerar till inflammatoriska cytokinmönster som skiljer sig åt något mellan CD och UC men på det stora hela är relativt lika. Detta innebär att behandlingen av CD och UC inte skiljer sig så mycket åt men mer uppmärksamhet ägnas åt detta längre fram. TNF- α är en central mediator av inflammationen i IBD patogenesen och leder till skador på tight junctions i slemhinnan och ökar därmed på barriärskadan som leder till ökad exponering av antigen i tarmlumen och ökad inflammation (6). Antikroppar riktade mot TNF har de senaste decennierna intagit en central roll i behandlingen av såväl CD som UC.

Biomarkörer och IBD

Koncentrationen av kalprotektin i avföringen är som bekant proportionell mot antalet neutrofila granulocyter i tarmlumen och därmed finns det också många olika tillstånd som kan ge upphov till förhöjt f-kalprotektin. För att nämna några tillstånd så kan exempelvis, infektiös gastroenterit, IBD, kolorektal cancer, NSAID bruk och högre ålder alla ge upphov till förhöjt FC. I en artikel av författaren publicerad

2019 påvisades att även protonpumpshämmare kan ge upphov till stegrat FC (7). Detta exemplifierar vikten av att sätta in FC värdena i ett kliniskt sammanhang. Det är också visat att FC fungerar lite olika hos patienter med UC och CD. FC är ett sensitivt test för att detektera eller exkludera IBD i kolon och höga värden korrelerar väl mot påvisad inflammation i kolon och låga värden mot mucosa healing (slemhinne-läkning) hos patienter med IBD. Hos UC patienter har FC även visat en god korrelation mot både endoskopisk (hur slemhinnan ser ut vid koloskopi) och histologisk remission (hur slemhinnan ser ut i mikroskop) (8, 9). Bland patienter med CD är FC nivåerna mera beroende på den anatomiska utbredningen av sjukdomen. FC värden korrelerar väl till tjocktarmssjukdom samt sjukdom i slutet av tunntarmen och början av tjocktarmen, så kallad ileokolisk utbredning men sämre till tunntarmssjukdom (10). Detta innebär att patienter med endast CD i tunntarmen oftast uppvisar mera blygsamt stegrade FC värden och dessa många gånger kan vara < 200 μ g/g. Sammanfattat kan man säga att FC korrelerar väl till inflammatorisk aktivitet i tjocktarmen hos patienter både med UC och CD men hos patienter med CD i tunntarmen är FC mindre prediktivt. Exempel på olika FC värden vid olika mag-tarmsjukdomar kan redovisas i tabell 2.

När det gäller andra biomarkörer så är FC mera pålitligt jämfört med FIT, SR och CRP när det gäller att prediktera inflammation i tjocktarmen. Frågan är om en kombination av några av dessa markörer skulle förbättra förmågan att prediktera inflammatorisk aktivitet i tjocktarmen. För att ta reda på om FIT tillsammans med FC skulle vara bättre på att förutse inflammation i tjocktarmen gjorde Karling et

Tabell 2. Median fekal kalprotektinnivå för olika patientgrupper. CD=Crohns sjukdom UC=Ulcerös kolit.

Friska kontroller	Irritable bowel syndrome	Kolorektal cancer	Inflammatorisk tarmsjukdom	Fekalt kalprotektintest	Referens
15 μ g/g	12 μ g/g	159 μ g/g	466 μ g/g	ELISA	Li et al 2006 *Artikel på kinesiska
11 μ g/g	22 μ g/g	105 μ g/g	231 μ g/g CD 167 μ g/g UC	ELISA	Costa et al 2003
	54 μ g/g		175 μ g/g CD 465 μ g/g UC	ELISA PhiCal Assay	D’Haens et al 2012

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay.

al en studie som visade en aning förbättrad prediktiv förmåga när dessa två tester användes tillsammans (11). I en annan studie av samma författare vid Umeå Universitet kunde man visa att FC var känsligare än FIT när det gäller att detektera patologi i tjocktarmen orsakad av medicinering med Acetylsalisylsyra, NSAID och protonpumpshämmare (7). Resultaten redovisas i Figur 2. Således finns utrymme för ytterligare forskning inom detta område. När det gäller andra biomarkörer så kan de vara av kliniskt värde vid IBD. De har inte lika bra förmåga att detektera slemhinneskador som FC men kan tillföra viktig kunskap framförallt för att påvisa systemisk inflammation. Exempelvis så har CRP endast en moderat korrelation till endoskopisk remission och mucosa healing. Dessutom så har upp till 25% av patienter med endoskopiskt detekterad IBD aktivitet ett normalt CRP (12). Hur det ser ut med systemisk inflammation innan diagnos av IBD har rönt uppmärksamhet de senaste åren. I en studie publicerad 2021 av Bergemalm et al kunde man visa att ett

flertal inflammatoriska proteiner var uppreglerade flera år innan diagnos av UC (13). I en annan nyligen publicerad artikel från Umeå Universitet kunde forskargruppen visa att lågt ferritin var associerat med ökad risk för att utveckla IBD prospektivt och att järnbrist var vanligt hos friska män som senare utvecklade IBD jämfört med kontroller (14). Ytterligare data talandes för att det pågår en inflammatorisk process flera år innan diagnos bland de patienter som senare utvecklade IBD publicerades senare i en artikel ingående i avhandlingen skriven av författaren. Där visades att de som senare diagnosticerades med CD hade stegrat CRP i den prekliniska fasen flera år innan diagnos och att CRP steg ju närmare diagnos man kom. Detta gällde inte för UC patienterna. Liknande fynd är också visat i andra studier där man sett att patienter med CD har högre CRP nivåer vid diagnos jämfört med UC. (15, 16). Vidare kunde man också se att albuminnivåerna i serum sjönk ju närmare man kom diagnos av både UC och CD. Denna trend var signifikant för CD men ej UC dock hade



UC patienterna en signifikant lägre nivå av albumin vid diagnos. Graferna för albumin och CRP nivåerna åren innan diagnos visas i figur 2 a och b.

Sammantaget talar dessa fynd för att det förekommer en låggradig inflammation flera år före diagnos av CD och sannolikt även UC. Låggradig inflammation anses vara en viktig komponent i utvecklingen av många sjukdomar som exempelvis kranskärslssjukdom, diabetes, obesitas och till och med depressioner (17, 18). Detta är ett forskningsfält som fått mycket uppmärksamhet de senaste decennierna och kliniskt skulle det vara av stort värde att på ett enkelt och säkert sätt kunna definiera låggradig inflammation hos IBD patienter men trots det finns ingen konsensus eller validerad definition av låggradig inflammation men i studier definieras det ofta som CRP > 1 µg/L och < 10 µg/L (19).

Behandling

Idag är man ense om att det är viktigt att snabbt komma in med antiinflammatorisk behandling tidigt i sjukdomsförloppet för att förbättra livskvaliteten och för att undvika komplikationer till sjukdomarna. Målet med behandlingen är att stoppa inflammationen och uppnå slemhinneläkning och klinisk remission (symtomfri patient). Mycket har hänt inom IBD behandlingen de senaste decennierna och idag är behandlingsmöjligheterna många. UC behandlas traditionellt i första hand med 5-aminosalicylat. Hos de patienter där inflammationen inte kommer under kontroll med 5-aminosalicylat används Prednisolon i en nedtrappande dos under 6-10 veckor. Om detta inte hjälper eller om sjukdomsaktiviteten återkommer när Prednisolondosen trappas ner så är nästa steg så kallade immunomodulatorer. Idag används vanligen Thiopuriner (Azathioprin, Merkaptopurin, Tioguanin) ensamt eller i kombination med biologisk behandling. Biologisk behandling innebär antikroppar som är producerade av levande celler eller vävnader. Behandlingen är extremt specifik och innebär antikroppar riktade mot någon specifik faktor i immunförsvaret. I dagsläget används i första hand anti-TNF behandling (infliximab, adalimumab, golimumab). Om detta inte fungerar tillfredställande så går man vidare med antikroppar mot integriner (vedolizumab) eller IL-12 och IL-23 hämmare (ustekinumab). Idag har även så kallade små molekyler tillkommit som har indikationen behandling av UC. Dessa utgörs av janus-kinas hämmare (tofacitinib,

filgotinib) eller sfingosin-1 receptormodulatorer som ozanimod och kan prövas hos UC patienter som inte svarat på anti-TNF behandling. Behandlingen mot CD är i princip densamma men 5-aminosalicylat har tveksam effekt och rekommenderas inte idag. Dessutom används vid CD ofta en lokalt verkande kortisonberedning, Budesonid som har effekt i slutet av tunntarmen och i första halvan av tjocktarmen och metaboliseras i levern så att systemeffekten blir lägre jämfört med traditionell Prednisolon behandling. Budesonidbehandling lämpar sig särskilt bra för Ileo-cekal CD. De nya så kallade små molekylerna janus-kinashämmare och sfingosin-1 receptormodulatorer har i dagsläget inte indikationen CD men studier pågår. Hos både UC och CD patienter som inte svarar på medicinsk behandling är kirurgisk behandling ett alternativ. Det kan röra sig om allt från kolektomi till resektion av tunntarm eller strikturplastik hos CD patienter.

Betydelsen av låggradig inflammation inom mag-tarmkanalen

Utmaningen inom modern IBD behandlingen är att så snabbt som möjligt identifiera de patienter som har störst nytta av snabbt insättande av immunomodulatorer. För detta krävs stabila pålitliga biomarkörer då det inte är vare sig möjligt eller rimligt att koloskoperar alla IBD patienter inför medicinjusteringar. En pålitlig biomarkör som FC har underlättat denna process inom modern IBD vård och används idag dels för att skilja organisk från funktionell tarmsjukdom men är också inom gastroenterologin förstahandsmetod för att monitorera IBD patienter. Detta för att kunna optimera behandlingen så tidigt som möjligt vid ett begynnande skov för att snabbt häva skovet men också för att kunna undvika att dosöka eller sätta i nya läkemedel hos patienter som inte har någon inflammation i tarmarna. Hos patienter med tydliga symptom och stegrade biomarkörer är det oftast enkla beslut. Den kliniska situation är särskilt svårbedömd när patienter inte har riktigt tydliga symptom och FC värdet befinner sig i den gråzonen som utgörs av värden mellan 50-200 µg/g. Detta innebär en klinisk specificitetsbrist hos testet och vår upplevelse är att det finns en relativt stor andel patienter som har lätt stegrat FC och normal koloskopi. Mot bakgrund av detta har vi valt att studera både IBD patienter och remisspatienter utan diagnos avseende låggradig inflammation i mag-tarmkanalen, FC nivåer och

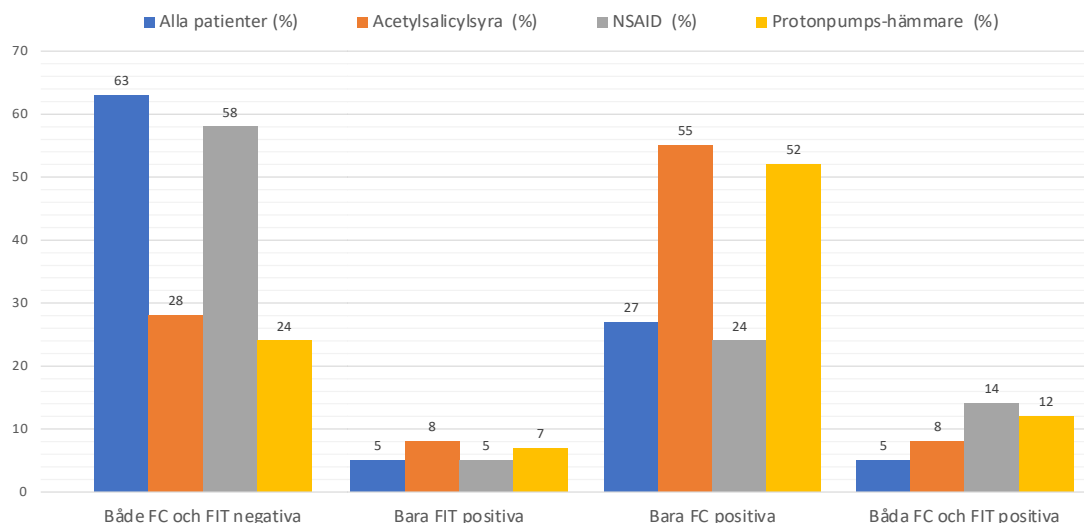
vilka andra orsaker som exempelvis medicinering och annan ej diagnosticerad mag-tarmsjukdom som kan ge upphov till lätt förhöjt FC. Vi har också valt att studera om IBS symtom hos patienter med ulcerös kolit kan bero på låggradig inflammation i grundsjukdomen samt om IBD patienter uppvisar låggradig inflammation innan de diagnosticeras.

Metod och Resultat

För att kunna studera dessa frågeställningar har vi sammanställt en kohort av 1263 patienter som är koloskoperade i Umeå mellan åren 2007-2013 ("Faecal and Endoscopic Colorectal Study in Umeå, FECSU). Detta gjordes genom att de patienter som koloskoperades under denna period fick lämna ett FC prov dagen innan koloskopiundersökningen samt fyllde i ett frågeformulär med frågor om hälsa, läkemedel, mag- och tarmsymtom samt symtom på ångest och depression. Från patientjournalerna noterades svar på prover, undersöknings-resultat från koloskopi och vävnadsprover från tarmslemhinnan.

I den första studien fann vi att patienter med ulcerös kolit utan aktuell inflammation i tarmslemhinnan rapporterade färre symtom från mag- och tarmkanalen än ålders- och könsmatchade kontroller. Däremot fanns en signifikant korrelation mellan rapporterad diarré och nivåer av kalprotektin i avfö-

ringen (inom nivån 50-200 µg/g) hos patienter med ulcerös kolit. Detta bekräftade vår misstanke om att UC patienter i remission inte har mera IBS symptom jämfört med kontroller och om de har symptom på diarré och endast lätt stegrat FC värde så talar det för pågående inflammation i tarmslemhinnan och att behandlingen behöver intensifieras. När vi studerade de patienter som hade en normal koloskopiundersökning fann vi att 30 % hade ett stegrat kalprotektin-värde (>50 µg/g) och att det fanns ett samband mellan ett stegrat FC och högre ålder, intag av anti-inflammatoriska läkemedel samt protonpumps-hämmare (magsårsmedicin). I en subgruppsanalys bland de 277 patienter som lämnat både FC och FIT fann vi att det var signifikant fler individer som hade ett FC > 50 µg/g än som hade ett positivt FIT. Hos patienter som stod på PPI var det också signifikant fler som hade ett FC > 50 µg/g jämfört med de som hade ett positivt FIT, detsamma gällde i gruppen som stod på NSAID. Detta talar för att det inte är ökad blödning i tarmen eller magsäcken som orsakar stegrade FC värden i grupperna som tog anti-inflammatoriska läkemedel och protonpumpshämmare som är orsaken till FC stegringen i dessa grupper. Proportionen positiva och negativa FC och FIT i de olika grupperna är beskrivna i figur 2.

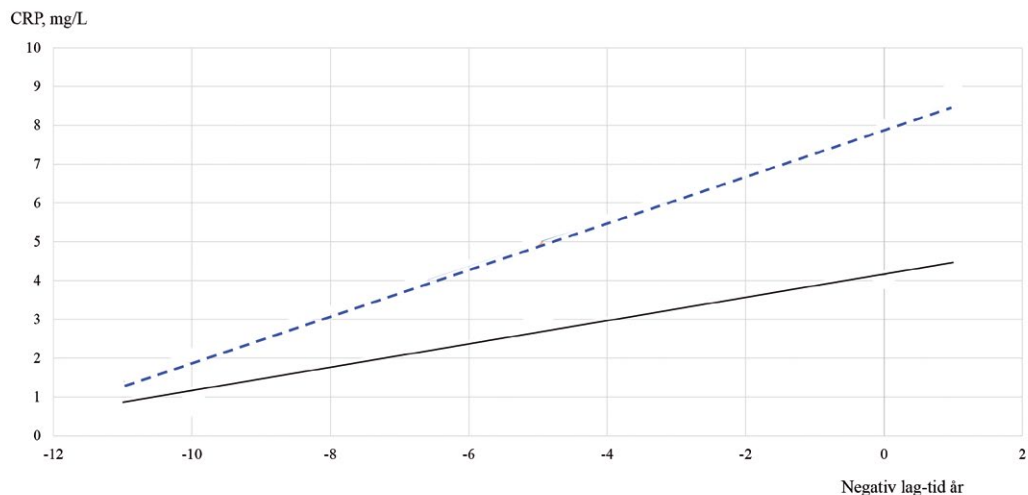


Figur 2. Proportionen positiva och negativa test för FIT och FC hos patienter med normal koloskopi. (n=509) FC>50µg/g betraktas som ett positivt test.

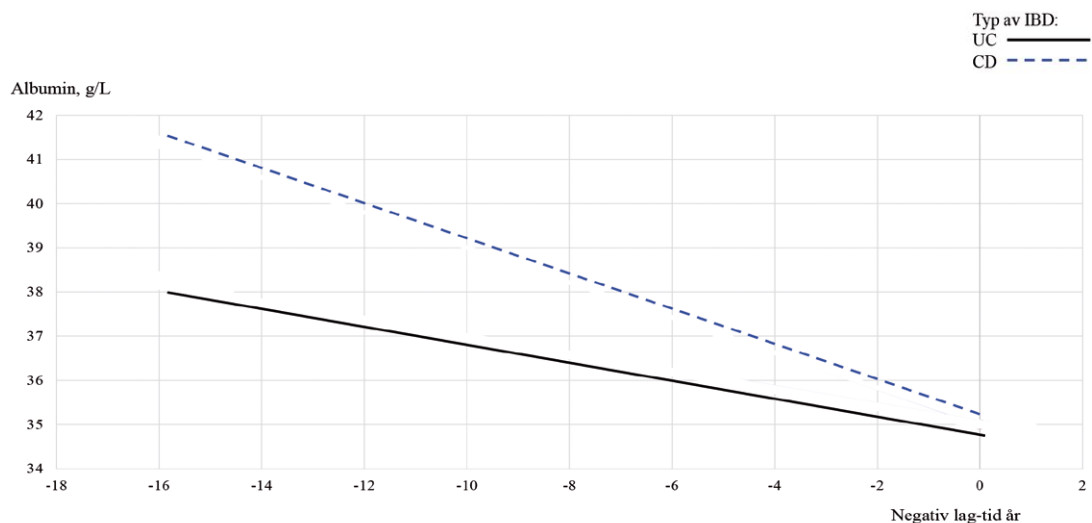
FC: Fekalt kalprotektin, FIT: Faecal immunological test.

När vi studerade patienter remitterade för koloskopi med stegrat FC och som sedan visade sig ha normal koloskopiundersökning fann vi att patienterna med stegrat FC inte utvecklade sjukdom i mag-tarmkanalen i någon större utsträckning de närmaste 3 åren jämfört med dem som hade normal koloskopi och normalt FC. I den sista studien analyserades blodprov som patienter med inflammatorisk tarmsjukdom lämnat i hälsoundersökningar (Västerbotten projektet och

en bröstcancerscreenings-undersökning) ett till 15 år innan diagnos av tarmsjukdomen. I den studien visade det sig att patienter som senare utvecklade UC hade sänkta nivåer av albumin i blodet och att patienter som senare utvecklade CD hade stegrade nivåer av CRP ett till 15 år innan de diagnostiserades med sjukdomarna. Hur nivåerna av albumin och CRP förändras fram till diagnos kan ses i figur 3 a och b.



Figur 3a. Visar relationen mellan biomarkören CRP och tiden före diagnos. Ökningen av CRP är signifikant för Crohns sjukdom (CD) men inte för Ulcerös kolit (UC).



Figur 3b. Visar relationen mellan biomarkören albumin och tiden innan diagnos. Nedgången i albumin är signifikant för Crohns sjukdom (CD) men inte för Ulcerös kolit (UC).

Ett överraskande fynd var att nivåerna av plasma kalprotektin hos IBD patienterna inte skiljde sej mot kontrollerna ett till 15 år före diagnos.

Slutsatser och nyheter

Patienter med ulcerös kolit har även vid en låg grad av inflammation en något ökad rapporterad frekvens av diarré men har överlag inte mer mag-och tarm-symtom än ålders - och könsmatchade kontroller och behandlande läkare bör då i första hand justera medicineringen. Patienter med inflammatorisk tarm-sjukdom uppvisar en låggradig inflammation mätt med markörer i blodet ett till 15 år innan diagnos. Patienter som har en normal tjocktarms-undersökning men har ett stegrat kalprotektin i avföringen är i större utsträckning äldre samt intar anti-inflammatoriska läkemedel och protonpumpshämmare i högre utsträckning men löper ingen risk att utveckla mag-tarmsjukdom.

Referenser

1. Wildt S, Nordgaard-Lassen I, Bendtsen F, et al. Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007 Jul;19:567-74.
2. Burisch J, Jess T, Martinato M, et al. ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013;7:322-37.
3. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res* 2019 1;2019:7247238.
4. Salih A, Widbom L, Hultdin J, et al. Smoking is associated with risk for developing inflammatory bowel disease including late onset ulcerative colitis: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:173-178.
5. Widbom L, Schneede J, Midttun Ø, et al. Elevated plasma cotinine is associated with an increased risk of developing IBD, especially among users of combusted tobacco. *PLoS One* 2020;15:e0235536.
6. Lissner D, Schumann M, Batra A, et al. Monocyte and M1 Macrophage-induced Barrier Defect Contributes to Chronic Intestinal Inflammation in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1297-305.
7. Lundgren D, Eklöf V, Palmqvist R, et al. Pro-

ton pump inhibitor use is associated with elevated faecal calprotectin levels. A cross-sectional study on subjects referred for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:152-7.

8. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2218-24.
9. Zittan E, Kelly OB, Kirsch R, et al. Low Fecal Calprotectin Correlates with Histological Remission and Mucosal Healing in Ulcerative Colitis and Colonic Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:623-30.
10. Klenske E, Bojarski C, Waldner M, et al. Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819856865.
11. Karling P, Lundgren D, Eklöf V, et al. Improved monitoring of inflammatory activity in patients with ulcerative colitis by combination of faecal tests for haemoglobin and calprotectin. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79:341-6.
12. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:707-12.
13. Bergemalm D, Andersson E, Hultdin J, et al. IBD Character Consortium, Ricanek P, Satsangi J, Repsilber D, Karling P, Halfvarson J. Systemic Inflammation in Preclinical Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2021;161:1526-39.e9.
14. Widbom L, Ekblom K, Karling P, et al. Patients developing inflammatory bowel disease have iron deficiency and lower plasma ferritin years before diagnosis: a nested case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:1147-53.
15. Lundgren D, Widbom L, Hultdin J, et al. Preclinical Markers in Inflammatory Bowel Disease. A Nested Case-Control Study, Crohn's & Colitis 360, Volume 3, Issue 4, October 2021, otab072.
16. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. IBSEN Study Group. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. *Results*

from a prospective population-based study. *Gut* 2008;57:1518-23.

17. Guarner V, Rubio-Ruiz ME. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdiscip Top Gerontol* 2015;40:99-106.
18. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, et al. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med* 2019;49:1958-70.

19. Dinh KM, Kaspersen KA, Mikkelsen S, et al. Low-grade inflammation is negatively associated with physical Health-Related Quality of Life in healthy individuals: Results from The Danish Blood Donor Study (DBDS). *PLoS One* 2019;14:e0214468.



Hundfloka (Anthriscus sylvestris). Foto: Henrik Alfthan.

Strimmeltester for urin: Hvilken vekt skal man tillegge prøvesvaret?

Arne Åsberg, Wenche Elna Øiestad Irgens

Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs hospital, Trondheim

arne.aasberg@stolav.no

Hvis man mistenker at pasienten har urinveisinfeksjon og undersøker en urinprøve med strimmeltest, hvordan skal man tolke resultatet for leukocytter og nitritt? Anta at prøven er tatt og undersøkt på riktig måte.



Bolann og medarbeidere spurte 1171 primærleger og fikk svar fra 909 [1]. Legene fikk tilsendt en sykehistorie utformet slik at pretestsannsynlighet for cystitt kunne være omtrent 50%. Alle fikk vite at testfeltet for leukocytter viste 1+. Resultatet for nitritt ble oppgitt til å være negativt i brevet til halvparten av legene, og positivt i brevet til den andre halvparten. Først skulle legene ta standpunkt til pretestsannsynlighet, og deretter vurdere sannsynlighet for cystitt i lys av prøvesvarene, det vil si at de skulle vurdere posttestsannsynlighet. Bolann og medarbeidere beregnet legenes vektning av prøvesvaret som en sannsynlighetsratio (engelsk: likelihood ratio). Det er en viktig størrelse, fordi den rommer hele den diagnostiske informasjonen i prøvesvaret [2]. Kjenner man prøvesvarets sannsynlighetsratio og har en begrunnet mening om pretestsannsynlighet, kan man beregne posttestsannsynlighet ved hjelp av et nomogram som i figur 1 [3], eller man kan bruke ligningen

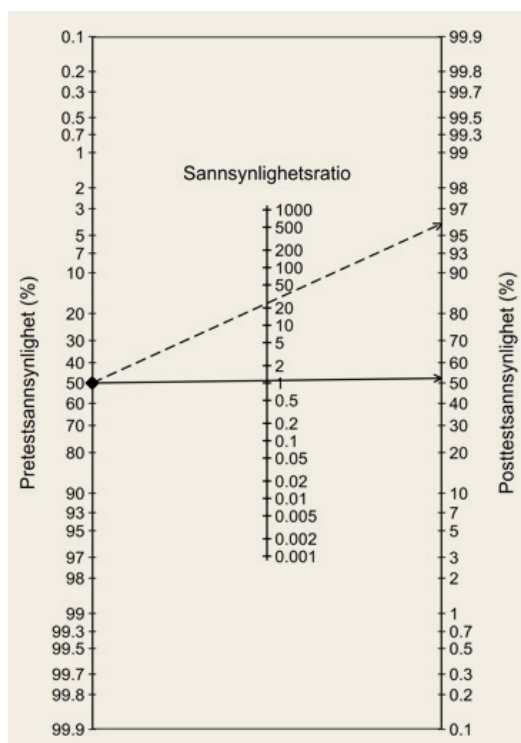
$$\text{post} = S \times \text{pre} / (S \times \text{pre} + 1 - \text{pre}),$$

der S er sannsynlighetsratio, pre er pretestsannsynlighet og post er posttestsannsynlighet. Ved bruk

av samme ligning kunne Bolann og medarbeidere beregne hvilken sannsynlighetsratio hver enkelt lege (implisitt) hadde tillagt de ulike testresultatene. Det er oppsummert i tabell 1.

Spredningen var meget stor, og viser at legene langt fra var samstemt om hvilken vekt disse to prøvesvarene skulle tillegges.

Hva er riktige verdier av sannsynlighetsratio? Tidligere hadde Bolann og medarbeidere vurdert



Figur 1. Fagans nomogram. Man finner posttestsannsynlighet ved å trekke en rett linje fra akse for pretestsannsynlighet gjennom riktig sannsynlighetsratio og bort til akse for posttestsannsynlighet. Her er det brukt pretestsannsynlighet lik 50 % og sannsynlighetsratio på henholdsvis 1,1 og 24 (fra tabell 2).

Testresultat		
Nitritt	Leukocytter	Sannsynlighetsratio, median (10 - 90 persentil)
negativt	1+	1,00 (0,11 - 4,00)
positivt	1+	4,75 (1,00 - 35,7)

Tabell 1. Sannsynlighetsratio for to ulike kombinasjoner av nitritt og leukocytter, basert på angivelser av pre- og post-testsannsynlighet fra 909 primærleger [1].

Testresultat		
Nitritt	Leukocytter	Sannsynlighetsratio
negativt	0	0,19
negativt	1+	1,1
negativt	≥2+	4,3
positivt	0	4,0
positivt	1+	24
positivt	≥2+	90

Tabell 2. Sannsynlighetsratio for seks ulike kombinasjoner av nitritt og leukocytter, beregnet fra opplysninger i Table 5 i [2].

den diagnostiske nøyaktigheten av strimmeltester for nitritt og leukocytter med dyrkningsresultat som fasit [4]. Urinprøvene var fra kvinner og menn innlagt i Haukeland sykehus i Bergen. Noen nærmere beskrivelse av pasientpopulasjonen ble ikke gitt. Sannsynlighetsratio for ulike funn var ikke oppgitt, men kan estimeres ut fra angivelser av pre- og post-testsannsynlighet i artikkelen, se tabell 2.

Hvis disse tallene er de riktige, var primærlegenes median for kombinasjonen “nitritt negativt og leukocytter 1+” midt i blinken. Derimot bommet de fleste på kombinasjonen “nitritt positivt og leukocytter 1+”, der riktig sannsynlighetsratio kan være omtrent 24, det vil si 5 ganger høyere enn medianen fra primærlegene. Legg ellers merke til at sannsynlighetsratio er betydelig høyere for testresultater som har leukocytter ≥2+ enn for testresultater med leukocytter lik 1+ (tabell 2). Det betyr at konsentrasjonen av leukocytter har betydning for hvilken vekt prøvesvaret skal tillegges. Dette er bekreftet i nyere undersøkelser [5, 6]. Da blir det feil å betrakte alle “positive” leukocyttestresultater som likeverdige, slik det fortsatt gjerne gjøres [7].

I helsevesenet tenker vi at stor variasjon indikerer et kvalitetsproblem, og primærlegenes variasjon i tolking av funn med strimmeltester må sies å være stor. Men

det er ikke lett for primærlegene å finne informasjon om hvilken sannsynlighetsratio de skal tillegge et visst prøvesvar. I pakningsvedlegget til strimmeltestene står det ikke, og heller ikke i laboratorienes brukerhåndbøker. Selv i spesiallitteratur er slike data vanskelige å finne. Ideelt skulle de medisinske laboratoriene rapportere prøvesvarets sannsynlighetsratio sammen med prøvesvaret. I dag har vi ingen slike eksempler å vise til. Vi kunne begynne med strimmeltester for urin, som har relativt få mulige prøvesvar. Arbeidet blir likevel ressurskrevende. Sannsynlighetsratio er uavhengig av sykdomsprevalens, men kan variere med populasjonens kliniske spektrum, med analysemetoden og med metoden for fastsetting av fasit (“gullstandard”). Det er mye informasjon som må innhentes og sammenfattes, så et nordisk samarbeid vil være meget nyttig. Dessuten får vi lønn for strevet - i form av bedre diagnostikk.

Litteratur

1. Bolann BJ, Thue G, Sandberg S. Urine analysis and decision-making on cystitis in general practice. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:729-735.
2. Grimes DA, Schulz KF. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *Lancet* 2005;365:1500-1505.
3. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975;293:257.
4. Bolann BJ, Sandberg S, Digraanes A. Implications of probability analysis for interpreting results of leukocyte esterase and nitrite test strips. *Clin Chem* 1989;35:1663-1668.
5. Shaikh N, Hoberman A, Hum SW, Alberty A, Muniz G, Kurs-Lasky M, Landsittel D, Shope T. Development and Validation of a Calculator for Estimating the Probability of Urinary Tract Infection in Young Febrile Children. *JAMA Pediatr* 2018;172:550-556.
6. Liang T, Schibeci Oraa S, Rebollo Rodríguez N, Bagade T, Chao J, Sinert R. Predicting Urinary Tract Infections With Interval Likelihood Ratios. *Pediatrics* 2021;147:e2020015008.
7. Chernaya A, Søborg C, Midttun M. Validity of the urinary dipstick test in the diagnosis of urinary tract infections in adults. *Dan Med J* 2021;69:A07210607.

cobas® pro integrated solutions

Simplicity meets Excellence



**Automated
maintenance**



**Predictive
loading list**

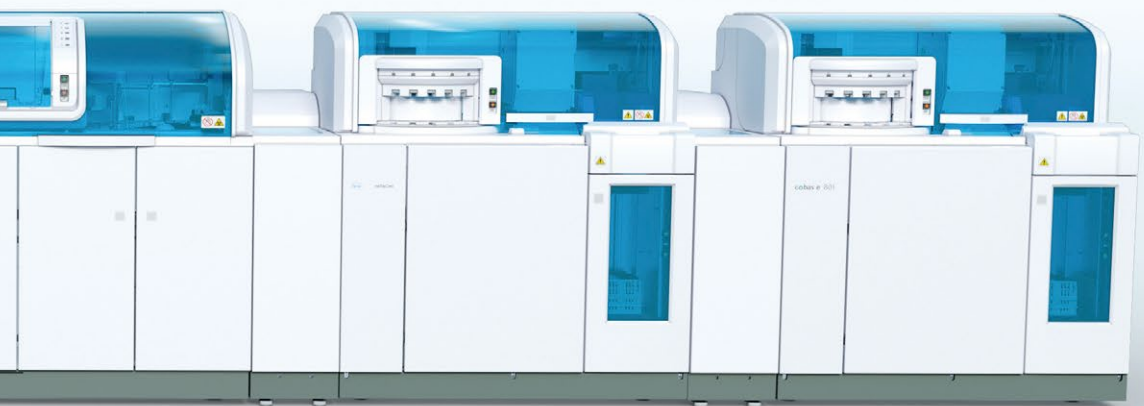


**cobas®
SonicWash**

Roche Diagnostics A/S
Industriholmen 59
DK - 2650 Hvidovre
Tlf. 36 39 98 98

www. Roche.dk/diagnostics

MC-DK-00084



**Loading
on the fly**



**cobas®
AutoCal**



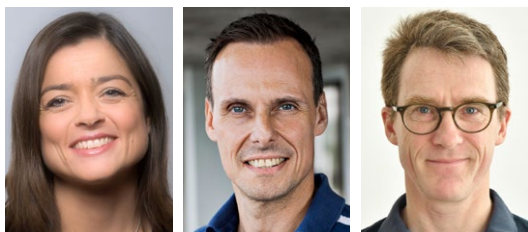
**cobas®
mobile solution**

Nyt udstyr til måling af fri calcium-ion i plasma – erfaringer fra et dansk hospitalslaboratorium

Line Rode, Niklas Rye Jørgensen, Emil Daniel Bartels

Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet, Danmark

line.rode@regionh.dk



Antallet af prøver til analyse af frit ioniseret calcium i plasma (sædvanligvis ved pH=7,40: NPU04144 P—Calcium-ion(frit); stofk.(pH=7,40)), herefter ”fri calcium-ion”, er i stigning. Dette kan skyldes en lang række forhold, herunder øget brug af standardiserede blodprøvepakker i elektroniske patientjournaler, inklusiv automatisk rekvisition af analysepakker i Akutklinikker, når patienter bliver meldt fra paraklinikere/reddere forud for ankomst. I en række tilfælde kan man med fordel måle ”total calcium” (NPU01443 P—Calcium(II); stofk.) som ”første-linje” undersøgelse, særligt ved almindelig screening for ”skæve” calciumværdier hos patienter, der indlægges med uspecifikke symptomer. Koncentrationsbestemmelse af fricalcium-ion er imidlertid guldstandard, når det drejer sig om patienter med etableret calciummetabolisk sygdom eller direkte mistanke om en sådan (1,2). Således er analyse for fri calcium-ion indiceret hos f.eks. endokrinologiske, nefrologiske og onkologiske patienter, hvor der er behov for præcis bestemmelse af forstyrrelser i calciummetabolismen, f.eks. hos patienter med primær hyperparathyroidisme, patienter med nyresygdom og sekundær forstyrrelse af calciummetabolismen (3,4) samt hos onkologiske/hæmatologiske patienter med risiko for hypercalcæmi grundet knoglemetastaser eller humoralt medieret forstyrrelse i calciumstofskiftet.

Mens totalt calcium kan måles på de fleste automatiserede analyseudstyr, er der derimod væsentligt færre muligheder for valg af analyseudstyr til måling

af fri calcium-ion. Af eksisterende udstyr på danske klinisk biokemiske afdelinger har vi kun kendskab til, at der kan måles fri calcium-ion på KoneLab (ILS), Nova8 (Triolab) og ABL (Radiometer). Sidstnævnte anvender en ion-specifik calcium elektrode og anses for guldstandard for måling af fri calcium-ion.

Såvel KoneLab som Nova8 udgår af produktion indenfor den nærmeste fremtid, og der vil således være problemer med at få serviceret de eksisterende udstyr. Der er derfor behov for at finde nye udstyr, som kan opfylde analysens kvalitetskrav, men også produktionskravene, idet mange laboratorier slås med et højt og stigende antal prøver, som i dagligdagen svært kan håndteres med manuel ”fodring” af en ABL.

Afdeling for Klinisk Biokemi på Rigshospitalet består af to afsnit, som dækker de to matrikler, Rigshospitalet Blegdamsvej og Rigshospitalet Glostrup. På begge matrikler er antallet af prøver til fri calcium-ion stigende. I 2021 havde vi på Blegdamsvej ca. 83.000 fri calcium-ion analyser og på Glostrup ca. 27.000, svarende til henholdsvis 230 og 75 prøver dagligt. På Blegdamsvej har vi klaret os med to KoneLab, mens vi på Glostrup har klaret os med én Nova8 og har anvendt ABL800 som backup. De to matrikler har således forskellige behov. I vores søgen efter nyt apparatur har vi haft mulighed for at afprøve en række forskellige mere eller mindre færdigudviklede udstyr. Der har været bemærkelsesværdigt få udstyr fra veletablerede leverandører, hvorfor flere af udstyrene kommer fra nye og relativt ukendte producenter. Vi har undervejs testet Snibe Bioassay 240 Plus (DiaSystem), Diestro 103 AP version 4 (ILS) og Ionix fra SFRI Medical Diagnostics (TrioLab), men fandt at disse udstyr ikke kunne leve op til vores behov, hvorfor valget er faldet på Snibe Bioassay E6 (DiaSystem) til Blegdamsvej og ABL800 med robotløsning (Radiometer og Technicon) til Glostrup. Vi vil i det følgende gennemgå vores erfaringer med de to udstyr,

hvor robotløsningen fra Radiometer og Technicon er taget i brug rutinemæssigt, mens valideringen af Snibe Bioassay E6 fortsat pågår.

Snibe Bioassay E6

Snibe Bioassay E6 fra DiaSystem er et mindre modul udelukkende udstyret med ionselektive elektroder. Dette apparat er tidligere blevet afprøvet på Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet Blegdamsvej, hvor konklusionen er, at udstyret betjenes nemt og intuitivt og ville kunne opfylde afsnittets behov (>200 prøver dagligt) efter løsning af flere mindre fejl. Bioassay E6 er udstyret med cap-piercer, kan loades kontinuerligt med prøveracks og har plads til 30 prøver i racks på apparatet (maksimal analysekapacitet er angivet til 120 prøver i timen). Ydermere er der mulighed for, at apparatet kan kobles på en båndløsning. Diasystems serviceorganisation er fortsat under udvikling, men er p.t. baseret i Danmark og har været behjælpelig i testperioden med fejlretning. Udstyret er blevet indkøbt af flere forskellige klinisk biokemiske afdelinger på tværs af Danmark, og erfaringerne har været præget af, at udstyret er relativt nyt på markedet,

hvorfor der har været problemer omkring hyppige softwareopdateringer og svingende analysestabilitet for enkelte af apparaterne. Disse problemer ser dog ud til at være blevet adresseret, og apparaterne er nu i drift på flere klinisk biokemiske afdelinger. Anskaffelsesprisen for udstyret er i den dyre ende, mens de løbende driftsudgifter er lave.

ABL800 med robotløsning

På Glostrup-matriklen er vi medio juni 2022 overgået til analyse på udstyr, der bygger på den allerede velkendte ABL800, hvor vi sammen med Radiometer og den danske robotproducent Technicon har udviklet en løsning, hvor en robotarm monteres i relation til ABL og kan "fodre" ABL'en med prøver (Figur 1). Den tilknyttede ABL er tilpasset de nødvendige parametre for at reducere den nødvendige vedligeholdelse og de økonomiske analyseomkostninger. Robotløsningen har nogle klare fordele i forhold til de øvrige udstyr. Den bygger på et allerede udviklet analyseudstyr, som er guldstandard for måling af fri calcium-ion, ligesom ABL er velkendt på de fleste klinisk biokemiske afdelinger og således kræver minimal oplæring og



Figur 1: ABL800 med robotløsning (Radiometer og Technicon).



Figur 2: Robot-armen tager prøve fra start-rack (A) og skanner prøvens stregkode (B). Herefter afproppes prøverør (C), og robot-armen åbner ABLs inlet (D). ABL aspirerer prøvemateriale (E), og robot-armen lukker inlet igen. Herefter sørger robot-armen for at sætte proppen tilbage på prøverøret (F), og prøven placeres i rack for færdiganalyseret prøve (G) eller i rack for prøve til manuel håndtering.

træning af personalet. Tilsvarende har vi i forbindelse med implementeringen af robotløsningen fået mange positive tilbagemeldinger fra vores personale, der blandt andet fremhæver den minimale håndtering af prøverne. Robotarmen afpropper og sætter proppen tilbage på glasset efter analyse, hvilket optimerer muligheden for genanalyse (Figur 2). Prøver sorteres efter analysering i forskellige positioner alt efter, om prøven er færdiganalyseret eller skal manuelt håndteres, eks. pga. for lille mængde prøvemateriale. Desuden har det været muligt at få opsat automatisk check for hæmolyse i prøvematerialet. Serviceorgani-

sationen er velkendt, idet 'single point of contact' er til Radiometer, som står for kontakt til Technicon, der er blevet valgt af Radiometer ud fra de højeste krav. Vores erfaring fra implementeringen er, at løsningen har levet fuldt op til vores forventninger om en lettere håndtering af prøver, tidsbesparelse i analysearbejdet samt hurtigere svarafgivelse med autogodkendelse. Der arbejdes endvidere på en løsning, hvor robotløsningen kan "fodre" to ABL'er og således øge kapaciteten til fordel for laboratorier med større prøveantal. Robotløsningen vil ligeledes kunne programmeres til at tage prøver fra bånd, hvis der er behov for dette.

Konklusion

Sammenfattende kan vi sige, at vi har afprøvet en række udstyr, ligesom vi har fået input fra andre afdelinger rundt om i landet, som har erfaringer med disse udstyr. Vi har nu på hver af de to matrikler fundet udstyr til måling af fri calcium-ion, som dækker vores behov. Valg af udstyr afhænger af den enkelte afdelings behov, herunder hvilke kvaliteter og features ved udstyret, som man lægger vægt på. Valideringen af Snibe Bioassay E6 pågår fortsat på Rigshospitalet Blegdamsvej. De erfaringer, vi har gjort os efter implementeringen af robotløsningen fra Radiometer og Technicon på Rigshospitalet Glostrup, har hidtil bekræftet, at det valgte udstyr lever op til de forventninger, vi havde på baggrund af testfasen og forud for implementeringen i rutinen. Tiden vil vise, hvorvidt de udstyr, der er nævnt i denne artikel, også på sigt vil vise sig robuste til at håndtere det ønskede antal prøver i de to afsnit.

Referencer:

1. Slomp J, van der Voort PH, Gerritsen RT, et al. Albumin-adjusted calcium is not suitable for diagnosis of hyperand hypocalcemia in the critically ill. *Crit Care Med* 2003;31: 1389–93.
2. Thode J, Juul-Jørgensen B, Bhatia HM, et al. Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium, and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders. *Scand J Clin Lab Invest* 1989;49:217–23.
3. Goransson LG, Skadberg Ø, Bergrem H. Albumin-corrected or € ionized calcium in renal failure? What to measure? *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2126–9.
4. Morton AR, Garland JS, Holden RM. Is the calcium correct? Measuring serum calcium in dialysis patients. *Semin Dial* 2010;23:283–9.



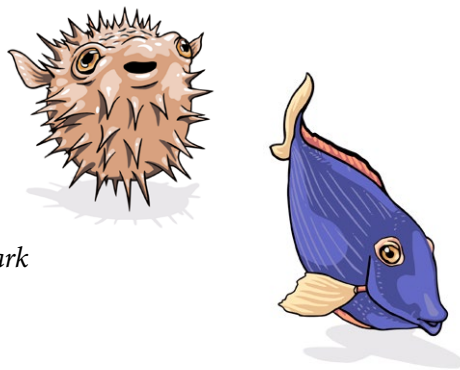
Orangelav (*Caloplaca* spp.) Foto: Henrik Alfthan.

Et fantastisk Blodprøvetagningsrum - under havets overflade

Miaamalie Sandgreen Jensen

Klinisk Biokemisk Afdeling, Holbæk Sygehus, Danmark

mnao@regionsjaelland.dk



"... har han haft EMLA på?" spørger jeg smilende, mens jeg leder forældre og barn ind i blodprøvetagningsrummet i ambulatoriet.

"Nej" bliver der svaret kort, og jeg mærker lige knugen i maven.

Jeg forklarer, at vi stærkt anbefaler brugen af EMLA som smertedækning for at oplevelsen bliver mindre smertefuld, og at jeg gerne henter EMLA, men det skal virke en times tid inden brug. Tilbudet afvises hårdt af forældrene og begrundes med, at de ikke har tid til sådan noget pjat. Og jeg må så udføre blodprøvetagningen, med en mavefornemmelse, der er helt forkert.

Hændelsen i ambulatoriet var en katalysator, som bragte min faglighed i spil til at advokere for barnet i sundhedsvæsenet. Sene nattetimer blev brugt på at fremsøge litteratur, der beskrev vigtigheden ved

brugen af smertedækning. Materialet blev samlet i min rapport "Smertelindringspolitik" og afleveret til min ledende chefbioanalytiker, og herfra startede en dialog omkring udvikling af området på afdelingen. Rapporten er et oplæg til "5 steps plan" (figur 1) der er udarbejdet med tanke på at øge kommunikationskvaliteten og oplevelsen af blodprøvetagningen for børn og forældre – børnerummet heriblandt som nr. 3 på listen.

Under litteratursøgningen fandt jeg mere, end hvad jeg umiddelbart ledte efter, herunder vigtigheden af distraktion ved potentielt traumatiserende procedurer, og jeg fik dermed tilføjet flere vinkler til udtænkningen af børnerummet.

Det er et velkendt vilkår, at blodprøvetagning på børn er en mere ressourcekrævende disciplin end på den voksne patient. Proceduren stiller høje krav til bioanalytikerens kommunikationsegenskaber og går ofte hen og bliver et spørgsmål om lige så vel faglige som personlige kompetencer. I blodprøvesituationen spiller mange faktorer ind på, om proceduren bliver en succes udover den indlysende kvalitetssikring af prøvematerialet: Barnets smertedækning, forældres og barns forberedelse, tilgængelige værktøjer til distraktion, bioanalytikerens evne til at bruge dem individualiseret for barnet og særligt spændende for mig: omgivelserne.

Jeg er vagtgående bioanalytiker, arbejder på Klinisk Biokemisk afdeling på Holbæk Sygehus, Danmark, og har udviklet "et fantastisk blodprøvetagningsrum under havets overflade" med udgangspunkt i mine daglige observationer ved blodprøvetagninger på børn og i fremsøgt litteratur. Flere artikler ledte mig til vigtige nøglepersoner (inkl. Danske Hospitalsklovne, psykolog, praktiserende læge, samt overlæge i anæstesiologi) og efter et 6 ugers Challenge Track (Sund HUB) på Københavns Universitet var mine tanker om de nødvendige funktioner i rummet i fuld udvikling.

5 steps plan

1. Rapport om smertelindring – indsamling af viden og oplæg til ny rutine
2. Ansøgning til VR-briller og implementering
3. Indretning af børnerum
4. Buzzy Bee indkøb
5. App-udvikling

Figur 1.

"Bioanalytikerens kommunikation på barnets niveau og den faglige kvalitetssikring af blodprøvematerialet er – i mine øjne – lige vigtige. Begge dele kræver faglig høj standard og burde afkræves samme form for kvalitetssikring og derved uddannelse".

Bioanalytiker Miaamalie Sandgreen Jensen

Litteraturen støtter et ønske om udvikling - et lille resumé af hvad jeg fandt

I "National vejledning i analgesi og sedation til akutte procedurer" Videnscenter for børnesmerter, Rigshospitalet, beskrives der, hvordan der før har været fokuseret på farmakologiske redskaber, men nu er fokus øget på non-farmakologiske og psykologiske redskaber (1). Det foreslås at den involverede ekstremt immobiliseres, området lokalbedøves med EMLA eller Ametop, barnet positioneres og distraktion markeres som "meget vigtig".

Et studie viste, at af de børn, der oplevede en moderat/høj smerte, ville 43% gerne have været smertedækket bedre (2). Børnene nævnte selv, at det, de syntes, var en smertefuld procedure var blodprøvetagning og anlægning af intravenøs medicin. En anden undersøgelse angav at en stor barriere for effektiv smertelindring er den manglende viden hos plejepersonalet om smertelindring og monitoreringsprincipper, forældrenes modvilje mod at rapportere smerter og utilstrækkelig medicinordination af lægen (3). Artiklen peger på, at et tæt samarbejde mellem uddannet plejepersonale, forældre, børn og læger skal bane vejen for en effektiv smertelindring af høj kvalitet (3,4). Samarbejdet her viser en ofte overset ressource; forældrene, og hvordan det er lykkedes at oplære forældre til at indgå i individualiseret smertelindring for barnet efter operationer, som både børn og forældre har følt sig trygge ved.

Brugen af distraktionsmidlet VR-briller er undersøgt, og konklusionen var, at tilfredsheden steg ved brugen af VR-brillerne, men smerteoplevelsen forblev den samme som hos kontrolgruppen (5). Danske Hospitalsklovne har med et etnografisk studie beskrevet skabelsen af en "vi-følelse" mellem klovnen og barnet (6). Dette hjalp barnet til at styrke egen mestring af smerten.

Bogen "Traumer set med Barnets øjne" har dog været særligt lærerig og fortæller om psykolog Peter Levine's arbejde med børn med traumer – og

om akkumulerede traumers indflydelse på barnets udvikling, der forårsager livslange ændringer i hjernens kemi og kroppens fysiologi (7).

... og hvad kan vi så bruge dét til?

Alt imens litteraturen danner en rygrad til mit projekt med fokus på vigtigheden af smertedækning og distraktion af barnet, var en større tankeproces i gang.

Rummet startede som skitser tegnet på en blok. En lokal kunstner (Nikolaj Therkildsen, DoArt.dk) blev kontaktet, og en ansøgning til økonomisk råderumspuljen (intern pulje på Holbæk Sygehus) blev udfærdiget og bevilget.



Fra den fedeste brainstorm til et færdigt rum

Hvordan danner vi rammerne for en individualiseret løsning til barnet, samtidig med at vi skaber et distraktionsmiddel som værktøj – også til bioanalytikeren?

Rummet er udviklet med tanke på at skabe et distraktionsværktøj, en indgangsvinkel til kommunikation med både børn og forældre, og til at vise vejen for en ny måde at besøge sygehuset på. Rummet stod færdigt og blev taget i brug februar 2022. Tanken er at drage barn og forældre mod rummet af nysgerrighed og invitere begge parter til at være med. Herfra søger rummets overvældende effekt at starte en samtale, som bioanalytikeren ikke nødvendigvis behøver styre – men blot følge efter barn og forælder, mens kvaliteten af blodprøven sikres.

Samtidig med at andre distraktionsmidler er tilgængelige, som fx VR-briller (til den lidt ældre aldersgruppe), og en uro (tilstilet mod de mindre børn) er tanken at sygehuset "forsvinder" og "vi er på opdagelse sammen". De 3 lysinstallationer på væg-



Ambulatoriet for "EKG og blodprøvetagning" på Holbæk Sygehus, har årligt 1500 børn igennem (intern statistik) som vil få en historie med hjem om en ubåd, en skattekiste og gopler under vandet.

gen (vandmænd, skattekiste og ubåd) kan individuelt tændes og sættes til forskellige programmer, alt efter hvad der ønskes arbejdende som distraktionsmiddel, og er også ment som et kommunikativt redskab i arbejdet med at vække nysgerrigheden hos barnet (og trygheden hos forældrene).

Uroen er udarbejdet efter et ønske om at få væggene "ud i rummet" og skabe et spændende objekt for mindre børn. I uroen er der indarbejdet malede fisk og prismen som vanddråber, der bryder lyset og skaber en reference til rummets helhed – samtidig med at de fanger det lille barns opmærksomhed.

Implementering

Rummets muligheder, indretning, distraktions- og kommunikationsmuligheder er et oplæg til en udviklende og legende tilgang til blodprøvetagning på børn. Proceduren er ny – også for mig – og teorierne kræver **tid og uddannelse**, i et presset ambulatorie.

I min smertelindringsrapport er et kritisk argument, at tiden er en udfordrende faktor i spørgsmålet om at kvalitetssikre kommunikationen og oplevelsen for både børn og forældre.

... men hvorfor er det sundhedsvæsenets ansvar?

Fagfolk og nøglepersoner understreger vigtigheden af kommunikation, smertelindring, tryghed og distraktion i arbejdet med børn og deres forældre, for at undgå traumatiserende oplevelser som har indvirkning på barnets udvikling. Som sundhedsvæsen – og som fagfolk med sådan en viden tilgængelig – synes jeg ikke længere vi kan "gøre som vi altid har gjort".

Dét kalder på flere af sådanne innovations- og udviklingsprojekter, der skal sørge for, at en almindelig diagnostisk procedure ved kontakt med det danske sundhedsvæsen ikke efterlader permanente psykologiske og fysiologiske forandringer, som hæmmer børns udvikling.

Evaluerings

Et spørgeskema og interviewspørgsmål er under udarbejdelse til evaluering af børnerummets effekt på børn og forældre. Spørgeskema og interviews forventes evalueret og gennemarbejdet i 2023, Vidensdeling i form af artikler og indlæg er ligeledes planlagt som afslutning på projektet. Et ønske om at dele viden og kompetenceudvikling med kollegaer, er også i spil i samarbejde med Danske Hospitalsklovne og mulige andre aktører.

En ting er sikkert; dette projekt er starten på en ny måde at møde børn og forældre i øjenhøjde, på Klinisk Biokemisk afdelings ambulatorie på Holbæk Sygehus.

Det startede som en forkert mavefornemmelse, som fik lov at udvikle sig i rammer, der gav plads til udvikling, til et innovationsprojekt under støttende ledere, der var nysgerrige og indgik i et samarbejde.

Referencer

1. National vejledning i analgesi og sedation til akutte procedurer hos børn. <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/videnscenter-for-boernesmerter/til-fagfolk/Documents/national-vejledning-i-analgesi-og-sedation-boern.pdf>
2. Walther-Larsen S, Pedersen MT, Friis SM, et al. Pain prevalence in hospitalized children: a prospective cross-sectional survey in four Danish university hospitals. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:328-37.
3. Alotaibi K, Higgins J, Chan S, et al. Paediatric pain management: knowledge, attitudes, barriers and facilitators among nurses - integrative review. *Int Nurs Rev Keyword Heading Attitudes Children Infants Knowledge Nurse Paediatric Pain Management*. 2018;65:524-33.
4. Walther-Larsen S, Aagaard GB, Friis SM, et al. Structured intervention for management of pain following day surgery in children. *Paediatr Anaesth* 2016;26:151-7.
5. Walther-Larsen S, Petersen T, Friis SM, et al. Immersive Virtual Reality for Pediatric Procedural Pain: A Randomized Clinical Trial. *Hosp Pediatr* 2019;9:501-7.
6. Kristensen HS, Sørensen EE, Stinson J, et al. "WE do it together!" An Ethnographic Study of the Alliance Between Child and Hospital Clown During Venipunctures. *J Pediatr Nurs Keyword Heading Children Children's experience Hospital clown Painful procedures Venipuncture*. 2019;46:e77-e85.
7. Kline M, Levine, PA. Traumer set med barnets øjne: heling af traumer hos børn og unge. 1st ed. Dansk Psykologisk Forlag 2012.

Fiix-NR monitorering af vitamin K-antagonister i stedet for INR reducerer antallet af tromboemboliske tilfælde uden øget blødning

Páll T. Önundarson, Brynja R. Gudmundsdottir

Central Laboratory/Hematology, Landspítali National University Hospital of Iceland and University of Iceland Faculty of Medicine, Hringbraut, Reykjavík, Iceland

pallt@landspitali.is



Kan en ny analysetype, der i modsætning til vanlig INR kun måler koagulationsfaktor II og X, men ikke faktor VII, virkelig reducere målevariationen og dermed mindske antallet af (unødigt) gentagne målinger og dosisjusteringer – og også mindske antallet af tromboser hos patienter i warfarin-behandling? Læs videre og find ud af det!

Introduktion

Vitamin K-antagonister (VKA) som warfarin blev introduceret til klinisk brug for 70 år siden og var de eneste tilgængelige orale antikoagulantia indtil for 12 år siden. I overensstemmelse med mange kliniske retningslinjer har de nyere direkte orale antikoagulantia (DOAK's), som ikke kræver monitorering, i de seneste år i stigende grad erstattet warfarin som førstelinje antikoagulantia, især ved non-valvulær atrieflimren (AF) og venøs tromboemboli (VTE). Ud over bekvemmelighed er dette praksisskifte hovedsageligt baseret på de af lægemiddelindustrien iværksatte kliniske forsøg, der har konkluderet, at DOAK's er mindst lige så effektive som PT-warfarin, dvs. warfarin, som doseres baseret på traditionel protrombin-tid (PT, herefter benævnt PT-INR), se senere. Desuden synes DOAK's at have en lavere risiko for alvorlig blødning, især intrakraniell blødning.

Imidlertid har PT-warfarin vist sig at være mere

effektiv og sikker end DOAK's hos patienter med høj tromboserisiko, for eksempel med mekaniske hjerteclapper eller triple-positive antifosfolipid-antistofsyndrom og muligvis også efter myokardieinfarkt i forvæggen (1). Kan det betyde, at warfarin muligvis er mere effektivt hos patienter med lavere risiko, end de kliniske forsøg indikerer? Faktisk tyder nogen nye store *real life*-studier fra USA og England på, at iskæmisk stroke ved atrieflimrer har omtrent 30% højere forekomst med DOAK's end med warfarin (2), og at dødeligheden hos patienter med og uden atrieflimrer behandlet med DOAK's er højere end med warfarin, både hos patienter generelt og hos patienter med Covid-19-infektion (3,4). Nye studier af cancerassocieret venøs tromboemboli tyder også på lavere mortalitet med warfarin end med lavmolekylær heparin (5) og DOAK's (Thita Chiasakul, oral præsentation, ISTH-møde 2021). Disse resultater kan betyde, at VKA stadig vil eksistere i et stykke tid, især hvis deres monitorering og kliniske resultater kan forbedres.

Historie

For effektivt og sikkert at forebygge og behandle tromboemboli (TE) med VKA har det hele tiden været nødvendigt (5, 6) at overvåge deres effekt ved ofte at måle protrombin-tid (PT), enten Armand Quick- eller Paul Owren-typen udviklet i hhv. 1935 og 1951 (1,2). Paul Owren, en nordmand, modificerede PT-testen i 1951, fordi han syntes, at man med henblik på VKA-monitorering kun burde være interesseret i effekten af protrombin og proconvertin, som på den tid var de eneste kendte K-vitaminafhængige faktorer. Den modificerede test blev kaldt protrombin-proconvertin tid (PP test, senere kendt som protrombin-komplekstest). Vi ved nu, at disse to

PT-varianter på identisk vis afspejler reduktion i de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer II, VII og X, men *ikke* er sensitive for FIX. Quick PT, men ikke Owren's PT, er også sensitiv for nedsat fibrinogen og FV-aktivitet.

PT-INR variabilitet

International standardisering af PT-forholdet mellem patient-plasma og normal-plasma med henblik på VKA-monitorering førte til den førnævnte internationalt normaliserede PT-ratio (PT-INR). Implementeringen af PT-INR på verdensplan forbedrede effektiviteten, sikkerheden og sammenligneligheden af VKA-behandling, men løste ikke problemet med høj intra-individuel variabilitet. Den variable antikoagulerende effekt af VKA som angivet af PT-INR er det mest problematiske træk ved VKA-behandling efter initieringsfasen. PT-INR-variabilitet antages traditionelt at afspejle antitrombotisk effektvariabilitet på korrekt måde og fører derfor til dosisjusteringer, gentagen testning og yderligere dosisjusteringer. Høj variabilitet af PT-INR associeres med forekomst af TE, blødning og forhøjet dødelighed. PT-INR-variabilitet skyldes sædvanligvis interaktioner mellem fødevarer og lægemidler eller patientens manglende adhærens. Men selvom PT-INR monitorering er ubelejlig, har overvågningen også fordele såsom at forbedre lægemiddeladhærens og give mulighed for at identificere fødevarer- og lægemiddelinteraktioner, der i de fleste tilfælde er usynlige for DOAK's. Måling af en biologisk effekt i blod har også ført til en grundigere forståelse af sammenhængen mellem PT-INR, TE og blødning.

Hvordan skal man måle den antitrombotiske effekt?

Vi rejste spørgsmålet om, hvorvidt effekten, der måles med PT-INR, *ikke* afspejler den antitrombotiske effekt korrekt, og om PT-INR variabiliteten til dels kan skyldes, at PT-testen påvirkes af en faktor, der forvirrer vurderingen af antikoagulering og dosering? PT-INR påvirkes tilsvarende af nedsatte koncentrationer af FII, FVII eller FX. Den meget korte halveringstid af FVII (4-6 timer) fører til, at netop denne faktor har stor indflydelse på PT-INR på kort sigt, f.eks. under påbegyndelse, efter dosisændringer, og når dosisændringer foretages gentagne gange inden for korte tidsintervaller.

Grunden til at bruge PT til at overvåge VKA stam-

mer primært fra den tid, hvor man ikke kendte koagulationsmekanismen så godt som i dag. *In vitro* og kanin-eksperimenter eksisterer, som kraftigt indikerer, at kun indflydelsen af sænket FII og FX giver den antitrombotiske effekt under warfarin-behandling. Sænkning af FVII og FIX har en ganske ringe rolle, og desuden er det sjældent, at de er nedsat nok til at forårsage en alvorlig blødning. Hvis kun FII- og X-reduktioner betyder noget for den antitrombotiske effekt af warfarin, har overvågning af FVII med PT-INR tilsyneladende ingen meningsfuld rolle. Tværtimod forvirres vurderingen og doseringen. Antikoagulations-behandlingen kan derfor muligvis forbedres ved kun at overvåge indflydelsen af FII og FX, mens FVII og ikke bare FIX ignoreres.

Den nye Fiix-test

Vi lavede en ny modificeret PT, kaldet Fiix-PT (udtales "fix PT"). Den nye Fiix-test påvirkes ikke af reduceret fibrinogen, FV eller FVII, men kun af reduktioner i faktor FII eller FX, da faktor II og X mangel-plasma ("Fiix"-deficient) blandes i fortyndet testplasma, hvorved alle faktorniveauer med undtagelse af FII og FX normaliseres. Et Fiix-normaliseret ratio (Fiix-NR) kan derefter beregnes baseret på Fiix-PT-forholdet på en måde, der er identisk med det traditionelle PT-INR. ISI-kalibrering er udført ved hjælp af standarder, der kan spores til WHO's internationale følsomhedsindeks (ISI) standarder. Fiix-PT er nu tilgængelig som et CE-mærket produkt i Europa fra Hart Biologicals i England (www.hartbio.co.uk).

Klinisk afprøvning af Fiix-testen

Vi testede vores hypotese i et enkeltcenter dobbeltblindet, randomiseret klinisk non-inferioritetsforsøg, kaldet Fiix-studiet, publiceret i The Lancet Haematology i 2015 (6). Patienter med typiske blandede indikationer for antikoagulering blev randomiseret til enten Fiix-NR monitorering (573 Fiix-warfarin-patienter) eller standard Quick PT-INR monitorering (575 PT-warfarin-patienter = kontrolgruppe). En blindet "forsknings-INR" blev rapporteret fra laboratoriet. Efter en median opfølgningstid på 1,7 år var Fiix-NR-variabiliteten (35) reduceret, TTR var højere (84 vs 80%), og testning og dosisjusteringer reduceret. Endvidere blev der observeret en statistisk non-inferior reduktion på 48% af tromboemboliske hændelser hos Fiix-warfarin-patienter sammenlignet med PT-warfarin-kontrollerne (Figur

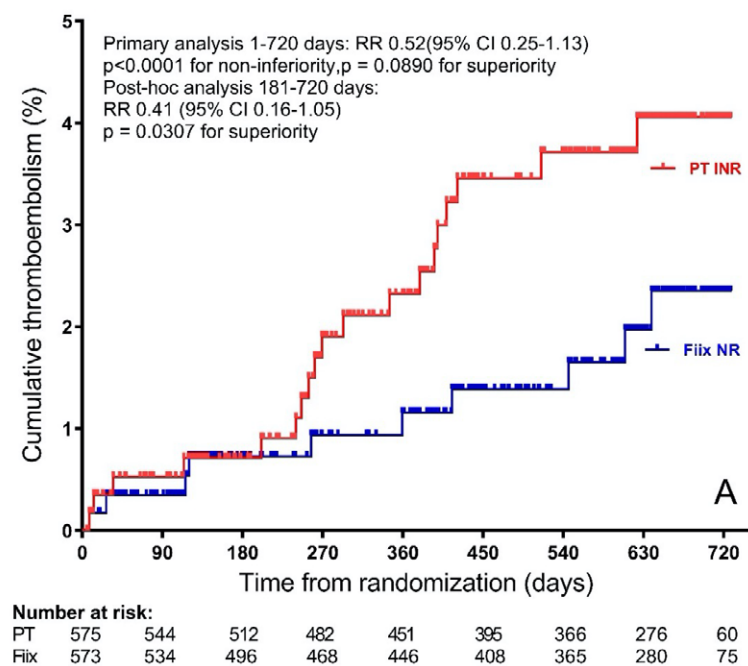
1). Da reduceret TE kun blev tydeligt 180 dage efter, at laboratoriet begyndte at skifte patienterne til Fiix-NR-monitorering, blev der udført en post-hoc-analyse efter undtagelse af de første 180 dage. Derefter blev der observeret en statistisk signifikant reduktion på 59% i TE. På trods af forbedret effekt var større blødninger ikke øget (2,3% pr. person-år i begge undersøgelsesarme). Vores fortolkning af disse resultater er, at Fiix-warfarin-patienter har et mere konsistent antikoagulationsniveau end PT-warfarin-patienter, hvilket fører til reduceret TE, men at reduceret variabilitet på samme tid kan forhindre en samtidig øget blødningsrisiko.

Efter afsluttet af Fiix-studiet i februar 2014 blev alle warfarin-patienter behandlet i Reykjavik-centret skiftet tilbage til den tidligere Owrens type PT-INR-monitorering. Alle blev derefter overført til Fiix-NR-monitorering med start den 1. juli 2016. Effekten af overgangen blev vurderet retrospektivt i en præ-post studie publiceret i Blood 2021, der vurderede forekomsten af tromboemboli og større blødning hos 2.667 patienter (7): Ved brug af to-segmenteret regression blev der efter skiftet til Fiix-NR-monitorering fundet en 56% reduktion i den samlede TE-incidens (fra 2,82% til 1,23% pr. patient-år, $P=0,019$),

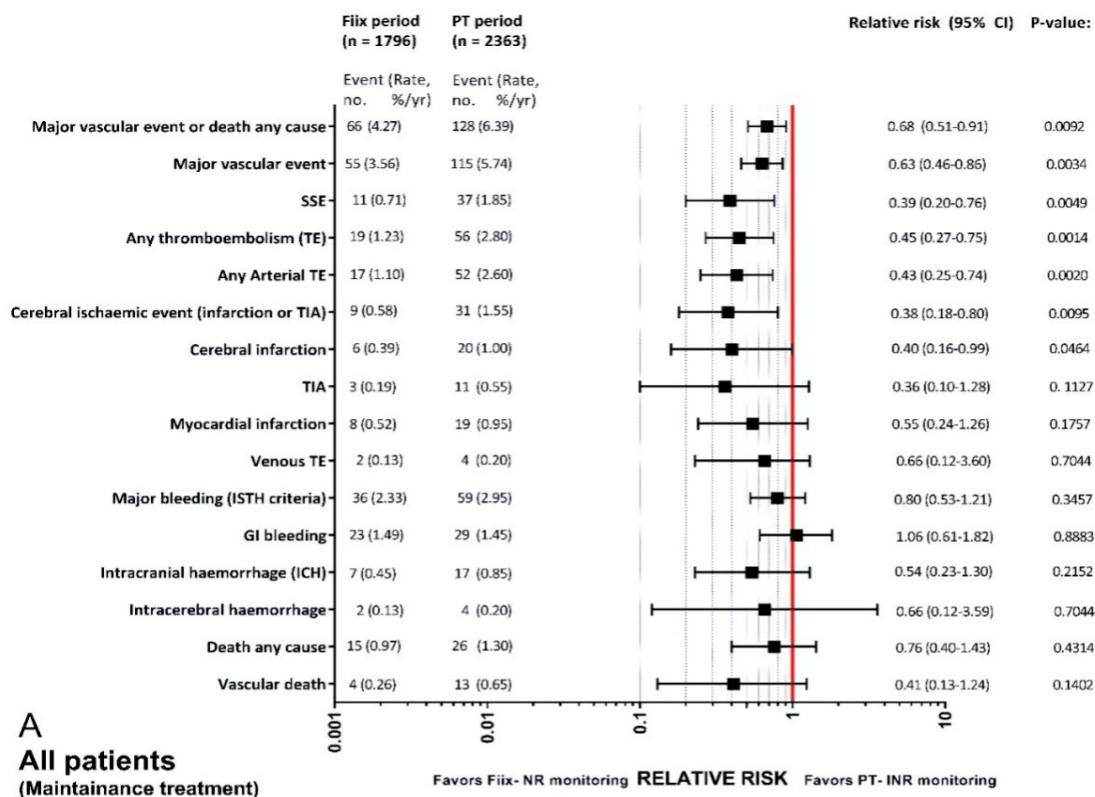
mens der ikke var forskel i større blødning mellem 12-måneders Fiix-perioden (2,3%) og 12-måneders PT-perioden (2,7%, $P=0,25$). Man fandt også, at Fiix-monitorering signifikant reducerede testning, dosisjusteringer og INR-variabilitet med omkring en tredjedel. En yderligere analyse (Figur 2) viser, at den relative risiko for at lide af TE blev reduceret til 0,45 (0,27-0,75) under Fiix-NR sammenlignet med PT-INR-monitorering. Den relative risiko for at lide af større blødninger var nedsat, men ikke signifikant reduceret i denne analyse (0,80 (0,53-1,21)).

Konklusion

Den nye Fiix-test var baseret på den hypotese, at monitorering af VKA skulle fokusere på de to faktorer, der er ansvarlige for den antitrombotiske effekt, nemlig FII og FX, og at ignorering af FVII (udover allerede traditionel ignorering af FIX) er rimelig. To kliniske undersøgelser tyder nu på, at hypotesen har fordele, men yderligere undersøgelser foretaget af uafhængige efterforskere ville være velkommen. Foruden bekræftende undersøgelser vil studier med reducerede INR-mål (f. eks 1,5-2,5 eller 1,75-2,75) og sammenligning med DOAK's være af interesse.



Figur 1. Kumulative non-fatale og fatale tromboemboliske hændelser (panel A) under behandlingsdage 1-720 i det randomiserede, dobbeltblinde Fiix-studie hos patienter monitoreret enten med det nye Fiix-warfarin (blå) eller traditionelt PT-warfarin (rød). Gengivet med tilladelse fra The Lancet Hematology 2015;2:e231-e40.



Figur 2. Relativ-risikoplot, der viser større vaskulære hændelses-incidenser og sammenligner kliniske resultater under Fiix-NR eller traditionel PT-INR. Gengivet med tilladelse fra Blood 2021;137(20):2745-55.

Referencer

- Onundarson PT, Palsson R, Witt DM, et al. Replacement of traditional prothrombin time monitoring with the new Fiix prothrombin time increases the efficacy of warfarin without increasing bleeding. A review article. *Thrombosis J* 2021;19(1):72.
- Shpak M, Ramakrishnan A, Nadasdy Z, et al. Higher Incidence of Ischemic Stroke in Patients Taking Novel Oral Anticoagulants. *Stroke* 2018;49(12):2851-6.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, et al. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ* 2018;362:k2505.
- Open SC, Wong AYS, Tomlinson LA, et al. Association between warfarin and COVID-19-related outcomes compared with direct oral anticoagulants: population-based cohort study. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):172.
- Chiasakul T, Redd R, Patell R, et al. Overall survival with warfarin vs. low-molecular-weight heparin in cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2021;19(11):2825-34.
- Onundarson PT, Francis CW, Indridason OS, et al. Fiix-prothrombin time versus standard prothrombin time for monitoring of warfarin anticoagulation: a single centre, double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Haematol* 2015;2(6):e231-40.
- Oskarsdottir AR, Gudmundsdottir BR, Jensdottir HM, et al. Ignoring instead of chasing after coagulation factor VII during warfarin management: an interrupted time series study. *Blood* 2021;137(20):2745-55.

Artiklen har tidligere været bragt i DSTH forum (medlemsblad for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase) udgave 2022.

PhD: Hvor gode er analyseinstrumentene våre til å påvise umodne celler i perifert blod?

Heidi Annett Eilertsen

Bioingeniørutdanningen, Institutt for naturvitenskapelige helsefag, OsloMet

heie@oslomet.no



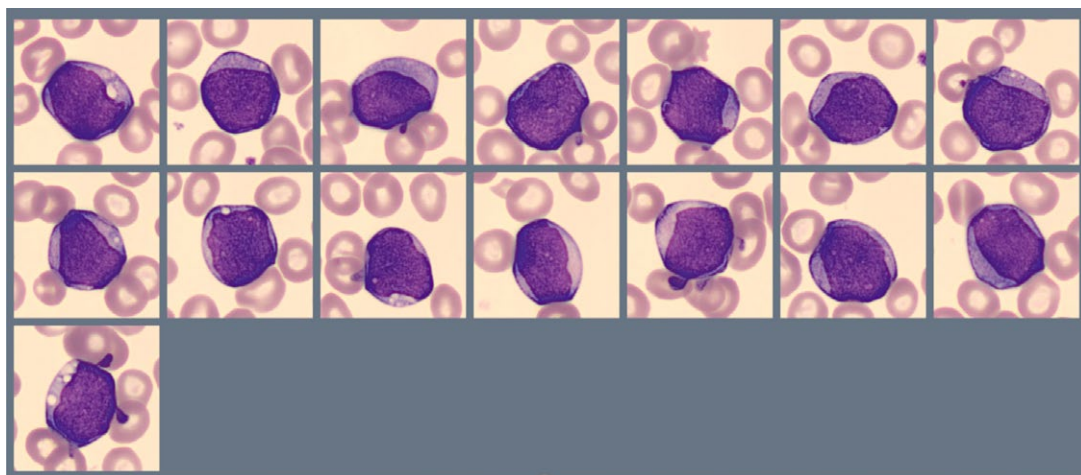
Heidi Annett Eilertsen forsvarte sin avhandling ved Universitetet i Oslo 6. mai 2021 med tittelen *“The Ability of Hematology Analyzers to Detect Pathological Cells in Blood – with Special Focus on Blasts and Immature Granulocytes”*.

Bakgrunn

Moderne hematologiinstrumenter kvantiterer og differensierer normale leukocytter i prøver fra perifert blod og rapporterer «flagg» for å varsle om mulig forekomst av patologiske celler. Flaggene representerer ikke absolutte cellekonsentrasjoner, men berettiger mistanke om forekomst av patologiske celler i blodprøven. Flaggene er basert på algoritmer og data fra celleansamlingenes form og plassering i spredningsdiagrammene, og kvaliteten på varslene er således knyttet nært til instrumentenes teknologi og programvare (1).

Nasjonale og internasjonale retningslinjer gir føringer om hvordan laboratoriene kan følge opp varslene fra hematologiinstrumentene. For flagg relatert til blaster og unormale celler, er det anbefalt å vurdere cellenes morfologi i blodutstryk for å avklare om cellene er unormale eller ikke (2-4). Manuell vurdering av celler i blodutstryk er (som kjent) en tid- og ressurskrevende undersøkelse som setter høye krav til erfaring og kompetanse hos den som vurderer cellene. Mange laboratorier ønsker derfor å innføre digital morfologi for å få en mer effektiv og standardisert analyse. Ved digital morfologi blir blodutstryket scannet av et digitalt mikroskop som tar bilder av cellene. Bildene blir behandlet i en programvare som klassifiserer og kategoriserer cellene før de blir presentert på en dataskjerm som forhåndsklassifiserte data (preklassifisering). Eventuelle feilklassifiserte celler kan omklassifiseres til korrekt kategori ved å flytte celler mellom kategorier (reklassifisering).

For å ha nytte av flaggene som markør for blaster og umodne celler, er vi avhengig av at analysemetodene



Myeloblaster fra en pasient med akutt myelogen leukemi.

Tabell 1. Sensitivitet og spesifisitet til flagget «Blasts?» for påvisning av blaster.

	XE-5000-1	XE-5000-2	XE-5000-3
Sensitivitet (95% KI)	0,73 (0,60-0,86)	0,75 (0,63-0,87)	0,71 (0,58-0,84)
Spesifisitet (95% KI)	0,57 (0,52-0,62)	0,64 (0,59-0,69)	0,69 (0,64-0,74)

XE-5000-1, XE-5000-2 og XE-5000-3 er tre like Sysmex XE-5000 instrumenter.

Funn av blaster $\geq 0.5\%$ i blodutstryk er definert som sikkert positivt prøvesvar.

KI, konfidensintervall

som instrumentene benytter er gode. Det innebærer at flaggene må være pålitelige og gyldige, og at de må være undersøkt med anerkjente metoder i den pasientgruppen der instrumentene brukes.

Mikroskopi av blodutstryk er referansemetode for klassifisering av leukocytter i perifert blod. Blodutstryksmetoden har imidlertid klare svakheter. Presisjonen er lav fordi det telles få celler og fordi klassifiseringen er avhengig av skjønn til den som klassifiserer cellene, og ujevn fordeling av cellene i utstryket kan gi systematiske feil. For å øke presisjonen og nøyaktigheten for påvisning av ulike typer leukocytter har en arbeidsgruppe i The International Council for Standardization in Haematology (ICSH) foreslått å erstatte mikroskopi av blodutstryk med flowcytometrisk immunfenotyping (IFCM) som referansestandard for klassifisering av leukocytter (5).

Det overordnede målet med dette doktorgradsarbeidet var å undersøke hvor treffsikre hematologiinstrumentene er til å påvise blaster og umodne granulocytter, samt å evaluere analysekvaliteten til manuell og digital mikroskopi av blodutstryk for å øke kunnskapen om flaggenes og blodutstryksmetodenes brukbarhet som informasjonsgrunnlag for medisinske beslutninger. Da arbeidet ble igangsatt var det ikke publiserte studier som dokumenterte flaggenes repeterbarhet og reproducerbarhet, og litteraturen er motstridende når det gjelder hematologiinstrumentenes evne til å identifisere umodne celler (1, 6).

Metode og resultater

I de to første arbeidene (artikkel 1 og 2) undersøkte vi repeterbarheten og reproducerbarheten av flaggene «Blasts?» og «Imm Gran?» og om flaggene er assosiert med forekomst av blaster i perifert blod ved å sammenligne de rapporterte flaggene med funn fra manuell mikroskopi av blodutstryk (7, 8). Vi undersøkte også om umodne granulocyt-tellinger fra XE-5000 sam-

svarer med umodne granulocyt-tellinger fra manuell mikroskopi av blodutstryk. Vi fant at repeterbarheten av flagget «Blasts?» var lav, og det ble observert lav overensstemmelse mellom instrumentene i rapporteringen av flagget (Cohen's Kappa~0,7). Den diagnostiske nøyaktigheten var lav (AUC~0,7). Det ble funnet både høye andeler falske positive og falske negative flagg (tabell 1). Vi fant også nokså svak overensstemmelse mellom instrumentene for rapporteringen av flagget «ImmGran?». «ImmGran?»-flagget ble i regelen rapportert sammen med «Blast?»-flagget og bidro følgelig ikke med selvstendig informasjon om forekomst av blaster i prøven. Det ble observert god overensstemmelse mellom instrumentene for resultatene av umodne granulocytter, og vi fant at resultatene av umodne granulocytter fra instrumentene lå vesentlig høyere (36-55%) enn resultatene fra manuell mikroskopi av blodutstryk.

I det tredje arbeidet (artikkel 3) undersøkte vi om resultatene av blaster fra preklassifiseringen i CellaVision DM96 kan brukes direkte, uten påfølgende reklassifisering, i oppfølgingen av flagg for å bekrefte eller avkrefte forekomst av blaster i perifert blod (9). Resultatene av blaster fra preklassifiseringen og den påfølgende reklassifisering ble sammenlignet med hverandre og med resultatene av blaster fra manuell mikroskopi av blodutstryk. Grensen for positivt funn av blaster ble definert som $\geq 0.5\%$ (minst én av 200 celler). Vi fant en signifikant forskjell mellom blasttellingene fra preklassifiseringen og reklassifiseringen, og observerte at preklassifiseringssoftwaren identifiserte blaster i 105 utstryk som etter reklassifisering ble kategorisert som negative. Generalisert lineær regresjon viste at forskjellen var relatert til preklassifiseringssoftwarens nøyaktighet, og ikke til personavhengige forskjeller i klassifisering av celler eller variasjoner i duplikate utstryk. Ingen utstryk som ved preklassifiseringen ble kategorisert som negative, ble klassifisert

Tabell 2. Oversikt over antall prøver i kategoriene positive og negative for blaster klassifisert med ulike analysemetoder.

Analysemetode	Positive	Negative
Flowcytometrisk immunofenotyping (IFCM)	164	76
Manuell mikroskopi	115	125
CellaVisionDM96 preklassifisering	153	87
CellaVisionDM96 reklassifisering	91	149
«Blasts?» Sysmex-XE-5000	81	159
«Blasts/AbnLympho?» Sysmex XN-9000*	208	29

Funn av blaster $\geq 0.5\%$ er brukt som positivt prøvesvar.

* tre prøver manglet resultat

Tabell 3. Sensitivitet og spesifisitet til ulike analysemetoder for påvising av blaster.

	Manuell mikroskopi	CellaVision Preklassifisering	CellaVision Reklassifisering	XE-5000 «Blasts?»	XN-9000 «Blasts/ AbnLympho?»
Sensitivitet (95% KI)	0,66 (0,59-0,74)	0,74 (0,67-0,81)	0,53 (0,45-0,61)	0,41 (0,33-0,49)	0,90 (0,84-0,94)
Spesifisitet (95% KI)	0,92 (0,84-0,97)	0,59 (0,47-0,70)	0,95 (0,87-0,99)	0,82 (0,71-0,90)	0,17 (0,10-0,28)

KI, konfidensintervall

Funn av blaster $\geq 0.5\%$ med flowcytometrisk immunfenotyping (IFCM) er brukt som sikkert positivt prøvesvar.

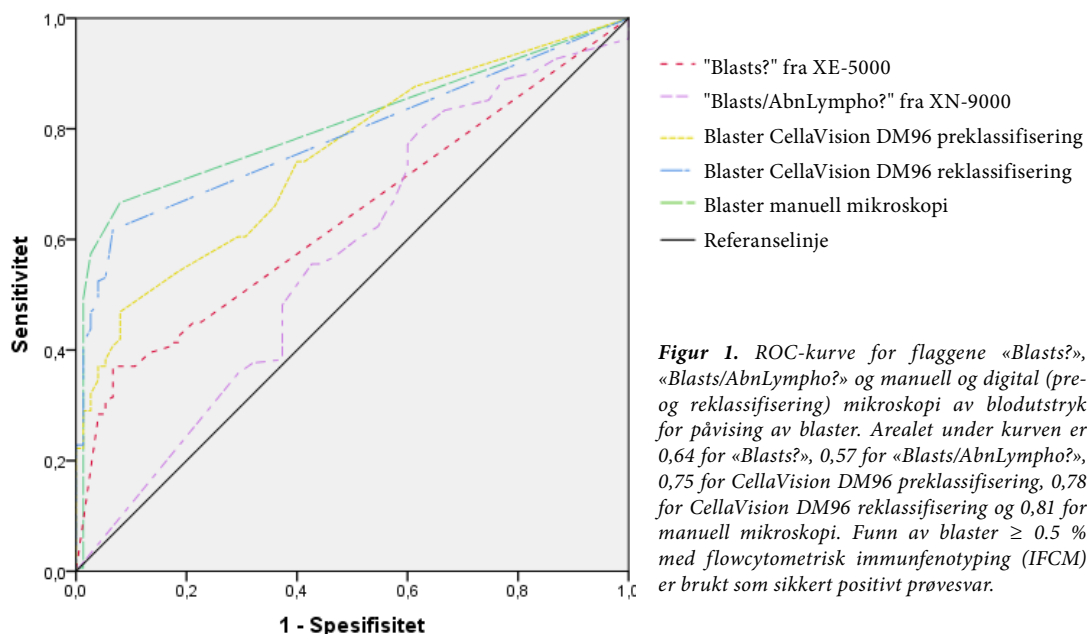
som positive etter reklassifisering. I sammenligningen med manuell mikroskopi viste krystabellanalysen at preklassifiseringssoftwaren feilaktig rapporterte blaster i 120 utstryk, og at 8 utstryk ble feilaktig klassifisert som negative. Spesifisiteten og sensitiviteten ble beregnet til henholdsvis 0,66 og 0,83.

I det fjerde arbeidet (artikkel 4) undersøkte vi om flaggene “Blasts?” fra Sysmex XE-5000 og «Blasts/ AbnLympho?» fra Sysmex XN-9000 er assosiert med forekomst av blaster i perifert blod ved å sammenligne de rapporterte flaggene med funn fra IFCM (10). Vi undersøkte også om blasttellingene fra CellaVision DM96 (pre- og reklassifisering) og manuell mikroskopi av blodutstryk er overensstemmende med resultatene fra IFCM. Vi fant at manuell mikroskopi og digital mikroskopi av blodutstryk etter reklassifisering identifiserer vesentlig færre prøver med blaster enn IFCM (tabell 2). Det ble observert dårlig overensstemmelse mellom flaggene og IFCM i klassifiseringen av prøvene som blastholdige eller ikke, og mellom de to metodene manuell og digital mikroskopi og IFCM (Cohen’s Kappa i området 0,089 til 0,499). ROC-kurve analysen viste at blod-

utstryksmetodene var bedre egnet til skille mellom positive og negative prøver enn flaggene, og at manuell mikroskopi og CellaVision etter reklassifisering hadde nokså lik nøyaktighet (figur 1). Vi fant at en stor andel av prøvene med flagg fra XN-instrumentet var falsk positive og krevde tilleggsundersøkelser, og at mange blastholdige prøver ikke ble plukket opp av XE-instrumentet (tabell 3).

Konklusjon

Oppsummert har arbeidet bidratt til økt kunnskap om kvaliteten til de blastrelaterte flaggene som studien undersøker. Resultatene antyder at flaggene i liten grad øker informasjonsgrunnlaget for medisinske beslutninger, og det er også tvilsomt om det er nyttig å følge opp flaggene med mikroskopisk undersøkelse av blodutstryk. Arbeidet har også bidratt med ny informasjon om repeterbarheten og reproducerbarheten til blastrelaterte flagg, og adressert behovet for en bedre referansemetode enn manuell mikroskopi av blodutstryk når kvaliteten til flagg og bildegjenkjenningssystemer skal kartlegges.



Referanser

- Briggs C, Longair I, Kumar P, et al. Performance evaluation of the Sysmex haematology XN modular system. *J Clin Pathol* 2012;65:1024-30.
- Hager HS, Solsvik AE, Aune M, et al. Norske anbefalinger for når det bør lages blodutstryk basert på celletellinger og/eller flagg fra hematologiinstrumenter. *Klinisk Biokjemi i Norden* 2019;31:22-8.
- Geneviève F, Galois A, Mercier-Bataille D, et al. Smear microscopy revision: propositions by the GFHC. *Feuill Biol* 2014;4:317-25.
- Barnes PW, McFadden SL, Machin SJ, et al. The international consensus group for hematology review: suggested criteria for action following automated CBC and WBC differential analysis. *Lab Hematol* 2005;11:83-90.
- Briggs C, Culp N, Davis B, et al. ICSH guidelines for the evaluation of blood cell analysers including those used for differential leucocyte and reticulocyte counting. *Int J Lab Hematol* 2014;36:613-27.
- Depoorter M, Goletti S, Latinne D, et al. Optimal flagging combinations for best performance of five blood cell analyzers. *Int J Lab Hematol* 2015;37:63-70.
- Eilertsen H, Vøllestad NK, Hagve TA. The usefulness of blast flags on the Sysmex XE-5000 is questionable. *Am J Clin Pathol* 2013;139:633-40.
- Eilertsen H, Hagve TA. Do the flags related to immature granulocytes reported by the Sysmex XE-5000 warrant a microscopic slide review? *Am J Clin Pathol* 2014;142:553-60.
- Eilertsen H, Henriksson C, Hagve TA. The use of CellaVision™ DM96 in the verification of the presence of blasts in samples flagged by the Sysmex XE-5000. *Int J Lab Hematol* 2017;39:423-8.
- Eilertsen H, Sæther PC, Henriksson CE, et al. Evaluation of the detection of blasts by Sysmex hematology instruments, CellaVision DM96, and manual microscopy using flow cytometry as the confirmatory method. *Int J Lab Hematol* 2019;41:338-44.

Summary of an evaluation organised by SKUP

Flowflex SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test



*Dår Kristian Kur, on behalf of Scandinavian evaluation
of laboratory equipment for point of care testing (SKUP)
daar.kur@deks.dk*



Figure 1. Flowflex SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test

Background

The Flowflex SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test (Figure 1) is an in vitro diagnostic point of care (POC) test for detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 antigen (SARS-CoV-2 Ag) in nasal and nasopharyngeal swab specimens. The product is intended for professional use.

The test is manufactured by Acon Biotech Hangzhou Co. Ltd and was launched into the Scandinavian market November 2020. This SKUP evaluation was carried out from March 2021 to February 2022 at the request of Acon Biotech Hangzhou Co. Ltd.

The aim of the evaluation

The aim of the evaluation was to assess the diagnostic performance and user-friendliness of Flowflex SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test when used under real life conditions by intended users in two dedicated coronavirus disease 2019 (COVID-19) test centres.

Materials and methods

The evaluation was carried out at Esbjerg test centre and at Bispebjerg Hospital test clinic in Esbjerg and Copenhagen NV, Denmark, respectively. In total, 564 persons (≥ 16 years) exposed to individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection were included. one nasal swab sample collected from both nostrils and one oropharyngeal swab sample from the throat were taken from each participant. The nasal swab sample was measured directly on the Flowflex SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test and the oropharyngeal swab was sent to real time polymerase chain reaction (RT-PCR) comparison method at the respective clinical laboratory in Esbjerg¹ or in Copenhagen NV². The diagnostic sensitivity and specificity of the Flowflex SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test were calculated by

comparing the test results with the RT-PCR results for the total population and stratified on clinical subgroups and relevant cycle threshold (ct) values of the target gene detected; (the envelope protein (E) gene and the RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) gene). The overall diagnostic performance was compared with the World Health Organization (WHO) minimum performance requirements of ≥ 80 % sensitivity and ≥ 97 % specificity [1]. User-friendliness was assessed using a questionnaire with three ratings: satisfactory, intermediate and unsatisfactory, and with the quality goal of a total rating of “satisfactory”.

Results

The calculated results for diagnostic sensitivity (table 1) and specificity (table 2) are given with a 90 % confidence interval (CI, for information only). The prevalence of SARS-CoV-2 among the participants was 21 % (121 out of 564). The overall diagnostic sensitivity of the Flowflex SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test was 75 % with a 90 % (CI) of 68-82 %. Out of 30 false negative results, nine had ct values ≥ 30 . When only the participants with ct values below 30 were considered, the sensitivity increased to 82 and 81 % for the E-gene and RdRP-gene, respectively.

Symptoms were reported by 54 % of the participants. Among those with symptoms, the sensitivity was 79 % (CI: 71-86 %). For participants without symptoms the sensitivity was 65 % (CI: 48-79 %). The overall diagnostic specificity was 99,6 % (CI: 98,6-99,9 %). The positive and negative predictive value (PPV and NPV, respectively) were 95 % and 97 %, respectively. The user-friendliness was rated as satisfactory.

Conclusion

In this evaluation, WHO's suggestion of minimum performance requirement of ≥ 80 % sensitivity compared to a nucleic acid amplification test reference assay was not met by Flowflex SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test when

¹ The Clinical Diagnostic Department at Hospital of South West Jutland

² The Department of Clinical Biochemistry at Bispebjerg Hospital

Table 1. Diagnostic sensitivity of Flowflex SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test measured in nasal specimen. Results achieved by intended users. Overall results and stratified on clinical subgroups and relevant ct values of the target gene detected.

	Number of positive RT-PCR results	Number of true positive results	Number of false negative results	Diagnostic sensitivity, % (90 % CI)
Total	121	91 ¹	30 ²	75 (68-82)
Symptomatic				
No	31	20	11	65 (48-79)
Yes	90	71	19	79 (71-86)
≤5 days	50	40	10	80 (68-89)
>5 days	9	7	2	78 (45-96)
Unknown onset	31	24	7	77 (62-89)
Ct values E-gene				
<33	117	91	26	78 (70-84)
<30	108	89	19	82 (75-88)
<25	117	91	26	78 (70-84)
Ct values RdRP-gene				
<33	114	90	24	79 (72-86)
<30	108	87	21	81 (73-87)
<25	94	78	16	83 (75-89)

¹ Median ct value for the E-gene, true positive results = 16,2 (4,8-32,5). Median ct value for the RdRP-gene, true positive results = 17,2 (6,4-33,5).

² Median ct value for the E-gene, false negative results = 23,2 (8,2-35,0). Median ct value for the RdRP-gene, false negative results = 23,9 (9,0-35,7).

Unpaired t test (Excel) p-value <0,001 when comparing the means for the true positive and false negative results for each target gene.

Table 2. Diagnostic specificity of Flowflex SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test measured in nasal specimen. Results achieved by intended users. Overall results and stratified on clinical subgroups.

	Number of negative RT-PCR results	Number of true negative results	Number of false positive results	Diagnostic specificity % (90 % CI)
Total	443	441	2	99,6 (98,6-99,9)
Symptomatic				
No	231	230	1	99,6 (98,0-100)
Yes	212	211	1	99,5 (98,0-100)
≤5 days	100	99	1	99,0 (95,3-100)
>5 days	14	14	0	100 (84,8-100)
Unknown onset	98	98	0	100 (97,7-100)

used under real-life conditions with a prevalence of 21 %. WHO's suggested minimum performance requirement of ≥97 % specificity was met. The quality goal for user-friendliness was fulfilled.

The complete evaluation report (SKUP/2022/128) is available at "www.skup.org".

1. WHO. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Interim guidance, 6 October 2021, <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2-infection-using-rapid-immunoassays> (accessed 2022-06-29).

Til manuskriptforfattere

Utfyllende forfatterinstruksjoner finnes på hjemmesiden, <http://www.nfkk.org/klinisk-biokemi-i-norden/instruksjoner>. Litteraturhenvisninger (maksimalt 20) nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptteksten og skrives i Vancouver-stil, men med bare de tre første forfatterne. Dersom artikkelen har mer en tre forfattere listes de tre første etterfulgt av "et al". Forfatterens etternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skilles ved komma og punktum settes etter siste forfatters initialer evt. etter "et al". Punktum brukes også etter tittel på artikkelen. Journalnavn forkortes som angitt i Pubmed, liste over forkortelser finnes i LinkOut Journals. Etter journalforkortelsen følger et mellomrom, årstall for publikasjonen, et semikolon, volum nummer, et kolon og sidetall. Overflødige sidetall fjernes, som vist i eksempelet 1989;49:483-8. Personlige meddelelser (inkludert fullt navn og årstall) og produkt informasjon skal ikke stå i referanselisten men refereres i manuskriptteksten. Dersom det er flere enn 20 referanser, må forfatteren velge ut de 20 viktigste som skal stå i bladet. De øvrige skal nummereres kronologisk i teksten, men leserne må kontakte forfatteren for å få dem.

Eksempler

Journal artikkel med inntil tre forfattere:

1. Vermeersch P, Mariën G, Bossuyt X. A case of pseudoparaproteinemia on capillary zone electrophoresis caused by geloplasma. Clin Chem 2006;52:2309-11.

Journal artikkel med mer enn tre forfattere:

2. Fiechtner M, Ramp J, England B, et al. Affinity binding assay of glycohemoglobin by two-dimensional centrifugation referenced to hemoglobin Alc. Clin Chem 1992;38:2372-9.

Abstrakt:

3. Hortin GL, King C, Kopp J. Quantification of rhesus monkey albumin with assays for human microalbumin [Abstract]. Clin Chem 2000;46:A140-1.

Bok kapitler:

4. Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Brunis DE, eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th Ed. St. Louis: Elsevier Saunders 2006:903-81.

PhD teser:

5. Haughton MA. Immunonephelometric measurement of vitamin D binding protein [MAppSci thesis]. Sydney, Australia: University of Technology, 1989:87pp.

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

6. Milbury CA, Li J, Makrigiorgos GM. PCR-based methods for the enrichment of minority alleles and mutations. [Epub ahead of print] Clin Chem February 6, 2009 as doi:10.1373/clinchem.2008.113035.

Supplement:

7. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. Atherosclerosis 1996;124 Suppl:S1-9.

Internett kilde:

8. American Association for Clinical Chemistry. AACC continuing education. <https://www.aacc.org/education-and-career/continuing-education> (Tilgjengelig april 2020).

Se også NFKK's og KBN's hjemmeside: www.nfkk.org

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i like arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskapelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SjCLI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Biokemi i Norden, og står bak arrangering av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styret består av: Mads Nybo (Odense), Nikki Have Michell (København), Anna Linko-Parvinen (Turku), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ólöf Sigurdardóttir (Akureyri), Leifur Franzson (Reykjavík), Yngve Thomas Bliksrud (Oslo), Mads Ohlson (Göteborg), Bess Margrethe Frøyskov (Larvik). **Ordförande i NFKK:** Per Bjellerup (Västerås).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Helle Borgstrøm Hager · Layout: kindly.dk · Tryk: Clausen Grafisk



Danmark

Overlæge Linda Hilsted
Klinisk biokemisk afd. KB
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
DK-2100 København Ø
Telefon: +45 35 45 20 16
linda.hilsted@rh.regionh.dk



Island

Överläkare Ingunn Þorsteinsdóttir
Department of Clinical Biochemistry
Landspítali - University
Hospital Hringbraut
IS-101 Reykjavík
Telefon: +354 543 5033
ingunnth@landspitali.is



Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentralsjukhus
HUSLAB
Topeliusgatan 32
FIN-00290 Helsingfors
Telefon: +358 50 4271 457
henrik.alfthan@hus.fi



Norge

Overlege Helle Borgstrøm Hager
Sentrallaboratoriet
Sykehuset i Vestfold, Postboks 2168
3003 Tönsberg
Telefon: +47 33 34 30 53
helle.hager@siv.no



Sverige

Professor Anders Larsson
Avdelningen för klinisk kemi
Akademiska sjukhuset
S-751 85 Uppsala
Telefon: +46 18 6114271
anders.larsson@akademiska.se



NFKK

Överläkare Per Bjellerup
Laboratoriemedicin Västmanland
Västmanlands sjukhus
SE-721 89 Västerås
per.bjellerup@regionvastmanland.se

Count on the Enhanced Liver Fibrosis (ELF™) Test

Assess the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH) progression and liver-related events with a simple blood test.

siemens-healthineers.com/elf

The ELF test is not available for sale in the U.S. Product availability may vary from country to country and is subject to varying regulatory requirements. ELF is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 30-19-14233-01-76. © Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 2020



Scan and
read more