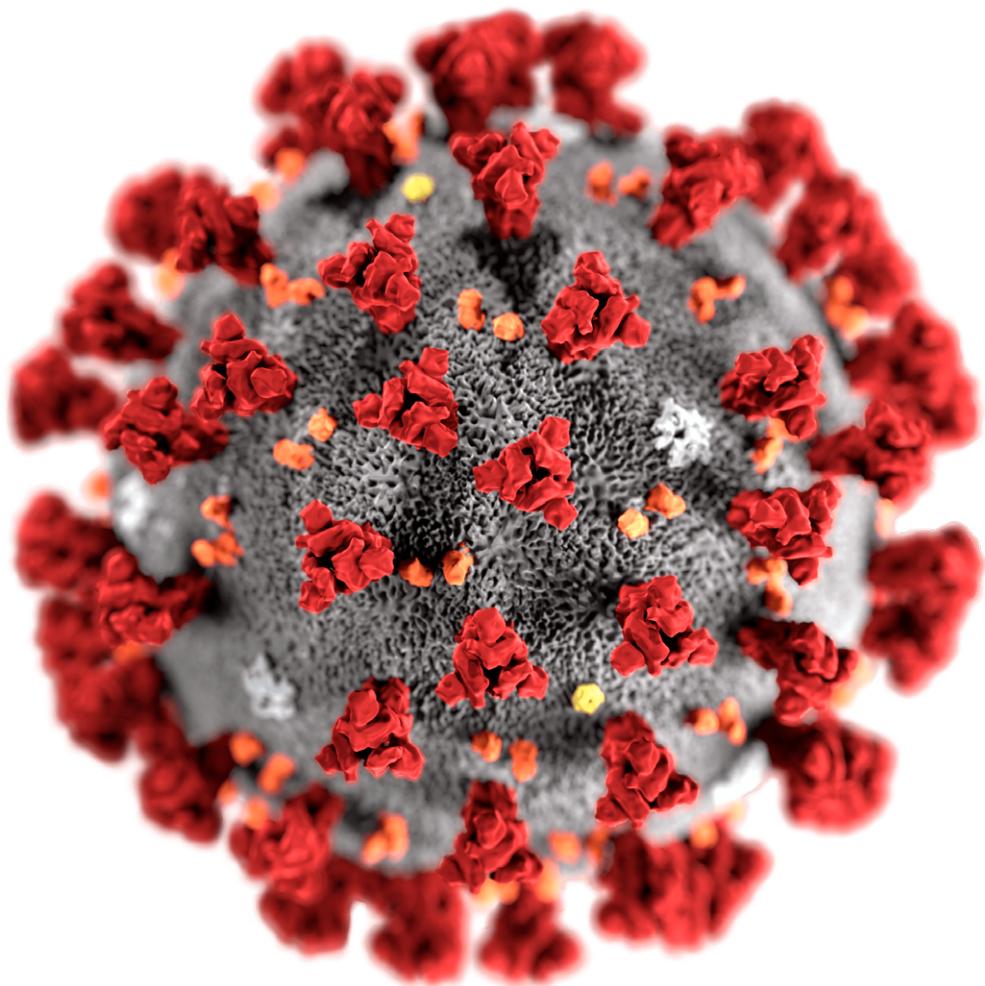


Klinisk Biokemi i Norden



> DxH900

EARLY SEPSIS INDICATOR

A seamless partnership
to act early on sepsis.



We're more than a supplier – we partner with labs around the globe to deliver innovative, reliable and efficient diagnostic processes and technology.

Every year 30 million people are affected by sepsis and it's the 3rd leading cause of death – but together we can make a difference. Our Early Sepsis Indicator, working seamlessly within your workflow, offers an even earlier alert to the risk of developing sepsis.

Know sooner, act fast. Let's improve patient care together.

Elevate your performance. Advance patient care.
Find out more: e.beckmancoulter.com/UnitedIn-Sepsis
#UnitedinProgress

INDHOLD

Ledare: SI-enheter eller inte SI-enheter – det är frågan	4
<i>Anders Larsson</i>	
Formandens spalte	7
<i>Henrik L. Jørgensen</i>	
Important update: The 37th Nordic Congress in Medical Biochemistry.....	8
<i>Gunhild Garmo Hov</i>	
Nya coronaviruset 2019 – från utbrott i Kina till pandemi med implikationer för klinisk kemiska laboratorier i Norden	9
<i>Daniel Garwicz</i>	
Är malariamedicin en ”game changer” i kampen mot COVID-19?	
Vikten av koncentrationsmonitorering	16
<i>Torbjörn Åkerfeldt, Anna-Karin Hamberg, Anders Larsson, Kim Kultima</i>	
Værdi af biokemiske analyser ved COVID-19: prognose og tidlig opsporing af komplikationer	18
<i>Julie Brogaard Larsen, Tina Parkner, Holger Jon Møller</i>	
Procalcitonin ved akutte infektioner	28
<i>Pradeesh Sivapalan, Jens Ulrik Jensen</i>	
Blåslampa på standardisering och SI-enheter.....	36
<i>Johan Bjerner</i>	
Ph.d. disputas: Serum/plasma-kalprotectin, en potensielt ny markør for rask og sikker diagnostisering av sepsis	38
<i>Tom Nilsen</i>	
Forskning i krydsfeltet mellem hjertekarsygdomme og demens	42
<i>Ruth Frikke-Schmidt</i>	
Mens vi venter	44
<i>Helle Borgstrøm Hager</i>	

Front cover: SARS-CoV-2 virus. This illustration, created at the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), part of the United States Department of Health and Human Services, reveals ultrastructural morphology exhibited by coronaviruses. By CDC/ Alissa Eckert, MS; Dan Higgins, MAM/Public domain.

Ledare:

SI-enheter eller inte SI-enheter – det är frågan

Anders Larsson



På 1950-talet använde vi oss av enheter som g%. Det fungerade säkert utmärkt om man var insatt i nomenklaturen, men jag undrar hur lätt det var för en patient att förstå vad detta var. För de läsare som också undrar, så var g% samma som gram per 100 mL eller g/dL, en enhet som fortfarande används i bl.a USA. Även Norge använder det för Hemoglobinanalysen.

I dag har alla länder utom USA, Myanmar (Burma) och Liberia anslutit sig till SI-systemet (figur 1). Målet med införande av SI-systemet inom sjukvården är att det skall minska riskerna för misstag även här.

Från sjukvården kan man ta exemplet där en patient fick 0,5 gram fenobarbital istället för 0,5 "grains" fenobarbital. Ett grain motsvarar 0,065 gram vilket innebar att patienten fick ca 16 ggr för hög dos.

Gram och grain kan ju lätt misstolkas om man läser texten lite slarvig så det är nog inte så konstigt att det kan bli fel.

Sammanblandningar av enheter är inget nytt problem. Det finns en del som hävdar att redan Columbus förväxlade nautiska mil med romerska mil, vilket fick som konsekvens att han hamnade på Bahamas i oktober 1492 medan han trodde att han kommit till asien.

Ett exempel från flyget är ett jumbojet flygplan som plötsligt fick slut på bränsle på 12000 meters höjd på grund av att man beräknat bränslebehovet utifrån att planet vägde 22300 pounds istället för 22300 kg. Som tur var lyckades piloten glidflyga jumbojeten de sista 100 kilometerna så att de kunde landa utan att någon blev fysiskt skadad. Däremot kan man nog tänka sig att passagerarna blev väldigt oroades när plötsligt planets motorer slutar fungera. Man kan också räkna



Figur 1 (från Wikimedia Commons) visar länder som ej officiellt antagit metersystemet och SI-systemet. Internationella mått-enhetssystemet eller SI från franskan "Système International d'Unités" är en internationell standard för måttenheter och prefix. Måttssystemet bygger på ett antal grundenheter som är noggrant definierade. Våra enheter som vi använder på laboratorierna bygger huvudsakligen på enheter som baseras på metersystemet. I dag använder alla länder i världen, utom tre, metersystemet. Undantagen är Myanmar, Liberia och USA.

The World's First 2019-nCoV CLIA Kits Received CE Mark

- The World's First CE Marked CLIA Antibody Assay for COVID-19**
- Inactivated Serum/Plasma samples(56 C , 30mins) applicable to **ensure operator's safety**
- World's Fastest Fully automated** CLIA solution (High throughput and sensitivity method)
- Antibody detection with **numerical result** using ONLY **10µL** sample volume
- Assist early detection of COVID-19 suspicious cases with **nucleic acid false negative**
- Joint Detection Solution (IgG+IgM)** for COVID-19 to ensure high clinical sensitivity
- Rapid detection within **30 mins** (Analyzer model dependent)
- The First COVID-19 Antibody Reagents Supplier with Major Lab Automation connectability** (thermo scientific / Inpeco)
- High production capacity** with advanced automatic production line



Immunoassay



*Inpeco Automation Track Connectable

*Capable to link Laboratory Automation system (TLA/LAS)

Biochemistry



MAGLUMI® TEST PANEL-Total solution for 2019-nCoV infection-related disease

Application	Parameter
Inflammatory Cytokine Storm	hs-CRP, PCT (Procalcitonin), IL- 6 (Interleukin 6), *SAA (Serum Amyloid A)
Acute Cardiac Injury	CK-MB, Troponin I, Myoglobin, hs-cTnI, H-FABP, NT-proBNP, BNP
Acute Kidney Injury	β_2 -MG, Albumin, *NGAL
Coagulation Disorder	D-Dimer

*Available soon

MAGLUMI®, Biossays™ and Biolumi® are trademarks of Snibe.
All other product names and trademarks are the property of their respective owners.

med att passagerarna inte riktigt uppskattade det här räknefelet och gärna såg att man såg över rutinerna. Kanske läge för en avvikelerapport?

Ett mer aktuellt och dyrt misstag var när NASA kraschade en Mars-raket på grund av att man blandade ihop olika mättenheter. 1998 skickade NASA upp Mars Climate Orbiter, en rymdsond som hade kostat 125 miljoner dollar att bygga (figur 2). Vad som hände var att Lockheed Martin Astronautics i Colorado använde sig av enheten pound-sekunder för att beräkna hur mycket kraft som rakettmotorerna skulle avge, men man uppfattade det som om mätet var i SI-enheten newton per kvadratmeter. Det misstaget gjorde att rymdsonden kom för nära Mars och störtade. Ett litet misstag som på ett ögonblick förstörde ett miljardprojekt.

Att använda sig av olika enheter riskerar att leda till felaktiga tolkningar av analysresultat. Det är väl sällan det blir så stora konsekvenser som ovan, men även mindre problem kan vara allvarliga. Jag hade häromdagen en kollega som undrade över varför vi rapporterade Lp(a) i enheten mg/L men när han försökte läsa på om det hela hittade han bara artiklar



Mars Climate Orbiter från Wikimedia Commons.

som handlade om Lp(a) i enheten mg/dL eller nanomol/dL. Han undrade därför om det var samma sak eller om det handlade om olika analyter eller varför vi inte använde samma enheter.

Vi kan nog räkna med att det sker felbeslut inom vården när vi använder olika enheter. Även om det kanske inte innebär miljardkostnader per felaktigt beslut så kan det få allvarliga konsekvenser för enskilda patienter.

Ett viktigt mål för vår laboratorieverksamhet är att minimera felkällor i samband med analyser och det omfattar inte bara själva analysmomentet utan även pre- och postanalys. Det innebär i praktiken att vi bör sträva mot att ha gemensamma enheter. Det gäller i första hand nationellt, men även internationellt/inom skandinavien. Vi går mot nationella patientjournaler. I Sverige kallas den för Nationella Patientöversikten (NPÖ), och gör att man kan ta fram patientjournaldata från hela Sverige. Eftersom många av våra kliniska kollegor främst tittar på analysresultatet, så kommer NPÖ kräva gemensamma SI-enheter nationellt. Det är dock bara det fösta steget i en samordning. Vi behöver även se över hur vi hanterar resultat under 1,0. Tidigare svarade vi ut troponiner som 0,035 ug/L eller 0,035 ng/mL. Att ha nollar efter decimalkommat är också en risk varför de flesta (alla?) laboratorier numera rapporterar samma resultat som 35 ng/L. Det är också en del i vår strävan att minska antalet fel när man tolkar våra analyseresultat.

Även om vi kommit en bra bit på väg mot interlaboratoriesamordning så finns det en hel del kvar att göra. Jag skulle tex gärna se att våra journalsystem blev lite intelligentare så att det fanns en gradering av avvikeler av analysresultat i förhållande till referensintervallet i journalsystem. Om vi tar exemplet CRP (referensintervall < 5mg/L) så ger ett CRP resultat på 5,1 mg/L en stjärna och ett CRP resultat på 510 mg/L också en stjärna, dvs samma avvikelsemarkering. Jag skulle önska att det fanns en gradering som säger att ett resultat avviker lite och ett annat mycket från referensintervallet. På den gamla goda tiden, dvs med det datasystem vi hade för 30 år sedan, kunde systemet ange avvikeler i standarddeviationer, men det försvann med de moderna laboratoriedatasystemen. Förhoppningen är att det kommer i framtiden och att vi kan rapportera över det till patientjournalerna.

Formandens spalte

*Henrik J. Jørgensen
Formand i NFKK*



Siden 1946 har der være afholdt nordiske kongresser i klinisk kemi (tabel). De første år med lidt varierende intervaller, men siden 1984 har de fast været afholdt hvert andet år. Dette mønster bliver desværre brutt i år!

Som Gunhild Garmo Hov skriver andetsteds i dette nummer på vegne af alle organisatorerne, bliver den 37. kongres, der skulle have fundet sted den 9.-12. juni i Trondheim ikke afholdt som planlagt. Dette skyldes naturligvis COVID-19 pandemien, som har medført restriktioner vedtaget af den norske regering frem til 15. juni, der umuliggør afholdelsen af kongressen.

Det er rigtig ørgerligt for alle de deltagere, udstilere og indlægsholdere, som havde glædet sig til at mødes i Trondheim. Men det er endnu mere ørgerligt for alle de mange frivillige, der har knoklet i lang tid

for at forberede dette møde. Det er endnu uvist, hvad der kommer til at ske med kongressen, men uanset hvad skal der lyde en stor tak til alle organisatorerne fra hele NFKKs bestyrelse!

De nordiske kongresser er en af hjørnestene i det nordiske samarbejde indenfor klinisk biokemi. Her bliver ideer udvekslet, og mange tværnordiske projekter er startet som uformelle diskussioner mellem deltagerne. Interaktionen med udstillerne er ligeledes en stor kilde til inspiration og fornyelse af vores laboratorier, som jeg skrev om på denne plads i forrige nummer af KBN.

Kongresserne har nu fundet sted i tre kvart århundrede, og jeg ved, at forberedelserne til den 38. kongres i Island er godt på vej, så denne vigtige tradition kan fortsætte. I 2022 er COVID-19 pandemien forhåbentlig overstået, så vi alle kan mødes i Reykjavik.

Oversigt over de Nordiske kongresser i klinisk kemi

Nr	År	Sted	Nr	År	Sted	Nr	År	Sted
1	1946	Finse	13	1971	Bergen	25	1996	Tórshavn
2	1947	Fanø	14	1973	Göteborg	26	1998	Åbo
3	1948	Dals Ed	15	1975	Århus	27	2000	Bergen
4	1950	Tavastehus	16	1977	Uleåborg	28	2002	Reykjavik
5	1952	Lillehammer	17	1979	Oslo	29	2004	Malmö
6	1954	Uppsala	18	1981	Reykjavik	30	2006	København
7	1959	Helsingör	19	1984	Malmö	31	2008	Helsingfors
8	1961	Nyslott	20	1986	Odense	32	2010	Oslo
9	1963	Sandefjord	21	1988	Kuopio	33	2012	Reykjavik
10	1965	Jönköping	22	1990	Trondheim	34	2014	Göteborg
11	1967	Aalborg	23	1992	Reykjavik	35	2016	Odense
12	1969	Otnäs	24	1994	Stockholm	36	2018	Helsingfors



Important update:

The 37th Nordic Congress in Medical Biochemistry

Dear friends and colleagues!

Due to the COVID-19 pandemic, the Nordic Congress in Medical Biochemistry June 9-12 in Trondheim will not be held as planned. The Norwegian government has recently extended restrictions to the 15th of June 2020, which in effect means that the congress is prohibited. We are currently working on postponing the congress or making it a virtual event, but as of April 20th, nothing is finally decided. Please check our website for the latest updates at <http://www.nfkk2020.no>.

We deeply regret the current situation, but the safety and wellbeing of you - the delegates, speakers and exhibitors - is our highest priority. Although the circumstances changes rapidly, we realize that it is not possible to have the congress in Trondheim as plan-

ned. Postponing the event is likely not an option as the pandemic is expected to go on for several months, and having the congress close to the upcoming 38th Nordic Congress in Iceland in 2022 would be unfortunate. Whether a web-based event will be held depends on technical and logistical issues currently being explored, but making the planned congress virtual is not straight forward.

Irrespective of the fate of The 37th Nordic Congress, we apologize for the inconvenience this may cause you and kindly ask for your understanding that we are not able to give more information at this time.

*On behalf of the Organizing Committee
Gunhild Garmo Hov*



Nya coronaviruset 2019 – från utbrott i Kina till pandemi med implikationer för klinisk kemiska laboratorier i Norden

Daniel Garwicz

Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet

Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Sverige

daniel.garwicz@medsci.uu.se

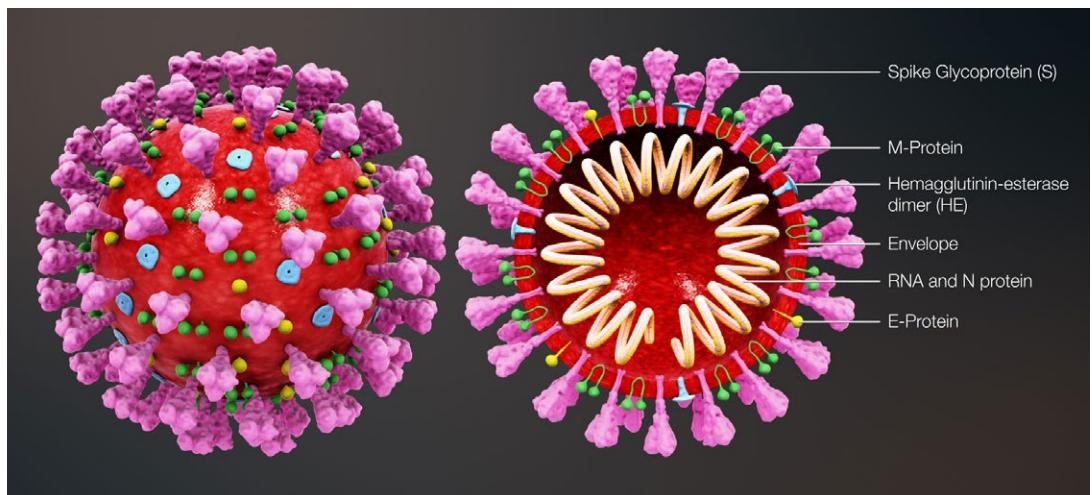


Nyupptäckt virus i fladdermöss kan orsaka dödlig sjukdom hos människor

Ett nytt coronavirus (benämnt SARS-CoV-2; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; tidigare kallat 2019-nCoV) upptäcktes hos människor i slutet av 2019 i Wuhan, Kina (Figur 1). Viruset, som tros ha fladdermöss som ursprunglig värd, kan hos människor orsaka en viruspneumoni (NCP; novel coronavirus pneumonia), som kan komplickeras av chocklunga (ARDS), multipel organsvikt, septisk chock och död. Inkubationstiden tros vara 2-12 dagar och smitta kan överföras mellan människor.

Estimerad dödlighet i Kina

Det är svårt att under en pågående epidemi beräkna dödligheten, men den kan beräknas ligga på c:a 2-3% bland smittade och 10-15% bland svårare sjuka (1,2,3). Sjukdomen har också fått namnet COVID-19; coronavirus disease in 2019 (4). Viruset sprider sig snabbt och drakoniska åtgärder har därför vidtagits i Kina. Vissa åtgärder har vidtagits i andra delar av världen för att hejda spridningen. Minst 60.330 människor misstänkta fall av smitta (varav majoriteten är laboratorie-bekräftade) och/eller klinisk pneumoni-diagnos har konstaterats (varav 44 diagnosticerats i Europa); 1.369 av de smittade har dött [ECDC Situation update 13 februari 2020 kl. 08:00 CET] (5). Det hittills högsta antalet fall per dygn rapporterades 13



Figur 1:

Modell av det nya coronaviruset SARS-CoV-2 (tidigare även benämnt 2019-nCoV). Källa: <https://www.scientificanimations.com> - <https://www.scientificanimations.com/wiki-images/>, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=86436446>

februari 2020 (över 14.800 nya fall på ett dygn, till största delen p.g.a. retrospektiv testning och ändrade rapporteringskriterier).

Virusutbrottet klassas av WHO som internationellt hot mot människors hälsa

Utbrottet har av Världshälsoorganisationen (WHO) klassats som ett internationellt hot mot människors hälsa. I Sverige klassas den numera som allmänsfarlig och samhällsfarlig smitta enligt smittskyddslagen (6,7).

Enstaka fall av virussjukdomen i Norden fram till mitten av februari

Enstaka fall har diagnosticerats i Norden (ett fall i Finland, ett i Sverige) vilket förhoppningsvis reflekterar att antalet smittade i denna geografiska region är mycket få, snarare än att man har missat att diagnostisera några fall.

Laboratoriemedicinska organisationers roll

- att bidra till att det skapas riktlinjer

Laboratoriemedicinska organisationer och sjukhuslaboratorier i Norden bör ändå ta sig tid att fundera igenom hur man bäst ska agera när det gäller hantering av olika typer av prover och provmaterial från patienter med misstänkt eller konstaterad smitta. Svensk Förening för Klinisk kemi har webpublicerat sina rekommendationer, som sedan dess har uppdaterats (8). Bör försiktighetsprincipen gälla eller ska man försöka göra en sannolikhetsbedömning av risken för smitta?

Behov av molekylärbiologiskt snabbtest och smittskyddsåtgärder

Det kan med tiden också uppstå ett behov av ett snabbtest med högsta möjliga sensitivitet och specificitet och att fler laboratorier än Folkhälsomyndigheten utför molekylärbiologisk diagnostik. P.g.a. smittrisken bör sannolikt arbetsmoment med risk för laboratoriesmitta utföras på högsäkerhetslaboratorium för luftburen smitta. Man bör betänka att ett enda fall av laboratoriesmitta kan medföra att smittskyddslagen träder i kraft med risk för isolering av den smittade och karantän på upp till 14 dagar av hela eller delar av laboratoriet. Man bör därför inte bara överväga risken för smitta utan även ett scenario med potentiella konsekvenser för såväl verksamheten som personalen om smitta trots skyddsåtgärder skulle

inträffa. Ovanstående gäller vid ett scenario med låg förekomst av smitta i samhället. Vid hög prevalens är det sannolikt högre risk att smittas på väg till och från laboratoriet (t.ex. på flyget, tunnelbanan, pendeltåget, bussen, eller på stan) än på laboratoriet.

Dags att förbereda sig!

Det finns från officiellt håll i dagsläget ingen påtaglig oro för spridning av coronaviruset i Norden (9), medan allmänheten har desto fler funderingar.

Våra yrkes- och kunskapsorganisationer och laboratorier bör, liksom samhället och sjukvården i övrigt, utnyttja tidsfönstret till att öka kunskaperna om detta och andra farliga smittämnen och på olika sätt förbereda sig för att på ett säkert sätt ta hand om misstänkta fall om de dyker upp i framtiden.

EU-kommissionen har utlyst anslag för forskning kring coronavirusepidemin, klinisk hantering och förberedelser inom hälso- och sjukvården (10). Bill och Melinda Gates Foundation har avsatt en ansenlig summa för att bekämpa viruset (11). Medel kan sökas för att förbättra prevention, diagnostik och behandling.

Tillägg 2020-03-24 till 2020-03-26 inför tryckning av det accepterade manuset:

När ovanstående manus blev accepterat 14 februari 2020 erbjöds jag att senare uppdatera det inför tryckning. Händelseförloppet har varit snabbt och dramatiskt. Det är omöjligt att sammanfatta hela skeendet här. Icke desto mindre belyser det vikten av omvärldsbekynning och att ha tillräckliga marginaler, kompetent personal och en beredskap för oväntade händelser. Utbrottet i Wuhan visade sig vara som att öppna Pandoras ask. Hur denna pandemi kommer att utvecklas går inte att överblinna utan man måste följa förloppet dag för dag.

Kan asymptomatiska individer vara smittade?

Inkubationstiden har av Folkhälsomyndigheten reviderats till 2-14 dagar, där de flesta insjuknar c:a 5 dagar efter att man blivit smittad (12). Amerikanska forskare har försökt beräkna inkubationstiden ur publicerade data från Wuhan och kommit fram till en liknande slutsats, även om vissa individer kan ha längre inkubationstider (13). Coronavirussmitta har uppskattats existera hos asymptomatiska/presymptomatiska individer, men det är oklart hur smittsamma dessa individer är. Vissa forskare befärlar att uppmemot

60% av alla infekterade har milda eller inga symptom och man vill därför undersöka om så verkligen är fallet (14).

Masstestning, hemkarantän och social distansering

Masstestning på representativa stickprover av hela jordens befolkning är sannolikt möjlig, men frågan är om det är ekonomiskt försvarbart eller ens effektivt för att hejda smittan. Man har därför rekommenderat att äldre personer och personer med misstänkta symptom på luftvägsinfektion (t.ex. feber, halsont, hosta) ska hålla sig hemma. Folksamlingar ska undvikas.

En blick i retrospekt(r)oskopet

Om vi backar tillbaka till 23 januari 2020 så publicerades i Läkemedelsvärlden en artikel med budskapet att Folkhälsomyndigheten i Sverige bedömde att virusutbrottet i Wuhan, Kina med dåvarande kunskapsläge, inte kunde utvecklas till en pandemi och att den europeiska smittskyddsmyndigheten ECDC med säte i Solna konstaterade att det inte fanns någon spridning till Europa (15).

Det första svenska coronafallet

Som vi vet idag landade redan dagen efter (d.v.s. den 24 januari 2020) det första svenska fallet på svensk mark och konstaterades smittad med coronaviruset c:a 1 vecka senare. Som tur var hade patienten under tiden satt sig själv i karantän och fördes sedan till isolering på sjukhus.

WHO förklarar coronavirusepidemin för en pandemi

WHO dröjde relativt länge med att förklara coronavirusepidemin för en pandemi (16), d.v.s. en epidemi med spridning i flera världsdelar och global potential. Sannolikt fanns det flera olika överväganden som låg bakom detta. Detta skedde exakt 1 månad efter att man förklarat utbrottet för ett internationellt hot mot människor hälsa.

Både Folkhälsomyndigheten, ECDC och WHO har mängder med epidemiologisk och annan expertis och ett vetenskapligt förhållningssätt, d.v.s. de utgår ifrån kända fakta, snarare än att spekulera i möjliga framtidsscenarier. För det mesta är detta en utmärkt strategi, men vid mycket snabba förlopp kan detta leda till att man tenderar att ligga ett eller flera steg efter.

Det är dock viktigt att inte i onödan sprida panik bland allmänheten, varför man valt att portionera ut sina åtgärder vid en tidpunkt när man anser att den får största möjliga effekt. Man bör därför ha detta i åtanke om man kritisar vidtagna åtgärder.

Olika smittskyddsstrategier i olika länder

Alla länder har valt delvis olika strategier för att stoppa smittspridningen, beroende på var de befinner sig geografiskt och i smittspridningens förlopp samt vilka åtgärder som befolkningen kan acceptera att utstå och hur länge.

I december 2019 publicerade Folkhälsomyndigheten en beredskapsplan för en influensapandemi (17). Denna skrift kan man ha nytta av även i den nuvarande situationen.

Coronaläget i världen, i Europa och i Sverige

24 mars 2020

Coronaläget i världen i skrivande stund är att 378.041 människor har laboratoriebekräftad och/eller typiska kliniska tecken på COVID-19/smitta och 16.365 människor har dött globalt (ECDC Situation update worldwide, as of 24 March 2020) (18).

Läget i Europa (EU/EEA och Storbritannien) är 182.470 rapporterade fall (varav de flesta sannolikt är laboratorieverifierade), varav 10.049 människor har dött (majoriteten av dessa i Italien med totalt 63.927 smittade och 6077 dödsfall) (19). Nästan en av tio sjukvårdsanställda i Italien uppges ha smittats av det nya coronaviruset.

I Sverige har antalet laboratoriebekräftade fall ökat från 1 fall till 2016 smittade och 25 dödsfall (17). Antalet smittade och döda ökar nu snabbt och alla siffror blir fort inaktuella.

Europa – pandemins nya epicentrum

Även i Europa har det vidtagits mer eller mindre drastiska åtgärder, vilka fått stora ekonomiska effekter på flera samhällssektorer. Gymnasier och universitet/högskolor har infört distansundervisning, flera myndigheter håller dagliga presskonferenser och TV-tablåerna fylls av program och diskussioner kring det nya coronaviruset.

Läget ljusnar i Kina

Ljuspunkter är att utbrottet i Kina för tillfället verkar över där och drygt 100 000 har återhämtat sig från covid-19 globalt.

Förbättrad testkapacitet, Diskussionsforums roll, planerade fältsjukhus och mobilisering

Flera universitetslaboratorier och laboratorier på länssjukhus har satt upp egna molekylärbiologiska tester för det nya coronaviruset och även serologiska tester planeras sättas upp. Klinisk kemiska laboratorier världen över försöker i görligaste mån upprätthålla den dagliga verksamheten och Diskussionsforum med täckning över hela Norden drar sitt strå till stacken för att hålla oss uppdaterade om det senaste på coronafronten. En global mobilisering mot det nya coronaviruset och COVID-19 har inletts och fältsjukhus upprättas.

Några tröstande ord från Gandhi (som för övrigt aldrig tilldelades Nobels fredspris)

Mahatma Gandhi ska ha yttrat några tänkvärda ord: "Du får inte förlora tron på mänskligheten. Om några droppar i oceanen är smutsiga, så blir inte oceanen smutsig" (20).

Tio råd för oss vanliga dödliga som är verksamma på ett kliniskt laboratorium

I ett läge som detta är goda råd oftast dyra, men för dem av er som inte har något emot en gammal hederslig lista kommer ändå 10 råd till dig som arbetar på ett laboratorium:

1. Håll dig frisk.
2. Håll huvudet kallt.
3. Håll hjärtat varmt.
4. Håll händer, utrustning och arbetsytor rena.
5. Håll dig informerad och uppdaterad.
5. Använd den (skydds)utrustning som krävs för att lösa uppgiften.
5. Håll laboratorieverksamheten igång i möjligaste mån.
6. Undersök möjligheterna för distansarbete och videokonferenser.
7. Håll kontakten med kollegor, leverantörer, studenter, nära och kära, om än på visst avstånd.
8. Håll humöret uppe.
9. Behåll din professionalism och ditt sunda förnuft.
10. Håll ut!

Amerikanska smittskyddsmyndigheten

- en viktig aktör i det globala smittskyddsarbetet

Amerikanska Centers for Disease Control and Prevention (CDC) har med glimten i ögat gjort om det brittiska informationsministeriets gamla devis "Keep calm and carry on" (från 1939 för att stärka moralen inför andra världskriget) till "Keep calm and wash your hands" (21). Trots CDC:s resurser och kompetens gick sannolikt smittspridningen initialt under radarn i USA, som på kort tid blivit ett nytt epicentrum för spridningen tillsammans med Europa.

Laboratoriepersonal – osynliga och underskattade nyckelpelare i hälso- och sjukvården

Kom ihåg: Laboratorier spelar en nyckelroll i att diagnostisera sjukdomar och i uppföljning och behandling av sjukdomstillstånd. I dessa dagar är våra insatser kanske viktigare än någonsin.

Dedikationer

Denna artikel tillägnas alla mer eller mindre (o)synliga vardagshjältar, som är eller varit engagerade i att hålla igång hälso- och sjukvården och samhället på andra sätt.

Jag vill passa på att ge en särskild eloge till den nyiligen bortgångne Max von Sydow (född 10 april 1929 i Lund, död 8 mars 2020 i Provence i Frankrike) för enastående skådespelarinsatser, inte minst för rollen som riddaren Antonius Block, som i filmen Sjunde Inseglet från 1957 (i regi av Ingmar Bergman) spelar schack mot självaste Döden. Filmen utspelas under 1300-talet när Digerdöden härjade som värst i Europa. Max von Sydow startade sin scenkarriär på Katedralskolan i Lund, som grundades år 1085. År 1957 pågick för övrigt Asiaten, en pandemisk influensa av typen influensa A(H2N2). Andra stora influensapandemier under 1900-talet var Spanska sjukan 1918 orsakad av influensa A(H1N1) och Hongkong-influensan 1968 A(H3N2) (22). Hur många pandemier världen kommer att drabbas av under 2000-talet återstår att se.

Tackord

Jag vill rikta ett särskilt tack till de virologer och infektionsläkare som jag träffat genom åren i rollen som student och senare som läkare/forskare/undersökningsansvarig. Några av er är inte längre i livet men er visdom lever kvar. Flera av er andra spelar viktiga roller i att bekämpa den pågående coronaviruspandemin på olika sätt.

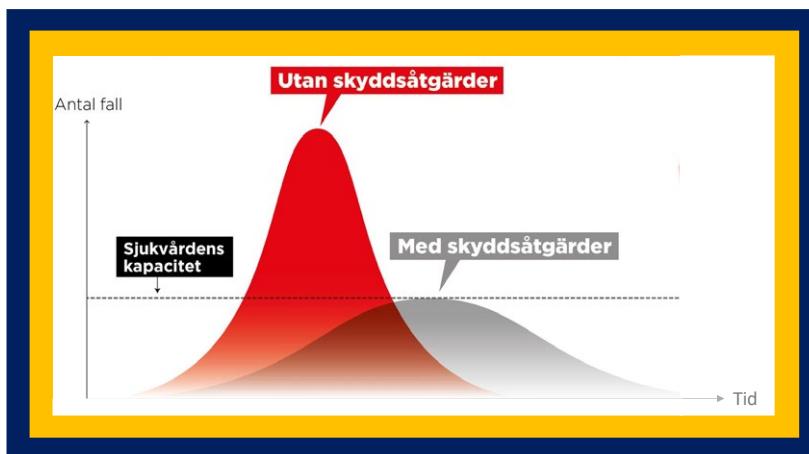
Slutord

Syftet med denna artikel var att lyfta vikten av hygien och smittskydd på laboratorier för att inte riskera laboratoriesmitta. Just nu känns detta inlägg som en viskning i en orkan. Min förhoppning var också att man skulle ta fram nationella och internationella riktlinjer som är tydliga med avseende på smittskyddsaspekter i samband med provtagning, provtransport, klinisk kemisk analys och diagnostik. För detta behövs tydliga och tillräckligt detaljerade instruktioner. Man bör tänka på att i takt med att prevalensen av svåra fall av COVID-19 ökar på sjukhusen, så ökar också den potentiella smitrisken för patientvårdande personal och även för laboratoriepersonal. Det gäller

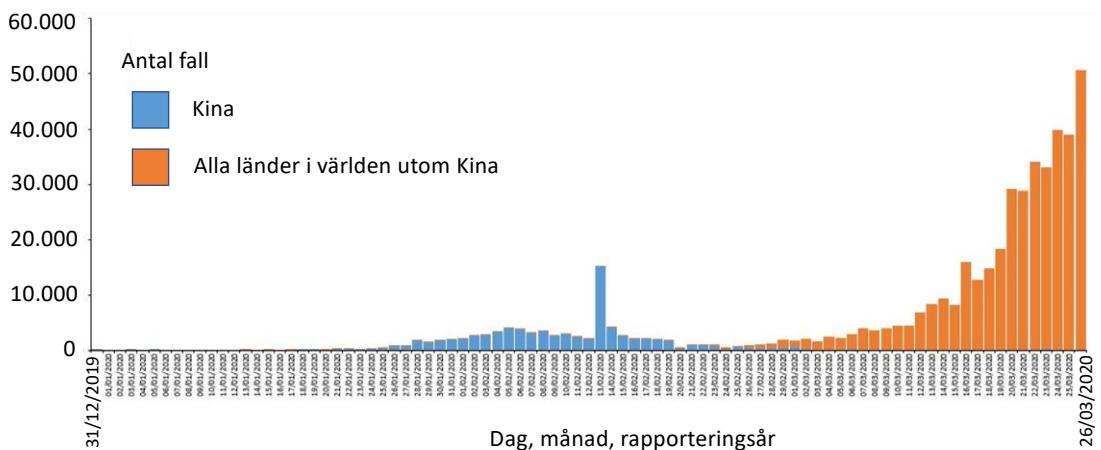
därför att kartlägga och tydliggöra vilka provmaterial och moment som medför hög smittrisk respektive låg smittrisk och hur dessa provmaterial och arbetsmoment ska hanteras framöver. Kliniska kemiska laboratorier har ett viktigt uppdrag. Instrument- och reagensleverantörer och andra aktörer spelar en stor roll för att utföra detta.

Tillbaka till framtiden - Låt oss gemensamt platta till coronaviruset och pandemikurvan

17 maj 2020 kommer flera artiklar i CDC:s tidskrift Emerging Infectious Diseases (under sektionen Policy Review) som problematiserar olika samhällsåtgärders effekter vid pandemisk influensa (23-25).



Figur 2:
Skyddsåtgärder ska ”platta till” pandemikurvan och minska belastningen på sjukvården. Källa: CDC, Folkhälsomyndigheten och SvD. Adapterad från <https://www.svd.se/ny-strategi-ska-platta-till-viruskurvan>



Kanske kan lärdomar från dessa översikter dras även för den pågående pandemin och för att ”platta till” coronaviruspandemikurvan så att sjukvården inte kollapsar (26-27) (Figur 2). Brist på ekonomiska resurser, personal, skyddsutrustning, förbrukningsmateriel, reagens, medicinteknisk utrustning och intensivvårdsplatser är några möjliga hot i framtiden. I dagsläget finns ingen immunitet i befolkningen och inga effektiva läkemedel mot COVID-19, men det pågår ett intensivt arbete att i kliniska studier utvärdera befintliga läkemedel med andra indikationer för användning mot coronavirus och utveckla nya preparat eller vacciner. Detta arbete kan dock ta månader eller år och till dess är det av yttersta vikt att försöka stoppa eller åtminstone bromsa smittspridningen i möjligaste mån. Avslutningsvis vill jag passa på att i ljuset av pandemikurvan och den aktuella diskussionen i media om ”Dag noll” citera Winston Churchills berömda ord: ”Now, this is not the end, it is not even the beginning of the end. But it is, perhaps, the end of the beginning.” (Figur 3) (28).

Referenser:

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507-13.
- <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>, hämtad 12.2.2020.
- Coronavirus updates: autopsy results drastically change US coronavirus timeline. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00154-w>, hämtad 13.2.2020.
- European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>, hämtad 13.2.2020.
- <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2020/januari/>
- <https://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2020/02/regeringen-har-fattat-beslut-med-anledning-av-folkhalsomyndighetens-hemstallan-gallande-infektion-med-coronavirus-2019-ncov/>, hämtad 13.2.2020.
- Tjernberg I. <https://www.kliniskkemi.org/2020-01-29-angaende-rutiner-pa-kliniskt-kemiska-laboratorier-i-sverige-betraffande-det-nya-coronaviruset-2019-ncov/>, hämtad 14.2.2020.
- Obminska, Ania. <https://www.nyteknik.se/samhalle/det-harvet-vi-om-coronaviruset-698517>, hämtad 13.2.2020.
- European Commission. News 31 January 2020. https://ec.europa.eu/info/news/coronavirus-eu-mobilises-eur10-million-for-research-2020-jan-31_en, hämtad 13.2.2020.
- <https://www.gatesfoundation.org/Media-Center/Press-Releases/2020/02/Bill-and-Melinda-Gates-Foundation-Dedicates-Additional-Funding-to-the-Novel-Coronavirus-Response>, hämtad 14.2.2020.
- Folkhälsomyndigheten. Frågor och svar. Hämtad senast 25 mars 2020.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019(COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med 2020 Mar 10.
- Qiu J. Covert coronavirus infections could be seeding new outbreaks. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00822-x>, hämtad 25.3.2020.
- Wallskär, H. Nya coronaviruset bedöms intekunna orsaka pandemi. <https://www.lakemedelsvarlden.se/nya-coronaviruset-ej-pandemisk/>, hämtad 24.3.2020.
- <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>, hämtad 24.3.2020.
- Folkhälsomyndigheten. Pandemiberedskap. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/>

- [smittskydd-beredskap/krisberedskap/pandemiberedskap/, hämtad 24.3.2020.](https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/krisberedskap/pandemiberedskap/)
18. European Centre for Disease Prevention and Control. An agency of the European Union. Situation update worldwide, as of 24 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>, hämtad 24.3.2020
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Situation update for the EU/EEA and the UK, as of 24 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eu-eea>, hämtad 24.3.2020
20. Citat i veckokalender (Interplano II, 2020) förvecka 13, 2020.
21. U.S. Department of health and human services. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/handwashing/pdf/keep-calm-wash-your-hands_8.5x11.pdf, hämtad 24.3.2020
22. Folkhälsomyndigheten. Pandemisk influensa. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/krisberedskap/pandemiberedskap/pandemisk-influenta/> Hämtad senast 25 mars 2020.
23. Ryu S, Gao H, Wong JY, et al. Nonpharmaceutical Measures for Pandemic Influenza in Nonhealthcare Settings—International Travel-Related Measures. *Emerg Infect Dis*. 2020;26. doi:10.3201/eid2605.190993.
24. Xiao J, Shiu EYC, Gao H, et al. Nonpharmaceutical Measures for Pandemic Influenza in Nonhealthcare Settings—Personal Protective and Environmental Measures. *Emerg Infect Dis*. 2020;26. doi: 10.3201/eid2605.190994.
25. Fong MW, Gao H, Wong JY, et al. Nonpharmaceutical Measures for Pandemic Influenza in Nonhealthcare Settings—Social Distancing Measures. *Emerg Infect Dis*. 2020;26. doi: 10.3201/eid2605.190995.
26. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, et al. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020;395:931-4.
27. Nilsson J. Svenska Dagbladet, 2020-03-12. <https://www.svd.se/ny-strategi-ska-platta-till-viruskurvan>.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Situation update worldwide, as of 26 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>, hämtad 26.3.2020.



Foto: Anders M. Hager.

Är malariamedicin en ”game changer” i kampan mot COVID-19? Vikten av koncentrationsmonitorering

Torbjörn Åkerfeldt, Anna-Karin Hamberg, Anders Larsson, Kim Kultima

Klinisk Kemi och Farmakologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala och Institutionen för Medicinska Vetenskaper, Uppsala Universitet, Uppsala
torbjorn.akerfeldt@akademiska.se



Inledning

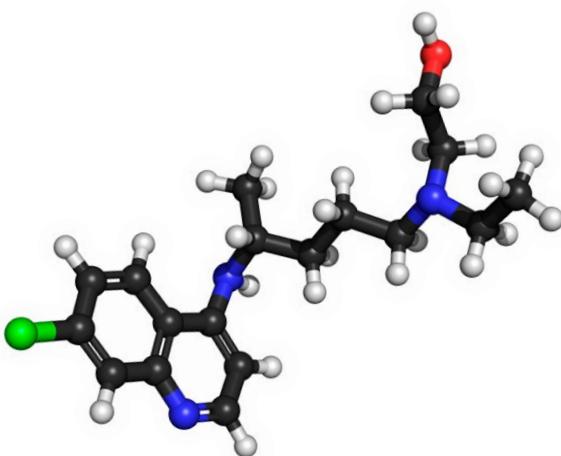
Malarialäkemedlet klorokin och dess derivat hydroxiklorokin har börjat användas experimentellt vid COVID-19-sjukdom. Detta faktum fick massmedial uppmärksamhet först när President Trump påstod att detta är en ”game changer” i kampan mot COVID-19. Få håller med, men flera små och enkla studier har visat vissa positiva effekter. Hydroxiklorokin (Plaquenil®) används idag framför allt vid långtidsbehandling av reumatisk sjukdom. På grund av varierad farmakokinetik och risk för synpåverkan kan monitorering av koncentration i blodet vara av värde. Likaledes kan man tänka sig att intensivvårdspatienter med olika grad av organpåverkan som

behandlas med Plaquenil® har nytta av hydroxiklorokinbestämning. Vi har satt upp en rutinmetod för hydroxiklorokin, och visat att endast helblodsmätning är kliniskt användbart eftersom både serum och plasma saknar precision i patientprover.

Bakgrund

Det saknas godkända läkemedel för behandling av patienter med COVID-19, och jakten på effektiva läkemedel pågår för fullt. Det finns många kandidatmolekyler (1-2), men för att snabbt nå ut till sjukvården är de mest intressanta substanserna läkemedel som redan finns på marknaden för andra indikationer (så kallad repositionering). I dessa fall finns redan nödvändiga säkerhetsdata. Ibland finns även erfarenhet av *off-label* användning av läkemedel från tidigare utbrott av coronavirus (SARS, MERS) (1). Avancerade bioinformatiska metoder har bland annat identifierat sirolimus, melatonin och merkaptopurin som möjliga behandlingar av den nu aktuella formen av coronavirus (SARS-CoV-2) (2). De mest diskuterade läkemedelsalternativen idag är dock lopinavir/ritonavir, remdesivir, azitromycin, tocilizumab och klorokin/hydroxiklorokin. De senare alternativen är ursprungligen läkemedel mot malaria, men där indikationen för hydroxiklorokin på senare år ändrats till reumatiska sjukdomar, framför allt systemisk lupus erythematosus (SLE).

Tidiga små och enkla studier på COVID-19 patienter har visat lägre virushalter (3) och snabbare återhämtning (4) vid administration av hydroxiklorokin. Jämfört med klorokin anses hydroxiklorokin ha en mer gynnsam biverkningsprofil. Bägge substanser har dock ett relativt snävt terapeutiskt intervall. Vid långtidsbehandling är synrubbning en fruktad biverkan, medan de kardiotoxiska bieffekterna (förlängt QT-intervall) är en begränsande faktor redan vid kortare behandlingar, så som på COVID-19 patienter.



Det finns idag minst tre fall av överdosering/biverkningar inrapporterade till Giftinformationscentralen efter att COVID-19-patienter behandlats med klorokin. Hoppet står nu till att hydroxiklorokinbehandling med samtidig TDM (Therapeutic Drug Monitoring) är en mer patientsäker behandlingsstrategi.

Metod

Vi har utvecklat en metod för högupplösande massspektrometri (LC-HRMS; Orbitrap, ThermoFisher). Till en början var det en serummetod som fungerade utmärkt med ”spikade” kontrollprover, men snart insåg vi att metoden saknade tillräcklig reproducerbarhet när vi upparbetade samma patientprover flera gånger. Litteraturen på området är till föga hjälp. Ingen har jämfört olika matriser, och man har kommit till olika slutsatser avseende vilka koncentrationer man kan förvänta sig. Vi utvecklade då istället en metod för helblod och jämförde mätter prestanda mot serum och plasma (5).

Resultat

Nivåerna i helblod visade sig vara dubbelt så höga jämfört med plasma och serum, vilket är förväntat eftersom hydroxiklorokin i hög utsträckning tas upp i blodceller. När vi upparbetar samma patientprover två gånger ger plasma en korrelation mellan första och andra körning på $R^2=0,72$. Serum ger $R^2=0,89$, medan helblod ger $R^2=1,00$. Uppmätt koncentration i helblod, men inte i plasma eller serum, korrelerar dessutom signifikant med behandlingsdosen av Plaquenil®, vilket stärker hypotesen att man ska välja helblod som matris. Olyckligtvis anger Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (FASS) koncentrationen av hydroxiklorokin mätt i plasma, vilket vi bedömer ger en missvisande bild, och inte duger som underlag för TDM.

Diskussion

Vår erfarenhet hittills är att hydroxiklorokin är en molekyl som kan uppträda lite ”märkligt” in vivo och in vitro. I samarbete med sjukvården på Akademiska sjukhuset i Uppsala planeras vi nu att systematiskt mäta hydroxiklorokinnivåer i helblod dels hos patienter vid långtidsbehandling av reumatisk sjukdom och dels som i en studie för behandling av COVID-19 patienter. Vi bygger därmed upp en erfarenhet kring farmakokinetiken av hydroxiklorokin. Till skillnad från behandling av reumatisk sjukdom så

har behandling av patienter drabbade av COVID-19 oftast givits behandling under endast 5-7 dagar. Förhoppningsvis kan koncentrationen efter laddningsfasen av Plaquenil® prediktera vilken slutkoncentration patienten hamnar på, och därmed kunna ge ett tidigt underlag till eventuella dosjusteringar. Surgöring av urin kan användas för att påskynda eliminationen ifall höga koncentrationer skulle uppträda.

Hydroxiklorokin är en stabil molekyl i provröret (ETDA-rör) som kan förvaras i rumstemperatur en vecka, vilket möjliggör enkel skickning från olika sjukhus till laboratoriet. Se www.labhandbok.se. Vår bedömning är att det snäva terapeutiska intervallet och den varierande farmakokinetiken hos hydroxiklorokin kräver TDM om det skulle används på svårt sjuka och hypoxiska COVID-19 patienter med olika grad av organpåverkan varför frekventa koncentrationsbestämmningar behövs för att kartlägga farmakokinetiken och minimera risken för oönskade och livshotande biverkningar.

Referenser:

1. Pang J, Wang MX, Ang IYH, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med* 2020;9:63-99.
2. Zhou Y, Hou Y, Shen J, et al. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov.* 2020;6:14-26.
3. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label nonrandomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20:105949.
4. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2 (tillgänglig april 2020)
5. Carlsson H, Åkerfeldt T, Kultima K, et al. Measurement of hydroxychloroquine in blood from SLE patients using LC-HRMS – Evaluation of whole blood, plasma and serum as sample matrices. 2020. (under review)

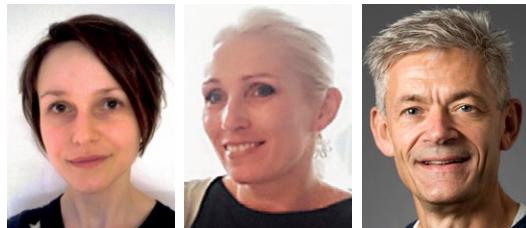
Værdi af biokemiske analyser ved COVID-19: prognose og tidlig opsporing af komplikationer

Julie Brogaard Larsen¹, Tina Parkner¹, Holger Jon Møller^{1,2}

¹Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, Aarhus, Danmark

²Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, Aarhus, Danmark

jullarse@rm.dk



Introduktion

I december 2019 blev de første tilfælde af infektion med en ny coronavirus, nu kendt som severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), rapporteret fra Wuhan i Kina (1). På tidspunktet for denne artikels tilblivelse er der registreret over 2 millioner bekræftede tilfælde af den nye coronavirussygdom (COVID-19) og tæt på 140.000 COVID-19-relaterede dødsfald på verdensplan (2). For de sundhedsprofessionelle, der modtager og behandler patienter med COVID-19, er der stort behov for redskaber, der kan hjælpe til triagering, monitorering og prognosticering. Formålet med dette indlæg er at præsentere et overblik over biokemiske analyser, der kan have værdi i forhold til at vurdere sværhedsgrad af sygdom, prognose og udvikling af komplikationer.

Dette indlæg bygger på vores viden medio april 2020. Dokumentet bliver løbende opdateret og kan findes på <http://www.auh.dk/om-auh/afdelinger/blodprøver-og-biokemi/til-fagfolk/analysefortegnelsen/>.

1. Inflammationsmarkører

Associeret med dårlig prognose:

- Lymfocytopeni (totalt lymfocytal < 0,8 x 10⁹/l) og høj neutrofil-/lymfocyt-ratio
- Forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og procalcitonin
- Forhøjet ferritin

Leukocytter og differentialtælling

Lymfocytter er en af de mest undersøgte enkeltmarkører. Ca. 80% af patienter med COVID-19 har lymfocytopeni ved ankomst til sygehus. Derudover er mere udtalt lymfocytopeni forbundet med dårligere prognose (3-11). Værdier varierer mellem studier, men et lymfocytal <0,8 x 10⁹/l synes konsistent at være forbundet med mere alvorlig sygdom, risiko for intensivindlæggelse og/eller øget mortalitet (12-14). Baggrunden for lymfocytopenien er sandsynligvis en øget aktivering af T-lymfocytter pga. direkte interaktion med virus og som led i hyperinflammation, med deraf følgende depletering ("exhaustion") af lymfocytter (15). Derimod vil det totale leukocytal hyppigst være i normalområdet, og et forhøjet totalleukocytal > 10 x 10⁹/l er fundet at være forbundet med mere alvorlig sygdom, måske som led i et generelt øget inflammatorisk respons (4).

Derudover er høj neutrofilcyt-lymfocyt-ratio tilsyneladende forbundet med alvorlig sygdom. En meta-analyse (n=6 studier) fandt en standardized mean difference på 2.40 (0.98-3.82) x 10⁹/l hos patienter, der udviklede alvorlig (intensiv-krævende) sygdom (16).

C-reaktivt protein (CRP) og procalcitonin

CRP vil være forhøjet (>10 mg/l) hos over halvdelen af COVID-19-patienter (4,17). Hos de fleste patienter ses moderat CRP-forhøjelse, med medianværdier omkring 50 mg/l for den samlede patientgruppe (3,7). Betydeligt højere CRP ses dog hos alvorligt syge patienter og er forbundet med dårlig prognose (4,17,18), særligt CRP > 100 mg/l (14,18). Dette skal sandsynligvis ses i sammenhæng med øget IL-6-produktion ved COVID-19 (se nedenfor).

Det betyder, at CRP er uegnet til at skelne mellem bakteriel infektion og COVID-19 eller til at diagnostcere bakteriel superinfektion. Her forekommer

procalcitonin mere anvendelig. Let-moderat forhøjet procalcitonin ses hos en del af COVID-19-patienterne, men sjældent >2 µg/l (3,5,6), og procalcitonin over denne værdi bestyrker mistanke om bakteriel infektion (19).

Hyperinflammation og cytokinstorm: IL-6 og ferritin

Flere forskellige proinflammatoriske cytokiner er beskrevet forhøjet ved COVID-19 (3), og svært syge patienter er beskrevet med svært forhøjet ferritin (3,5,7) og cytokiner (3,7,18) som tegn på hyperinflammation og dermed øget risiko for udvikling af hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) (20). HLH er en livstruende komplikation til viral infektion (hyppigst Epstein-Barr) kendtegnet ved kraftig aktivering af cytotoxiske T-celler, NK-celler og makrofager med cytokinstorm og udvikling af organsvigt til følge (21). Prævalensen af HLH ved COVID-19 er dog ikke kendt.

Ved COVID-19 har IL-6 fået særlig interesse som markør for hyperinflammation. Dels fordi højere IL-6 konsistent er forbundet med dårlig prognose (3,5,14,22), og dels fordi der findes muligheder for farmakologisk inhibition af cirkulerende IL-6. Der pågår for nuværende kliniske forsøg med behandling af COVID-19 med IL-6-hæmmere (fx tocilizumab, www.clinicaltrials.gov: NCT04320615 og NCT04322773). En cut-off grænse for IL-6 er dog svær at fastlægge på baggrund af nuværende viden, da der er betydelig forskel i rapporterede IL-6-niveauer mellem forskellige studier (3,5,14,22). Dette skyldes sandsynligvis forskelle i analysemetoder og referenceintervaller lokalt samt variation i tidspunktet for prøvetagning i forhold til hvor patienten er i sit sygdomsforløb. Gao og kolleger fandt et optimal cut-off på ca. 24 ng/l til at diskriminere mellem mild og alvorlig sygdom (22). Dette understøttes af andre studier, som fandt median IL-6 på hhv. 10 ng/l og 13 ng/l hos patienter med mild sygdom, og 25 ng/l og 60 ng/l hos patienter med alvorlig sygdom (3,14).

Diagnosen HLH kan være svær at stille, deriblandt svær at differentiere fra svært sepsis og DIC. Forskellige diagnostiske kriterier anvendes, bl.a. HLH-2004-kriterierne (23) og "HScore for secondary HLH"(24). Ferritin er en anvendt markør ved mistanke om HLH, da den er tilgængelig i de fleste rutinelaboratorier, og den indgår også i de diagnostiske kriterier for HLH. Nogle forfattere anbefaler, at

alle COVID-19 patienter får foretaget screening for HLH med ferritin (20). Moderat forhøjet ferritin er dog ikke specifikt for HLH, særligt ikke hos voksne (21). Vores nuværende viden tyder desuden på, at størstedelen af COVID-19 patienter har let-moderat forhøjet ferritin (500-1000 µg/l) (3,5,7). På Aarhus Universitetshospital anbefaler vi derfor først videre biokemisk udredning for HLH ved ferritin ≥3000 µg/l (se tabel 2).

2. Markører for organsvigt

Associeret med dårlig prognose:

- Forhøjet troponin I (TnI)
- Forhøjet alanin-transaminase (ALAT), bilirubin, laktatdehydrogenase (LDH)
- Nedsat albumin
- Høj Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score

Hjertefunktion: Troponiner

Forhøjet Troponin I (TnI) ses hos 10-20% af patienter med COVID-19 (5,25) og er i en metaanalyse (n=4 studier) (26) samt et senere større studie (14) assosieret med dårligt outcome (intensivindlæggelse, udvikling af ARDS og/eller død) (26). Troponin T er ikke undersøgt i samme grad, men det samme må formodes at gøre sig gældende.

Daglige troponin-målinger på stabile patienter uden kliniske tegn på hjertedyrsfunktion vil dog uvægerligt medføre et antal falsk positive målinger og derved skabe kliniske og juridiske dilemmaer for den læge, der tilser patienten. Skal positiv troponin være indikation for ekkokardiografi eller andre undersøgelser hos asymptomatiske patienter?

På Aarhus Universitetshospital bruges for nuværende den strategi at måle TnI på COVID-19 patienter ved ankomst til COVID-19-afsnit, samt på dag 5 og ellers kun på klinisk indikation hos de ikke-intensivkrævende patienter. For patienten på intensiv forholder det sig anderledes, her måles TnI dagligt.

Kreatinkinase

Kreatinkinase kan ses forhøjet ved påvirkning af såvel hjertemuskular som tværstribet muskulatur (myositis, rhabdomyolyse) og er således ikke specifik for myokardiepåvirkning. Forhøjet kreatinkinase er beskrevet hos 13-33% af patienter med COVID-19

(5,7,25), og det er associeret med dårligere overlevelse: Markant højere serum-kreatininkinase hos ikke-overlevere (27); ca. dobbelt så høj forekomst af forhøjet kreatininkinase ($>185 \text{ U/l}$) hos patienter med dårligt outcome (intensivindlæggelse eller død) (5,25).

Leverfunktion: ALAT og bilirubin

Forhøjet ALAT er beskrevet hos op mod 1/3 af COVID-19-patienter (5,7,25) og forhøjet bilirubin hos omkring 20% af patienterne (4,7,25). ALAT og/eller bilirubin over øvre normalgrænse forekom ca. dobbelt så hyppigt hos patienter med dårligt outcome (intensivindlæggelse eller død) (4,5,25).

Laktatdehydrogenase (LDH)

Forhøjet LDH ($>250 \text{ U/l}$) er beskrevet hos 40-70% af COVID-19 patienter (4,7,25) og er konsistent associeret med dårligt outcome (intensivindlæggelse og død) i flere studier (4,5,9,25) samt en metaanalyse (n=5 studier) (28). En høj værdi af LDH kan ses som et udtryk for celleskade, bl.a. i lungevæv.

Albumin

Nedsat albumin ved indlæggelse blev observeret hos størstedelen af patienterne (7), muligvis som et led i akutfaseresponset ved COVID-19, og mere udtalt grad af nedsat albumin ser ud til at være associeret med højere dødelighed (metaanalyse, n=2 studier) (28).

Nyrefunktion

Et studie (n=700) fandt at knap 15% af COVID-19 havde forhøjet serum-kreatinin og 5% udviklede akut nyreinsufficiens ("acute kidney injury") (29). Akut nyreinsufficiens var uafhængigt associeret med højere mortalitet (29). Risikoen for at udvikle nyreinsufficiens er således sandsynligvis lav ved COVID-19, men er associeret med dårlig prognose.

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score

SOFA score bruges til en samlet vurdering af organ-dysfunktion, herunder som led i sepsis (30). Den kan således give et bedre overblik over graden af organ-dysfunktion og dermed beslutningsstøtte end de enkelte biomarkører taget for sig. En høj SOFA-score er generelt associeret med dårlig overlevelse. Dette er fundet også at gælde hos COVID-19-patienter, idet et studie fandt, at patienter som ikke overlevede

havde markant højere SOFA-score ved indlæggelsen (median SOFA score 4,5 hos ikke-overlevere versus 1,0 hos overlevere) (5).

I SOFA-scoren indgår følgende parametre:

- Pulmonal dysfunktion: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
- Cerebral dysfunktion: Glasgow Coma Scale
- Kardiovaskulær dysfunktion: Middelarterieblodtryk og behov for vasopressor
- Koagulationstatus: B-Trombocyetter
- Nyrefunktion: P-Kreatinin
- Leverfunktion: P-Bilirubin

Værktøjer til beregning af SOFA-score kan findes på internettet, fx hos de infektions- og intensiv-medicinske selskaber.

3. Koagulationsmarkører

Associeret med dårlig prognose:

- Forhøjet fibrin D-dimer ($3-4 \times$ øvre normalgrænse)
- Trombocytal $< 100 \times 10^9/\text{l}$

Patienter med COVID-19 har tegn på aktiveret koagulation generelt (27,31), og forhøjet fibrin D-dimer ved indlæggelse er konsistent forbundet med mere alvorlig sygdom og højere mortalitet (4,5,25,27,31,32). På denne baggrund anbefaler det internationale selskab for trombose og hæmostase (ISTH) hypotig monitorering af koagulationsparametre, særligt fibrin D-dimer (33).

Mild trombocytopeni ($100-150 \times 10^9/\text{l}$) ses hos ca. 50% af COVID-19-patienter (34). Baggrunden for trombocytopeni ved COVID-19 er ukendt, men er muligvis, at virus direkte påvirker megakaryopoenen, eller at cirkulerende trombocyetter aktiveres ved kontakt med beskadiget lungeendotel, som det menes at være tilfældet for andre humane coronavirus (35). Et lavt eller faldende trombocytal er forbundet med dårligere prognose (36), og et trombocytal $< 100 \times 10^9/\text{l}$ bør give anledning til mistanke om komplikationer til COVID-19, fx tilkomst af sepsis eller udvikling af forbrugskoagulopati (DIC) (34).

I et studie af på 183 patienter med COVID-19 udviklede 21 DIC, og dette var forbundet med markant højere dødelighed (70% mortalitet hos patienter med DIC vs <1% hos patienter som ikke udviklede

Fortsættes side 24

COVID-19 Pneumonia:

Procalcitonin (PCT) for Risk Assessment and Rule-out of Bacterial Coinfection

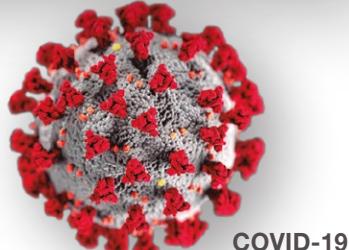
PCT on admission	PCT during hospital stay
Test PCT as an aid for early risk assessment and prioritization of high risk patients	Monitor PCT to detect:
 <0.5 µg/L* low risk for bacterial coinfection and adverse outcome	 secondary bacterial infections
 ≥0.5 µg/L high risk patients, bacterial coinfection likely	 progression of disease

* Majority of patients with mild disease had PCT values <0.25 µg/L or even <0.1 µg/L. Ref-1-6

Likelihood of bacterial infection and recommendation to start antibiotics in patients with LRTI at PCT 0.25 µg/L. Ref-7

References

- Ref-1: Huang C et al: Lancet 2020; 395: 497–506
- Ref-2: Guan W. et al., NEJM 28 Feb 2020, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
- Ref-3: Zhou et al., Lancet , March 9, 2020 , [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Ref-4: Chen N. et al., Lancet 2020; 395: 507–13
- Ref-5: Xiao-Wei, X. et al., BMJ (Online); London 2020, 368 (Feb 19, 2020).DOI:10.1136/bmj.m606
- Ref-6: Huang Y et al., medRxiv preprint 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20029009>
- Ref-7: Schuetz P. et al., Exp. Rev Anti-infect. Ther., 2018, 16:7, 555–564, DOI: 10.1080/14787210.2018.1496331



COVID-19

Clinical Diagnostics

Thermo Fisher Scientific
B-R-A-H-M-S GmbH
Neuendorfstr. 25
16761 Hennigsdorf
Germany

+49 (0)3302 883 0
+49 (0)3302 883 100 fax
info.pct@thermofisher.com
www.thermoscientific.com/brahms



Find out more at thermoscientific.com/procalcitonin

Not all products are CE marked or have 510(k) clearance for sale in the U.S. Availability of products in each country depends on local regulatory marketing authorization status.

© 2020 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. B-R-A-H-M-S PCT and all other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. ADVIA Centaur and Atellica IM are registered and protected trademarks belonging to Siemens Healthcare Diagnostics. ADVIA Centaur B-R-A-H-M-S PCT and Atellica IM B-R-A-H-M-S PCT are products of Siemens Healthcare Diagnostics licensed from Thermo Fisher Scientific. ALINITY i and ARCHITECT B-R-A-H-M-S PCT are products of Abbott licensed from Thermo Fisher Scientific. Elecsys is a registered and protected trademark belonging to Roche or one of its subsidiaries. Elecsys B-R-A-H-M-S PCT is a product of Roche licensed from Thermo Fisher Scientific. LIAISON is a registered and protected trademark belonging to DiaSorin S.p.A. LIAISON B-R-A-H-M-S PCT II GEN is a product of DiaSorin S.p.A. licensed from Thermo Fisher Scientific. Lumipulse G B-R-A-H-M-S PCT is a registered trademark of Fujirebio Inc. in Japan and in other countries. Lumipulse G B-R-A-H-M-S PCT is a product of Fujirebio Inc. licensed from Thermo Fisher Scientific. VIDAS is a registered trademark of bioMérieux S.A. or one of its subsidiaries. VIDAS B-R-A-H-M-S PCT is a product of bioMérieux licensed from Thermo Fisher Scientific. VITROS is a trademark of Ortho Clinical Diagnostics. VITROS B-R-A-H-M-S PCT is a product of Ortho Clinical Diagnostics licensed from Thermo Fisher Scientific. KRYPTOR is a trademark of Cisbio Bioassays, licensed for use by B-R-A-H-M-S GmbH, a part of Thermo Fisher Scientific. Patents: www.brahms.de/patents

901134.1

Thermo Fisher
SCIENTIFIC

Tabel 1. Anbefalede biokemiske analyser ved COVID-19

Analyse	Opmærksomhed ved værdier omkring:
B-Lymfocyetter Mild lymfocytopeni (ned til $1 \times 10^9/l$) ses oftest (~80%) ved COVID-19	$< 0,8 \times 10^9/l$
B-Neutrofilocyt-/B-Lymfocyt-ratio	> 3
P-C-reaktivt protein (CRP) Forhøjet C-reaktivt protein $> 100 \text{ mg/l}$ er beskrevet ved COVID-19. CRP er sandsynligvis ikke anvendelig til at skelne mellem COVID-19 og bakteriel infektion	$> 100 \text{ mg/l}$
P-Procalcitonin Sjældent $> 2 \mu\text{g/l}$	$> 2 \mu\text{g/l}$
P-Ferritin Akutfasereaktant Ses hyppigt moderat forhøjet ($500-1000 \mu\text{g/l}$) ved COVID-19	$> 3000 \mu\text{g/l}$
P-Interleukin-6	25 ng/l (tentativt)
Hjertemarkører: P-Troponin I P-Kreatinkinase MB (CK-MB) Let forhøjelse kan ses og er ikke ensbetydende med at patienten har AMI Bør tolkes i sammenhæng med symptomer	Øvre grænse
Organmarkører: P-Alanin-transaminase (ALAT) P-Bilirubin P-Kreatinin P-Laktatdehydrogenase (LDH) P-Albumin	Øvre grænse /stigende (P-Albumin: Nedre grænse)
P-Kreatinkinase (CK)	Øvre grænse
B-Trombocyetter Mild trombocytopeni (ned til $100 \times 10^9/l$) ses hyppigt (30-50%) ved COVID-19	$< 100 \times 10^9/l$
P-Fibrin D-dimer Akutfasereaktant Ses let forhøjet ved infektion inkl. COVID-19	3-4 x øvre grænse
P-Koagulationsfaktor II+VII+X (INR) Hyppigst let forhøjet	$> 1,5$

Associeret med	Supplerende biokemi	Referencer
Mere alvorlig infektion (forbundet med øget risiko for intensivindlæggelse)		3-14
Mere alvorlig infektion (forbundet med øget risiko for intensivindlæggelse)		16
Mere alvorlig infektion		3-4, 7, 17-18
Bakteriel infektion: Differentialdiagnose ved sygdomsdebut Sekundær infektion senere i forløbet		3, 5-6
Hyperinflammation, cytokinstorm Hæmofagocytisk lymfohistiocytose	P-CD163 (↑) P-Interleukin-2 receptor (↑) P-Fibrinogen (↓) P-Triglycerid (↑)	3, 5, 7
Hyperinflammation, cytokinstorm Kandidat til IL-6-hæmmerbehandling?		3, 5, 14, 22
Myokarditis Myokardieinfarkt		14
Forhøjet LDH samt nedsat albumin: tegn på mere alvorlig infektion (associeret med dårlig prognose) Øvrige: Udvikling af organdysfunktion: Hyperinflammation eller sepsis	Overvej: SOFA-score Hvis > 2 uden forudgående kendt nyre/ leversygdom: særlig opmærksomhed på begyndende organsvigt!	4, 5, 7, 9, 25, 28-29
Uspecifik markør for muskelskade: Myositis, rhabdomyolyse	P-Myoglobin (↑)	5, 7, 25, 27
Udvikling af komplikationer: sepsis; koagulationsforstyrrelser/DIC	P-Fibrinogen (↓) P-Fibrin D-dimer (↑) P-Antithrombin (↓) P-Koag. overfladeinduceret (aPTT) (↑) P-Koagulationsfaktor II+VII+X (INR) (↑)	34, 36
Udvikling af koagulationsforstyrrelser/DIC Forhøjet D-dimer er associeret med dårlig prognose	B-Trombocytter (↓) P-Fibrinogen (↓) P-Antithrombin (↓) P-Koag. overfladeinduceret (aPTT) (↑) P-Koagulationsfaktor II+VII+X (INR) (↑)	4, 5, 25, 27, 31, 32
Udvikling af komplikationer: Leverpåvirkning, koagulationsforstyrrelser/DIC Let INR-forhøjelse er ikke nødvendigvis tegn på wøget blødningsrisiko	B-Trombocytter (↓) P-Fibrinogen (↓) P-Fibrin D-dimer (↑) P-Antithrombin (↓) P-Koag. overfladeinduceret (aPTT) (↑)	33

DIC) (37). I dette studie var mediantid fra indlæggelse med Covid-19 til udvikling af DIC 4 dage. Et andet, større studie beskriver dog meget lavere prævalens af DIC (omkring 1%) (4). Prævalensen af DIC ved COVID-19 er altså langt fra afklaret.

Til vurdering af, om patienten har DIC, anvendes fx scoresystem fra International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (tabel 3) (38). En samlet score på ≥ 5 er forenlig med DIC. Lavt niveau af antitrombin samt forlænget aktiveret partiell tromboplastintid (aPTT) understøtter desuden diagnosen.

Opsummering

Allmindelige biokemiske analyser har stor værdi ved vurdering af sygdomsgrad og prognose hos COVID-19-patienter. Markører af særlig prognostisk værdi synes at være lymfocytal, ferritin som markør for hyperinflammation/HLH, LDH som markør for

vævsskade, samt fibrin D-dimer som markør for koagulationsforstyrrelser.

Vores viden på området stammer for nuværende primært fra kinesiske studier, altså fra patienter af anden etnicitet end kaukasisk, og den vil potentielt ændre sig hastigt, da antallet af publicerede studier stiger. Man må også være opmærksom på, at en stor del af vores viden om biokemiske markører ved COVID-19 er baseret på mindre case-series samt for en stor del på ujusterede analyser. Korrelation mellem en biomarkør og dårligt klinisk outcome er ikke nødvendigvis et udtryk for kausalitet. Fortsat forskning og vidensudvikling på området er således nødvendigt. De klinisk-biokemiske afdelinger har her en væsentlig rolle i at understøtte de kliniske afdelinger i tolkning af biokemiske analyser samt forestå systematisk indsamling og udbredelse af viden om laboratorieanalyser ved COVID-19.

Tabel 2. Blodprøver ved mistanke om HLH

	Svært forhøjet HLH sandsynlig	Moderat forhøjet Overvej anden diagnose*	Referenceinterval (voksne)
P-Ferritin	> 3000 µg/l	Referenceinterval - 2999	K ≤ 50 år: 15-120 µg/l K > 50 år: 15-290 µg/l M: 22-355
P-Interleukin-2 receptor	> 2400 kU/l	624-2399 kU/l	158 - 623 kU/l
P-CD163	> 20 mg/l	4-20 mg/l	0,69-3,86 mg/l
P(fPt)-Triglycerid	> 3,0 mmol/l	2-3 mmol/l	< 2,0 mmol/l
P-Fibrinogen	Lav P-Fibrinogen ses hos 35-70% af voksne HLH-patienter (21). Lav fibrinogen ses dog også ved blødning og forbrugskoagulopati, fx DIC		

*Ferritin er en akutfasereaktant, og moderat forhøjet ferritin er rapporteret også hos ikke-kritisk syge COVID-19 patienter. Moderat forhøjet ferritin, interleukin-2 receptor og CD163 kan også ses ved sepsis, malign sygdom og andre inflammatoriske tilstænde.

Tabel 3. Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) score

	Delscore			
	0	1	2	3
B-Trombocyetter (10 ⁹ /l)	≥ 100	< 100	< 50	
P-Fibrin D-dimer (mg/l)	Normal	> Øvre normalværdi	> 10 gange øvre normalværdi	
P-Koagulationsfaktor II+VII+X [INR]	< 1,3		1,3-1,5	> 1,5
P-Fibrinogen (µmol/l)	≥ 3,0	< 2,9		

En samlet score på ≥ 5 er forenlig med DIC. Efter International Society on Thrombosis and Haemostasis (38).

Referencer

3. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-513.
8. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020.
10. Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020.
14. Wang Y, Lu X, Chen H, et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.
16. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol* 2020.
17. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020.
18. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020.
22. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol* 2020.
25. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
26. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020.
27. Wang D, Yin Y, Hu C, et al. Clinical course and outcome of novel coronavirus COVID-19 infection in 107 patients discharged from the Wuhan hospital. *Critical Care* [In Review] 2020.
28. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;101623.
31. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020.
32. Lippi G, Favoloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost* 2020.
34. Larsen JB, Pasalic L, Hvas A-M. Platelets in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Semin Thromb Hemost* 2020;[Article in Press].
35. Yang M, Ng MH, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology* 2005;10(2):101-105.
36. Lippi G, Plebani M, Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020.
37. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.

De vigtigste 20 referencer er anført her, de andre kan eventuelt fås fra forfatterne.

**Fremtidens
sundhedsvæsen
skabes via
samarbejde**



Fremitidens sundhedsvæsen er afhængig af nye perspektiver og nye måder at tænke sundhedsløsninger på. Det er en fremtid, som Roche Healthcare Consulting vil være med til at forme sammen med jer.

Hos Roche Healthcare Consulting er vi mere end 250 konsulenter med bred, international erfaring. Vi kender din verden og har den fornødne indsigt til at se potentialer. Vi kigger på tværs af sundhedsvæsenet, hospitalet, afdelingen, laboratoriet, processerne og patientflows. Og vi gør det med en ambitiøs og innovativ tilgang.

Vi er din samarbejdspartner. Vi rådgiver, effektiviserer og optimerer med et overordnet formål: At få flere ressourcer til patienterne. Sammen med din organisation kan Roche Healthcare Consulting skabe et mere sammenhængende sundhedsvæsen.

Procalcitonin ved akutte infektioner: fra forsøgslaboratoriet til klinisk behandlings- guidance – nye perspektiver for biomarkør-brug

Pradeesh Sivapalan^{1, 2}, Jens Ulrik Jensen^{1,3}

¹ Respiratory Medicine Section, Department of Internal Medicine, Herlev-Gentofte Hospital, Hellerup, Denmark

² Department of Internal Medicine, Zealand University Hospital, Roskilde, Denmark

³ PERSIMUNE, Department of Infectious Diseases, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

jens.ulrik.jensen@regionh.dk

Artiklen blev tidligere publiceret på engelsk i J Lab Precis Med 2019;4:36.



Abstrakt

Introduktion

Procalcitonin (PCT) er en prohormonbiomarkør, der kan måles som et polypeptid i plasma.

Under visse omstændigheder kan denne markør hjælpe med at skelne bakterieinfektion fra andre årsager til infektion eller inflammation. Flere randomiserede kontrollerede forsøg har undersøgt procalcitonins rolle ved akutte infektioner. Formålet med denne gennemgang er at give et overblik over PCT-biologien, baggrunden for at bruge PCT som biomarkør og at opsummere den aktuelle evidens for klinisk anvendelige strategier for procalcitonin-styret behandling ved akutte infektioner.

Metode

Narrativt review. Vi gennemgik artikler om PCT som biomarkør for akutte infektioner, herunder biomarkørens rolle ved sepsisdiagnostik, estimering af risikoen for bakteriæmi, behandlingsvejledning ved akutte infektioner hos kritisk syge patienter og PCT som redskab ved antibiotikareduktion i behandling af akutte luftvejsinfektioner og sepsis.

Resultater

PCT er effektiv til at vejlede klinikere i beslutning om at seponere antibiotika ved akutte infektioner. Dette er især veldokumenteret (evidensniveau 1A) hos patienter med akutte luftvejsinfektioner eller sepsis – dette anbefales. PCT ser ikke ud til at hjælpe i diagnosticeringen

af sepsis eller ved påbegyndelse af antibiotika hos kritisk syge patienter, hvorfor en sådan strategi frarådes.

Diskussion

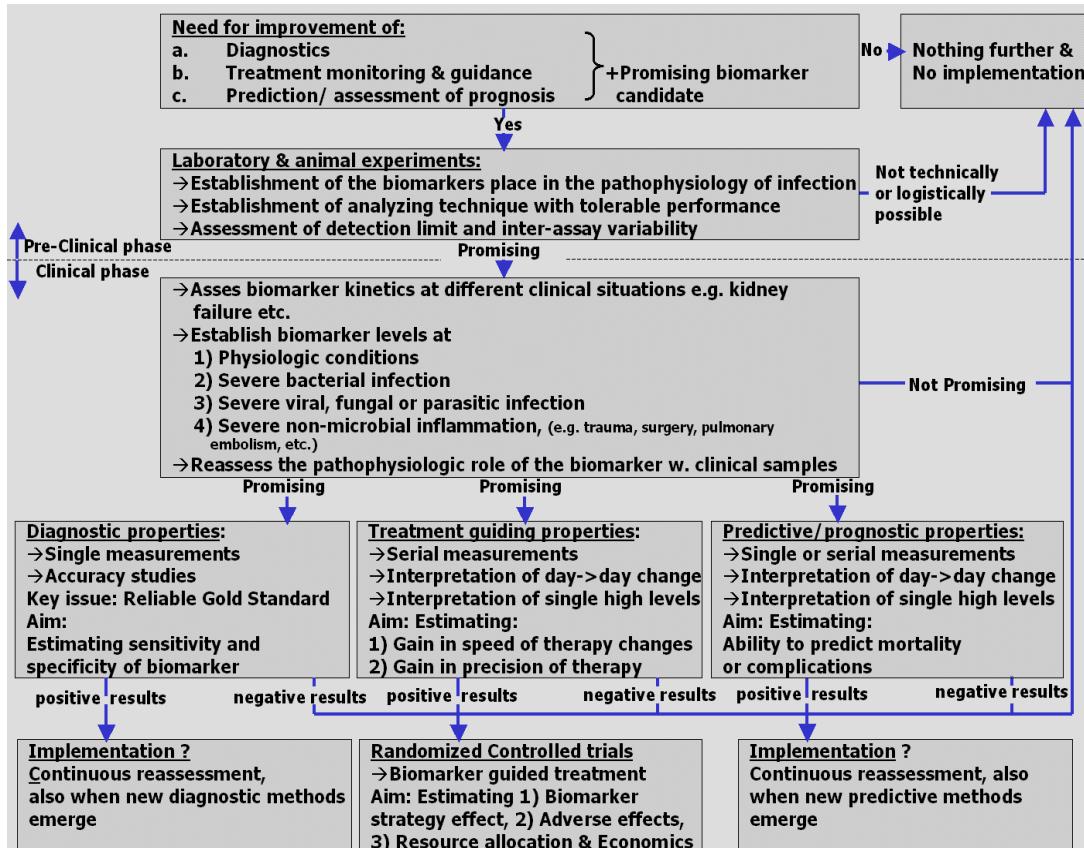
Sammenlignet med andre biomarkører er PCT en grundigt undersøgt biomarkør, der tilbyder nogle fordele ved stillingtagen til reduktion af antibiotika ved akutte infektioner. Biomarkøren bør sandsynligvis ikke bruges systematisk til diagnosticering af for eksempel sepsis.

Hvorfor har vi brug for biomarkører ved akutte infektioner? Hvis vi skal bruge PCT, hvordan gør vi det så bedst?

Biomarkører for akut infektion kan bruges til at hjælpe med diagnose, risikostratificering / forudsigelse, behandlingsovervågning og justering af målrettet terapi. Der findes en stor mængde evidens vedrørende biomarkører for akutte infektioner. En PubMed-søgning efter ”infection” og ”biomarkers” giver i øjeblikket (28. marts 2020) ~ 75.000 hits og ”sepsis” og ”biomarkører” giver ~ 8.000 hits. Denne gennemgang forsøger ikke at dække alt dette, da signal/støjforholdet ikke er særlig højt. Snarere sigter den mod at kortlægge nogle milepælsfund, positive såvel som negative, som har resulteret i direkte klinisk anvendelige strategier for biomarkørstyret håndtering i akutte infektioner.

Hovedparten af evidensen på dette område er vedrørende procalcitonin, og da der er publiceret flere randomiserede kontrollerede forsøg med procalcitonin-guidet terapi, vil denne biomarkør være hovedemnet i denne artikel.

Mange aspekter af PCT er blevet undersøgt i løbet af de sidste to årtier. I den aktuelle gennemgang fokuserer vi på i) baggrund for anvendelse af PCT som



Figur 1. Flowdiagram til evaluering af biomarkører for akutte infektioner. Anvendelsen kan opdeles i: a. Diagnostik, b. Behandlingsovervågning & vejledning eller c. Prædiktions/vurdering af prognose.

biomarkør for akutte infektioner samt PCT-biologi, ii) PCT ved sepsisdiagnose og til estimering af risikoen for bakteriemi, iii) PCT til behandlingsvejledning ved akutte infektioner hos kritisk syge patienter, iv) PCT til reduktion af antibiotika ved akutte luftvejsinfektioner.

Figur 1 viser en model til evaluering af en biomarkør ved akutte infektioner med hensyn til diagnose, behandlingsvejledning og prognose.

Procalcitoninbiologi og baggrund for at bruge PCT som markør for akut infektion

Procalcitonin (PCT, størrelse ca. 12,6 kDa) er et 114 polypeptid-prohormon af calciumhomeostase-hormonet calcitonin (1). Calcitonin produceres i skjold-bruskkirtlens C-cellér, som embryologisk stammer fra neuralrøret (2). PCT, produceret i C-cellér, gennemgår posttranskriptionel processering, hvilket fører til frigivelse af det modne, bioaktive calcitoninhor-

mon på 32 aminosyrer. I 1983 viste en forskergruppe, der anvendte et ikke-specifikt calcitoninassay, øgede niveauer af immunoreaktivitet ved stafylokok-induceret toksisk shock syndrom, og påviste ved gel-elektroforese et stort molekyle, der nu er kendt for at være omstrent på størrelse med PCT (3).

Calcitonin-forstadier i non-thyroideavæv

I dyreforsøg er PCT og andre calcitonin-forstadier blevet isoleret i følgende væv: Binære, milt, rygmarv, hjerne, lever, bugspytkirtel, tyktarm, lunge, fedtvæv, testikel og mavesæk (4). Ved bakteriel sepsis opreguleres mRNA fra calcitonin (CALC)-1-genet mere end mRNA fra andre inflammatoriske cytokiner, såsom Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Interleukin-1- β (IL-1 β) og Interleukin-6 (IL-6), som opsummeret af Becker et al. (5) Niveauet for modent calcitonin øges ikke signifikant under sepsis. Forklaringen er efter

alt at dømme et skift i den intracellulære sekretionsvej for hormonet, fra den klasiske, sekretoriske (hvor calcitonin-forstadier i sekretoriske granula med enzymaktivitet, omdannes til modent calcitonin) og til en mere generaliseret sekretionsvej (hvor calcitonin-forstadier frigøres i "bulk" udenom de sekretoriske granula og således udenom den enzymatiske aktivitet, der er nødvendig for at calcitonin kan dannes (5). Andre calcitonin-forstadier er også opreguleret under bakterielle infektioner; af disse er midterregionen af pro-adrenomedullin blevet undersøgt som en mulig markør ved sepsis (6).

I 1993 beskrev Assicot et al., i en population på 79 børn, at "serumkoncentrationer af et stof, der er immunologisk identisk med procalcitonin, stiger i begyndelsen af infektioner" (7). Dette var den første systematiske rapport om potentialet i at anvende procalcitonin til diagnosticering af infektion og til vurdering af dennes sværhedsgrad. Talrige kliniske undersøgelser vedrørende procalcitonin er blevet offentliggjort siden da.

På dette grundlag er procalcitonin blevet foreslået at være en lovende markør til infektionsdiagnostik og -overvågning hos indlagte patienter (8).

Procalcitonin til diagnostik af sepsis og til udelukkelse af bakteriæmi

Mange studier har hidtil undersøgt PCT's diagnostiske nøjagtighed ved diagnostik af sepsis i forskellige populationer, og dette er især undersøgt blandt patienter på intensive afdelinger. Sammenfattende er resultaterne meget forskellige, både hvad angår diagnostisk sensitivitet og specifitet og med hensyn til den optimale cut-off. Fremtrædende eksempler på en sådan divergens er undersøgelserne af Ugarte et al. (9) og af Müller et al. (10). Begge disse studier beskriver intensivpatienter mistænkt for sepsis og anvender den samme sepsisdefinition og PCT-analyse. I den første af disse undersøgelser var den diagnostiske nøjagtighed for diagnosen sepsis knap bedre end at kaste mønten (sensitivitet: 68% og specifitet på 72%), og den optimale cut-off var 0,6 ng/mL. I sidstnævnte var PCT's performance fremragende (følsomhed: 89% og specifitet på 94%) ved en cut-off på 1,0 ng/mL. Flere metaanalyser af disse accuracy-studier er blevet udført (11,12). Blandt disse fortjener metaanalysen af Tang et al. særlig opmærksomhed (11). I denne undersøgelse blev der ved hjælp af Funnel-plots påvist alvorlig publikationsbias, og forfatterne fandt en interessant

sammenhæng: for hver reduktion med 40 patienter i undersøgelsesgruppen, steg den diagnostiske oddsratio for PCT til sepsisdiagnostik med faktor 1,8. Uden at diskutere dette yderligere, er det vores opfattelse, at den vigtigste konklusion vedrørende PCT til sepsisdiagnostik, er, at den generelt ikke bør anvendes til dette formål. Talrige forklaringer på denne manglende performance kan nævnes. Manglen på en robust guldstandard for sepsisdiagnosen, og en dyb mangel på generel konsensus om sepsisdiagnosen (13) er sandsynligvis vigtig, men også spørgsmål som utilstrækkeligt blinding af PCT-værdier over for klinikerne og forskellige præanalytiske og analytiske spørgsmål er medvirkende faktorer.

Kun få kliniske PCT-undersøgelser har anvendt en mikrobiologisk standard for alvorlig infektion, dvs. positiv blodkultur. Resultaterne fra disse undersøgelser har imidlertid været interessante. Blandt 165 febrile, hospitaliserede (uden for intensivafdelinger) voksne patienter, der var indlagt fra hjemmet, blev bloddyrkninger og PCT-prøver taget samtidigt (14). Inkubation blev udført i et automatiseret og valideret system (enten "Bactec 9240" eller "Vital", Becton Dickinson). Ved anvendelse af denne metode og med en cut-off på 0,4 ng/mL blev der fundet en negativ prædictiv værdi (NPV) på 98,8% for PCT-målinger i forudsigelse af, at patienten ikke havde bakteriæmi. Den tilsvarende sensitivitet og specifitet for bakteriæmi ved denne cut-off var hhv. 95,7% og 57,4%. Forfatterne konkluderer, at ved samfundserhvervede infektioner, når patienter er febrile, ser enkeltværdier af PCT ud til at være et sikret redskab til at udelukke bakteriæmi og muligvis til at optimere bloddyrkningsstrategier. I et andet PCT og bakteriæmi-studie undersøgte Gaïni et al. (15) 185 patienter indlagt på en akutafdeling og fandt mediane PCT-niveauer på 0,6 ng/mL hos ikke-bakteriæmiske patienter og 14,1 ng/mL hos bakteriæmiske patienter ($p < 0,0001$). I en *in vitro*-model med humane adipocytter, hvor IL-1 β blev tilsat med eller uden interferon- γ , blev det fundet, at det udtalte og hurtige IL-1 β -initierede procalcitonin-respons blev blokeret, når interferon- γ blev tilsat, som det er tilfældet ved virale infektioner (16). Således ser lave PCT-niveauer (under 0,4 ng/mL) ud til at udelukke en pågående bakteriæmi, og PCT-niveauer ser ud til at være væsentlig højere hos den akut indlagte patient i akutenheden, som efterfølgende har en positiv bloddyrkning. Det kliniske potentiale i dette er blevet undersøgt i store randomiserede forsøg.



Focus on diagnostics of autoimmune thyroid diseases

Fully automated tests for thyroid autoantibodies
EliA™ anti-TSH-R, EliA anti-TPO, and EliA anti-TG

We have extended our EliA thyroid test panel with the release of EliA anti-TSH-R measuring thyroid stimulating hormone receptor (TSH-R) autoantibodies. The combination of all 3 tests provides reliable diagnostic guidance in autoimmune thyroid diseases.

The tests can be easily integrated into lab routine as they are performed on the fully automated Phadia™ Laboratory Systems.

Just add EliA anti-TSH-R, EliA anti-TPO and EliA anti-TG and start testing.

Find out more at thermofisher.com/EliA

© 2016 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries. Legal Manufacturer: Phadia AB, Uppsala, Sweden

ThermoFisher
SCIENTIFIC

www.thermoscientific.com/phadia

Denmark

Tel: +45 70 23 33 06
info-dk.idd@thermofisher.com

Finland

Tel: +358 9 3291 0110
info-fi.idd@thermofisher.com

Norway

Tel: +47 21 67 32 80
no.idd@thermofisher.com

Sweden

Tel: +46 18 16 60 60
info-se.idd@thermofisher.com

Procalcitonin til initiering af antibiotika hos kritisk syge patienter

Tiden indtil start af korrekt antibiotikabehandling er en stærk prædiktor for dødelighed hos septiske patienter (17-19). På en intensivafdeling kan det være uhyre svært at konkludere, om patientens infektion er i bedring. Biomarkører som C-reaktivt protein (CRP) og leukocytter betragtes af mange klinikere ikke som tilstrækkelige til beslutningsstøtte. Klassisk mikrobiologisk undersøgelse med dyrkning er ofte af begrænset hjælp på grund af lav følsomhed og en lang svartid, før de endelige resultater foreligger. Således er nye biomarkører nødvendige for at forbedre timingen for indledning af og ændring i antibiotikabehandling.

Observationelle studier har ikke besvaret spørgsmålet om, hvorvidt PCT-guidet start og intensivering af antibiotikabehandling kan forbedre overlevelsen hos septiske, kritisk syge patienter. I Procalcitonin And Survival Study (PASS) var målet at finde ud af, om PCT-styret start eller øgning af antibiotikabehandling og andre antimikrobielle foranstaltninger kunne forbedre overlevelsen ved at reducere tiden til relevant antibiotikaindgift (20). Undersøgelsen var et randomiseret kontrolleret forsøg, udført på ni intensivafdelinger over hele Danmark, hvori 1200 patienter indgik. I den aktive behandlingsarm førte et stigende PCT-niveau til en empirisk udvidelse af antibiotikaspektrum ifølge en specificeret algoritme, og ledte desuden til protokollerde dyrkninger og radiologiske undersøgelser af mistænkte infektionsfoci (21). Selvom overholdelsen af den antimikrobielle interventionsalgoritme var høj (82%), førte undersøgelsesinterventionen ikke til en overlevelsesevinst. En mulig årsag er en "neutraliserende" effekt (skade fra antibiotika og fordel af bedre timing af antibiotikabehandling). Flere vigtige skadenvirkninger er blevet dokumenteret fra den høj-intensive antibiotikastrategi i den PCT-styrede arm af undersøgelsen: en piperacillin-medieret øget risiko for nyresvigt (22), en ciprofloxacin-associeret øget risiko for invasiv svampeinfektion (23) og hämatologiske bivirkninger (24). Derudover var patienter, som blev bedømt af klinikere som i høj risiko (alvorlig sepsis eller septisk chok), i de fleste tilfælde allerede dækket ind med bredspektrede antibiotika, og potentialet for at udvide spektret var således lavt og kunne ikke forventes at ændre prognosen. Således bør en PCT-stigning hos kritisk syge sepsispatienter ikke i sig selv føre til intensiveret antimikrobiel behandling.

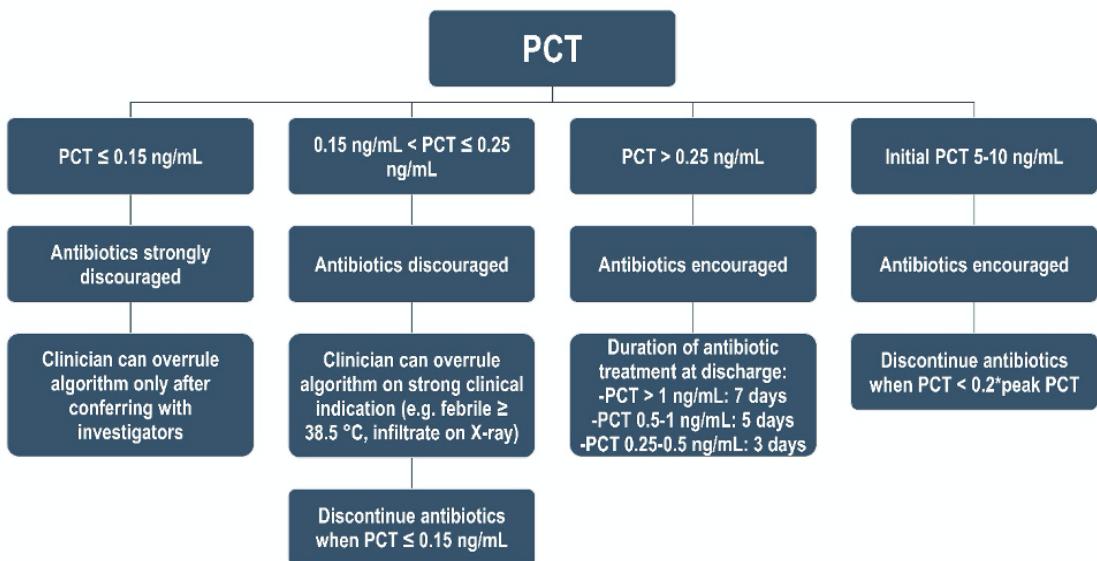
Procalcitonin til reduktion af antibiotika ved akutte luftvejsinfektioner

WHO har udtalt, at: "Antibiotikaresistens er i dag en af de største trusler mod global sundhed, fødevaresikkerhed og udvikling" og "Antibiotikaresistens forekommer naturligt, men misbrug af antibiotika hos mennesker og dyr fremskynder processen". Der er således internationalt taget mange initiativer til at reducere unødvendigt antibiotikabrug og resistens.

PCT er blevet testet som værktøj til at stoppe antibiotikabehandling blandt patienter med akutte luftvejsinfektioner i forskellige omgivelser og sværhedsgrader, som primærsektoren (25), akutenheden (26,27), hos patienter med bakteriemi (28) og i intensivterapi (29, 30). Gennem alle disse studier er det vist, at varigheden af antibiotikabehandling kan reduceres væsentligt, når overholdelsen af den protokollerede intervention er rimelig, og når serielle PCT-målinger udføres. Disse og andre undersøgelser er sammenfattet i en systematisk metaanalyse, hvor den statistiske styrke var tilstrækkelig til at undersøge dødelighed og antibiotikabivirkninger (31).

I denne undersøgelse blev frekvensen af antibiotikabivirkninger reduceret fra 22% til 16%, og overraskende nok blev dødeligheden reduceret blandt de PCT-styrede patienter. Omvendt blev der ikke fundet nogen åbenlys fordel med hensyn til reduktion af antibiotika i en nylig undersøgelse hos patienter, der blev rekrutteret før hospitalsindlæggelse for akut luftvejsinfektion. Procalcitonin blev brugt til beslutningsstøtte angående hospitalsindlæggelse, og for dem, der blev indlagt (49,7% af patienterne), til at vejlede om længden af antibiotikabehandlingen. Årsagerne til dette resultat skyldes muligvis, at kun halvdelen af patienterne havde serielle målinger (dem, der blev indlagt), og endnu vigtigere, at overholdelsen af protokollen hos patienter med lav PCT (dvs. seponering af antibiotika) var så lav som 30-45%. Med andre ord: hvis PCT-målinger ikke følges af en passende reaktion, kan strategien vise sig at være mindre effektiv.

Som konklusion vedrørende biomarkørassisteret håndtering af akutte luftvejsinfektioner er PCT en evidensbaseret og dokumenteret sikker metode til væsentlig reduktion i unødvendig brug af antibiotika blandt hospitaliserede patienter med akutte luftvejsinfektioner. Et stort evidensmateriale understøtter dette hos patienter, der er indlagt med samfundserhvervet lungebetændelse og forværring af KOL, samt hos kritisk syge sepsispatienter. En sådan strategi



Figur 2. En foreslægtet algoritme til PCT-styret seponering af antibiotika hos patienter med akutte luftvejsinfektioner. Tilpasset fra protokoller i flere randomiserede kontrollerede studier

virker særligt vellykket, hvis PCT-målinger udføres ved indlæggelse og for hver ca. 24-48 timer, men kun hvis der er en relevant grad af overholdelse af PCT-algoritmen. Et eksempel på en sådan algoritme vises i figur 2.

"Key messages"

- Procalcitonin i plasma er en biomarkør for akut infektion og øges ved bakterielle infektioner
- Procalcitonin bør ikke rutinemæssigt anvendes til diagnostik af sepsis
- Lave procalcitonin-niveauer (<0,4 ng/mL) kan bruges til at udelukke bakteriæmi
- Procalcitonin-styret intensivering af antibiotikabehandling forbedrer ikke overlevelsen hos kritisk syge patienter og kan være skadelig for patienten
- Procalcitonin-styret reduktion og seponering af antibiotikabehandling er sikker og effektiv ved akutte infektioner: Brugen af antibiotika reduceres med 20-80%, og på samme tid forbedres overlevelsen.

Konklusion

PCT-styret antibiotikabehandling har vist sig at reducere unødvendig antibiotikabehandling blandt indlagte patienter med akutte luftvejsinfektioner. PCT-værdier under cut-off synes også at være et sikkert redskab til at udelukke bakteriæmi. Stigning i PCT bør dog ikke føre til intensivering af antibiotikabehandling, og brugen af PCT til at hjælpe med at stille en sepsisdiagnose kan ikke rutinemæssigt anbefales.

Referencer

1. Weglochner W, Struck J, Fischer-Schulz C, et al. Isolation and characterization of serum procalcitonin from patients with sepsis. Peptides 2001;22:2099-103.
2. Birnbaum RS, Mahoney WC, Burns DM, et al. Identification of procalcitonin in a rat medullary thyroid carcinoma cell line. J Biol Chem 1984;259:2870-4.
3. Chesney RW, McCarron DM, Haddad JG, et al. Pathogenic mechanisms of the hypocalcemia of the staphylococcal toxic-shock syndrome. J Lab Clin Med 1983;101:576-85.
4. Muller B, White JC, Nylen ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tis-

- sues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:396-404.
5. Becker KL, Nylen ES, White JC, et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1512-25.
 6. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 2005;9:R816-24.
 7. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
 8. Ventetuolo CE, Levy MM. Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. *Clin Chest Med* 2008;29:591-603, viii.
 9. Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:498-504.
 10. Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-83.
 11. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.
 12. Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, et al. An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Crit Care* 2004;8:R409-13.
 13. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002;35:156-61.
 14. Gaini S, Koldkjaer OG, Moller HJ, et al. A comparison of high-mobility group-box 1 protein, lipopolysaccharide-binding protein and procalcitonin in severe community-acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *Crit Care* 2007;11:R76.
 15. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003;144:5578-84.
 16. Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaied W, et al. Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: Impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy. *J Infect* 2017;74:131-41.
 17. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
 18. Jensen JU, Lundgren B, Hein L, et al. The Procalcitonin And Survival Study (PASS) - a randomised multi-center investigator-initiated trial to investigate whether daily measurements biomarker Procalcitonin and pro-active diagnostic and therapeutic responses to abnormal Procalcitonin levels, can improve survival in intensive care unit patients. Calculated sample size (target population): 1000 patients. *BMC Infect Dis* 2008;8:91.
 19. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Invasive Candida infections and the harm from antibacterial drugs in critically ill patients: data from a randomized, controlled trial to determine the role of ciprofloxacin, piperacillin-tazobactam, meropenem, and cefturoxime. *Crit Care Med* 2015;43:594-602.
 20. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008;168:2000-7; discussion 7-8.
 21. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059-66.
 22. Meier MA, Branche A, Neeser OL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: A patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2018.
 23. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74.
 24. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:95-107.

De vigtigste 24 referencer er anført her, se den engelske version for de andre.

Plasma Calprotectin Immunoassay

Fast, accurate and platform independent turbidimetric immunoassay

- ➡ Early biomarker for detection of systemic inflammation, bacterial infections and sepsis¹⁻³
- ➡ Assessment and monitoring of disease activity and treatment response in rheumatoid arthritis^{4,5}



WE INNOVATE DIAGNOSTIC EFFICIENCY

marketing@gentian.com • www.gentian.com

References: 1. Gao et al. Am J Emerg Med 2015;1278–1282 2. Bartáková E. et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019; 219–226 3. Havelka A. et al. Sci Rep 2020, 10:4208 4. Hurnakova J. et al. PLoS One. 2016, 11(11) 5. Nielsen U. B. et al. Scand J Clin Lab Invest. 2018, 78(1-2):62-67

7652v01

Blåslampa på standardisering och SI-enheter

Johan Bjerner

Furst Medisinsk Laboratorium

jbjerner@furst.no



Redaktionen harbett mig om att skriva några ord om vilka enheter som används i olika nordiska länder för att rapportera provsvar. Utgångsläget är då Sverige och Norge, som jag har erfarenhet av. Hur det fungerar i Danmark och Finland kan jag inte så mycket om.

Vi har förpliktat oss att använda SI-enheter där detta är möjligt. SI bygger på att man fasar ut alla lokala eller nationella mätenheter, som fot, kubiktum, millimeter kvicksilver och hästkrafter, och ersätter dem med internationellt gångbara enheter, som meter för längdmått, kg för vikt och Pa för tryck. Detta har vi stort sett lyckats med. SI rekommenderar också att det används prefix, som kilo för 1000 och Mega för 1000000. Prefix kan bara användas i täljaren, och här syndas det en del. Uttrycket mg/mL bör skrivas som g/L, utan prefix i nämnaren.

Mer komplicerat blir det när vi har kvoter eller produkter av fler än tre enheter: t.ex eGFR som ofta anges som $60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$. Detta är direkt fel, vi menar ju egentligen $60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1,73 \text{ m}^2)$. SI har en lösning, där det rekommenderas att svaret anges som en produkt: $34,7 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$. Här syndas det tyvärr ofta, och förr eller senare kommer någon att dosera läkemedel fel på grund av att det multipliceras med 1,73 i stället för att delas med 1,73.

Om svaret är osäkert, rekommenderas att provsvaret anges med ett konfidensintervall: $0,18 (0,14 - 0,23)$ som med 95 % sannolikhet anger var det sanna värdet befinner sig. Det finns en tradition som är svår att utrota, där osäkerheten skall «avrundas» bort, och provsvaret anges som 0,2.

Skillnaderna mellan Norge och svenska landsting i rapportering är förvånansvärt liten, och blir än mindre efter att man i Norge har gått över till «svenska» enheter för pro-NT-BNP och för B-HbA1c.

De viktigaste skillnaderna som kvarstår är dock:

1. B-Hemoglobin

Hemoglobin rapporteras i Sverige som g/L och i Norge som g/dL, och i Danmark i mmol/L. Det kan väl anföras att den norska versionen innehåller prefix i täljaren, och därför korrekt borde anges som dekag/L. Det samma gäller MCHC, som rapporteras med g/dL i Norge och g/L i Sverige. När man räknar celler kan det också vara skillnader, några laboratorier anger retikulocyter i $10^9/\text{L}$ och andra i $10^{12}/\text{L}$.

2. Hormoner

Hormonsvar kan rapporteras både som masskoncentration (t.ex. ng/L) eller som molar koncentration (t.ex. nmol/L eller pmol/L). Två exempel som rapporteras olika är östradiol (som rapporteras i pmol/L och i nmol/L) och C-peptid (pmol/L och nmol/L). För en del hormoner har det också tidigare använts masskoncentration och «internationella enheter» parallellt, t.ex. för prolaktin.

3. Enzymer

Det används olika rapportering för enzymerna ALAT, ASAT, amylas i sina olika varianter, gamma-GT, LD, alkaliskt fosfatas, CK och lipas. I Sverige används katalytisk aktivitet i mikrokatal per liter, medan man i Norge använder internationella enheter.

4. Farmakologi och missbruk

Här existerar masskoncentration (mg/L) parallellt med molar koncentration (nmol/L) och parallellt ratio (promille). Om man personligen kan tillåtas ha några synpunkter, så tycker jag att ratioenheter borde försvinna, eftersom det ofta är svårt att hålla i sär viktprocent (w/w) och volymprocent (v/v). Det känns också som att molar koncentration ofta är en mer förfnuftigt val än masskoncentration, eftersom det ofta är mätningar av flera snarlika substanser, med samma effekt, men med olika massor.



Så till rubriken. Att sätta en blåslampa (i baken) på någon är ett svenskt uttryck för att utöva press för att få någonting att ske. Så illa är det inte med standardisering att vi behöver blåslampor. Men, vad är egentligen en blåslampa? Blåslampan är egentligen en 1800-tals mojäng som åstadkommer en extremt varm låga av flytande eller gasformigt bränsle. Alltså en föregångare till gasbrännare, primuskök, svetslägor och skärbrännare. Blåslampan uppfanns och patenterades av den excentriske svensken Carl Richard Nyberg, som också uppfann det ångmaskinsdrivna flygplanet som aldrig lyfte från marken. Det blev dock Max Sieverts maskinaffär i Stockholm som fick producera blåslamporna. Detta visade sig vara en extremt lönsam produkt. Tidens diesel- och brännoljemotorer behövde alla förvärmas för att

överhuvudtaget kunna starta, och snart satt det en Sievert blåslampa i varenda traktor eller fiskebåt både i Sverige och utomlands.

Det hände sig därför att när Rolf Sievert, son till Max, efter avslutad civilingenjörsutbildning bad om ett lämpligt doktorandprojekt, och fick till svar: «Vi skulle verkligen behöva någon som tog sig an mätningar av stråldoser, men det finns inga pengar att avlöna någon», så skulle inte detta avskräcka Rolf, blåslampemiljonären. Och resultatet blev, efterhand, SI-enheten «sievert» som betecknar dosekvivalent för ioniserande strålning.

Artikeln illustreras därför med en «Sievert» blåslampa, bilden är egenhändigt tagen av artikelförfattaren under Tändkulemotorns dag, Gammelvala 2018.

Ph.d.-disputas: Serum/plasma-kalprotektin, en potensielt ny markør for rask og sikker diagnostisering av sepsis

Tom Nilsen

Gentian AS

tom.nilsen@gmail.com



Tom Nilsen disputerte for ph.d.-graden ved Uppsala Universitet i desember 2018 med tittelen "Applying avian antibodies in development of serum/plasma calprotectin particle enhanced turbidimetric immunoassay, and its clinical performance as a marker for bacterial infections". Hele avhandlingen kan leses her: <http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1256049/FULLTEXT01.pdf>

Introduksjon

Utviklingen av antibiotikaresistente bakterier er en økende trussel for menneskers helse. Bakterielle infeksjoner kan utvikle seg til sepsis og bli fatale uten effektiv behandling. En strategi for å bremse utviklingen av antibiotikaresistente bakterier er å redusere bruken av antibiotika. En del av denne strategien vil være å utvikle testmetoder som kan skille bakterielle infeksjoner fra virale infeksjoner raskt, slik at korrekt behandling kan begynne så tidlig som mulig.

I dag blir CRP og prokalsitonin ofte brukt for å påvise bakterielle infeksjoner, men litteraturen antyder at ingen av disse markørene er optimale. Derfor lettes det etter andre markører som kan forenkle en rask og nøyaktig diagnostisering av systemiske inflamasjoner. Serum/plasma-kalprotektin er i så måte en interessant kandidat fordi kalprotektinkonsentrasjonen i blodet er signifikant forhøyet allerede 2-3 timer etter infisering, fordi kalprotektin frigjøres fra nøytrofile granulocyetter når disse blir aktivert. Denne mekanismen står i kontrast til CRP som blir dannet i leveren. I kraft av å være en biomarkør for aktivering av nøytrofile granulocyetter kan kalprotektin også skille godt mellom bakterielle og virale infeksjoner.

Vi utviklet derfor et partikkelforsterket turbidimetrisk immunoassay for å måle kalprotektin-konsentrasjonen i blodet (serum og plasma), som kan anvendes på eksisterende helautomatiske klinisk kjemiske instrumenter som for eksempel cobas(TM) c501, Roche. Testen tar 10 minutter fra prøven settes inn i instrumentet til resultatet foreligger. Prosjektet startet med å fremstille antistoff fra egg. Vi valgte antistoffer fra egg fremfor mammalske antistoffer, på grunn av fortrinn som for eksempel fravær av interferens med humane anti-animalske antistoffer og revmatoid faktor. I tillegg renses antistoffene ut fra eggeplomme og dermed unngår hønene unødig lidelse og komplikasjoner som blødning gjør. Vi testet assayet både teknisk og klinisk. Det partikkelforsterkede immunoassay ble testet teknisk på Mindray BS-400 (artikkel II). Da produksjonsprosessen var optimalisert (artikkel I og III), og metoden fungerte tilfredsstillende rent teknisk, testet med protokoller basert på CLSI veileddninger (artikkel II), ble metoden tatt i bruk i kliniske studier. Først etablerte vi referanseintervall på eldre friske personer (artikkel IV), deretter undersøkte vi sammenhengen mellom kalprotektin og alvorlige infeksjoner.

Klinisk utprøving

I artikkel V evaluerte vi alle pasienter som ble lagt inn på intensivavdelingen i en definert periode som oppfylte inklusjonskriteriene og som var forventet å bli til neste dag. Tilsammen 110 pasienter ble inkludert og 58 pasienter (52,7%) hadde en mistenkt eller bekreftet infeksjon og fikk antibiotikabehandling. 24 av disse pasientene (41%) utviklet alvorlig sepsis og 25 (43%) utviklet septisk sjokk på intensivavdelingen. CRP, prokalsitonin og leukocytter ble analysert fortløpende under innleggelsen, mens plasma til analyse av kalprotektin ble frosset ned og analysert

Kalprotektin (mg/L)	ikke infeksjon	infeksjon	P
Samme dag som antibiotikakuren startet	1.3 (0.77-2.3)	3.8 (1.4-6.3)	<0.001
Dagen før antibiotikakuren startet	1.1 (0.67-2.0)	2.2 (.82-3.8)	<0.001
Prokalsitonin (µg/L)			
Samme dag som antibiotikakuren startet	0.6 (0.3-2.4)	1.0 (0.4-8.6)	0.09
Dagen før antibiotikakuren startet	0.4 (0.2-1.6)	0.8 (0.1-1.3)	0.99
CRP (mg/L)			
Samme dag som antibiotikakuren startet	129 (76-168)	202 (128-286)	0.003
Dagen før antibiotikakuren startet	114 (61-173)	135 (68-221)	0.007

Tabell 1: Verdier for kalprotektin, prokalsitonin og CRP for henholdsvis pasientgruppen uten påvisbar infeksjon og med infeksjon. Verdiene er presentert som medianer med interkvartil bredde (range) i parentes.

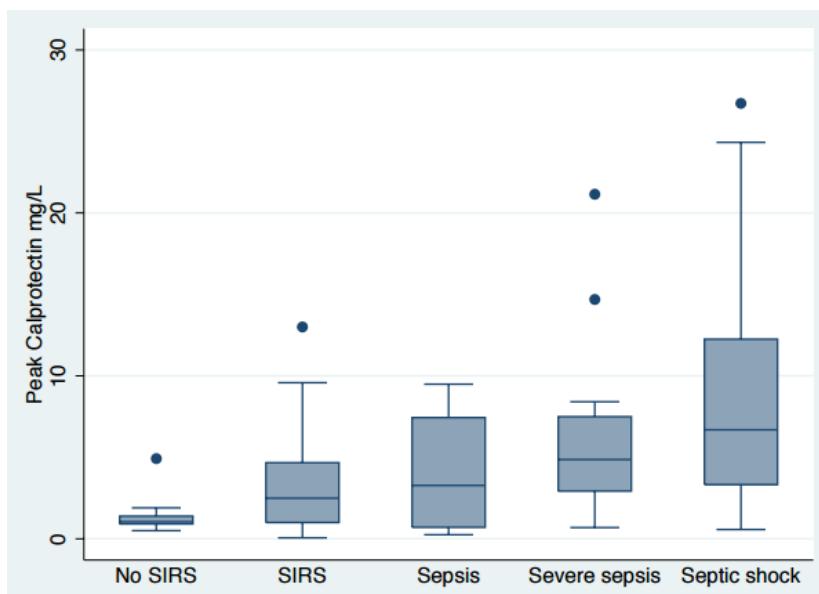
senere. Tilsammen ble det samlet inn og analysert 3755 kalprotektinprøver fra innleggelse til utskrivelse eller død.

Kalprotektinverdiene for pasientgruppen med infeksjon var signifikant høyere enn nivåene for pasientgruppen uten infeksjon (tabell 1), både dagen før og samme dag som antibiotika ble startet.

CRP-nivåene var også signifikant høyere for pasientgruppen med infeksjon sammenliknet med pasientgruppen uten påvisbar infeksjon, ved innleggelse, dagen før og samme dag som antibiotikakuren ble startet. Konsentrasjonen av prokalsitonin var like-

ledes signifikant høyere i pasientgruppen med infeksjon ved innleggelse, men det var ingen signifikant forskjell i prokalsitoninnivå mellom de to gruppene dagen før eller samme dag som antibiotika ble startet. Det var ingen signifikant forskjell i antall hvite blodceller mellom pasientgruppene ved innleggelse, dagen før eller samme dag som antibiotikakuren startet. Dataene er oppsummert i tabell 1.

Kalprotektin-verdiene økte med økt alvorlighetsgrad av sepsis ($p < 0,001$), se figur 1, og multivariabel logistisk regresjonsanalyse viste at kalprotektinverdi målt samme dag som antibiotikabehandling ble star-



Figur 1: Kalprotektin-verdiene økte med alvorlighetsgraden av sepsis. Sepsis ble definert som tre eller flere kriterier for systemic inflammatory response syndrome (SIRS) og i tillegg til en mulig, sannsynlig eller bekrefet infeksjon.

Biomarkør	ROC areal	Cut-off	Sensitivitet	Spesifisitet	P-verdi
Antall hvite blodceller	0.44 (0.33-0.56)	8.5	66 %	41 %	0.0003
Prokalsitonin	0.50 (0.34-0.66)	0.78	56 %	58 %	0.02
C-reaktivt protein	0.71 (0.68-0.89)	130	62 %	94 %	0.41
Kalprotektin	0.78 (0.68-0.89)	1.80	62 %	88 %	-

Tabell 2: Arealet under ROC-kurven for de ulike biomarkørene dagen før antibiotikakuren startet.

	N	Mean	95% CI	SD
Høyt antall nøytrofile	9	5.55·10 ⁹ /L	2.514 - 8.591	10.46
Lavt antall nøytrofile	14	0.85·10 ⁹ /L	1.588 - 3.285	1.25
Normalt antall nøytrofile	30	1.84·10 ⁹ /L	0.173 - 3.501	2.16

Tabell 3: Beregnet gjennomsnitt, 95% konfidensintervall og standardavvik for de tre pasientgruppene.

tet, var uavhengig assosiert med bakteriell infeksjon (oddsratio = 2.0, 95% CI: 1.32 – 3.14).

Kalprotektin hadde litt bedre diagnostisk nøyaktighet for bakteriell infeksjon enn de andre biomarkørene den dagen antibiotikakuren ble startet, med et areal under ROC-kurven på 0.76 (0.65-0.86) mot 0.69 (0.60-0.81) for CRP, 0.63 (0.49-0.77) for prokalsitonin og 0.54 (0.43-0.65) for leukocytter.

Tabell 2 viser arealet under ROC-kurven basert på de målte verdiene dagen før antibiotika ble startet. Disse resultatene viser at kalprotektin er en bedre predikator for bakteriell infeksjon 24 timer før bekräftelse av infeksjonen, sammenliknet med antall leukocytter, prokalsitonin og CRP.

Kalprotektinkonsentrasjoner hos pasienter med nøytropeni og leukopeni

Kalprotektinkonsentrasjon og antall nøytrofile granulocytter ble målt i 52 pasientprøver for å sammenlikne kalprotektinverdier hos pasienter med nøytropeni og leukopeni med pasienter med normale og forhøyede antall nøytrofile granulocytter (publisert kun i avhandlingen). Resultatene ble sortert i tre grupper etter antall nøytrofile observert. Gruppene ble definert som lavt antall nøytrofile (lavere enn nedre referanseverdier), normalt antall nøytrofile (1.3-5.4·10⁹/L) og høyt antall nøytrofile (over øvre referanseverdier). For hver gruppe ble gjennomsnitt, 95% konfidensintervall og standardavvik beregnet for evaluering, se tabell 3. Konfidensintervallet for alle tre gruppene overlapper hverandre. Vi kan derfor ikke

påstå at det er statistisk forskjell mellom gruppene, selv om gruppen med forhøyet antall nøytrofile har høyere gjennomsnittlige kalprotektinverdier.

Diskusjon

Så vidt vi vet er dette det første tilgjengelig partikkelforsterkede turbidimetriske immunoassay for kvantitative bestemmelser av serum/plasma-kalprotektin som kan kjøres på de store helautomatiske instrumentene i sentrallaboratoriene. Kalprotektin assayet utviklet for dette prosjektet, og som nå er kommersielt tilgjengelig, kan måle alle pasientprøver opp til 56 mg/L, noe som skulle dekke de aller fleste kliniske behov. Vi testet ca. 200 pasientprøver med høye CRP-verdier (opp mot 700 mg/L) uten å observere kalprotektinverdier høyere enn 50 mg/L (ikke-publiserte data).

Resultatene fra den kliniske studien viste at kalprotektin er en lovende markør for tidlig diagnostisering av sepsis. Vi observerte også at kalprotektin kan brukes hos pasienter med nøytropeni eller leukopeni.

Senere har det kommet flere studier som støtter disse funnene, for eksempel viser en nylig publisert studie kalprotektins evne til å differensiere mellom bakteriell og viral infeksjon i lungene (1). En annen studie viser at kalprotektin er overlegen etablerte markører for påvisning av sepsis i akuttmottaket (2).

I dette prosjektet har vi hatt fokus på kalprotektin som en markør for bakteriell infeksjon, men mange publikasjoner foreslår kalprotektin som en markør for monitorering av revmatisk aktivitet.

Referanser:

- I: Nilsen T, Haugen SH, Larsson A. Extraction, isolation, and concentration of calprotectin antigen (S100A8/S100A9) from granulocytes. *Health Sci Rep.* 2018;1:e35.
- II: Nilsen T, Sunde K, Larsson A. A new turbidimetric immunoassay for serum calprotectin for fully automatized clinical analysers. *J Inflamm (Lond).* 2015;12:45.
- III: Nilsen T, Larsson A. "Influence of 8 parameters when coating calprotectin antibodies to latex particles". - in manuscript
- IV: Nilsen T, Sundström J, Larsson A. Serum calprotectin levels in elderly males and females without bacterial or viral infections. *Clinical biochemistry.* 2014;47:1065-8.

V: Jonsson N, Nilsen T, Larsson A, et al. Calprotectin as an early biomarker of bacterial infections in critically ill patients: an exploratory cohort assessment. *Crit Care Resusc.* 2017;19:205-213.

1. Havelka A, Sejersen K, Larsson A, et al. Calprotectin, a new biomarker for diagnosis of acute respiratory infections. *Sci Rep.* 2020;10:4208.
2. Parke Å, Yu D, Strålin K, et al. Plasma-calprotectin compared with routine biomarkers for prediction of early severe event in sepsis [Abstract]. International Symposium on Intensive Care & Emergency Medicine 2020.



Foto: Anders M. Hager.

Forskning i krydsfeltet mellem hjertekarsygdomme og demens

Ruth Frikke-Schmidt

Klinisk Biokemisk afdeling, Rigshospitalet, København

ruth.frikke-schmidt@regionh.dk



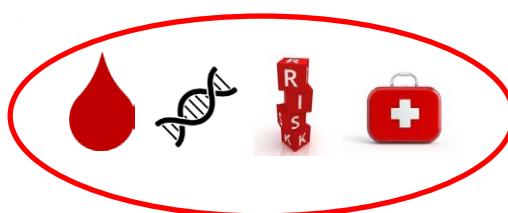
Hjertekarsygdom og demens er to folkesygdomme med fælles risikofaktorer og dermed stort fælles forebyggelsespotentiale. På grund af den generelle aldring af befolkninger er øget viden på dette område vigtigt såvel nationalt som globalt. Derfor tiltrådte jeg et professorat ved Institut for Klinisk Medicin på Københavns Universitet i 2018 med fokus på dette forskningsfelt. Visionen er at kunne generere den nødvendige videnskabelige basis for en målrettet fælles forebyggelsesindsats indenfor disse to store folkesygdomme. I min tiltrædelsesforelæsning den 18. januar 2019 gennemgik jeg baggrunden for feltet og vores visioner, og belyste hvordan vi undersøger risi-

kofaktorer, biomarkører, beskriver årsagssammenhænge, foretager genetisk kortlægning, og genererer kombinerede risikoscores med genetiske markører og traditionelle risikofaktorer (Figur 1).

Hjertedødeligheden er faldet markant over de sidste 20 år på grund af forbedret behandling og forebyggelse (1). Hjertepatienter lever nu længe nok til at have en betydelig risiko for at udvikle de stærkt alders-relaterede demenssygdomme. Store dele af den aldrende befolkning har fælles risikofaktorer for hjertekarsygdomme og demens, hvorfaf de vigtigste er diabetes, overvægt og hypertension.

Demens er invaliderende, neurodegenerative sygdomme, der aktuelt berører mere end 47 millioner mennesker på verdensplan, og frem til 2050 forventes antallet at stige til 132 millioner (2). I Danmark vil

Vision



Skabe den videnskabelige basis for en fælles og tidlig forebyggelsesindsats

Fælles risikofaktorer, årsagssammenhænge, genetisk kortlægning og risikoscores

de skønsmæssigt 87.000 demente forøges med 50% frem til 2030 (3). På nuværende tidspunkt er der ingen helbredende eller effektive sygdomsmodificerende behandlinger (4). Imidlertid er forebyggelsespotentialet enormt, hvor specielt den forbedrede behandling og forebyggelse af vaskulære risikofaktorer viser sig i en let faldende incidens af demens i den vestlige verden (5). Eksplosiv befolkningstilvækst og aldring globalt vil dog mindst tredobле forekomsten frem mod år 2050. The Lancet Commissions og World Health Organization (6) kalder til handling nu, og estimerer at en forebyggelsesindsats, der udskyder debut af demens med 5 år, vil halvere prævalensen globalt.

På trods af en stor forebyggelsesindsats, der har ført til mindre rygning, lavere blodtryk og lavere kolesteroltal i befolkningen, er inaktivitet, overvægt og diabetes en tikkende bombe under vores sundhedssystem og i særdeleshed for hjertekarsydom og demens. Det er således af afgørende betydning at intensivere forebyggelsesindsatsen generelt, men specielt for højrisikogrupper, hvor målrettet forebyggelse og behandling har størst effekt. Man har længe anvendt risikostratificering efter SCORE systemet indenfor hjertekarsydomme, hvor behandlingsmål er afhængige af den estimerede 10-års absolutte risiko. Behovet for en lignende risiko-score indenfor demens er stort, specielt efter publiceringen af en multifaceteret interventionsstrategi, der har vist sig at forbedre kognitive funktioner hos høj risikoindivider (7).

En fokuseret forskningsstrategi, hvor genetik, statistik, biologi, biomarkerer og registerdata er integrerede er nødvendig for at løse de kommende udfordringer indenfor feltet. Mine studerende og jeg arbejder på at udvikle robuste risiko-scores for demens, der integrerer klassiske risikofaktorer med genetik (8,9). Vi arbejder på at etablere årsagssammenhænge mellem biomarkerer og hjertekarsydomme og demens (10,11), og for at forstå ko-morbiditeters indflydelse på udvikling af demens.

Vi forventer at øget forskning i krydsfeltet mellem hjertekarsydomme og demens, vil styrke forsknings-synergien mellem disse to store folkesygdomme, og vil kunne generere den nødvendige videnskabelige basis for udmøntning af en målrettet fælles forebyggelsesindsats. Dette er en nødvendighed globalt på grund af den generelle aldring af befolkninger, men i særdeleshed også på grund af de manglende terapeutiske behandlingsmuligheder i årene fremover.

Referencer

1. <https://hjerteforeningen.dk/alt-om-dit-hjerte/noegletal/>
2. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, et al. World Alzheimer report 2015 – the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International, 2015.
3. <http://www.videnscenterfordemens.dk/statistik/forekomst-af-demens-i-danmark/>
4. Prince M. Progress on dementia – leaving no one behind. Lancet 2017;390:e51-e53.
5. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, et al. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 2016;374:523-532.
6. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. The Lancet Commissions. Lancet 2017;390:2673-2734.
7. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomized controlled trial. Lancet 2015;385:2255-2263.
8. Rasmussen KL, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Absolute 10 year risk of dementia by age, gender, and APOE genotype for targeted prevention – 104,537 individuals from the general population. CMAJ 2018;190:E1033-E1041.
9. Juul Rasmussen I, Rasmussen KL, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A, Frikke-Schmidt R. Impact of cardiovascular risk factors and genetics on 10-year absolute risk of dementia – risk charts for targeted prevention. To be resubmitted.
10. Rasmussen KL, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma apolipoprotein E levels and risk of dementia – a mendelian randomization study of 106,562 individuals. Alzheimers Dement 2018;14:71-80.
11. Rasmussen KL, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma levels of apolipoprotein E, APOE genotype, all-cause and cause-specific mortality in 105,949 individuals from the general population. Eur Heart J 2019;40:2813-2824.



Mens vi venter

Helle Borgstrøm Hager
helle.hager@siv.no



I midten av januar leste jeg en spenningsroman som heter «Som Pesten» av den danske forfatteren Hanne Vibeke Holst. Den handler om en influensapandemi med svært høy dødelighet som først rammer Danmark og så sprer seg til resten av verden. Vi følger blant annet den danske legen Karoline Branner som ansettes som koordinator i WHOs avdeling for pandemibekjempelse i Genève. Hun kjemper ikke bare mot det nye viruset, men også mot korrupte embedsmenn og kriminelle som forsøker å utnytte pandemien økonomisk. Samtidig som jeg leste boken fikk WHO en stadig mer sentral plass i nyhetsbildet pga. et nytt virusutbrudd i Kina.

Utbruddet startet i storbyen Wuhan i Hubei-provinsen i Kina i desember 2019, og ble i begynnelsen knyttet til et matmarked i byen. Viruset ble identifisert av kinesiske helsemyndigheter **7. januar 2020** og har trolig sitt utspring fra flaggermus. Viruset har fått navnet SARS-CoV-2 og er et koronavirus som kan gi luftveisinfeksjon hos mennesker. Sykdommen har fått navnet coronavirus disease 2019, som

forkortes til COVID-19. Sykdommen smitter mellom mennesker og har spredt seg fra Kina til store deler av verden. **30. januar** erklærte WHO utbruddet som en “alvorlig hendelse av betydning for internasjonal folkehelse”. Vi hørte om urovekkende scener i Wuhan og i Kina med overfylte sykehus og om innbyggere som ble stengt inne i sine leiligheter eller tvunget ut av dem med makt for å isoleres sammen med andre smittede. Men fortsatt virket det hele litt fjernt, Kina var liksom så langt borte og de fleste kunne ikke tro at noe liknende ville komme til å skje her i Europa. Viruset spredde seg imidlertid raskt til andre land, og det første landet som ble alvorlig rammet i Europa var Italia, nærmere bestemt områdene Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna og Piemonte i Nord-Italia. **20. februar** ble en mann i 30-årene («pasient 1») innlagt på intensivavdelingen på et sykehus i Lombardia i Italia med en atypisk pneumoni. Det viste seg at han hadde COVID-19. Han hadde ikke vært i Kina. I løpet av de neste 24 timene steg antall pasienter med påvist COVID-19 til 36. Ingen av dem var smittet av pasient 1 (1). Alt tydet på at Italia hadde utstrakt smittespredning før de ble klar over at de hadde koronavirus i landet. Ikke lenge etterpå meldes det

om grusomme scener fra Italia. Sykehusene fylles med alvorlig syke COVID-19 pasienter, og mange dør hjemme uten å få den hjelpen de trenger. Dødstallene stiger raskt og kremeringsovnene går døgnet rundt.

26. februar ble den første pasienten med COVID-19 påvist i Norge, smittet i Kina. I løpet av de neste dagene ble det meldt det om et økende antall tilfeller av koronasmittede fra Nord-Italia og senere fra Østerrike. Nordmenn smittet på vinterferie i Alpene medførte at Norge snart hadde et svært høyt antall smittede per 100 000 innbyggere (figur 1 og tabell 1).

6. mars fikk vi beskjed om at vi ikke lenger skulle håndhilse eller klemme hverandre. Seks dager senere, **12. mars**, erklærte WHO utbruddet som en pandemi.



Figur 1. Status i verden, hentet fra nrk.no, 23. mars 2020.

Land	Smittede 23. mars	Smittede 20. april	Per 100 000 23. mars	Per 100 000 20. april	Døde 23. mars	Døde 20. april
USA	35224	759696	10,8	227,4	471	41379
Italia	59138	178972	97,9	296,0	5476	23660
Spania	29909	198674	64,0	424,9	1813	20453
Frankrike	16257	154098	24,3	226,2	676	19744
Storbritannia	5748	121172	8,6	176,8	282	16095
Belgia	3401	38654	29,8	332,2	75	5683
Iran	23049	82211	28,2	97,9	1812	5118
Tyskland	24904	145742	30,0	174,0	94	4642
Kina	80995	83817	5,8	5,8	3274	4636
Nederland	4217	32838	24,5	188,2	180	3697
Sverige	1934	14385	19,0	142,4	21	1540
Sveits	7776	27740	91,3	320,5	100	1393
Østerrike	3631	14749	41,0	163,8	16	452
Danmark	1517	7385	26,2	127,5	13	355
Sør-Korea	8961	10661	17,4	20,8	111	234
Israel	1238	13491	13,9	155,9	1	172
Norge	2415	7095	45,4	130,9	8	165
Hellas	624	2235	5,8	21,4	15	113
Finland	626	3783	11,3	68,3	1	94
Australia	1676	6586	6,7	25,8	7	69
Singapore	455	6588	8,1	112,6	2	11
Island	568	1771	160,6	519,4	1	9
Færøyene	115	185	236,8	377,6	0	0

Tabell 1. Tall fra vg.no som følger den offisielle statistikken fra Det europeiske smittevernbyrået (ECDC), samt noen internasjonale aviser 23. mars og fire uker senere, 20. april 2020, sortert etter antall døde per 20. april. De nordiske land er uthetet i lyseblått.

	Norge	Sverige	Danmark	Storbritania	Italia	Frankrike	Finland	Tyskland	Spania	Østerrike
Reise	✗	⚠	✗	⚠	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Gå på skolen	✗	⚠	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Dra på arrangement	✗	⚠	✗	⚠	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Shopping	⚠	✓	⚠	✓	⚠	✗	⚠	✗	✗	✗
Restauranter	⚠	✓	✗	⚠	✗	✗	✓	⚠	✗	✗

✗ Ikke lov ⚠ Restriksjoner ✓ Ok

Figur 2. Forbud og restriksjoner i Europa. Figuren er hentet fra nrk.no, 23. mars 2020

Samme dag ble skoler, universiteter, barnehager, frisørsalonger, treningsentre med mере i Norge stengt, 15 dager etter at det første tilfellet av koronaviruset ble påvist her i landet. I første omgang gjelder stengingen i 14 dager. Den 12. mars vedtok også Helsedirektoratet at helsepersonell som jobber med pasientbehandling forbys å reise til utlandet. Forbuddet gjelder både tjenestereiser og privatreiser. Regjeringen har innført noen av de strengeste og mest radikale tiltakene Norge har sett i fredstid. Grensene er nærmest lukket og tusenvis sitter i karantene.

13. mars ble det innført adgangskontroll til sykehuset der jeg jobber. Securitasvakter ble innleid for å møte ansatte, pasienter og pårørende i døren. Pasienter og pårørende blir stilt kontrollspørsmål og ansatte må vise ID-kort. 14. mars oppfordret Utenriksdepartementet alle norske borgere på reise i utlandet å reise hjem så snart som mulig. Søndag 15. mars ringte jeg sønnen vår som var på studieutveksling i Antibes i Frankrike. «Nå synes jeg du skal komme hjem», sa jeg. Norges Handelshøyskole oppfordret nå alle studenter på utveksling å reise hjem på grunn av nye reiseråd. I tillegg var dødstellene stigende i Frankrike, restaurantene var stengt og skoler og universiteter skulle stenge dagen etter - og det var ventet flere tiltak. Vår sønn fikk plass på et direktefly til Oslo allerede neste dag. Det var god plass på flyet og han ble hentet på Oslo Lufthavn i privatbil og kjørt rett til hjemmekarantene. Allerede dagen etter ble det portforbud i Frankrike.

Aldri før har jeg sjekket nyhetene så ofte. Aldri før har jeg kjent på et så stort stressnivå gjennom store deler av dagen. Aldri før har jeg kjent så godt etter

eventuelle symptomer på egen sykdom. Hvor mange smittede har vi nå? Hvor mange døde? Og hvor mange ansatte på avdelingen er satt ut av spill, enten på grunn av sykdom eller karantene? Hvor lenge vil denne unntakstilstanden vare? Konsentrasjonen er dårligere enn vanlig, og det er vanskelig å finne ro til å fortsette med artikkelskriving og en rekke andre gjøremål som nå plutselig ikke virker så betydningsfulle som før.

16. mars trapper Finland opp tiltakene i kampen mot koronaviruset. Landets skoler stenges fram til 13. april, mens barnehager fortsatt har åpent. Landets beredskapslov trår i kraft noen dager senere og grensene stenges. Sammenkomster skal begrenses til 10 personer og offentlig ansatte som kan jobbe hjemmefra, pålegges å gjøre det.

19. mars: For første gang siden koronaviruset ble oppdaget er det ikke meldt om nye lokale smittetilfeller i Kina. Samme dag meldes det at det er flere døde av COVID-19 i Italia enn i Kina. Det blir samtidig stadig flere som forteller at også yngre personer kan rammes hardt av sykdommen og ha behov for intensivbehandling. 11 av 34 pasienter som var innlagt på intensivavdelinger i Norge 17. mars var under 50 år og to av pasientene var under 24 år.

Det er urovekkende å høre om mangelen på smittevernustyr og den mangelfulle testkapasitet ved mitt sykehus, i Norge og i verden for øvrig. Retningslinjer for hvem som skal testes endres fra dag til dag. Det har blitt innført strengere indikasjoner for testing på grunn av mangel på PCR-reagenser. Med halvering av antall prøver per dag vil avdeling for mikrobiologi ved mitt sykehus bare ha nok reagens til ni dagers kjøring, fikk vi vite for noen dager siden. Leger på

avdeling for mikrobiologi vurderer hver enkelt bestilling av SARS-CoV-2 virus PCR for å se hvilke prøver som skal prioriteres analysert. Det finnes imidlertid hurtigtester utviklet i Kina som ikke er avhengige av PCR-reagenser. Noklus er, i samarbeid med blant andre Folkehelseinstituttet, i gang med å planlegge en begrenset og rask utprøving av flere hurtigtester for COVID-19. Dette er tester som ikke detekterer viruset direkte, men kroppens immunrespons på viruset i form av IgG og IgM. Testene kan gi svar i løpet av 10 minutter, men er trolig lite egnet til å utelukke sykdom på et tidlig stadium.

20. mars: Det er roligere enn vanlig ved de fleste norske sykehusavdelinger, og vi frykter at det er «stille før stormen». All aktivitet som kan utsettes har blitt utsatt og mange konsultasjoner gjøres på telefon. Blodprøver kan fortsatt bare tas ved personlig oppmøte – og vi merker en sterk nedgang både i antall pasienter som kommer til sykehuset for prøvetaking og i antallet tilsendte prøver fra primærhelsestjenesten. Alle deler av helsetjenesten gjør seg klare til å behandle mange COVID-19 pasienter. Rom og avdelinger klargjøres for cohorteisolering og det bestilles flere respiratorer og blodgassinstrumenter.

Daglig melder mediene om økende antall pasienter innlagt med COVID-19 og antallet døde stiger, men fortsatt er tallene relativt lave. Vi frykter italienske tilstander, men håper at tiltakene som er innført for å begrense spredningen av viruset, vil forhindre nettopp det. Norge og Danmark er blant flere land som har innført svært strenge tiltak i et forsøk på å begrense smittespredningen, mens i Sverige har man vært mer tilbakeholdne (figur 2). Vi vet ikke ennå hvilken strategi som vil være best og hvordan denne pandemien utvikler seg.

24. mars: Regjeringen i Norge vedtar å videreføre tiltakene som ble iverksatt 12. mars til over påske, det vil si til 14. april. Det inkluderer blant annet stenging av barnehager og skoler, treningsentre, svømmehaller, frisører, hudpleiesalonger og forbud mot arrangementer og hyttetur. 10 % av landets arbeidsstyrke er nå registrert som arbeidsledige. Dette er den høyeste arbeidsledigheten registrert siden andre verdenskrig i Norge. Danmark har allerede utvidet sine strenge restriksjoner til over påske. Der er også alle barer, restauranter, kaféer og kjøpesentre stengt. I Sverige, derimot, er fortsatt barne- og ungdomsskoler og barnehager åpne, mens videregående



skoler og universiteter har innført nettundervisning. Ansamlinger på mer enn 500 mennesker er forbudt, men servering av mat og alkohol fortsetter som før. Samtidig er dødstellene fortsatt svært høye i Italia, og landet får hjelp fra uventet hold. Russland har sendt utstyr og omtrent 100 helsearbeidere for å hjelpe til. I tillegg har både Cuba og Kina sendt leger. Kina har også bidratt med 100 000 beskyttelsesmasker og 50 000 engangshansker. Noen stiller spørsmål til hvorfor Donald Trump tilbyr hjelp til Nord-Korea (som hevder hardnakket at de ikke har noen smittede), mens Italia og EU må klare seg selv.

25. mars: På rekordtid har Island blitt landet som tester flest per million innbyggere (figur 3). De tester også personer helt uten symptomer på COVID-19. Foreløpige resultater viser at av 6163 islendinger uten symptomer på COVID-19, fikk 52 personer påvist koronasmitte (2).

26. mars har Spania flere registrerte døde som følge av koronaviruset enn Kina, 3434 registrerte dødsfall mot 3285 i Kina, selv om de innførte strengt portfor-

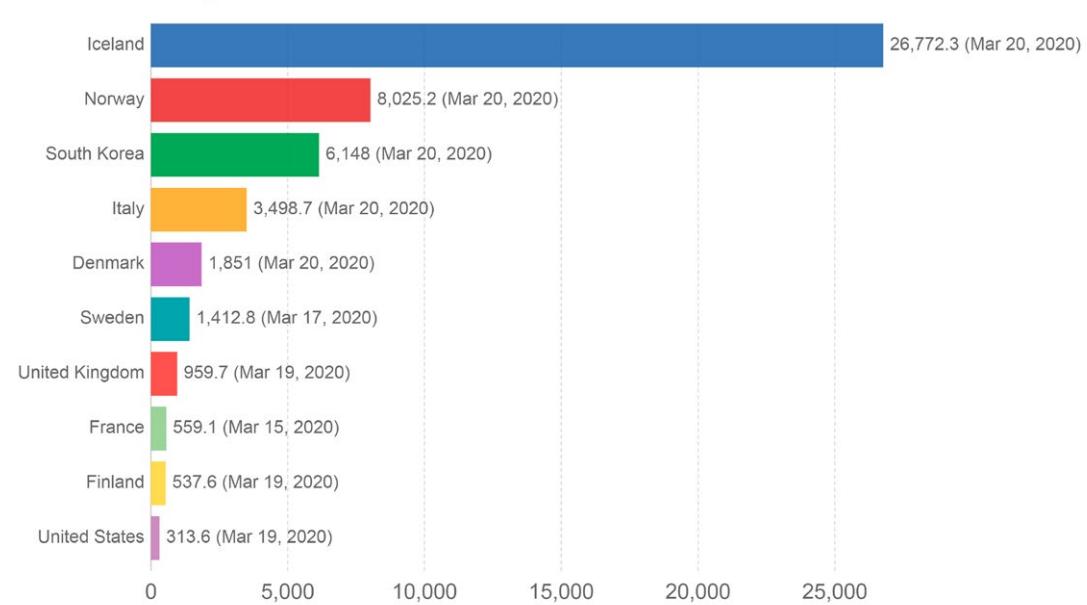
bud nesten to uker tidligere. I Madrid er situasjonen så desperat at man har tatt i bruk en ishall som likhus. Mangel på verneutstyr gjør at begravelsesbyråene ikke klarer å hente alle de døde. Bare Italia har flere dødsfall, med 6820. Samme dag ble det klart at USA har gått forbi Kina i antall registrerte smittetilfeller. Antallet har passert 82 000, hvorav ca. 1200 er døde. Det foregår en febrilsk aktivitet for å forberede sykehusene på å kunne ta imot en flom av intensivtrengende COVID-19 pasienter. Samtidig omtalte Trump pandemien som en influensa og sa at han vil ha fulle kirker over hele landet i påskehøytiden. -Du kan ikke bare komme inn og stenge ned USA, verdens største og mest suksessrike land, sa han.

29. mars snur Trump. Koronarestriksjonene som blant annet innebærer stengte grenser og at alle amerikanere oppfordres til å holde seg hjemme og fraråder ansamlinger med mer enn ti personer, forlenges til 30. april. Det skjer etter at mer enn 1000 personer er registrert som døde av COVID-19 bare i New York, USAs episenter. Trump er forferdet over hvor raskt

COVID-19 data as of 20 March: Total tests performed per million people

Data collected by Our World in Data from official country reports.
For some countries the number of tests corresponds to the number of individuals who have been tested, rather than the number of samples.

Our World
in Data



Source: Our World in Data

Note: Data for the United States corresponds to estimates from the COVID-Tracking Project.

OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

Figur 3.

viruset sprer seg. -Det er likposer overalt, selv i korridorene, sier han og refererer til TV-bilder fra et sykehus i Queens i New York. Smittespredningen og antallet døde i byen har gått raskere der enn i både Spania og Italia. Det etableres et feltsykehus i Central Park og Trump ber bilgiganten General Motors om å starte produksjon av respiratorer. Et sykehusskip med 1000 senger og 12 operasjonsstuer skal avlaste sykehusene i millionbyen gjennom å ta imot pasienter uten virussmitte.

14. april: Danmark, Norge og Finland opplever nedgang i antall nysmittede og antall innlagte COVID-19 pasienter. Finland opphever stengningen av hovedstaden og Danmark gjenåpner sine barnehager og skoler. I Sverige fortsetter antall dødsfall å stige; en stor andel av de avdøde er beboere på eldrehjem. Samtidig stiger smittetallene i USA, som nå er det landet i verden med flest antall døde, 26 000. Bare i New York var det over 2000 dødsfall pga. COVID-19 den 14. april. Trump kritiseres for at han ikke har satt i verk tiltak for å begrense smitten tidligere. Trump avviser alle anklager og skylder isteden på andre. 14. april kunngjorde han at USA stanser pengestøtten til WHO. Han hevder at organisasjonens håndtering av pandemien er skyld i at tusenvis av liv har gått tapt. Foreløpige data fra USA viser også at amerikanere med afrikansk opprinnelse rammes hardest, både på smitte- og dødsstatistikkene (3,4). Sannsynligvis skyldes overdødeligheten at denne gruppen i større grad enn amerikanere med europeisk avstamning, har andre sykdommer som hypertensjon, diabetes, overvekt og hjertesykdom, sykdommer som øker risikoen for alvorlig forløp ved COVID-19. Amerikanere med afrikansk opprinnelse har også gjennomgående lavere inntekt, mangelfull tilgang på helsehjelp, bor trangere og kan i mindre grad ha hjemmekontor og praktisere sosial distansering. Kanskje kan denne tydelige skjevheten i ettertid fremtvinge reformer i tilgjengelighet og finansiering av helsevesenet i USA?

24. april: Noklus sin rapport om utprøving av COVID-19 hurtigtestene publiseres (5). Samme dag foreslo president Donald Trump injeksjoner av antibac som et mulig virkemiddel mot koronaviruset.

Når vi ser hvor hardt pandemien har rammet relativt rike land med velfungerende helsevesen som i Italia og Spania, er det grunn til å frykte at viruset vil kunne få katastrofale følger i fattige land med høy folketettlehet og mangefullt utbygget helsevesen. Hva vil skje når koronaviruset for alvor rammer Latin-Amerika, Afrika og land i Asia som Syria og India? Ikke bare

mangler de testutstyr, respiratorer, oksygenapparater og smittevernustyr. De mangler også vann til å vaske seg i - og de har ingen sykepenger, arbeidsledighetstrygd eller sosialhjelp.

Romanen *Som Pesten* handler om en fiktiv pandemi med høyere dødelighet enn COVID-19 – og som i likhet med Spanskeksen først og fremst rammer de yngste. I likhet med COVID-19 rammer virusinfeksjonen i romanen mennesker med afrikansk herkomst hardest. Bokens viktigste budskap er at vi kun kan løse store kriser i fellesskap. «Vi må styrke den globale solidariteten hvis vi skal løse utfordringene som en verdensomspennende influensapandemi vil kreve», sa forfatteren Holst da Aftenposten intervjuet henne i 2018 i forbindelse med bokutgivelsen. Spoiler alert: Jeg kan legge til at romanen ender godt. De siste kapitlene i virkelighetens pandemi er imidlertid ennå ikke skrevet. Det som skjer nå oppleves som fiksjon. Vi vet ikke hva som venter oss og om vi er godt nok forberedt. Gjennom samarbeid på tvers av landegrenser og kontinenter er det større håp om å lykkes i kampen mot viruset. Og jeg har stor tro på at vi som lever i nordiske velferdsstater, der innbyggerne har generelt god helse, lav antibiotikaresistens og et velfungerende offentlig helsevesenet med lik tilgjengelighet for alle uavhengig av størrelsen på lommeboken, tross alt vil klare oss godt.

Referanser

1. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2020.
2. <https://www.government.is/news/article/?newsid=c65cf658-6eb6-11ea-9462-005056bc4d74>.
3. Yancy CW. COVID-19 and African Americans. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2020.
4. Owen WF, Jr., Carmona R, Pomeroy C. Failing Another National Stress Test on Health Disparities. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2020.
5. https://www.noklus.no/media/ffkp53g/report_1_covid19_rapidtests_noklus_2020.pdf

Til manuskriptforfattere

Utfyllende forfatterinstruksjoner finnes på hjemmesiden, <http://www.nfkk.org/klinisk-biokemi-i-norden/instruktioner>. Literaturhenvisninger (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". Forfatternes etternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skiller 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:

- 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:

- 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:

- 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:

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

PhD teser:

- 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:

- 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:

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

Internett kilde:

- 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 vitenskabelige ansvaret 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 styre består av: Lise Bathum (København), Line Rode (København), Anna Linko-Parvinen (Turku), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ólöf Sigurdardottir (Akureyri), Leifur Franzson (Reykjavík), Yngve Thomas Bliksrud (Oslo), Per Bjellerup (Västerås), Ivar Tjernberg (Kalmar), Maria Averina (Tromsø). **Formann i NFKK:** Henrik L. Jørgensen (København).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Helle Borgstrøm Hager · 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 Tønsberg
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

Professor Henrik L. Jørgensen
Klinisk Biokemisk Afdeling
Hvidovre Hospital/Københavns
Universitet
hlj@dadlnet.dk



Siemens High Sensitive Troponin I Meeting Universal Guidelines

Offer improved cardiac patient care with a true high-sensitivity troponin I assay that meets the current guideline recommendations ^(1, 2, 3).

Have confidence in patient results at the low end of the assay range with precision that provides the ability to measure slight, yet critical, changes between serial troponin I value. The assay can be used with 1-, 2- and 3-hour algorithm.

siemens-healthineers.com



*1 Roffi M, et al./Task Force. Eur Heart J. 2015 ;37:267-315.

*2 Amsterdam EA, et al. Circulation. 2014 ;130 :e344-426.

*3 Apple FS, et al. Clin Biochem. 2015 ;48 :201-3.