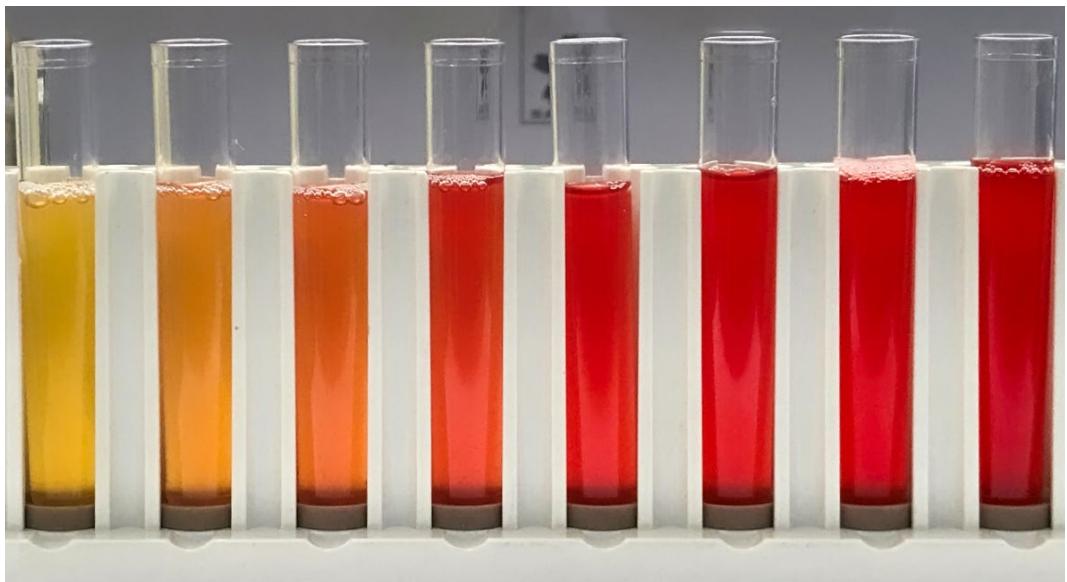


Klinisk Biokemi i Norden



FIGHTING THE CORONAVIRUS DRIVES YOU. DELIVERING HIGH-QUALITY ASSAYS DRIVES US.

ACCESS SARS-COV-2 IgG ASSAY

Integrate high-quality antibody testing into your routine workflow, regardless of the size of your lab to help identify front line healthcare providers, patients, and community populations who have potentially developed an immune response to the SARS-CoV-2 virus.

ACCURATE, RELIABLE RESULTS HIGH IN MEDICAL VALUE

The Access SARS-CoV-2 IgG assay detects antibodies to the receptor-binding domain (RBD) of the spike protein.

Studies have shown that antibodies against the RBD are neutralizing in vitro, indicating that they may be an effective measure of immunity when compared to antibodies against other SARS-CoV-2 viral proteins*.

SUPPORTING DATA & RESULTS

200 Tests an hour can be run on DxI 800, one of the highest throughput analyzers in the market.

Also runs on DxI 600 (100 tests/hour) and Access 2 (50 tests/hour). Runs in Random Access Mode seamlessly integrating into current lab workflow without the need for batching or special maintenance. The Access SARS-CoV-2 IgG assay has 200 tests per kit, requiring less frequent ordering.



100%
SENSITIVITY



99.8%
SPECIFICITY VALIDATED
AGAINST 1395 SAMPLES



200
TESTS AN HOUR CAN
BE RUN ON DXI 800

ASSAY CHARACTERISTICS:

 **2 STEP
ASSAY**

 **RESULTS
IN ~25 MINUTES**

 **28 DAYS
ONBOARD CALIBRATION**

SOLUTION

Generate accurate and reliable results that clinicians can trust for individualized patient care, with market-leading assay sensitivity and specificity that can be integrated seamlessly into routine laboratory workflow.

Learn more at www.beckmancoulter.com/coronavirus.

*References:

Human monoclonal antibodies block the binding of SARS-CoV-2 spike protein to angiotensin converting enzyme 2 receptor:
www.nature.com/articles/s41423-020-0426-7

Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144318

© 2020 Beckman Coulter, Inc. All rights reserved. Beckman Coulter, the stylized logo, and the Beckman Coulter product and service marks mentioned herein are trademarks or registered trademarks of Beckman Coulter, Inc. in the United States and other countries. For Beckman Coulter's worldwide office locations and phone numbers, please visit www.beckmancoulter.com/contact



INDHOLD

Leder: Laboratoriediagnostik i Coronaens tid	4
<i>Linda Hilsted</i>	
Formandens spalte	6
<i>Henrik L. Jørgensen</i>	
Tanker om laboratoriemedicinens fremtidige organisering – med inspiration fra Covid-19 pandemien	8
<i>Per E. Jørgensen</i>	
Forbedret rapportering af analyseresultater ved hæmolyseret prøvemateriale	12
<i>Rasmus Søgaard Hansen, Jesper Farup Revsholm, Maria Boysen Sandberg</i>	
Jakten på den försvunna spiralen. Hur kan laboratoriet bistå?	18
<i>Torbjörn Åkerfeldt, Matts Olovsson, Anders Larsson, Kim Kultima</i>	
Historien om hvordan grundvidenskabelig forskning i natrium-kalium-pumpen indirekte har ført til hurtigere prøvesvar og øget sikkerhed for patienter i Danmark	24
<i>Ivan Bræslund, Carsten Thomsen, Frank Ingemann Jensen</i>	
Om varianskomponenter och osäkerhet i beräknade storheter.....	30
<i>Anders Kallner</i>	
Ph.d. afhandling: Calprotectin ved kroniske inflammatoriske tilstænde.	36
<i>Louise Lyloff</i>	
Svenskt nätverksarbete med fokus på kvalitetssäkring av patientnära analyser	40
<i>Monika Francis, Katarina Skov-Poulsen</i>	

Front cover: Appearance of plasma at various hemoglobin concentrations. Educational commentary – impact of hemolysis on hematology testing by Michael Suter. Educational commentary is provided through the affiliation with the American Society for Clinical Pathology (ASCP). <http://www.api-pt.com/Reference/Commentary/2018Cheme.pdf>

Leder: Laboratoriediagnostik i Coronaens tid

Linda Hilsted

linda.hilsted@regionh.dk



Per Jørgensen, der er vicedirektør på det hospital, hvor jeg arbejder, har skrevet et fint (og provokerende) indlæg om de erfaringer, han som topledere har haft under Coronaens første bølge i Danmark. Jeg vil derfor henstille til, at den ærede læser stopper læsningen af min leder nu, og i stedet blader videre til side 8 og læser hans artikel. Læseren KAN derefter overveje at blade tilbage igen og fortsætte læsningen.

Jeg vil gerne fortælle, om de erfaringer, jeg har gjort på en klinisk biokemisk afdeling, der måske har været atypisk – måske ikke... Ud over de interne erfaringer, vi klinisk biokemikere sikkert alle har haft, med daglige, ind i mellem modstridende centrale udmeldinger om isolationsregler, brug af værnemidler eller ej, retningslinjer for test/isolation (eller ej) af vores medarbejdere, de generelle bekymringer i massevis fra vores personale (Smitter vi de svage patienter? Bliver vi selv smittede? Smitter vi hinanden?), individuelle vurderinger om den enkelte bioanalytikers smitterisiko ved prøvetagning hos patienter, der efterfølgende blev isoleret, og deraf følgende massive behov for målrettet og gentagen daglig kommunikation og information, etc. etc. - så væltede det også ind med ønsker om hjælp fra alle sider. Massevis af kliniske forskningsprojekter, der meget hurtigt kom i værk, med ønsker om oprettelse af diverse ”blodprøvepakker”, hjælp til prøvetagning og lokaler til SARS-CoV-2 screening af flere tusind medarbejdere i regionen og mange, mange andre opgaver. Billedet, hvordan jeg i perioden opfattede Klinisk Biokemi, er den godmodige Sankt Bernhardshund, der stod klar og beredt til at redde nødstedte, klar til udrykning med ankeret med cognac om halsen, og når den hørte nogle råbe i det fjerne om hjælp, løb den af sted. Nogle gange kunne den hjælpe, men indimellem var problemet løst, når den kom frem, og nogle gange fik den skældud, fordi den ikke havde det med, den der råbte op i det fjerne, gerne ville have haft. Men den løb ud hver evig eneste gang, og prøvede at gøre sit bedste.

For det var jo **Klinisk Mikrobiologi** der var i krydsild – og ikke Klinisk Biokemi. Det var vi godt klar over. Efter vi havde ligget vandret med alle mulige opgaver

i et par måneder, fik vi på min afdeling besked om, at nu blev der også brug for Klinisk Biokemi (!). Der var behov for bemanning til podetelte (både hospitalspersonale og befolkning), til analysearbejde hos mikrobiologerne, og måske også opsætning af mikrobiologiske analyser i vores vagtlaboratorium.

Hvordan gik det så? På hospitalet var der en god korpsånd på tværs af afdelingerne, på tværs af personalegrupper i afdelingen og et meget fint samarbejde med mikrobiologisk afdeling. Dels meldte mange af vores læger sig til at arbejde i det varslede Coronaafsnit, og dels stillede mange sig til rådighed til arbejdet i podeteltene. Mht. arbejdet med podningsprøverne hos mikrobiologerne var det begrænset, hvor mange medarbejdere, vi kunne undvære, men også her var der villighed til at hjælpe. De 2 afdelinger har gennem et års tid, på initiativ af vores ledelse, arbejdet tættere sammen, lært hinanden at kende, og har fået indsigt i at samarbejdet kan fungere yderst frugtbart, uden at nogen ”tager” fra de andre. Vi yder ikke rådgivning om de mikrobiologiske analysesvar. Men vi kan godt udføre en del af de klassisk mikrobiologiske analyser bl.a. i vagtperioden, hvor mikrobiologerne, i modsætning til os, ikke har vagtbemanding. Vi er blevet oplært af mikrobiologerne til analysearbejdet, de står for analysevejledninger m.v., vi leverer svarene til dem, og de tager sig så af det videre inkl. dialogen med klinikerne. Det har fungeret upåklageligt. Det handler jo om at identificere, hvad der giver mening at det enkelte speciale udfører, fordi lige den specifikke opgave kræver en ekspertise, som kræver specifik faglighed. Det handler bestemt også om at identificere, hvad specialerne kan udføre i fællesskab, som det passer bedst for den samlede organisation. Det er, som Per Jørgensen skriver, en ledelsesopgave at sikre, at de enkelte laboratorieafdelinger ikke udviser uhensigtsmæssig territorial adfærd. Når den territoriale adfærd udvises, skal det også søges afdækket, hvad årsagen er – er det tradition/rygmarvsreaktion, er det økonomi, eller? Der er ingen tvivl om at fysisk nærhed, fælles apparatur m.v. er en vigtig forudsætning for det gode samarbejde. Om dette ikke vil være tilstrækkeligt for en hensigtsmæssig drift skal jeg ikke gøre mig klog på her – men blot igen henvise til Per Jørgensens artikel.



MAGLUMI® SARS-CoV-2 S-RBD IgG Now CE Marked!

A Better Choice in Post-pandemic Era

- The fully automated **quantitative** serology test to detect IgG antibodies against **S-RBD** (the receptor-binding domain of S protein).
- Strong correlation to neutralizing antibodies level, which reflects the COVID-19 patients' immunity, indicating its medical value of assessing immunity in individuals and community.**
- * MAGLUMI® SARS-CoV-2 S-RBD IgG helps policymakers estimate the population of conferring immunity and make plans to combat the pandemic.
- * MAGLUMI® SARS-CoV-2 S-RBD IgG test could serve as the tool to provide 'certification' of individuals for returning to society.
- More than **13000** MAGLUMI® CLIA analyzer installations worldwide provide platform foundation for wide availability of MAGLUMI® SARS-CoV-2 S-RBD.
- Additional MAGLUMI® COVID-19 Antibody Assays offer **total solution**★ for the COVID-19.

14400 Tests/Day

- Run up to 600 Test/Hour^ on the MAGLUMI® X8 analyzer.
- Multi MAGLUMI® X8 can be connected to form modular system.

100% Sensitivity* 99.6% Specificity

A total of 351 samples collected for sensitivity analysis according to study in MAGLUMI® SARS-CoV-2 S-RBD IgG IFU.
* ≥ 15 days post onset of symptom.

100% NPV▼ 99.51% PPV▼

▼ Quoted from internal evaluation study collecting 431 samples, positive subjects are 15 days post of symptom onset.

Immunoassay One CLIA Analyzer for 160+ Assays



MAGLUMI® 600



MAGLUMI® 800



★ MAGLUMI® X8



★ MAGLUMI® 2000 Plus



★ MAGLUMI® 4000 Plus



★ MAGLUMI® X8

★Inpeco Automation Track Connectable ★Capable to link Laboratory Automation system (TLA/LAS)

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

Biochemistry

Ionized Calcium on Benchtop Chemistry Analyzer



Biossays™ 240 Plus



Formandens spalte: virtualitet

Henrik L. Jørgensen

Formand i NFKK



Siden marts måned har verden lukket sig mere og mere om sig selv. Rejserestriktioner og begrænsninger på, hvor mange mennesker, som kan mødes, har medført meget store ændringer i vores dagligdag. Før coronaepidemien havde jeg fx aldrig hørt om begrebet *staycation*: En sammentrækning af *stay*, at blive, og *vacation*, ferie, eller med andre ord en hjemmeferie. En meningsmåling fra juni måned viste at hele 80 procent af danskerne regnede med at blive i Danmark i sommerferien. Som en konsekvens heraf er fx flytrafikken i Københavns lufthavn denne sommer faldet med ca 90 procent sammenlignet med sommeren 2019.

På tilsvarende vis er møder, kongresser, kurser, konferencer mm., både nationale og internationale, i stort tal blevet aflyst. I NFKK regi blev den 37. kongres, der skulle have fundet sted den 9.-12. juni i Trondheim, som bekendt desværre aflyst. Endvidere er NFKK bestyrelsesmøder og KBN redaktionsgruppemøder ligeledes blevet aflyst.

Som følge af denne nedlukning er et virtuelt univers blomstret op. En søgning på ”*virtual vacation*” i google giver tæt ved 1,5 millioner hits på alt fra filmede gäture i Paris på YouTube til realtime streaming fra webcameraer opsat ved eksotiske strande i Karibien. Næsten som at være der selv – eller måske nok ikke helt....

De aflyste, fysiske, faglige sammenkomster er også i mange tilfælde blevet til virtuelle videobegivenheder i stedet for. Et væld af platforme byder sig til: Skype, Skype for Business, Microsoft Teams, GoToMeetings, BigBlueButton, Google Hangouts Meet, FaceTime, Facebook Messenger, Amazon Chime, BlueJeans, WebEx, Zoom osv.

Jeg har efterhånden selv prøvet en del af disse platforme, som alle har forskellige fordele og ulemper. Installationen af programmerne og det at få dem til at virke kan være ganske udfordrende på grund af ting som licensforhold, krav til styresystemer eller

restriktioner fra arbejdspladsens side. Denne sidste problemstilling har især ramt Zoom, som jeg ellers personligt synes er den mest brugervenlige og den letteste at installere. Specielt i starten af coronaepidemien blev Zoom blandt andet anklaget for at være for let at hacke og for at ikke at beskytte brugernes personlige data i tilstrækkelig omfang.

Ikke desto mindre har fx de fleste universiteter i Danmark valgt at bruge Zoom. Således foregik alle mine forelæsninger i slutningen af sidste semester på denne platform. Det føltes meget underligt første gang, jeg skulle prøve det. Kunne de studerende overhovedet høre, hvad jeg sagde, kunne de se mine slides osv.? Normalt når man står overfor de studerende i et auditorie, kan man løbende fornemme, om man trænger igennem med sine budskaber og justere fremlæggelsen, hvis det ikke er tilfældet. Det kan man ikke på samme måde med en virtuel fremlæggelse. Det er heller ikke let at stille spørgsmål og få svar tilbage, når 50 studerende sidder bag hver sin skærm, og man ikke kan pege på en af dem, som man kan i auditoriet. Jeg føler mig derfor ikke overbevist om, at de studerende får samme udbytte ud af en virtuel forelæsning, som de ville have fået af en normal forelæsning med tilstedeværelse i auditoriet, men måske bliver det bedre med tiden og med større erfaring med formatet.

Videomøderne har også krævet en hel del tilvæning. Mine første møder i starten af nedlukningsperioden var med Skype, som de fleste i forvejen havde installeret på deres computere. At få mikrofon og eventuelt video til at fungere for alle tog rask væk det første kvarter af mødet, og ofte sad man tilbage med mødedeltagere uden fungerende lyd, video eller begge dele. Det går heldigvis bedre med det tekniske nu.

Vi har afholdt både virtuelle NFKK bestyrelsesmøder og møde i KBN redaktionsgruppen. Her, som på mange andre videomøder, jeg har deltaget i, er det gået fint med at diskutere konkrete dagsordenspunkter og at få truffet beslutninger. Ja faktisk er det min fornemmelse, at denne proces næsten går hurtigere på videomøder, således at videomøderne varer

kortere tid end tilsvarende fysiske møder, hvilket jo burde være en fordel. Imidlertid tror jeg, at den kollektive kreativitet, som kan opstå i et rum med mange engagerede personer, har væsentligt vanskeligere ved at udfolde sig på videomøderne. Den fordrer nemlig en forholdsvis hurtig ping-pong mellem mødedeltagene, hvor man bygger videre på hinandens input. Det er meget vanskeligt, når man skal åbne og lukke mikrofoner, kun kan tale en ad gangen, og man oplever latentid i skiftet mellem talerne.

Et andet aspekt af videokonferencer, som kræver en vis tilvænning, er at man ofte bliver inviteret indenfor i forskellige rum i folks private boliger. Påklædningen er heller ikke altid normal kontor standard.

På trods af de ovennævnte udfordringer har vi i år valgt at gennemføre Astrup konkurrencen, sponsoret af Siemens Healthineers, i form af en videokonference den 10. september, hvor de tre nominerede deltagere holder deres indlæg efterfulgt af spørsmål fra

bedømmelsesudvalget. Konferencen vil blive optaget og efterfølgende både blive lagt på NFKKs hjemmeside og på de nationale selskabers hjemmesider. Vi har testet konceptet med tre små foredrag, hvor emnerne var helt frie, og med spørsmål fra en mindre komité. Det fungerede fint, og resultatet kan ses på DSKB.DK – se det gerne – det er faktisk ganske underholdende. Eldjarn konkurrencen springer vi derimod over i år, men den bliver naturligvis genoptaget på den næste kongres i Reykjavik i 2022.

Videokonferencer er formentlig kommet for at blive og vil med tiden nok føles mere naturlige. Teknikken vil givetvis også udvikle sig og bidrage til denne udvikling – hvem ved – måske vil folk en gang kunne deltage i møder som hologrammer. Personligt glæder jeg mig nu til, at se studerende, udenlandske kolleger og andre i det virkelige liv, hvilket forhåbentligt snart bliver muligt igen.



Tanker om laboratoriemedicinens fremtidige organisering – med inspiration fra Covid-19 pandemien

Per E. Jørgensen, vicedirektør

Rigshospitalet, København

per.joergensen.01@regionh.dk



Covid-19 pandemien er den voldsomste udfordring af sundhedsvesenet, som mange af os kommer til at opleve i et helt arbejdsliv. Men selv om det er en exceptionel hændelse, bør man lære af den. Set i et laboratoriemedicinsk perspektiv har den vist:

- **at det moderne samfund er fuldstændig afhængig af kompetent og velfungerende laboratoriemedicinsk diagnostik.**
- **at det er risikabelt at gøre sig helt afhængig af de store multinationale analysefirmaer.**
- **at organiseringen med ét laboratoriemedicinsk speciale – én afdeling har nogle indbyggede svagheder.**

Indledning

I Danmark er de laboratoriemedicinske specialer langt overvejende organiseret ud fra modellen ét speciale – én afdeling med eget apparatur, budget og personale. Jeg har tidligere argumenteret for, at denne organisering vil komme under et voksende pres (1,2). Den videnskabelige udvikling inden for fx molekylærgenetisk medicin, big data og kunstig intelligens skaber nye spændende muligheder, men øger samtidigt overlappene mellem de forskellige specialer. Tænk blot på hvilket speciale der ejer en given pcr-analyse eller en given påvisning af antistoffer - for slet ikke at tale om beslutninger inden for kunstig intelligens baseret på big data fra flere laboratoriemedicinske og billeddannende specialer. Den teknologiske udvikling bidrager også. Et moderne analyseudstyr kan ofte udføre analyser, som tidligere tilhørte flere forskellige laboratoriemedicinske specialer – og samles sådanne udstyr i store apparaturbånd, bliver de for alvor multipotente. Samtidigt er sådanne udstyr ofte så dyre, at et hospital ikke har råd til at forsyne alle sine laboratoriemedicinske afdelinger med hvert sin komplette apparaturpark. Den centralisering af

hospitalsvæsenet, som har fundet sted i Danmark gennem de sidste godt 10 år, giver også udfordringer. I dag er det stort set kun de største universitetshospitaler, som har både biokemi, mikrobiologi, immunologi, genetik og patologi på deres matrikel. Mange store akuthospitaler huser alene en klinisk biokemisk afdeling sammen med en mindre blodbanksfunktion. Flere af disse akuthospitaler begynder at spørge om, hvorfor de skal sende hastende prøver til laboratoriemedicinske specialer på andre hospitaler, hvis deres egen apparaturpark kan udføre analysen?

Hidtil har jeg ment, at svaret på de fleste af de ovennævnte udfordringer var en fysisk samling af de forskellige selvstændige laboratoriemedicinske specialer i et laboratoriecenter - sådan som man også ser det i mange nybyggerier. En sådan fysisk samling tillader et hensigtsmæssigt apparaturlæseskab, samtidigt med at det gør det muligt at fastholde de nuværende specialers selvstændighed og identitet. Men erfaringerne fra Covid-19 pandemien får mig til at overveje om det er nok – eller om man bør samle nogle af de laboratoriemedicinske afdelinger i én afdeling med fælles ledelse. Måske bør man endda gå videre og samle nogen af de laboratoriemedicinske specialer i ét grundspeciale med mulighed for subspecialisering eller grenspecialer? Det lyder måske drastisk og provokerende, og det kan også være forkert. Men jeg vil prøve at begrunde disse overvejelser i mine erfaringer og indtryk fra håndteringen af den første Covid-19 bølle i Danmark. Jeg sad her i spidsen for den nationale task force under Danske Regioner, som skulle etablere den ønskede kapacitet af Covid-19 pcr-analysen på de danske hospitaler.

Håndteringen af Covid-19 pandemien i Danmark frem til sensommeren 2020

Selv om pandemien er håndteret lidt forskelligt i de nordiske lande, er alle heldigvis kommet godt igennem den første fase. I Danmark blev mantraet: test,

test, test, og der har været et massivt politisk pres for hurtigt at øge testkapaciteten voldsomt til op omkring 35.000 test om dagen. Dette er blevet håndteret af Statens Serum Institut i et såkaldt samfundsspor (som overvejende har skullet teste symptomfri personer), mens de mikrobiologiske afdelinger har stået for det såkaldte sundhedsspor (som primært har testet personer med symptomer samt patienter og personale på hospitalerne). Det samlede antal analyser har de sidste måneder ligget omkring 15-20.000 per døgn. I starten var der langt flest prøver i sundhedssporet, men der er nu ved at komme en mere ligelig fordeling mellem de to spor.

I årevis har managementkonsulenter effektiviseret laboratoriedriften efter konceptet just in time, hvor leverancer af reagenser og forbrugsvarer sker i forhold til det løbende forbrug. På den måde minimerer man dyre lageromkostninger. Ved Covid-19 pandemien oplevede vi skyggesiden af konceptet, og lærte hvor ubetydelig Danmark er i de multinationale selskabers bevidsthed, når der skal prioriteres mellem kunderne. Da der opstod behov for en hurtig og kraftig stigning i analysekapaciteten, kunne de store internationale leverandører ikke levere tilstrækkelige mængder af reagenser og forbrugsvarer til de automatiserede analyseplatforme. Det betød, at mange Covid-19 prøver måtte analyseres på en række mindre og ikke så automatiserede udstyr, og det var særdeles personalekrævende. Set udefra var det en stor udfordring for de mikrobiologiske afdelinger, at de her skulle levere hurtige svar på en stordriftsanalyse døgnet rundt og alle ugens dage. Der var mange steder brug for en voldsom udvidelse af åbningstiden aften/nat og weekend, for mere personale og for nyt og større udstyr til den præanalytiske prøvehåndtering.

Der er i Danmark kun 10 klinisk mikrobiologiske afdelinger, og de fleste er i virkeligheden relativt små. Selvom personalet virkelig ydede en kæmpe indsats, så var de fleste mikrobiologiske afdelinger ikke i stand til at levere den ønskede analysekapacitet. Igen set udefra virkede det som om, man ikke havde det nødvendige personale- og ressourcemæssige overskud til at etablere effektive alternative analyseplatforme. Den opgave er også meget vanskelig i en situation, hvor alle kræfter må kastes ind på at få så mange analyser ud af de eksisterende analyseplatforme som muligt. Der var selvfolgtlig kontakt mellem de mikrobiologiske afdelinger og de øvrige laboratorie-medicinske afdelinger, men samarbejdet blev sjældent

rigtigt effektivt. Det var heller ikke let. Det hjælper jo fx ikke at få udført Covid-19 pcr-analyser i en anden afdeling, hvis man så her forbruger de reagenser og forbrugsvarer, som de mikrobiologiske afdelinger selv mangler. Den mest effektive hjælp var udlån af personale, men selv det var problematisk. Mikrobiologerne angav behov for et stort oplæringsarbejde, og nogen steder følte det udlånte personale sig ikke rigtigt værsat. Ofte tilbød de øvrige laboratoriemedicinske afdelinger kun udlån i korte perioder, ligesom de i flere tilfælde trak det udlånte personale hjem, når deres egen aktivitet normaliseredes efter reduktionen af den normale hospitalsdrift i starten af epidemien. Jeg oplevede samarbejdet mellem de forskellige laboratoriemedicinske afdelinger som suboptimalt og præget af territoriale hensyn til eget speciale. Så vidt jeg ved, var der kun tre ikke-mikrobiologiske afdelinger, som kom til at analysere et beskedent antal Covid-19 pcr-analyser ude på hospitalerne.

Når det alligevel lykkedes hurtigt at etablere en stor analysekapacitet i sundhedssporet skyldtes det en national koordinering i regi af Danske Regioner, et fælles nationalt indkøb af en kinesisk analyseplatform som kunne leveres sammen med de nødvendige reagenser og utensilier - og hjælp udefra. En række danske firmaer gik ind og startede ny produktion af nogle af de plastvarer, som ikke kunne skaffes i tilstrækkelig mængde. Særligt vigtigt var det, at Novo Nordisk på kort tid etablerede en alternativ analyseplatform med en kapacitet på 5-10.000 analyser om dagen. Her var vel at mærke tale om en analyseplatform, som var uafhængig af de kommercielle analyser og disses utilstrækkelige leveranser - og der blev tilmed sikret betydelige lagre af de vigtigste reagenser. Det er svært at vide, om nogle større og mere slagkraftige laboratorieafdelinger på hospitalerne kunne have præsteret noget tilsvarende. I dette tilfælde lykkedes det kun én (stor) mikrobiologisk afdeling at etablere noget sådant i mindre skala.

Det var vigtigt at sikre hurtige svar til patienter og borgere. Her var de største udfordringer transporten af prøver til analysestedene, og at mange mikrobiologiske afdelinger i starten ikke analyserede sen aften og nat. Transporten af prøver til Novo Nordisk fra andre dele af landet var naturligvis en udfordring. Derfor var det de ikke-hastende prøver, som blev sendt til Novo Nordisk. Transporten af prøver fra hospitaler uden mikrobiologi til den lokale mikrobiologiske afdeling var kortere, hyppigere og mere

velfungerende. Men nogen tid tager det, og det var ikke uvæsentligt for de akutte patienter, som skulle holdes isoleret indtil prøvesvaret forelå. Der opstod derfor flere steder et ønske om, at den lokale klinisk biokemiske afdeling skulle kunne opsætte analysen på hospitaler uden mikrobiologi.

I forbindelse med optimeringen af svartiderne, viste det sig overraskende svært at dokumentere disse. Der var enighed om, at det mest relevante mål var tiden fra prøven blev taget til svaret kunne tilgås. I lang tid var det ikke muligt at registrere prøvetagningstidspunktet. Det blev overvejet at anvende det klinisk biokemiske laboratorieinformationssystem til at registrere prøvetagningstidspunktet, men de biokemiske og mikrobiologiske laboratorieinformationssystemer var for inkompatible i forhold til den efterfølgende prøvehåndtering og svarafgivelse.

Opsamling

Selvom Covid-19 pandemien var en særdeles alvorlig og ressourcekrævende udfordring for sundhedsvæsenet, så oplevede jeg, at mange af ledelserne ikke udviste det helhedssyn, som situationen krævede. Covid-19 diagnostikken blev håndteret som en klinisk mikrobiologisk opgave med generelt meget lidt hjælp fra de øvrige laboratoriemedicinske afdelinger. Det er mit indtryk, at dette i stor udstrækning skyldtes territoriale hensyn. Selvom opgaven blev løst, så havde et tættere og tillidsfuldt samarbejde mellem klinisk mikrobiologi og de øvrige laboratoriemedicinske specialer været en fordel.

Overvejelse

Kunne man have forventet et tættere samarbejde mellem selvstændige afdelinger, som er i en vis indbyrdes konkurrence i forhold til deres specialers opgaver og identitet? Hvis ja, hvorfor skete det så ikke? Hvis nej, bør man måske overveje at samle nogle af de laboratoriemedicinske specialer i en og samme afdeling. En sådan samlet afdeling ville formentligt have haft lettere ved at håndtere øgnberedskab, præanalytisk prøvehåndtering, og have haft flere ressourcer til at udvikle alternative metoder på åbent apparatur.

Hvis en samling af nogle laboratoriespecialer i en og samme afdeling er en god ide, bør man måske gå endnu videre og ligefrem samle disse specialer. Man kan vel med nogen ret påstå, at specialer som klinisk mikrobiologi, klinisk biokemi, klinisk immunologi og molekylærmedicinske laboratorier har en stor

fælles grundstamme bestående af fx: diagnostisk ekspertise, evidensbaseret anvendelse af laboratoriemedicin, viden om analyseprincipper og metodeudvikling, automatisering og apparaturforståelse, prøvehåndtering og forsendelse, kvalitetssikring og -udvikling, brug af laboratorieinformationssystemer, udarbejdelse af patientinformation, forskning, uddannelse og den kommende anvendelse af big data og kunstig intelligens. Naturligvis er der også mange specialespecifikke ekspertområder, men de kunne formentlig tilgodeses ved en efterfølgende gren- eller subspecialisering.

Afslutning

Den videnskabelige, teknologiske og samfundsmæssige udvikling presser den eksisterende specialestruktur. Man bør diskutere, om vi i fremtiden tilbyder vores patienter den bedste laboratoriemedicinske service ved at fortsætte den hidtidige subspecialisering, eller om tiden er inde til at etablere nogle større og stærkere laboratoriemedicinske afdelinger, hvor både laboranter, bioanalytikere og speciallæger hver for sig har en større fællesmængde i deres postgraduate uddannelse.

Litteraturhenvisninger

1. Jørgensen PE. Leadership and management in clinical biochemistry. *J Med Biochem* 2017; 36:216-9.
2. Jørgensen PE. What is happening to laboratory medicine in Denmark? *Clin Chem Lab Med* 2019;57:349-52.



Rigshospitalets Corona-podeklinik. Foto: Inge Troest.

Automatiseret udstyr til Ca^{2+}



V4 Automatic Plus fra Diestro

- Fuldautomatiseret analyse af Na^+ , K^+ , Cl^- , Li^+ , Ca^{2+} & pH
- 40 positioner i autosampler
- Indbygget barkodelæser til primærrør
- STAT-funktion
- LIS-opkobling
- Lukket system med alle nødvendige kalibreringsvæsker
- Udstyret med mikrochip for fuld sporbarhed
- Intet tomgangsforbrug
- Resultater for Ca^{2+} , pH & Ca^{2+} v. pH 7.40 inden for 1 min

ILS Danmark er en danskejet ISO9001-certificeret virksomhed med mere end 27 år i branchen. Med egen salgs- og serviceafdeling står vi altid klar til at hjælpe, supportere og servicere vores brugere i hele Danmark og Norden. Vi har eget lager med reagenser, forbrugsvarer, serviceartikler mm. i vores faciliteter i Allerød. Dette sikrer, at vi kan garantere hurtige leverancer.

Diestro
MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY

ILS Danmark er distributør for Diestro i hele Norden. Diestro har eksisteret i mere end 25 år og har udviklet, produceret og markedsført instrumenter til måling af elektrolytter samt løbende tilpasset disse til markedets behov i hele verden. Diestro er ISO9001 og ISO13485-certificeret og deres instrumenter er CE-godkendt.



Mette Janniche
Tlf: +45 2752 5967
Mail: mette@ilsdk.dk
www.ilsdk.dk



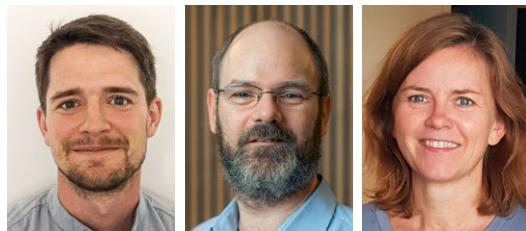
Forbedret rapportering af analyseresultater ved hæmolyseret prøvemateriale

Implementering af anbefaling fra det Europæiske Forbund for Klinisk Biokemi og Laboratoriemedicin (EFLM)

Rasmus Søgaard Hansen, Jesper Farup Revsholm, Maria Boysen Sandberg

Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital, Odense, Danmark

rasmus.sogaard.hansen@rsyd.dk



Introduktion

Hæmolyse, nedbrydningen af røde blodlegemer, hvor bl.a. hæmoglobin frigives, forekommer naturligt, men kan også være forårsaget af patologiske processer (f.eks. infektion) og præanalytiske forhold (f.eks. langvarig stase) (1, 2). Frigivne hæmoglobin-molekyler medfører en farveændring af plasma/serum, som kan detekteres visuelt samt kvantitativt. Til kvantitativ detektion anvendes en spektrofotometrisk hæmolyse-ikterus-lipidæmi (HIL) analyse, som findes på mange analyseudstyr (3). Hæmolyse kan interferere med analyser på forskellige måder: (A) Cellular frigørelse, som ses når den målte komponent (f.eks. kalium og laktatdehydrogenase (LDH)) frigives fra erytrocytterne til plasma, hvilket kan resultere i falsk for højt analyseresultat (3). (B) Spektralinterferens, når absorptionspektret af hæmoglobin og komponenter fra den analytiske reaktion, der måles på, overlapper (f.eks. bilirubin og gamma-glutamyltransferase (GGT)) (4, 5). (C) Enzymatisk eller proteolytisk reaktion med analytten (f.eks. parathyroidehormon) (1, 2) eller reagenserne til en analyse (f.eks. bilirubin og kreatinkinase (CK)) (3). Uanset mekanismen anvender de fleste firmaer, der producerer test, anbefalingen EP07-A2 fra Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) (6), hvor interferens fra hæmolyse maksimalt må

påvirke genfindingen af initialværdien med $\pm 10\%$ (H-indeks). Analyseresultater frigives i reglen ikke til rekvirenten, hvis H-indekset overstiger denne grænse.

Prævalensen af betydende hæmolyse er vist at være op til 3.3 % af alle rutine prøver (2), hvilket er væsentligt højere end andre årsager til tilbageholdelse af analyseresultater (7). Det høje antal analyseresultater, som tilbageholdes på grund af hæmolyse, er uhensigtsmæssigt af flere årsager. Blandt andet fordi det medfører et dårligere grundlag at træffe beslutninger på, især hos de sygste patienter, som kan have betydelig hæmolyse. I praksis vil prøven ofte blive gentaget, hvilket fører til et øget antal prøvetagninger, merarbejde på laboratoriet og forlængede svartider, dog uden nogen garanti for at analyseresultatet kan afgives af den grund (3).

Arbejdsgruppen for præanalyse (WG-PRE) under det Europæiske Forbund for Klinisk Biokemi og Laboratoriemedicin (EFLM) udgav i 2018 en artikel om håndtering af hæmolyserede prøver (8). I denne anbefales det, at analyseresultater med et H-indeks, der er forbundet med en bias mellem den højest tilladelige analytiske cut-off og den kritiske forskel, tilknyttes en kommentar med et forbehold om, at analyseresultatet kan være falsk for lavt / højt. Analytisk cut-off udtrykker grænsen for, hvornår et resultat er forbundet med en uacceptabel analytisk bias (8). Kritisk forskel, også betegnet reference change value (RCV), er et værktøj til vurdere, hvornår to analyseresultater er signifikant forskellige fra hinanden (9).

Formålet med dette projekt var at undersøge muligheden for at implementere anbefalingerne fra EFLM-artiklen (8) og herunder revurdere vores nuværende analyseproducents grænser for hæmolyse interferens for kritiske og særligt følsomme analyser.

Materialer og metode

Vi undersøgte 14 analyser, som hyppigt havde tilbageholdte analyseresultater på grund af hæmolyse i 2019 på Odense Universitetshospital (OUH), Odense, Danmark (Tabel 1). Vi undersøgte følgende analyser: alanintransaminase (ALAT), amylase, pancreastype (AmyP), aspartattransaminase (ASAT), basisk fosfatase (BASP), konjugeret bilirubin (BilK), ferritin, folat, fosfat, GGT, haptoglobin, kalium, CK, LDH, troponin T (TnT).

Analysernes hæmolyse-følsomhed

Hæmolsat blev fremstillet ud fra centrifugeret lithium-heparin blod, hvor erytrocyttaget blev frosset og tøet tre gange for at få hæmolyseret erythrocytterne. Materialet blev centrifugeret for at fjerne cellerester, og hæmoglobinkoncentrationen blev bestemt på Sysmex XN10 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan). 0,9 % NaCl blev anvendt til at fortynde hæmolsaten til passende koncentrationer.

Der blev fremstillet fire hæmolysefrie pools af lithium-heparin plasma fra anonymiserede patient-prøver. Hver pool blev aliquoteret ud i 16 rør, hvortil der blev tilsat stigende koncentrationer af hæmoly-

sat eller 0,9 % NaCl. På Cobas 8000 (Roche, Basel, Schweiz) blev alle fortyndingerne analyseret i dobbeltbestemmelse med Cobas Serumindeks 2. generations assay samt de nævnte analytter på enten Cobas c702 eller e801 (Tabel 1)

Udregning af analytisk cut-off og RCV

Den analytiske impræcision (CVa) blev udregnet ud fra kvalitetskontrolmaterialels impræcision (QC) ved forskellige niveauer efter formlen $CVa = (CVa\ QC\ level\ 1 + CVa\ QC\ level\ 2 + CVa\ QC\ level\ N) / N$ (7). Den intra-individuelle biologiske variation (CVi) blev udtaget fra EFLM's biologiske variationsdatabase (10), og hvis ingen data heri, fra James Westgard database (11). Udregningen af analytisk cut-off blev foretaget med formlen Analytisk cut-off = $\sqrt{2} * 1.96 * CVa$. Beregningerne blev sammenholdt med den kliniske brug af analysen. Udregning af RCV blev foretaget med formlen $RCV = \sqrt{2} * 1.96 * \sqrt{(CVi)^2 + (CVa)^2}$ (8).

Produktionsstatistik

Antallet af analyser og tilbageholdte analyseresultater på grund af hæmolyse på OUH for perioden 1.1.2019 til 31.12.2019 blev trukket anonymt fra vores labora-

Analyse	Rekvirerede analyser, n	Tilbageholdte analyseresultater, n (%)
Alanintransaminase;P	368 586	307 (0,1 %)
Amylase, pancreastype;P	82 356	44 (0,1 %)
Aspartattransaminase;P	6 938	410 (5,9 %)
Basisk fosfatase;P	306 887	180 (0,1 %)
Bilirubinkonjugeret;P	1 396	88 (6,3 %)
Ferritin;P	65 220	161 (0,2 %)
Folat;P	34 306	428 (1,2 %)
Fosfat;P	71 562	12 (0,0 %)
Gamma-glutamyltransferase;P	182 389	132 (0,1 %)
Haptoglobin;P	7 785	442 (5,7 %)
Kalium;P	498 367	1.709 (0,3 %)
Kreatinkinase;P	35 121	88 (0,3 %)
Laktatdehydrogenase;P	145 611	17.007 (11,7 %)
TroponinT;P	15 826	87 (0,5 %)

Tabel 1. Analyser som hyppigt havde analyseresultater tilbageholdt på grund af hæmolyse i 2019 på Odense Universitetshospital.

Analyse	Analysekvalitet	H-indeks før (mg/dL)	H-indeks efter (mg/dL)
Alanintransaminase;P	CVa: 3,0 % CVi: 10,1 % Analytisk cut-off: 8,4 % RCV: 29,2 %	170	170
Amylase, pancreastype;P	CVa: 2,6 % CVi: 6,7 % Analytisk cut-off: 7,2 % RCV: 19,9 %	200	100
Aspartattransaminase;P	CVa: 3,5 % CVi: 9,8 % Analytisk cut-off: 9,7 % RCV: 28,8 %	20	25
Basisk fosfatase;P	CVa: 3,0 % CVi: 5,4 % Analytisk cut-off: 8,2 % RCV: 17,1 %	200	200
Bilirubinkonjugeret;P	CVa: 3,4 % CVi: 36,8 % Analytisk cut-off: 9,3 % RCV: 102,4 %	25	15 15 – 50 (F)
Ferritin;P	CVa: 4,0 % CVi: 14,2 % * Analytisk cut-off: 11,1 % RCV: 40,9 %	100	500
Folat;P	CVa: 8,1 % CVi: 24,0 % * Analytisk cut-off: 22,3 % RCV: 70,2 %	40	40
Fosfat;P	CVa: 2,7 % CVi: 8,2 % * Analytisk cut-off: 7,6 % RCV: 23,8 %	300	150
Gamma-glutamyltransferase;P	CVa: 3,8 % CVi: 8,6 % Analytisk cut-off: 10,4 % RCV: 26,0 %	200	200
Haptoglobin;P	CVa: 2,9 % CVi: 8,6 % Analytisk cut-off: 7,9 % RCV: 25,1 %	20	100
Kalium;P	CVa: 1,3 % CVi: 4,1% Analytisk cut-off: 3,6 % RCV: 11,9 %	90	40 40-100 (F)
Kreatinkinase;P	CVa: 2,5 % CVi: 15,4 % Analytisk cut-off: 6,9 % RCV: 43,2 %	100	40 40 – 100 (F)
Laktatdehydrogenase;P	CVa: 2,3 % CVi: 5,2 % Analytisk cut-off: 6,3 % RCV: 15,7 %	15	15 15 – 30 (F)
TroponinT;P	CVa: 6,0 % CVi: 30,5 % * Analytisk cut-off: 16,6 % RCV: 86,2 %	100	200 200 – 400 (F)



Udseende af plasma ved forskellige hæmoglobinkoncentrationer. Foto: Henrik Alfthan.

torie information management system (LIMS) (BCC, CGI, København, Danmark). Derudover blev der for perioden 5.5.2020 til 18.6.2020 trukket information ud af LIMS om antallet af tilbageholdte analyseresultater for LDH og TnT.

Resultater og diskussion

Af den samlede Cobas 8000 analyseproduktion i 2019 på OUH blev 0,4 % af analyseresultaterne tilbageholdt på grund af hæmolyse. De hyppigste var LDH ($n=1\ 007$), kalium ($n=1\ 709$) og haptoglobin ($n=442$) (Tabel 1). I alt blev 21 216 analyseresultater tilbageholdt på grund af hæmolyse i perioden, hvoraf de 14 udvalgte analyser udgjorde 99,4 %.

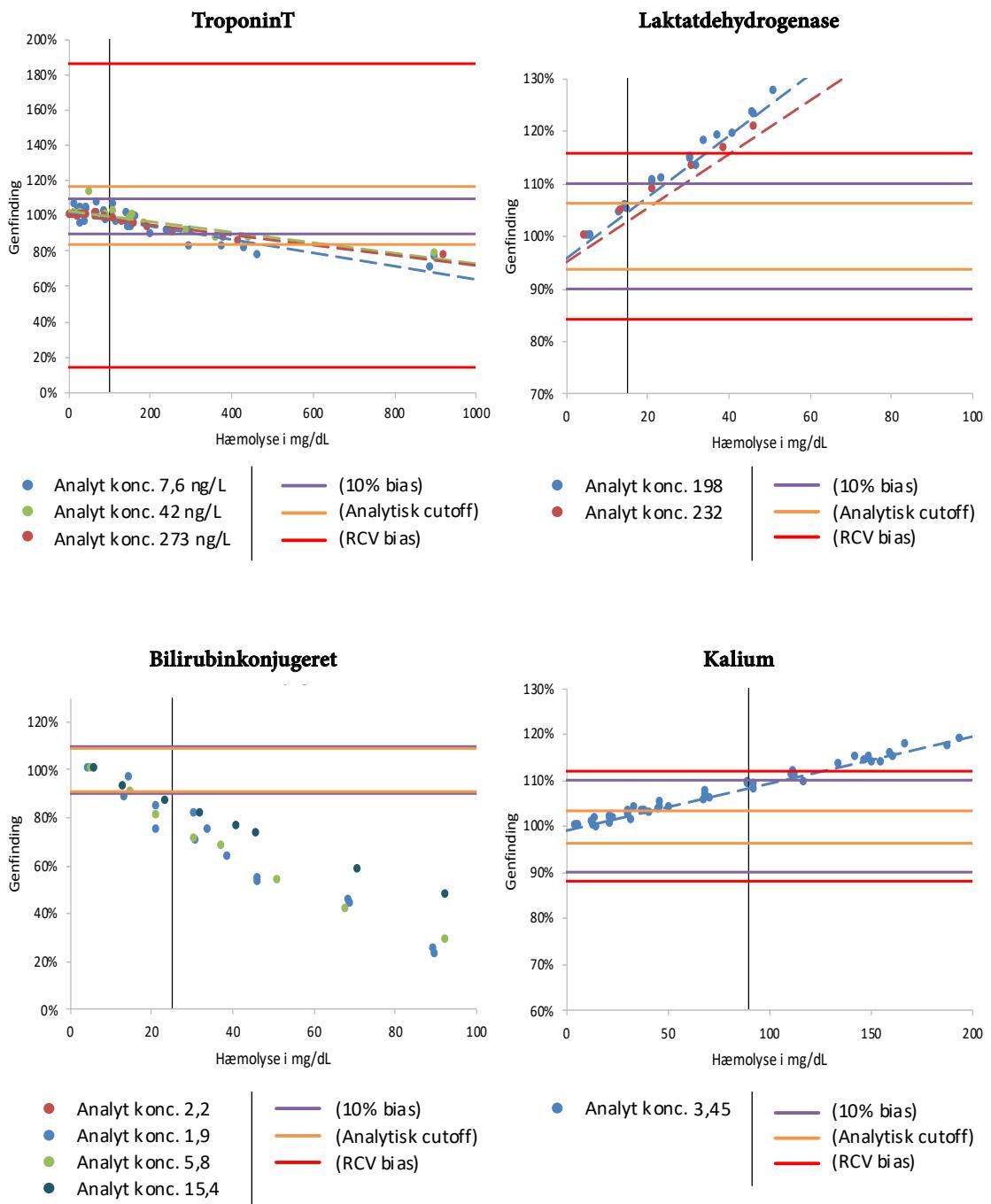
Vi undersøgte effekten af hæmolyse i niveauet 5 - 900 mg/dL (H-indeks) for de 14 analyser. For fire udvalgte analyser præsenteres effekten af hæmolyse (Figur 1).

For ni analyser fandt vi en relevant forskel mellem den af producenten oplyste H-indeks grænse og den EFLM rekommendationens beregnede analytisk cut-off (Tabel 2 og Figur 1). For hver af de ni analyser blev H-indeks diskrepansen sammenholdt med analysens brug. Ud fra en vurdering af interferensen ved forskellige klinisk relevante analytkoncentrationer blev det besluttet, hvilken H-indeks grænse, der skulle anvendes. For fire af de ni analyser (ASAT, Ferritin, Haptoglobin og TnT) blev de nuværende H-indeks grænsen hævet, således at færre analyseresultater vil blive tilbageholdt på grund af hæmolyse. For TnT valgte vi at sætte H-indeks grænsen således, at den introducerede analytiske fejl ikke overstiger 10 %, og analysen derfor forsæt overholder kvalitetskravene fra den 4. internationale definition for akut myokardieinfarkt (12). For fem af de ni analyser (AmyP, BilK,

Tabel 2. For de 14 undersøgte analyser præsenteres analysekvalitet og H-indeks. H-indeks før beskriver den H-indeks grænse, som var før studiet påbegyndtes. H-indeks efter beskriver den nye grænse efter implementering af anbefalinger fra det europæiske forbund for klinisk biokemi og laboratoriemedicin (EFLM). Den intra-individuelle biologiske variationscoefficient (CVi) er fra EFLM databasen, og hvis ingen data heri, fra Westgard (*). For fem analyser blev der tilføjet en forbeholdsregel (F), og for disse angives det hæmolyse interval, hvor analyseresultater vil blive svaret ud med en kommentar.

CVa = Analytisk impræcision; RCV = Reference change value

Figur 1. Genfinding for 4 af de 14 undersøgte analyser ved stigende koncentrationer af hæmolysen. Sort vertikal linje er H-index for studiet. RCV = Reference change value.



Fosfat, Kalium, CK) var det nødvendigt at sænke de nuværende H-indeks grænser, således at flere analyseresultater vil blive tilbageholdt på grund af hæmolyse.

For fem analyser (ALAT, BASP, Folat, GGT, LDH) fandt vi ingen forskel mellem den af producenten oplyste H-indeks grænse og den EFLM rekommendationens beregnede H-indeks grænse (Tabel 2), hvorfor H-indeks grænserne forblev uændrede.

For fem analyser (BilK, Kalium, CK, LDH, og TnT) blev der, i overensstemmelse med EFLM rekommendationen, tilføjet en forbeholdsregel. For disse tilføjes analyseresultatet en analysespecifik kommentar, når H-indekset er større end den højest tilladelige analytisk cut-off, men mindre end den kritiske forskel. Kommentaren for BilK blev ”Svar med forbehold pga. hæmolyse, svaret kan være op til 40 % falsk for lavt”, for CK og LDH blev kommentaren ”Svar med forbehold pga. hæmolyse, svaret kan være op til 20 % falsk for højt”, for Kalium blev kommentaren ”Svar med forbehold pga. hæmolyse, svaret kan være op til 10 % falsk for højt”, og kommentaren for TnT blev ”Svar med forbehold pga. hæmolyse, svaret kan være op til 20 % falsk for lavt”. Hvorvidt der for en given analyse skulle afgives analyseresultater med forbehold, blev afgjort ud fra en vurdering af analysens påvirkning fra hæmolyse og behovet for analyseresultat trods en større usikkerhed.

For tre analyser (ALAT, BASP, CK) blev det desuden besluttet, at ved analyseresultater udenfor referenceintervallet samtidig med et hæmolyseniveau over H-indeks grænsen kan laboratoriet kontaktes med henblik på et svar med forbehold, men analyseresultatet afgives ikke automatisk.

I perioden 5.5.2019 til 18.6.2019 blev i alt 2006 LDH og 6 TnT analyseresultater tilbageholdt pga. hæmolyse. I samme periode 2020, efter indførsel af ovennævnte tiltag, blev i alt 447 LDH og ét TnT analyseresultat tilbageholdt pga. hæmolyse. LDH har hidtil udgjort 80,2 % af alle tilbageholdte analyseresultater, og efter vores tiltag er 77,8 % færre LDH analyseresultater blevet tilbageholdt pga. hæmolyse. Vi forventer derfor overordnet set, at disse ændringer medfører en væsentlig reduktion i det samlede antal af analyseresultater som tilbageholdes på grund af hæmolyse. Derudover vil analyser med stor klinisk betydning, som f.eks. TnT, få færre analyseresultater tilbageholdt på grund af hæmolyse.

Referencer

1. Lippi G, Plebani M, Di Somma S, et al. Hemolyzed specimens: a major challenge for emergency departments and clinical laboratories. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48:143-53.
2. Lippi G, Blanckaert N, Bonini P, et al. Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. *ClinChem Lab Med* 2008;46:764-72.
3. Simundic AM, Baird G, Cadamuro J, et al. Managing hemolyzed samples in clinical laboratories. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020;57:1-21.
4. Agarwal S, Vargas G, Nordstrom C, et al. Effect of interference from hemolysis, icterus and lipemia on routine pediatric clinical chemistry assays. *Clin Chim Acta* 2015;438:241-5
5. Dimeski G. Interference testing. *Clin Biochem Rev* 2008;29 Suppl 1(Suppl 1):S43-8.
6. Clinical and laboratory standards in (CLSI). Interference testing in clinical chemistry; Approved guideline – Second edition. CLSI document EP07-A2. Wayne, PA; Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
7. Lippi G, Cervellin G, Favaloro EJ, et al. In vitro and in vivo hemolysis. In: Hemolysis - An unresolved dispute in laboratory medicine. Walter de Gruyter 2012.
8. Lippi G, Cadamuro J, von Meyer A, et al; European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE). Practical recommendations for managing hemolyzed samples in clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:718-27
9. Fraser CG. Reference change values. *Clin Chem Lab Med* 2011;50:807-12.
10. European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. EFLM Biological Variation Database. <https://biologicalvariation.eu/> (tilgængelig februar 2020)
11. Minchinela J, Ricós C, Perich C, et al. Biological variation database and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). The 2014 update. Available from: <http://www.westgard.com/biodatabase-2014-update.htm> (tilgængelig februar 2020)
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;14:237-69.

Jakten på den försvunna spiralen. Hur kan laboratoriet bistå?

Torbjörn Åkerfeldt¹, Matts Olovsson², Anders Larsson¹, Kim Kultima¹

¹Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala och Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet, Uppsala

²Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet, Uppsala och Kvinnokliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

torbjorn.akerfeldt@akademiska.se



Hormonspiraler som utsöndrar levonorgestrel anses generellt vara ett bra och säkert preventivmedel. Dessvärre förloras cirka fyra procent av de insatta hormonspiralerna, ofta genom att kvinnan blöder ut spiralen, ibland utan att märka det. Ungefär två promille av spiralerna hamnar i samband med insättning dock utanför livmoderhålan, som regel då i bukhålan, ett potentiellt farligt tillstånd som trots bildiagnostik inte alltid är helt enkelt att diagnostisera. Vi har därför utvecklat och implementerat en masspektrometrisk rutinanalys av levonorgestrel i serum i syfte att underläätta utredningar av försvunna hormonspiraler.

Bakgrund

Hormonspiralerna Mirena®, Jaydess®, Kyleena® och Levosert® används uppskattningsvis av mer än 200.000 kvinnor i Sverige. Vanligaste indikationen är som preventivmedel, men de används även vid rikliga menstruationer (menorrhagi) och som gestagen vid östrogensubstitution till kvinnor i klimakteriet. Dessa hormonspiraler ligger normalt i livmoderhålan och utsöndrar hormonet levonorgestrel som hindrar livmoderslemhinnan att proliferera. Hormonet släpps ut och verkar lokalt, men en mindre del tas upp i cirkulationen där levonorgestrel återfinns i mycket låga koncentrationer.

Ibland återfinner man inte hormonspiralen på

sin förväntade plats, i livmoderhålan. Antingen har kvinnan blött ut den, eller så kan livmodern eller livmoderhalsen perforeras i samband med insättning och spiralen återfinns då som regel någonstans i bukhålan. Detta sker uppskattningsvis i 150 fall per år i Sverige, baserat på europeiska data att 2,1 promille av insättningarna leder till livmoderperforation (1). Sitter livmoderinlägget kvar på rätt plats i livmodern är den lätt att se med transvaginalt ultraljud, speciellt om spiralen är utrustad med en silverring. Ligger den i fri bukhåla kan det krävas bildiagnostisk metodik för att lokalisera den (CT-buk eller MRT-buk). Trots att spiralen innehåller barium kan den i enstaka fall vara svår att finna med röntgen, och därmed kan man inte med 100% säkerhet utesluta kvarvarande spiral vid negativ radiologisk undersökning. I vissa fall (graviditet) vill man undvika radiologiska metoder. Finns livmoderinlägget i fri bukhåla hämtas det ut via laparoskopi. WHO rekommenderar att alla migrerade spiralarer ska tas bort, eftersom cirka 15% av fallen kommer ge invärtes skador (2). Spiralen kan lägga sig invid tjocktarm (40% av fallen), tunntarm (20%) eller rektum (20%), men även exempelvis urinblåsa. Speciellt hos gravida kvinnor är det viktigt att extrauterina hormonspiraler hittas och avlägsnas.

Tidigare har forskningslaboratoriet på Kvinnokliniken, Akademiska sjukhuset, servat hela Norden med analys av levonorgestrel i serum/plasma för att avgöra om livmoderinlägget finns kvar i kvinnans kropp eller inte, så idén att i utredningsfall analysera levonorgestrel i blodbanan är inte ny. De använde en egenutvecklad RIA-metod, men det visade sig besvärligt att upprätthålla drift och mätkvalitet över tid, varför de kontaktade Klinisk kemi och farmakologi,

Allergy and autoimmunity testing – on a robust automated platform

Phadia™ Laboratory Systems offers LAS* connection of Phadia™ 250 and Phadia™ 1000 instruments to the main LAS suppliers

Regardless of your choice, our fully automated systems increase your operational efficiency in every way.

- 550+ ImmunoCAP™ allergen sIgE tests
- 100+ ImmunoCAP™ allergen component sIgE tests
- 20+ EliA™ autoimmunity tests
- ImmunoCAP™ Tryptase
- ImmunoCAP™ Specific sIgG
- ImmunoCAP™ Specific IgG4



We can connect with
major LAS suppliers*

Find out more at thermofisher.com/phadia

ThermoFisher
SCIENTIFIC

*Consult your local Thermo Fisher Scientific representative for information about availability of specific connections in your market.

Akademiska sjukhuset, angående möjligheten att sätta upp en högkänslig masspektrometriska metod för rutindrift.

Metod

Vi har utvecklat en metod för att mäta låga nivåer av levonorgestrel i serum med hjälp av högupplösande masspektrometri (LC-HRMS) (3). Det finns metoder beskrivna för så kallade trippelkvadrupoler, men de har en relativt besvärlig provupparbetning som inte alltid passar i rutindrift. Vi använde istället fastfasextraktion (SPE) för rening och en 2,1x100 mm Accucore™ C₁₈-kolonn för separationen. Detektion av intakt levonorgestrel, samt dess deuterierade analog, utfördes på en Orbitrap Q-Exactive™ (ThermoFisher Scientific) masspektrometer utrustad med en HESI II jonkälla i target-SIM-mode vid positiv jonisering. Detektionsgränsen var 12,5 ng/L och lägsta kvantifieringsgränsen (LLoQ) 25 ng/L. Detta är likvärdigt eller bättre än tidigare beskrivna metoder för forskningsändamål.

Hos 12 friska hormonspiralbärare uppmätte vi koncentrationer mellan 37 och 219 ng/L (median 121 ng/L). Efter borttagning av Mirena-spiral minskade nivån från 150 till 44 ng/L inom 30 timmar och efter 54 timmar var det under LLoQ (detekterbar men inte kvantifierbar). Efter 78 timmar kunde levonorgestrel inte påvisas (3).

Av de kliniska utredningsprover vi analyserat är 2/3 negativa, vilket tolkas som att spiralen lämnat kroppen. I resterande 1/3 av proverna finner vi en koncentration av levonorgestrel mellan 27 och 610 ng/L (median 210 ng/L).



Bild 1. Hormonspiral (bild från Wikimedia Commons)

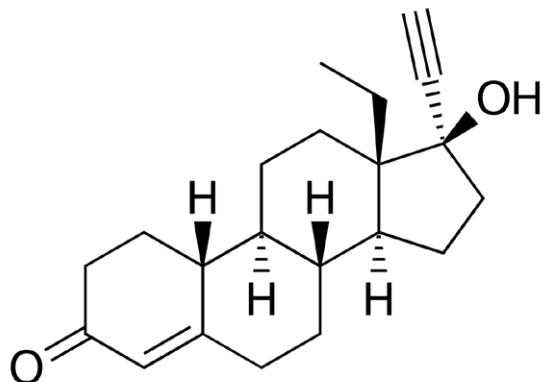


Bild 2. Molekylstruktur för levonorgestrel (bild från Wikipedia)

Diskussion

Försunnen hormonspiral är relativt vanligt, och det ger ibland upphov till oro hos kvinnan samt omfattande utredningar. I de prover som når oss på laboratoriet kan vi utesluta kvarvarande hormonspiral i 2/3 av fallen, varför inga ytterligare undersökningar behövs. Vi anser att det finns en klinisk nytta av att använda masspektrometrisk bestämning av levonorgestrel i serum i de fall ultraljudsundersökning ger inkonklusivt resultat. Med tanke på halveringstiden av levonorgestrel kan man överväga att avvänta 3-4 dygn efter att man konstaterat att spiralen försunnit innan blodprovtagning. Se www.labhandbok.se för ytterligare information.

Referenser

1. Barnett C, Moehner S, Do Minh T, et al Perforation risk and intra-uterine devices: results of the URAS-IUD 5-year extension study. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017; 22:424-8.
2. Braaten KP. Malpositioned IUDs: When you should intervene (and when you should not). ClinicalReview. www.mdedge.com/obgyn/article/64812/contraception/malpositioned-iuds-when-you-should-intervene-and-when-you-should (tillgänglig juli 2020)
3. Abujrais S, Olovsson M, Ahnoff M, et al. A sensitive method detecting trace levels of levonorgestrel using LC-HRMS. Contraception 2019;100:247-9.

Supporting fast treatment decisions
Discover our
modular urinalysis
solution



www.sysmex-nordic.com

cobas® pro integrated solutions

Simplicity meets Excellence



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

www.roche.dk/diagnostics

EM 2020 00445



Automated maintenance



Predictive loading list



cobas SonicWash



Loading on the fly



cobas AutoCal

Historien om hvordan grundvidenskabelig forskning i natrium-kalium-pumpen indirekte har ført til hurtigere prøvesvar og øget sikkerhed for patienter i Danmark

Ivan Brændslund¹, Carsten Thomsen¹, Frank Ingemann Jensen²

¹Syddansk Universitetshospital Vejle, ²Sygesikringen, Region Syddanmark

ivan.brandslund@rsyd.dk



Det er gammel viden, at biokemiske komponenter ændrer koncentrationen i blodet, afhængigt af tid og temperatur. Specielt Kalium er et problem. Vi fortæller her hvordan vi udnyttede viden om natrium-kalium-pumpens funktion, udførte nogle få eksperimenter i laboratoriet, og brugte den erhvervede viden til at sikre praktiserende læger og deres patienter hurtigere svar.

Historien bag etableringen af henteordningen

Det var indtil år 2000 god latin i klinisk diagnostisk virksomhed at blodprøver skulle opbevares ved 4 grader i køleskab for at holde sig. Et problem er imidlertid, at opbevares blodprøver ved 4 grader ses en kraftig stigning i kaliumkoncentrationen i plasma. Man måler netop kaliumkoncentrationen i plasma for at sikre sig, at patienter ikke har meget lave koncentrationer, under 3 mmol/L, som er livstruende og kan medføre hjertestop. Det kliniske problem med lav kalium, der kan opstå som følge af brugen af diuretika, blev dog i årene 1970-2000 gradvis mindre, fordi tabletterne blev kombineret med et tilskud af kalium. Men opretholdelse af livets processer kræver en stramt reguleret kaliumkoncentration i blodet, og også for høje koncentrationer, over 6,0 mmol/L, er livstruende med risiko for hjertestop.

Opbevares blodet ved stuetemperatur eller derover, falder koncentrationen, og så vil man ikke opdage, at

patienten reelt havde en høj koncentration. Mange forskellige sygdomme og tilstande giver netop risiko for et højt kalium, som så kan ende med at blive dødsårsagen.

W. GUDER skriver på GIT Forlaget i den klassiske bog om "The impact of preanalytical variables on the Quality of Laboratory results" fra 1996 i afsnittet "Samples from the patient to the Laboratory" p.4: Potassium can be reliably measured only if plasma is promptly separated from the cells.

Det gjorde de praktiserende læger så i mange år. De måtte alle sammen anskaffe sig såvel køleskabe til blodprøver som en centrifuge og måtte stå og centrifugere prøve for prøve, fordi prøverne ikke kunne tåle at stå ved kolde eller varme temperaturer på bordet i den praktiserende læges kliniklokale. Derefter skulle et nyt rør ID-mærkes og plasma overføres.

Dette foregik fra 1950'erne og fremad i 50 år, hvor en række metoder til at få prøverne ind fra de praktiserende læger samtidigt blev taget i brug. Nogle praktiserende læger kørte selv ind med prøverne, de fleste sendte via postvæsenet, og nogle steder blev der sat postkasser på busstoppestederne, hvori de praktiserende læger kunne anbringe deres prøver, som buschaufførerne indsamlede til aflevering på laboratorierne. Prøver ankom til laboratorierne sent på dagen eller næste dag, nogle måtte kasseres, fordi de var for gamle til at give pålidelige resultater, og som et minimum blev svarafgivelsen til skade for patientsikkerheden forsinket 1-2 dage, ved højtider mere.

I 2003 fik de praktiserende læger en ny overenskomst med sygesikringen, hvorved de var berettigede til en honorering for deres aktivitet med centrifugering og adskillelse af blodprøverne i plasma og celler før forsendelse, for så vidt amterne ønskede at gøre brug af en sådan ordning. Honoreringen herfor lå på ca. 48 DKK pr. prøve centrifugeret, hvilket anslæt



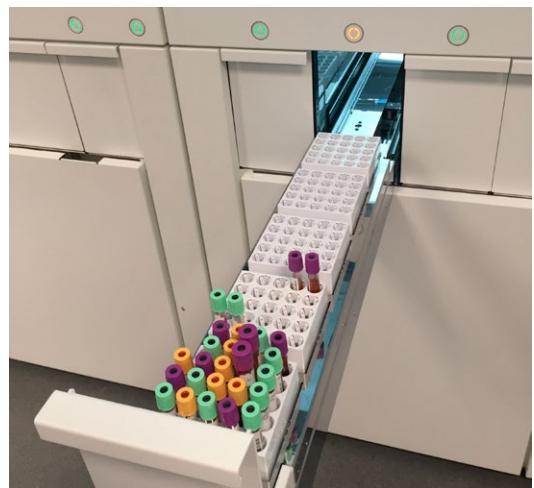
Formiddagens afhente prøver ankommer kl 12.30 i termostateret bil og kasser.

ville beløbe sig til ca. 100-150 millioner DKK pr. år på landsplan, eller ca. 30.000 pr. praktiserende lege. Det var klart for os i laboratorierne, at det var omkostningstungt, at alle praktiserende læger skulle have såvel et køleskab som en centrifuge og udføre dette arbejde manuelt. Ydermere var disse centrifuger ikke altid af bedste kvalitet og kunne ikke holde det nødvendige G tal i centrifugéringsprocessen. Mange prøver indeholdt stadig celler, og det gjorde at prøverne alligevel skulle re-centrifugeres ved ankomsten til laboratoriet. En beregning på vores marginal omkostning ved at udføre centrifugering på laboratoriernes udstyr viste, at dette kunne gøres for under 0,5 DKK.

Problemet med manglende holdbarhed af blodprøvens komponenter gjaldt primært glukose og kalium, men glukose var der allerede en løsning på i form af enzymhæmning via en pH-aændring ved tilsætning



Prøverne er anbragt af de praktiserende læger i kassetter, der passer i sorteringsrobot.



Kassetter med prøver anbringes i sorteringsrobot til transportbåndet.

af eddikesyre. Hovedproblemet var således kalium-værdien, som i fuldblod ved opbevaring på over 24 grader, faldt kraftigt og dermed gav falske alarmer ved analysering, tydende på at patienten var i livsfare pga. for lavt kalium. Modsat ved opbevaring i køleskab, meget høje værdier af kalium, som gav det samme problem, nemlig fare for hjertestop, og sjovt nok ved samme mekanisme, nemlig en manglende evne af cellerne til at opretholde det elektrostatiske potentiale over cellemembranen. Denne elektriske potentialforskell er forudsætning for impulsgivning igennem nerveleddning og også for signal til hjertet om at trække sig sammen og musklens evne til at trække sig sammen i et pumpeslag.

I 1997 havde Jens Christian Skou fra Aarhus fået Nobelprisen for sin opdagelse af natrium-kalium-pumpen, og vi inviterede derfor Jens Christian

Skou til Vejle Sygehus for at holde foredrag om sine forskningsresultater. Det resulterede så i en snak med Jens Christian Skou efter foredraget om pumpens bygning og funktion under forskellige temperaturforhold, og det blev klart for os, hvorfor kalium faldt i koncentration ved høje temperaturer over 25 grader i et blodprøverør, og også hvorfor kalium steg voldsomt ved opbevaring ved 4 grader eller blot under 20 grader.

Forklaringen er, at ved 24 grader eller derover fortsætter cellernes metabolisme i prøveglasset og dette sker under et løbende forbrug af kalium til cellens indre stofskifte, og dette kalium hentes fra det omgivende plasma, hvorfor koncentrationen falder i plasma. Da der ikke er nogen cirkulation, der kan tilføre friske forsyninger med kalium, forværres situationen efterhånden som tiden går, og koncentrationen af kalium vil så måles lavere og lavere, jo længere prøven har stået eller været under transport.

Omvendt ved temperaturer mellem 4 og 20 grader stivner og hæmmes enzymet natrium-kalium ATPasen, hvorved funktionen ophører. Dette gør, at cellen ikke mere via natrium-kalium-pumpen kan opretholde det elektriske potentiiale over cellemembranen ved at pumpe kalium ind i cellen og natrium ud af cellen. Da kaliumkoncentrationen inde i cellen er ca. 40 gange over koncentrationen i plasma altså ca. 150 mmol/L vil der ske en passiv diffusion af kalium ud gennem cellemembranen, hvorved koncentrationen over tid stiger i plasmadelen i blodprøven.

Når laboratoriet således modtager prøven, kan koncentrationen af kalium være enten så lav eller høj, at man tror patienten er truet på livet og dette har gennem tiden resulteret i mange unødige indlæggelser. Kemiker på laboratoriet, Marta Stahl, og Ivan Brandslund lavede derfor en række laboratorieforsøg med henblik på stabilisering af kaliumkoncentrationen i plasma. Forsøgene viste, at ved ca. 21 grader kunne man opnå en stabilitet, der varede 8-10 timer uden at kaliumværdien hverken steg eller faldt. Ved denne temperatur er metabolismen så hæmmet, at der ikke overforbruges kalium, som derfor ikke falder i plasmadelen, og omvendt kan natrium-kalium-pumpen opretholde en funktion, som sikrer det elektrostatiske potentiiale og hindre at kalium diffunderer ud af cellen, hvorved kalium ellers ville stige i plasmadelen (1). Det er

forståeligt, at det netop er ved denne temperatur, mennesker under afkøling afgår ved døden, nemlig fordi nerveledningen og impulsivningen til hjertet og anden muskulatur ophører. Simpelthen fordi det elektrostatiske potentiiale ikke kan opretholdes af natrium-kalium-pumpen. Det viste sig (heldigvis) også, at de relevante andre biokemiske komponenter holder sig fint ved denne temperatur.

Ny henteordning

Det blev derfor indstillet (april 2003) at man udnyttede denne nye viden til at indføre en ny henteordning ved afhentning hos de praktiserende læger i Vejle Amt, uden at de skulle udføre den ressourcetunge og personalekrævende centrifugering og adskillelse af blodceller og plasma, idet prøverne blot skulle opbevares ved 21 grader i et termostateret skab. Fordelen herved ville være svar samme dag, endda muligt 2 gange om dagen til de praktiserende læger og patienterne, det vil sige såvel bedre service som højere kvalitet og større patientsikkerhed. Herudover skønnedes denne nye ordning at give en økonomisk besparelse for Vejle Amt på omkring 5 millioner DKK pr. år svarende til, og hvis ordningen blev landsdækkende, ca. 70 millioner DKK om året i Danmark i 2004 kroner. Efter sagsbehandling i Forvaltningen og i Amtsrådet samt høring af de berørte parter blandt andet sygehusledelsen og praksisudvalget, blev aftale herom udformet mellem de praktiserende lægers organisation og praksisudvalget i Vejle Amt. Aftalens formål var:

- bedre service overfor befolkningen
- bedre kvalitet af prøvematerialet
- hurtigere og sikrere transport fra praksis til sygehus laboratorium herunder opfyldelse af ADR-konventionen om transport af farligt gods
- omkostningseffektiv henteordning

Aftalen trådte i kraft oktober 2004. Der blev indkøbt ca. 100 thermoskabe til de praktiserende læger og biler med 24/7 termostateret kabine på 21 grader.

I mellemtíden havde vi lavet den videnskabelige dokumentation som blev publiceret i Clinical Chemistry and Laboratory Medicine i 2005: Controlled storage conditions prolong stability of Biochemical components in whole blood (1).

Henteordningens modtagelse af almen praksis

Henteordningen blev ikke fra starten nogen stor suc-



All you need for gold standard accuracy in an easy-to-use LC-MS/MS analyzer

The Cascadion SM Clinical Analyzer and Assays are a complete solution

- A fully regulatory compliant system of Thermo Scientific™ Cascadion™ SM assay kits, consumables and analyzer
- Comprehensive and complete automation from primary tube loading to result delivery
- Random access processing to optimize routine workflow through the laboratory
- Operable 24/7 by any qualified laboratory staff

Find out more at thermofisher.com/cascadion or
contact us at cascadion.info@thermofisher.com

ThermoFisher
SCIENTIFIC

ces, idet de praktiserende læger følte sig berøvet en forventet øget indtægt for deres allerede bestående aktiviteter i henhold til den nye overenskomst.

Mange lægepraksis var så utilfredse, at ca. halvdelen af Vejle Amts praksis besluttede, at de ikke ville fortsætte med at tage prøverne på patienterne under den nye henteordning, selvom de ved dette ville miste ca. 48 DKK i prøvetagningshonorar. Med ca. 250.000 prøvetagninger i almen praksis i Vejle Amt om året, kostede dette et indtægtstab på ca. 12 million DKK. Desuden medførte det, at de 4 laboratorier i Horsens, Kolding, Vejle og Fredericia måtte øge kapaciteten i blodprøvetagning på patienter henvist fra almen praksis ganske voldsomt, hvilket ikke var til glæde for nogen og specielt ikke patienterne. Patienterne var utilfredse med at de skulle på et af de 4 centrale laboratorier for at få taget prøven, og meddelte deres praktiserende læge, at hvis de ikke ville tage prøven ville patienten skifte læge. De praktiserende læger begyndte igen at tage prøverne selv og anvende den nye henteordning.

Der blev imidlertid herefter fra praksis side stillet spørgsmålstege ved kvaliteten af analysesvarrene specielt for kaliums vedkommende, hvor flere praktiserende læger mente at kunne konstatere en stigning i antallet af for høje kaliumværdier. Dette, mente man, skyldtes den nye henteordning som ikke kunne stabilisere kalium så godt som en centrifugering og afsippettering af plasma i separat glas. Det var derfor et argument for at genindføre den oprindelige ordning med honorering for centrifugering.

Vi gennemførte en undersøgelse af antal af bestilte kaliummålinger i november 2004 sammenlignet med november 2003. Der fandtes ingen forskelle. Det blev også undersøgt, om der var forskel på henteordningen med termostatering og de praksis, der fortsatte med at centrifugere, og her fandtes heller ingen signifikante eller betydende forskelle. Der var heller ingen forskel på antallet af målte koncentrationer under 3,3 mmol/L eller over 4,5 mmol/L. Faktisk viste den nye termostateringsordning færre høje værdier, blandt andet fordi den nye termostateringsordning muliggjorde, at man kunne skifte fra at bruge serum til at bruge plasma, hvor værdierne er mere korrekte i forhold til det fysiologiske normalområde. Specielt var der ikke flere livstruende kritiske værdier over 6,0 mmol/L ved den nye ordning. Og heller ikke flere af de livstruende værdier under 3,0 mmol/L.

Henteordningens store besparelser

Ved årsskiftet 2006-2007 blev amterne slæt sammen til nye regioner og Region Midt kunne hurtigt beregne en besparelse i 20 millioner DKK ved en indførelse af termostatering og henteordning.

En henvendelse fra regionshuset i Region Midtjylland til specialrådet for Klinisk Biokemi i Region Midt, om at indføre denne ordning fra Vejle Amt, resulterede i en række kritikpunkter, specielt vedrørende kvaliteten og sikkerheden af den indførte ordning i det tidligere Vejle Amt. En formel henvendelse til praksisafdelingen i Region Syddanmark om de fremsatte betænkeligheder, resulterede i en udtalelse fra specialrådet i Region Syddanmark som udtalte tiltro til de bagvedliggende videnskabelige undersøgelser og ordningens sikkerhed og kvalitet, på basis af 4 års erfaringer i Vejle Amts optageområde.

Vejle Amts henteordning løftes op på det nationale plan

Sagen var i mellemtiden blevet forelagt landsudvalget for almen praksis' laboratorieudvalg som gerne så en dokumentation i form af en real life kontroleret undersøgelse af de 2 ordninger mod hinanden. Det blev forhandlet i laboratorieudvalget for almen praksis, som mente at sådan en undersøgelse ville koste omkring ½-1 million DKK og dermed ville være en dyr(!) undersøgelse, hvis ordningen kunne vurderes ved en simuleret undersøgelse. Fyns Amt og Vejle Amt mente imidlertid, at det var fornuftigt at gennemføre en real life kontrolleret undersøgelse af ordningen. Under ledelse af Ivan Brandslund og Per Grinsted fra Dansk Almenmedicinsk Kvalitetsenhed i Odense, blev en sådan undersøgelse planlagt i et samarbejde med en række praksis i og omkring Odense og Vejle området. Dette blev finansieret af sygesikringen i Region Syddanmark.

Undersøgelsen viste, at såvel de økonomiske fordele som sikkerhed og kvalitetsaspekterne var holdbare.

Denne store undersøgelse udmarkede sig ved, at flere mulige transportordninger blev undersøgt, samt at kvalitetskravene for de analyser, som almen praksis bruger til diagnostik og monitorering af patienter, blev vurderet med henblik på den nødvendige analysekvalitet. Resultaterne blev publiceret i arbejdet "Stability of heparin blood samples during transport based on defined preanalytical quality goals"(2). Undersøgelsen viste, at en termostatering, såvel under opbevaring hos egen læge som under transport og en

analyse af prøverne indenfor 6 timer, var den kvalitetsmæssigt bedste løsning.

Ordningen blev således 4 år efter iværksættelse i det tidligere Vejle Amt også indført i Fyns Amt, i 2008, og en rapport blev udformet af laboratoriekonsulentordningen i Odense, som bekræftede de tidlige videnskabelige undersøgelser. Desuden fandtes en større kvalitetsforbedring for kaliumværdier med færre falske alarmer for høje og lave værdier, og de økonomiske fordele blev også opnået.

National udbredelse af ordningen

Fra 2008 til 2014 blev denne henteordning indført i alle egne af Danmark, således at de praktiserende lægers behov for hurtigere svar på hastende analyser kunne opnås på et stort repertoire. Andre bekræftede også kvaliteten af termostaterings- og henteordningen (3), bla. Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium KPLL/RHEL, der tog ordningen i brug i 2013. Desuden er princippet medtaget i den CLSI internationale standard for prøvehåndtering (4). Dette har også fjernet presset fra almen praksis med hensyn til behov for egen udførelse af analyser, uden at dette dog er økonomisk vurderet. Ligeledes er effekten på klinisk niveau med hensyn til hurtigere diagnostik og sikker indikation for indlæggelse og akut behandling af patienterne ikke videnskabeligt vurderet.

I årene 1992-2000 gennemførte laboratoriet i Vejle en systematisk monitorering af årsager til at bestilte prøver i praksis ikke blev besvaret og antallet heraf (5).

En undersøgelse gennemført i 2005-2020 viser et fald i dette tal og dokumenterer således en bedre sikkerhed i henteordningen, så patienter ikke skal til ny prøvetagning, eller oplever at analyser ikke er udført.

Svar på laboratorieresultater via Sundhed.dk

I 2015 blev det politisk besluttet, at patienter skulle have adgang til egne resultater efter 48 timer, og i 2016, så snart de var produceret og leveret til egen læge. Dette blev muligt via Sundhed.dk, så patienterne nu straks og samtidig med lægen kan se analyseresultaterne.

Dette har vist sig at indeholde både fordele og ulemper for de praktiserende læger, idet de nu kontaktes inden dagarbejdstidens ophør af patienter, som ønsker at drofte analyseresultater taget hos lægen om formiddagen. Enkelte læger har bedt om, at svarene forsinkes, så dette ikke sker, men da det er en poli-

tisk beslutning, har vi ikke kunnet imødekomme dette ønske.

Samlet konklusion

Den henteordning, der er indført overalt i Danmark, af blodprøver fra de praktiserende læger og svarafgivelse indenfor samme dag, har vist sig at være et stort spring frem i service og sikkerhed for læger og patienter, skønt ikke videnskabeligt dokumenteret. Ved foredrag på internationale kongresser, senest på Labquality mødet i Helsinki i februar 2020, udtrykte flere lande anerkendelse af, at patienter i Danmark modsat de fleste andre lande, dels havde indsigt i egne laboratoriedata samtidig som lægerne, men også at svarene var så hurtigt tilgængelige.

En mangeårig grundvidenskabelig indsats fra Jens Christian Skou med forskning i natrium-kalium-pumpen, dens funktion og dens hemmeligheder, var således indirekte med til at bedre service og sikkerhed for patienter i den kliniske hverdag i Danmark.

Referencer

1. Stahl M, Brandslund I. Controlled storage conditions prolong stability of biochemical components in whole blood. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:210-5.
2. Jensen EA1, Stahl M, Brandslund I et al. Stability of heparin blood samples during transport based on defined pre-analytical quality goals. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:225-34.
3. Henriksen LO, Faber NR, Moller MF, et al. Stability of 35 biochemical and immunological routine tests after 10 hours storage and transport of human whole blood at 21°C. *Scand J Clin Lab Invest* 2014;74:603-10.
4. Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline – Fourth Edition. Clinical Laboratory Standards Institute. HI8-A4, 2010.
5. Stahl M, Lund ED, Brandslund I. Reasons for a Laboratory's Inability to Report Results for Requested Analytical Tests. *Clin Chem* 1998;44:2195-7.

Om varianskomponenter och osäkerhet i beräknade storheter

Anders Kallner

Klinisk kemi, Karolinska universitetslaboratoriet, Stockholm, Sverige

anders.kallner@ki.se



Begreppet osäkerhet tog steget ut ur dimma och älvadans när GUM (1) kom till världen 1993. Invanda begrepp ställdes på huvudet när ackrediteringsmyndigheter försökte införa rutiner från fysik och metrologi i laboratoriemedicin. Oron var stor till dess man insåg att GUM och osäkerhetsparadigmet kan tolkas så att både "bottom-up" och "top-down" modeller accepteras (2). Erfarenheten var att i vår verksamhet blir "bottom-up" ansatsen ofta så komplicerad och beroende på så många osäkra antaganden att den sammanlagda osäkerheten inte blir verklighetstrogen. Den klassiska top-down ansatsen har återfått sin plats som "method of choice" för att beräkna och ange en metods mätosäkerhet uttryckt som imprecision.

Top-down, inom- och mellanserie varians

Laboratorier skall kunna skilja mellan tillfälliga (slumpmässiga) fel och systematiska fel och använda en försöksuppställning som medger bestämningen av inom- och mellan serievarians. De senare begreppen har en historia; de skapades när analysutrustningarna arbetade med avgränsade provmängder, man talade om "run", batch eller serie, ofta inledda och avslutade med kontrollprover. Fysiska "serier" har ersatts av mätningar under en viss tid, t ex inom-dag och mellan-dag. VIM (3), som är oraklet i nomenklatur och terminologivärlden, definierar istället "repeatability- och reproducibility conditions". Med avanglifiering blir det "repeterbarhet" dvs. inga tekniska eller operativa förändringar mellan mätningarna och dess motsats "reproducerbarhet" då all teknik och reagens etc. kan vara förändrade. Man också definierat en "intermediate condition" för angivna skillnader i utförandet men reproducerbarhet ger samma möjligheter att definiera en delvis modifierad procedur. Det kan vara knepigt att definiera repe-

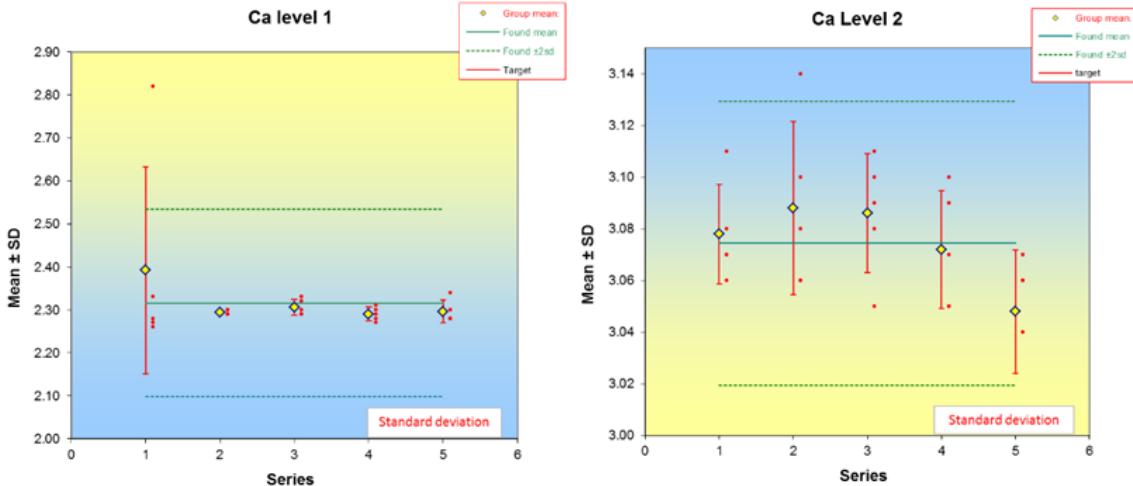
terbarhet och reproducerbarhet i generella termer. Moderna instrument och reagens kan var så stabila att förhållandena är oförändrade under en lång tid, dagar, veckor rent av månader. Situationer kan uppstå när reproducerbarheten – mellan-serie variationen – snarare beror på en systematisk skillnad, det som vanligen går under beteckningen "bias". Filosofiskt blir skillnaden mellan slumpvis och systematisk variation hårfin, över tid.

För att bestämma repeterbarhet och reproducerbarhet använder man vanligen en teknik som går under benämningen "Analysis of variance components", ANOC. Den introducerades inom klinisk kemi av Torsten Aronsson och Torgny Groth (4) i Uppsala på 1970-talet och ansågs nog lite komplicerad då. Sedan dess har beräkningarna blivit mer tillgängliga i takt med digitaliseringen (5) och lämplig mjukvara är tillgänglig på internet (6), figur 1.

ANOC baseras på upprepade mätningar av samma material inom en serie (repeterbarhet) och mellan flera serier (reproducerbarhet). Serierna måste av nödvändighet definieras lokalt. Variansen inom och mellan mätningarna beräknas genom variansanalys (ANOVA). I variansanalysen beräknar man mellan-serievariansen från kvadratsumman av skillnaderna mellan seriernas medelvärden (\bar{x}_i) och alla mätningars medelvärden($\bar{\bar{x}}$).

$$SS_D = \sum_{i=1}^n n_i \times (\bar{x}_i - \bar{\bar{x}})^2$$

Inom-serie resultaten belastar därför mellan-serievariansen genom att ingå i såväl och vi behöver en korrektion för att beräkna den "rena" mellan-serievariansen. Summan av inom-serievariansen och den rena mellan-serie variancen blir "metod-variancen". Observera att man räknar med varianser, inte standardavvikelse. Det är viktigt för laboratorier vid felsökning,



Figur 1. ANOC från kontroll material av två koncentrationer. En outlier togs inte med i beräkningarna.

korrigerande åtgärder och metodutveckling att kunna identifiera inom- och mellan-serievariationen.

Metodvariation som beräknats som variansen av samtliga mätningar ($Var(x_i)$) blir ungefär densamma som summan av inom- och den rena mellanserievariansen under förutsättning att mellan-serievariansen inte är stor i relation till den totala variansen.

$$s_{tot}^2 = s_{inom}^2 + s_{ren\ mellan}^2 \sim Var(x_i)$$

Observera att den totala variansen inte är summan av inom- och mellan serie varianserna, eftersom inom serie variationen då ”inkluderas” två gånger utan den ”rena mellanserievaransen”.

Klinisk betydelse

Det är inte bara analytikern som är intresserad av att identifiera repeater- och reproducierbarheten utan även slutanvändaren. Åtminstone teoretiskt, är klinikern intresserad av den minsta skillnaden mellan två resultat som kan anses vara signifikant (minimal differens MD), dvs. inte sannolikt bero på tillfälligheter. MD inkluderar inte biologisk variation – på gott och ont – vilket ”reference change value”, RCV, gör. I båda fallen måste skillnaden mellan två resultat överskida den sammanlagda osäkerheten i mätningarna, som är lika med MD:

$$MD = k \times s_x \times \sqrt{2}$$

där k = täckningsfaktorn, vanligen 2, och s_x aktuell standarddeviation

	Ca Lvl1	Ca 2
Between group df:	4	4
Within group df:	19	20
Number of observations:	24	25
Average:	2.29	3.07
SEM:	0.00	0.01
Average of average of series	2.29	3.07
Average of series' SD	0.02	0.02
Repeatability variance:	0.0004	0.001
Pure reproducibility variance:	(0)	0.000
Intralaboratory variance:	0.0004	0.001
Repeatability (SD):	0.0206	0.025
Pure reproducibility (SD):		0.012
Intralaboratory imprec (SD):	0.021	0.028
Repeatability (%CV):	0.9	0.8
Pure reproducibility (%CV):		0.4
Intralaboratory imprec (%CV):	0.9	0.9

Om laboratorieresultaten används för att bedöma snabba förlopp med t ex blodgaser eller hjärtmarkörer i intensivvården med ofta upprepade mätningar bör MD beräknas från inom-serie variansen. Om resultaten å andra sedan används för övervakning (monitorering) av t ex kroniskt sjuka som diabetes eller i screeningsyfte är den totala variansen sannolikt mer informativ. Eftersom, av erfarenhet, inom-serie variansen vanligen är mindre än mellan-serie variansen kommer MD att vara mindre och därmed

den analytiska sensitiviteten högre bedömd från inom-serie variansen än om den rutinmässigt och ospecifikt baseras på ”metodvariationen”. Mindre skillnader kan identifieras och ge tidigare signaler än MD baserat på variansen över en längre tid. Det kan därför vara värdefullt att ange MD för olika situationer men det är av betydelse hur en ”serie” definieras. Sannolikt är informationen alltför detaljerad för att användas praktiskt utan ett informationsstöd som vi ännu inte har. Diskussionen och medvetenheten är intressant eftersom det illustrerar varför erfarenheter från sluten vård inte alltid är applicerbara i primär-vård – och vice versa.

Osäkerheten i skattningen av variansen – oftast en underskattning – är inte försumbar om antalet observationer begränsats till 3-5 observationer. Fem observationer i fem ”serier” anses (5) endast räcka för att *verifiera* variansen som beräknats från större material.

Variansen kan också beräknas från dubbelprover med Dahlbergs formel. Om dubbelproverna mäts i direkt anslutning till varandra uppskattar man repeterbarheten. Med större ”avstånd” mellan mätningarna närmar sig resultatet reproducerbarhet men tolkningen försvaras av formelns känslighet för bias. Eftersom mätbetingelserna är att ha många prover av olika koncentrationer för dubbelmätningar blir den beräknade variansen ett ”best estimate” av variansen inom koncentrationsintervallet. Detta gör det möjligt att skapa en osäkerhetsprofil. Användningen av Dahlbergs formel och tolkning av dess resultat har vi nyligen diskuterat i tre artiklar (7, 8, 9) i SJCLI.

Beräknade storheter och bottom-up simulering.

Det finns procedurer när det kan vara praktiskt svårt att upprepa mätningarna för att beräkna repeter- och reproducerbarheten. En sådan är när det gäller att bedöma osäkerheten i resultaten av beräknade storheter, exempelvis kreatinin clearance, albuminjusterad calcium koncentration eller en spädning av en stamlösning.

En algoritm kan skrivas $f(X)=(x_1, x_2, \dots, x_n)$, där de ingående termerna är kombinerade på olika sätt. Ofta används bara de fyra räknesättens men också exponenter (eGFR) och logaritmer förekommer. I den ”gold method”, som anges av GUM (1) ingår att formulera och beräkna partiella derivator, vilket kan vara en svårflörtad uppgift. De enklare fel-propagereglerna kan användas men beräkningarna kan

bli ganska omfattande. Kragten (10, 11) utvecklade en numerisk approximation av partiella derivator för spreadsheet program. Den kan emellertid inte användas om det ingår exponenter eller logaritmer eller om samma storhet dyker upp på mer än ett ställe i formeln som t. ex. volymen vid beräkning av osäkerheten i en spädning:

$$C_s = \frac{c_1 \times v_1 + c_2 \times v_2}{v_1 + v_2}$$

Osäkerheten i algoritmen kan också uppskattas genom s.k. Monte Carlo simulering. Det innebär att algoritmen beräknas upprepade gånger med olika ingångsvärden som simulerats i en definierad fördelning, i första hand ur en normalfördelning eftersom mätresultat varierar slumpartat. Medeltalet och standardavvikelsen räcker som ingångsdata till simuleringen eftersom de fullt definierar normalfördelningen.

Förfarandet kan beskrivas som att vi gör många simuleringar (itereringar) samtidigt av alla ingående storheter. För varje iterering tilldelas storheterna olika värden. Därför får man lika många kombinationer av ”mätvärden” som itereringar. För varje iterering beräknas resultaten enligt algoritmen och deras medeltal och standardavvikelse beskriver den beräknade storheten.

Program

Simulering kan utföras i Excel (12) och här demonstrerar jag ett enkelt och effektivt program. Det kan simuleras upp till tio variabler med normalfördelningar och fem med antingen en rektangulär eller triangulär fördelning. Ingångsvärden är algoritmens storheter och deras osäkerheter (Typ A eller Typ B) (1, 2). Direkt utförs 10 000 itereringar som vid behov kan automatiskt upprepas 100 gånger, vilket då motsvarar 10^6 itereringar. Resultaten presenteras som medelvärdet av den beräknade storheten, den beräknade variansen och avledda storheter dvs konfidenceintervall etc. (figur 3). Den beräknade storhetens fördelning visas grafiskt liksom osäkerhetsbidragen från de ingående variablerna (figur 2).

Exempel

En illustrativ simulering är att beräkna den sammanlagde osäkerheten i koncentrationen efter en spädning av en stamlösning och att identifiera och kvantitera osäkerhetskällorna. Vi använder späd-

Endurance. Precision. Excellence.

Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S™ KRYPTOR GOLD™: a new level of performance from a benchtop immunoassay analyzer

- Streamlined and intuitive workflow process
- Traceability accuracy
- Exceptional precision due to the TRACE™ technology concept (Nobel Prize® winning technology)



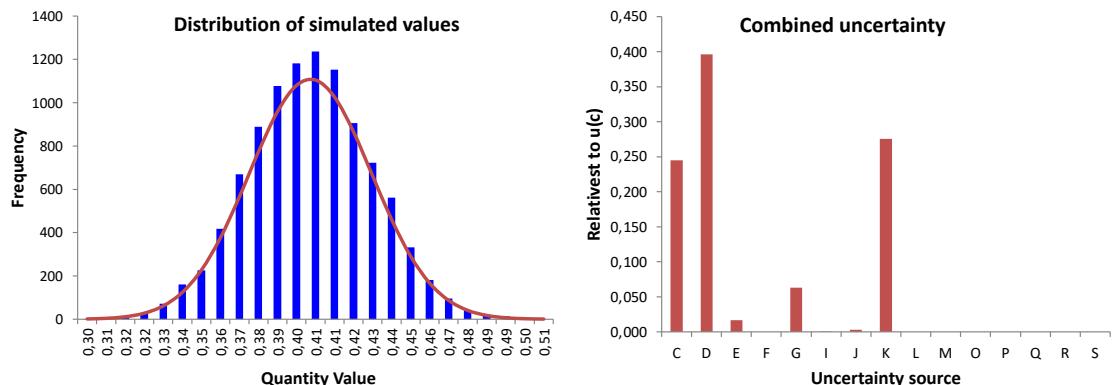
Find out more at thermofisher.com/kryptor

Products are CE marked but not 510(k)-cleared and not available 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. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. KRYPTOR and TRACE are trademarks of Cisbio Bioassays, licensed for use by B·R·A·H·M·S GmbH, a part of Thermo Fisher Scientific. Nobel Prize is a registered trademark of the Nobel Foundation.

901077.1

Thermo Fisher
SCIENTIFIC



Figur 2. Histogrammet visar fördelningen av de beräknade resultaten från simuleringen av den givna algoritmen (10 000 itereringar). Den överlagrade normalfördelningen är beräknad från simulerat medelvärde och standardavvikelse. Stapeldiagrammet visar de relativära bidragen från osäkerhetskällorna.

ningsalgoritmen och lägger till att den ena lösningens koncentration är uttryckt som absorbans som räknas om till koncentration med en kalibreringsfunktion. Modellen är för komplicerad för propageringsmetoden och genom att volymsangivelserna uppträder i både täljare och nämnare duger inte Kragtens ansats.

I den angivna spädningsalgoritmen antas koncentrationen bestämd med fotometri och. beräknas från en ”kalibreringsfunktion” dvs $C_1 = \frac{A-a}{b}$, där C_1 är koncentrationen, A absorbansen och a och b är intercept resp. lutning med osäkerheter uttryckta i standardavvikelse. Kyvetten antas ha en volym av 0,95 mL (V_1), vi för över allt innehållet, till en 4,05 mL (V_2) spädningslösning med koncentrationen 0,5 mmol/L (C_2) och vi vill uppskatta koncentrationen i slutlösningen. Osäkerheten i volym och koncentration är uttryckta i relativ standaravvikelse (%CV).

Antag att vi funnit ett systematiskt fel av -3 % med en variationskoefficient av 5 %. Formeln blir:

$$C = \frac{V_1 \times \frac{A-a}{b} + V_2 \times C_2}{V_1 + V_2} \times bias,$$

Algoritmen kodas i cellen ”Algorithm”. För tydlighet är formeln utskriven i figuren på raden under i figur 3.

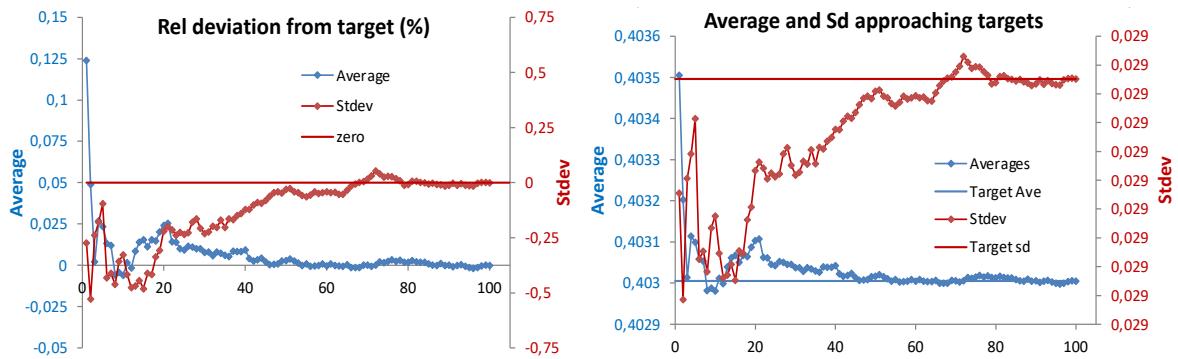
Resultat

Resultatet av 10^6 itereringar ger ett medelvärde av $0,403 \pm 0,029$ (%CV:7,2), figur 3.

I figur 4 visas hur simuleringen framskrids dvs hur medeltalet och standardavvikelen närmar sig målvärden. Som målvärden har de uppnådda värdena efter 10^6 itereringar valts. Även om de relativära avvikelserna är mycket små, planar de inte ut förrän efter omkring 6×10^5 iterationer – i detta exempel.

	Relative uncertainty known				Absolute uncertainty known				Rectang (R), triang (T) distr				Licenced to	
	V1	V2	C2	Bias	A	(a)	(b)							
Average:	0.950	4.050	0.50	0.97	0.725	0.5	4.10						Algorithm	
s(X):	0.095	0.12	0.025	0.05	0.002	0.01	0.10						0.403	
%CV (%):	10.00	3.00	5.00	5.00	0.3	2.0	2.4						(C3*(I3-J3)/(K3+D3*E3))/(C3+D3)*G3	
Rectangular (R) or, triangular (T) distribution?														
Found														
Average:	1.0	4.0	0.5	0.0	1.0	1	0.5	4.1	0.0	0.0	0.0	0	0.0	0.0
St dev:	0.096	0.12	0.02	0.00	0.05	0.00	0.01	0.10	0.00	0.00	0.00	0	0.00	0.00
%CV:	10.12	3.02	5.0	5.0	0	2	2							
N:	10 000													
												k=1	k:	
												0.403	2	
												s(X)=u(X):	0.029	0.058
												%CV_c(X):	7.22	14.4
												Number obs	10 000	
												Interval k: 2	0.345	0.461
												Cl ₉₅ (s(X)):	0.029	0.029

Figur 3. Inmatnings- och resultatdel av simuleringsprogrammet. Text och siffror i rött markerar beräknade storheter, blå och violetta är för ”input”.



Figur 4. Ett av många scenarier med resultat av simuleringar som närmar sig målvärdet. Itereringar i tiotusental på X-axeln. Varje punkt i diagrammet motsvarande en simulering med 10 000 itereringar.

Nödvändigt antal iterationer är relaterat till algoritmens komplexitet.

Mjukvara

Det spreadsheet jag beskrivit kan rekvireras från anders.kallner@ki.se. Iterering 10 000 gånger sker på mindre än 2 sekunder och resterande 999 000 tar ytterligare omkring 10 sekunder. Resultaten presenteras i en sammanfattande tabell. Det finns många ”kalkylatorer” tillgängliga på nätet, jag har erfarenhet av den som underhålls av NIST (National Institute for Science and Technology): <https://uncertainty.nist.gov>. Jag kan även sända Kragtens applikation till intresserade.

Referenser

1. JCGM 100:2008 GUM 1995 with minor corrections. Evaluation of measurement data. Guide to the expression of uncertainty in measurement. www.bipm.org (accessed Jan. 2020).
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Expression of Measurement Uncertainty in Laboratory Medicine, Approved Guideline. CLSI document (C51) EP 29. 2012.
3. Aronsson T, Groth T. Nested control procedures for internal analytical quality control. Theoretical design and practical evaluation. Scand J Clin Lab Invest Suppl 172. 1984;51-64.
4. VIM International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms. www.bipm.org (accessed Jan. 2020).
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). User verification of precision and estimation of bias. CLSI document EP15 3A. 3rd ed. Wayne, PA: CLSI, 2014.
6. Kallner A. Measurement verification, http://www.acb.org.uk/whatwedo/science/best_practice/_measurement_verification/measurementverification-2018. (accessed Jan. 2020).
7. Kallner A, Theodorsson E. Repeatability imprecision from analysis of duplicates of patient samples and control materials Scand J Clin Lab Invest 2020;80:2010-4.
8. Kallner A, Theodorsson E. An experimental study of methods for the analysis of variance components in the inference of laboratory information. Scand J Clin Lab Invest 2020;80:73-8.
9. Kallner A, Petersmann A, Nauck M, Theodorsson E. Measurement repeatability profiles of eight frequently requested measurands in clinical chemistry determined by duplicate measurements of patient samples. Scand J Clin Lab Invest 2020;80:202-9.
10. Kragten J, Calculating standard deviations and confidence intervals with a universally applicable spreadsheet technique, Analyst 1994;119,2161-2166.
11. https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/QUAM2012_P1.pdf. (accessed Jan. 2020).
12. Kallner A. A study of simulated normal probability functions using Microsoft Excel. Accred Qual Assur 2016;21:271–6.

Ph.d. afhandling: Calprotectin ved kroniske inflammatoriske tilstande

Louise Lylloff

Klinisk Biokemisk Afdeling, Hospitalsenheden Vest, Danmark

louise.lyloff@vest.rm.dk



Louise Lylloff forsvarede sin ph.d. ved Københavns Universitet 14. desember 2018 med titlen „S100A8/A9 (calprotectin) in chronic inflammatory conditions – Methodological and clinical aspects in obesity, diabetes and inflammatory bowel disease“.

Baggrund

Såvel incidens som prævalens af kroniske inflammatoriske sygdomme som rheumatoid arthritis, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Inflammatory bowel disease, IBD), astma samt svær fedme, har været stigende gennem de seneste årtier. Med et samtidigt stigende antal behandlingstilbud, som f.eks. biologiske lægemidler og bariatrisk kirurgi, er der et stort behov for biomarkører til monitorering, prædiktion af behandlingsrespons og bedre forståelse af patofysiologiske mekanismer af disse lidelser.

Calprotectin (S100A8/A9) er et heterokompleks bestående af de to subunits S100A8 og S100A9, primært udtrykt i celler af myeloid oprindelse. Calprotectin udgør omkring 45% af det totale proteinindhold i neutrofile granulocyters cytosol og frigives ved aktivering og henfald af disse celler (1). Ekstracellulært kan calprotectin bl.a. fungere som et DAMP (Danger Associated Molecular Pattern) med aktivering og rekruttering af immunlogisk aktive celler til følge og dermed vedligeholdelse af det inflammatoriske respons (2). Niveauet af calprotectin i blod er højt ($\mu\text{g/L}$), sammenlignet med andre inflammationsmarkører (f.eks.

IL-6, TNF- α), der ofte anvendes i kliniske studier, hvilket gør den favorabel at måle. Ved gennemgang af litteraturen er det tydeligt, at en tidlig anbefaling fra Dale (1990) om måling af calprotectin (L1 leukocyt protein) i EDTA-plasma, ikke er blevet fulgt (3). Calprotectin måles i forskellige prøvematerialer, til tider med mangelfuld specifikation af prøvematerialet (EDTA-plasma, LiHep-plasma, serum) og sjældent med stillingtagen til den kliniske betydning af det valgte prøvemateriale.

Calprotectin målt i blod, ved kronisk inflammation, har vist lovende resultater som markør for sygdomsaktivitet og behandlingsrespons indenfor reumatologien, hvorimod resultaterne indenfor områder som IBD, hjertesygdom, fedme og insulinresistens/diabetes har været af mere divergerende karakter.

Omdrejningspunktet for denne ph.d. har været måling og anvendelse af calprotectin i blod, som biomarkør ved kronisk inflammation med IBD, svær fedme og diabetes, som sygdomsmodeller.

Materiale og Metoder

Studie 1 og 2 inkluderede prøver og data fra patienter i AdiKir Study Cohort, Hvidovre Hospital, København (4). Alle patienter havde fået foretaget bariatrisk kirurgi (Roux-en Y gastric bypass, RYGB) og havde et prækirurgisk BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$. Deltagerne var efterfølgende blevet fulgt klinisk og paraklinisk i op til 24 måneder. I studie 1 blev der målt calprotectin på parrede serum- og EDTA-plasmaprøver med tilhørende leukocyt og trombocytal (n=74). Studie 2 inkluderede prøver og data fra 48 patienter, der blev udvalgt på basis af den

Gruppe	Diabetesstatus præ-kirurgisk	Diabetesstatus post-kirurgisk	Antal patienter
T2DM-/-	Ingen diabetes	Ingen diabetes	19
T2DM+/-	Diabetes	Ingen diabetes	19
T2DM+/+	Diabetes	Diabetes	10

Tabel 1

præ- og postkirurgiske diabetes status (type 2, T2DM) og blev opdelt i 3 diabetes-fænotypiske forskellige grupper. En kontrolgruppe uden diabetes før og efter RYGB (T2DM-/-), en gruppe hvor diabetes remitterede (T2DM+/-) og en gruppe hvor diabetes persisterede efter RYGB (T2DM+/+).

På prøver udtaget henholdsvis præ- og post-kirurgisk blev der udover Plasma (P)-calprotectin (EDTA) målt følgende inflammationsmarkører: Interleukin 6 (IL-6), C-reaktivt protein (CRP), leukocytter og trombocyetter. Endvidere blev der målt en række diabetesmarkører.

Studie 3 inkluderede 23 IBD-patienter i behandling med TNF- α -hæmmeren Infliximab, som fik målt Fæces (F)-calprotectin, P-calprotectin (EDTA), CRP leukocytter, inkl. fuld differentialtælling, samt trombocyetter. Endvidere blev der målt calprotectin på et lysat af EDTA-fuldblod, fremstillet ved nedfrysning til -80°C.

Gennemgang af fund

Måling af Calprotectin i blod

Studie 1 undersøgte forskellen i serum- og plasmaniveau og den mulige betydning af leukocyt- og trombocytniveauet. Studiet viste signifikant højere niveau af calprotectin i serum og at niveauet i serum, men ikke plasma, var signifikant forskelligt for prøver med leukocytal henholdsvis under og over 25- og 75-percentilerne, for den givne population. Endvidere fandtes en stærk positiv korrelation mellem serum- og plasma-værdier ved leukocytal under 25-percentilen, men ikke for prøver med leukocytal over den 75-percentilen.

Der blev ikke påvist signifikant forskel i calprotectinniveauet for prøver med trombocyttal henholdsvis under og over 25- og 75-percentil, for hverken serum eller plasma. Korrelationen mellem serum- og plasma-prøver var moderat positiv for begge grupper, dog stærkest for prøver med trombocyttal under 25-percentilen.

Ovenstående indikerer, at måling på EDTA-plasma reflekterer det cirkulerende niveau af calprotectin bedst, hvorimod måling i serum påvirkes af leukocyt-tallet. Såvel studie 1 som 3, hvor der i sidstnævnte blev påvist svagt til moderat korrelation mellem trombocyttal og calprotectinniveauet i henholdsvis EDTA-plasma og et fuldblodslysat, indikerer at trombocyttter muligvis også kan influere på calprotectinniveauet.

Calprotectin ved fedme og diabetes

Studie 2 undersøgte ændringer i calprotectinniveauet i forbindelse med RYGB. Såvel absolute som relative ((præ-kirurgisk værdi – postkirurgisk værdi)/præ-kirurgisk værdi) ændringer blev beregnet for de enkelte variable. De relative ændringer viste et signifikant fald i CRP for alle 3 grupper, uden forskel mellem grupperne. Calprotectin og IL-6 faldt signifikant i kontrolgruppen og den diabetes remitterede gruppe, men ikke i gruppen af patienter med persistente diabetes. I sidstnævnte gruppe var der en stærk korrelation mellem det relative fald af calprotectin og IL-6.

De relative ændringer af leukocytter og trombocyetter viste et signifikant fald i den diabetes remitterende gruppe, men ikke i de øvrige grupper. For korrelation mellem calprotectin og henholdsvis CRP og leukocytter fandtes et mønster henover de 3 grupper, gående fra non-signifikant i den diabetes persistente gruppe til moderat signifikant i kontrolgruppen. BMI faldt signifikant i alle grupper uden forskel mellem grupperne og der kunne ikke påvises nogen signifikant korrelation mellem faldet i BMI og faldet i henholdsvis calprotectin og IL-6. Studiet viste således, at de post-kirurgiske ændringer, der ses i calprotectinniveauet ikke er relateret til vægttabet. De forskelligartede mønstre, i ændringen af inflammationsmarkører antyder, at de post-kirurgiske ændringer er reguleret af forskellige patofysiologiske mekanis-

	F-calprotectin > 200 mg/kg (n)	F-calprotectin < 200 mg/kg (n)	Total
P-calprotectin > 400 µg/L (n)	4	2	6
P-calprotectin < 400 µg/L (n)	0	11	11
Total	4	13	17

Tabel 2 Fordelingen (n) af samhørende F-calprotectin og P-calprotectin prøver

mer i de 3 grupper og at et sammespil mellem calprotectin og IL-6 kan være forbundet med persisterende diabetes efter RYGB(5).

Studie 3 undersøgte om P-calprotectin og (mRNA) ekspression af S100A8 og S100A9 i fuldblod var assosieret til sygdomsaktivitet samt disses korrelationen til allerede anvendte inflammationsmarkører hos IBD patienter i Infliximab behandling. Sygdomsaktivitet blev defineret som Fæces-calprotectin > 200 mg/kg (6, 7)

Såvel P-calprotectin som trombocytter, men ikke CRP, leukocytter eller ekspression af S100A8 og S100A9, var signifikant højere i gruppen af patienter med F-calprotectin > 200 mg/kg. Med cut-off's for F-calprotectin og P-calprotectin på henholdsvis 200 mg/kg og 400 µg/L udviste P-calprotectin en meget høj specifitet (tabel 2).

P-calprotectin korrelerede moderat positivt med F-calprotectin, CRP, neutrofile granulocytter og trombocytter, men ikke med total leukocytter og øvrige leukocytvariable.

Studiet viste, at ekspressionen af S100A8 og S100A9 ikke har nogen værdi som markør for sygdomsaktivitet, men at P-calprotectin muligvis kan bruges til at ekskludere aktiv sygdom hos IBD patienter.

Konklusioner og perspektiv

En væsentlig begrænsning ved alle 3 studier er det relativt lille antal patienter og fundene bør bekræftes i større studier. Resultaterne viser dog, at calprotectin har en fremtidig plads i såvel forskning som klinisk praksis inden for kronisk inflammation.

I fald, at P-calprotectin kan anvendes i monitering af IBD, vil man kunne sparre patienter for opsamling af fæces til F-calprotectin og reducere den præanalytiske variation samt svartiden betragteligt.

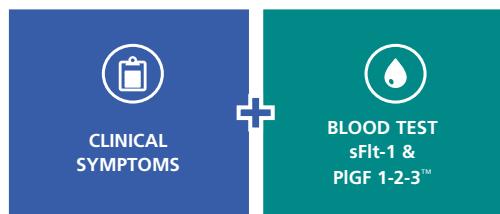
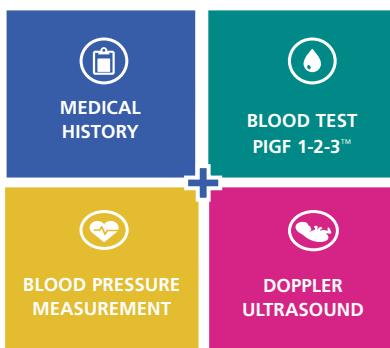
Det er uklart hvilke patofysiologiske mekanismer, der ligger til grund for de observerede ændringer i calprotectinniveauet efter RYGB og hvor hurtigt de indtræder. Det kan dreje sig om umiddelbare ændringer i anatomiske forhold og diabetesstatus eller om mere langsigtede ændringer i fordeling af fedt- og muskelmasse og dette ønskes nærmere undersøgt.

Resultaterne fra studie 1 viser et behov for en nærmere undersøgelse af, hvilke samt hvordan faktorer i den præanalytiske fase, påvirker calprotectinniveauet, herunder betydningen af aktivering af leukocytter og trombocytter. Omend der forventeligt vil være metodespecifikke niveauforskelle vil en rekommendation for prøvemateriale være med til at sikre, at kliniske studier bedre kan sammenlignes. Disse arbejder har andre, allerede taget hul på og resultaterne for valg af prøvemateriale peger på, at calprotectin bør måles i EDTA-plasma. (8, 9)

Referencer

1. Pruenster M, Vogl T, Roth J, et al. S100A8/A9: From basic science to clinical application. *Pharmacol Ther* 2016;167:120-31.
2. Kessel C, Holzinger D, Foell D. Phagocytederived S100 proteins in autoinflammation: putative role in pathogenesis and usefulness as biomarkers. *Clin Immunol* 2013;147:229-41.
3. Dale I. Plasma levels of the calcium-binding L1 leukocyte protein: standardization of blood collection and evaluation of reference intervals in healthy controls. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50:837-41.
4. Fenger M, Hansen DL, Worm D, et al. Gastric bypass surgery reveals independency of obesity and diabetes mellitus type 2. *BMC Endocr Disord* 2016;16:59.
5. Lyloff L, Bathum L, Madsbad S, et al. S100A8/A9 (Calprotectin), Interleukin-6, and C-Reactive Protein in Obesity and Diabetes before and after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obes Facts* 2017;10:386-95.
6. Theede K, Holck S, Ibsen P, et al. Fecal Calprotectin Predicts Relapse and Histological Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1042-8.
7. Bodelier AG, Jonkers D, van den Heuvel T, et al. High Percentage of IBD Patients with Indefinite Fecal Calprotectin Levels: Additional Value of a Combination Score. *Dig Dis Sci* 2017;62:465-72.
8. Nordal HH, Fagerhol MK, Halse AK, et al. Calprotectin (S100A8/A9) should preferably be measured in EDTA-plasma; results from a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Clin Lab Invest* 2018;78:102-8.
9. Pedersen L, Birkemose E, Gils C, et al. Sample Type and Storage Conditions Affect Calprotectin Measurements in Blood. *J Appl Lab Med* 2019;2:851-6.

COMPREHENSIVE PRE-ECLAMPSIA MANAGEMENT FOR ALL TRIMESTERS



Pre-eclampsia screening in the 1st trimester

PerkinElmer has over 30 years of experience in prenatal testing and our comprehensive offering includes a test for assessing the risk of early pre-eclampsia, PIGF 1-2-3™.

The multinational ASPRE study showed that a combined pre-eclampsia screening program in the first trimester of pregnancy (11-13+6) , together with 150mg Aspirin treatment to high risk patients decrease the incidence of preterm pre-eclampsia (requiring delivery < 37 weeks) by 62%. The treatment, started after the screening to women at high risk, can help prevent major part of the preterm pre-eclampsia cases. [1].

Pre-eclampsia management in the 2nd & 3rd trimester

We also offer DELFIA® Xpress sFlt-1 kit for pre-eclampsia testing in the 2nd and 3rd trimester of pregnancy. sFlt-1/PIGF ratio can be used to aid in diagnosis and to monitor the development of pre-eclampsia together with symptoms and other clinical findings.

The sFlt-1/PIGF ratio that is measured and analyzed from a blood sample with the DELFIA® Xpress instrument can be used for follow up to identify women with pre-eclampsia, thus aiding make decisions about the course of care, and to avoid unnecessary hospitalization.

f u n d e d b y E U F P 7
ASPRE
project

PerkinElmer does not endorse or make recommendations with respect to research, medication, or treatments. All information presented is for informational purposes only and is not intended as medical advice. For country specific recommendations, please consult your local health care professionals.

Products may not be licensed in accordance with the laws in all countries, such as the United States and Canada. Please check with your local representative for availability.

[1] ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH.

More information about pre-eclampsia prediction and management during pregnancy:
prenataltesting.perkinelmer.com

PerkinElmer®
For the Better

Svenskt nätverksarbete med fokus på kvalitetssäkring av patientnära analyser

Monika Francis och Katarina Skov-Poulsen,

för Nationellt Nätverk av PNA-koordinatorer inom Laboratoriemedicin¹

monika.francis@regionvasterbotten.se

katarina.skov-poulsen@kronoberg.se



Patientnära analyser (PNA) utgör en växande del av laboratoriemedicinska undersökningar inom modern sjukvård. För att kunna möta efterfrågan och kvalitetsmässigt driva PNA-verksamheten i rätt riktning, har vårt nätverk av PNA-koordinatorer i Sverige utarbetat dokumentet ”Nationella rekommendationer för patientnära analyser, PNA”. Dessa rekommendationer har nyligen reviderats.

Visionen om god och nära vård förutspår en ökad efterfrågan på tillförlitliga laboratoriemedicinska analyser, som kan utföras på plats hos patienten.

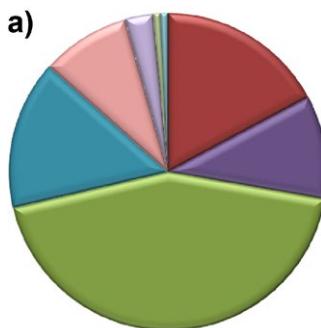
Benämningen patientnära analyser syftar till kvalitativa och kvantitativa mätmetoder, som används av vårdpersonal i direkt kontakt med patienten, bl.a. på mottagningar och avdelningar inom öppen- och slutenvård. PNA möjliggör således för vårdgivaren att få fram provsvar, utan centrallaboratoriets medverkan, vilket kan resultera i snabba medicinska beslut om patientens fortsatta vård och behandling.

Utbudet av de laboratorieanalyser som idag är tillgängliga patientnära inom Sverige varierar inte så mycket mellan regionerna (Figur 1). Däremot är sortimentet av analysinstrument på marknaden stort och under ständig utveckling, vilket gör att instrumentparken kan se olika ut.

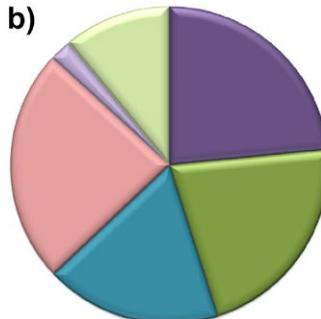
Figur 1. Exempel på fördelning över vanligt förekommande instrument för PNA inom akutsjukvård (a) och primärvård (b). Analys av blodgas och blodketoner utförs sällan inom primärvård.

I takt med att utbudet av snabbtester och analysinstrument expanderar, ökar inte bara möjligheterna utan även ansvaret för att hälso- och sjukvården på bästa sätt ska använda den teknik som finns tillgänglig. Att analysera prover direkt på vårdenheten, istället för på centrallaboratoriet, ska vara både medicinskt och ekonomiskt försvarbart, dvs. ge ett mervärde för patienten och samtidigt vara kostnadseffektivt. Beroende på faktorer såsom vårdform (öppenvård eller slutenvård) och vårdenhetens demografiska placering (centralort eller glesbygd), kan behovet inom en och samma region variera. Utifrån sådana omständigheter måste beslut tas om vilka parametrar som är relevanta att analysera patientnära samt vilken analyskvalitet som ska krävas. Eftersom

a)



b)



- Blodgas
- Urinsticka
- Glukos
- Hb
- CRP
- HbA1c
- PK
- B-Ketoner

analyserande personal på vårdenheterna i de flesta fall saknar formell laboratorieutbildning, är det också av största vikt att användarvänligheten beaktas vid införskaffande av PNA-instrument.

Provresultat som erhålls hos vårdgivaren måste vara tillförlitliga. Målet är en jämlig vård, patienten ska få samma hjälp oavsett var denne får sina prover analyserade. Det är verksamhetschefen på respektive vårdenhetsområde som ansvarar för patientsäkerheten vid användandet av patientnära analyser, dvs. att analyserande personal har tillräcklig kompetens för att utföra mätningen och att provresultaten håller en adekvat kvalitet. För att uppnå en PNA-verksamhet som tillgodosar vårdens behov bör verksamheten organiseras i samverkan mellan vård och laboratoriemedicin. Alla vårdgivare som utför PNA bör göra det i samarbete med ett ackrediterat laboratorium.

För att hitta en samsyn och enhetliga rutiner kring laboratoriemedicins kvalitetsstöd för patientnära analysverksamhet togs 2014 initiativet att initiera en arbetsgrupp, ett nätverk av PNA-koordinatorer. Arbetsgruppen består av representanter från olika regioner i Sverige och bildades i samband med ett LINUS-möte. LINUS (Laboratorieinstructörers och Informatörers Nätverk för Utbildning och Samverkan) spelar, med sina årliga möten, en viktig roll för kommunikation och erfarenhetsutbyte mellan svenska regioner.

Nätverket av PNA-koordinatorer har utarbetat dokumentet ”Nationella rekommendationer för patientnära analyser, PNA”, som publicerades 2017 på Svensk Förening för Klinisk Kemi (SFKK):s hemsida (1). Dessa är utvecklade i överensstämmelse med ackrediteringsstandard för PNA (2). Rekommendationerna beskriver på ett konkret och ingående sätt hur vi inom laboratoriemedicin, tillsammans med användarna, kan arbeta för att upprätthålla en kvalitetssäkrad och patientsäker PNA-verksamhet. Dokumentet innehåller bl.a. förslag på hur verksamheten kring patientnära analyser kan organiseras samt hur utbildningar och uppföljningar kan genomföras – allt för att ge vägledning till alla som arbetar med PNA-stöd inom laboratoriemedicin.

Vägen till att upprätta och upprätthålla en patientsäker PNA-verksamhet kan leda förbi många förvirrande vägskäl och halkiga kurvor. Vår förhoppning är att de framtagna rekommendationerna bidrar till att vi inom laboratoriemedicin i Sverige hittar en gemensam och hållbar rutin för vårt kvalitets-

säkringsstöd till vårdenheter, som försäkrar att alla provsvar som produceras patientnära är tillförlitliga. Korrekt nyttjade utgör patientnära analyser ett kraftfullt komplement till de som utförs centralt på kliniska laboratorier, vilket bidrar till att effektivisera hälso- och sjukvården.

¹Nationellt Nätverk av PNA-koordinatorer inom Laboratoriemedicin utgörs i skrivande stund av: Charlotte Wigermo (Region Skåne), Cecilia Mattisson (Region Östergötland), Lena Nittler (Region Västmanland), Kata-Rina Skov-Poulsen (Region Kronoberg), Jeanette Norberg (Unilabs Region Sörmland), Anna Blomberg (Karolinska Universitetslaboratoriet), Britt-Marie Huuva-Gustafsson (Region Norrbotten), Julia Johansson (Region Norrbotten) och Monika Francis (Region Västerbotten).

Referenser:

1. Nationellt Nätverk av PNA-koordinatorer inom Laboratoriemedicin. Nationella rekommendationer för patientnära analyser med bilagor [Internet]. Svensk Förening för Klinisk Kemi; 2017 [reviderad 2020-04-20]. Hämtad från: <https://www.kliniskkemi.org/gottblandat/pna/>
2. In vitro-diagnostik – Patientnära analyser – Krav på kvalitet och kompetens (SS-EN ISO 22870:2016) [Internet]. Svenska institutet för standarder. Hämtad från: <https://www.sis.se/api/document/get/8023975>



Foto: Henrik Alftan.

Til manuskriptfattere

Utfyllende forfatterinstruksjoner finnes på hjemmesiden, <http://www.nfkk.org/klinisk-biokemi-i-norden/instruktioner>. Litteraturhenvisninger (maksimalt 20) nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptteksten og skrives i Vancouver-stil, men med bare de tre første forfatterne. Dersom artikkelen har mer en tre forfattere listes de tre første etterfulgt av "et al". Forfatternes eternavn 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, års-tall 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



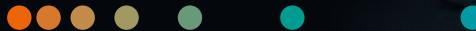
NFKK

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

Addressing the COVID-19 workflow challenge

A comprehensive, multidisciplinary workflow solution

siemens-healthineers.com



SARS-CoV-2 Total Assay

The SARS-CoV-2 Total (COV2T) Assay detects both IgM and longer-lasting IgG antibodies with high sensitivity for recent and prior infection. COV2T specifically detects antibodies that recognize the part of the virus, called the receptor binding domain (RBD), that binds to the host human cell.

SARS-CoV-2 IgG Assay

With recovery, IgM antibodies disappear while IgG to SARS-CoV-2 antibodies remain for a period of time. The SARS-CoV-2 IgG (COV2G) Assay specifically identifies IgG to the RBD, and may indicate some level of protection. Antibodies to the RBD are a focus of several vaccines in development. Should these vaccines prove efficacious, testing for the RBD IgG could help identify those who have antibodies from a recovered infection versus those likely to more immediately benefit from vaccination.



The coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic continues to confront health-care professionals around the world with unprecedented clinical and operational challenges. To effectively diagnose and treat the many clinical complications that often accompany a COVID-19 diagnosis, labs need a comprehensive workflow solution to optimize testing for the detection, prognosis, treatment, and follow-up of COVID-19 patients.