

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

sundhedsvæsenernes håndtering af indvandrere er et vigtigt og voksende forskningsfelt, som belyser barrierer og handlemuligheder – bl.a. gennem kvalitative studier og kontrollerede interventionsstudier vedrørende optimal kommunikation og muligheder for forebyggelse gennem forbedring af sundhedsadfærd. Der er således nok at tage fat på for forskere og ikke mindst sundhedspolitikere, som bør medvirke til at opruste området.

Korrespondance: *Allan Krasnik*, Afdeling for Sundhedstjenesteforskning, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Øster Farimagsgade 5, Postboks 2099, DK-1014 København. E-mail: krasnik@pubhealth.ku.dk

Antaget: 10. november 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Dyhr L, Smith E, Ege P et al. Ved vi nok om indvandrernes sygelighed og kontakter til sundhedsvæsenet i Danmark? *Ugeskr Læger* 2000;162:6093-5.
2. Blauenfeldt M, Ejrnæs M. Integrationsloven. Flygtninges vilkår. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2004;82:969-81.
3. Jones D, Gill PS. Refugees and primary care: Tackling the inequalities. *BMJ* 1998;317:1444-6.
4. Style matters: ethnicity, race, and culture: guidelines for research, audit, and publication. *BMJ* 1996;312:1094-5.
5. Racism and Health. *BMJ* 2003;326:65-6.
6. Kaplan JB, Bennet T. Use of race and ethnicity in biomedical publication. *JAMA* 2003;289:2709-16.
7. Kaufman J, Cooper R, McGee D. Socioeconomic status and health in blacks and whites: the problem of residual confounding and the resiliency of race. *Epidemiology* 1997;8:621.
8. Nazroo J. The structuring of ethnic inequalities in health: economic position, racial discrimination and racism. *Am J Public Health* 2003;93:277-84.
9. [www.migranthealth.net/jive/login.jspa](http://www.migranthealth.net/jive/login.jspa)
10. Vibe-Petersen J. Type 2 diabetes og indvandrere 1. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2004;82:691-703.

## Kliniske konsekvenser ved hæmolyserede blodprøver?

1. reservelæge Mads Nybo, reservelæge Henriette Roed Nielsen & overlæge Annebirthe Bo Hansen

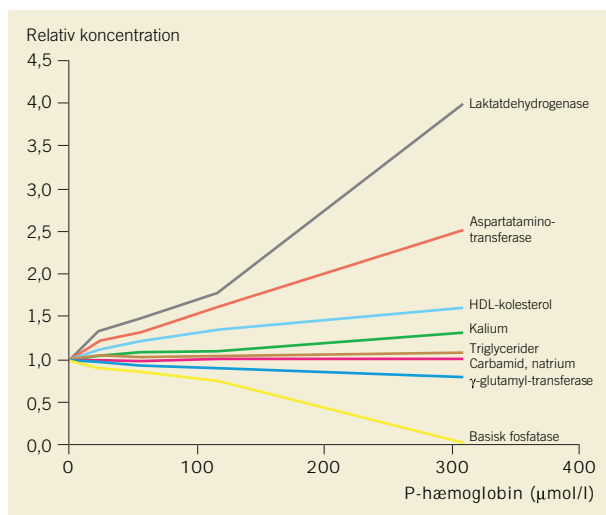
Odense Universitetshospital, Afdeling KKA, Klinisk Biokemi

En række biokemiske analyser kan ikke udføres, hvis blodprøven er hæmolyseret. I disse tilfælde angives i stedet for analyseresultatet kommentaren: »Analysen kan ikke udføres pga. hæmolyse«. Der skelnes imidlertid ikke mellem, om hæmolysen er foregået ved prøvetagningen (in vitro) eller foregår i patienten (in vivo). Det manglende resultat kan således give anledning til misforståelser og risiko for at overser behandlingskrævende tilstande. Da problemstillingen er aktuel, og fatale tilfælde relateret hertil er beskrevet, gennemgås status på området sammen med mulige løsninger.

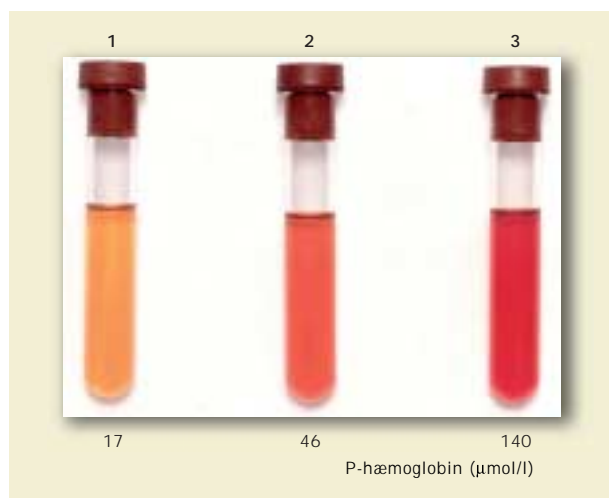
### Hvad er hæmolyse?

Hæmolyse er en velkendt fejlkilde, som påvirker mange biokemiske analyser, men i meget forskellig grad (**Figur 1**). De komponenter, som påvirkes mest, er således plasma (P)-laktatdehydrogenase og P-kalium i positiv retning og P-basisk fosfatase i negativ retning [2]. Hæmolyse fremkommer ved beskadigelse af erythrocytmembranen med efterfølgende frigivelse af hæmoglobin til plasma. Dette kan skyldes forskellige sygdomme (f.eks. HELLP-syndrom eller hæmolytisk uræmisk syndrom) eller fysisk beskadigelse af erythrocyterne (f.eks. mekaniske hjerteklapper eller dissemineret intravaskulær koagulation), men den kan også opstå i forbindelse med prøvetagningen, dvs. være en såkaldt præanalytisk fejlkilde.

Af den totale analytiske usikkerhed udgør den analytiske impræcision en stadig mindre andel qua stigende teknologisk udvikling og kontrolsystemer, hvorimod de præanalytiske fejlkilder får forholdsvis større betydning for analysekvaliteten. Eksempler på sådanne præanalytiske fejlkilder i forbindelse med prøvetagningen er forkert kanylestørrelse, traumatisk prøvetagning, stasens varighed og utilstrækkelig blodmængde i prøveglasset. Hæmolysens påvirkning af analyseresultatet skyldes flere forhold: 1) frigivelse af celleindhold til plasma, bl.a. kalium, hvorfor kaliumniveauet vil blive falsk



Figur 1. Påvirkning af forskellige komponenter relateret til P-hæmoglobin-koncentrationen. Frit efter [1]. HDL = højdensitetslipoprotein.



Figur 2. Prøver med plasmahæmoglobinkoncentration som angivet. På mange biokemiske afdelinger benyttes visuel bedømmelse af hæmolysegraden. Ud fra fastlagte standarder afgøres det, hvilke analyser der kan udføres. Glas 1 tolkes som hæmolysefrit, glas 2 har en vis grad af hæmolyse, hvorfor analyseresultatet afgives med forbehold, og glas 3 har en så udtalt grad af hæmolyse, at prøvematerialet ikke kan anvendes.

forhøjet, 2) spektral interferens, hvor hæmoglobin frigivet til plasma direkte interfererer med målingen, eller 3) indirekte interferens, hvor hæmoglobin eller derivater deraf interagerer med den kemiske reaktion i måleproceduren [3].

### Status for håndtering

Blodprøvetagning ved venepunktur, fra katetre og fra kapsler udføres af mange forskellige personalegrupper, og bl.a. af denne grund er hæmolyse af blodprøver et hyppigt forekommende problem. Til eksempel er der rapporteret om påvirkning af op til 3,4% af plasmaprøverne til kaliummåling [4]. Specielt er problematikken udtalt i relation til prøvetagning i almen praksis [5]. Hæmolyse medfører ofte ny prøvetagning, hvilket i yderste konsekvens kan forsinke igangsættelse af den korrekte behandling og forlænge indlæggelsestiden. Det har længe været debatteret, hvordan hæmolyserede prøver bør håndteres: Hæmolysegraden bliver mange steder vurderet visuelt (Figur 2), og prøven bliver efterfølgende behandlet ud fra en fastlagt standard. Ny teknologi giver imidlertid mulighed for at udregne et hæmolyseindeks (HI) for prøven [6], og dette HI korrelerer til mængden af frit hæmoglobin i plasma (P-hæmoglobin). Ud fra det beregnede HI kan analysesvarene korrigeres med en faktor, hvilket dog ikke benyttes alle steder. Ved for højt HI er korrektion ikke mulig, og analyseresultatet tilbageholdes. Nogle laboratorier afviser helt at afgive analysesvar fra hæmolyserede prøver, mens atter andre afgiver alle svar korrigerede eller ukorrigerede i forhold til HI med eller uden en ledsagende kommentar [7]. Resultaterne fra undersøgelser har dog vist, at brugerne generelt har svært ved at forholde sig til disse kommenterede svar [8]. WHO har i 2002 anbefalet, at laboratorierne ikke afgiver kaliumsvar fra hæmolyserede prøver [9].

Ved at tilbageholde et analyseresultat undgår laboratoriet at afgive et eventuelt fejlbehæftet svar, som skyldes hæmolyse in vitro. Hvis hæmolysen derimod foregår i patienten (in vivo), risikerer man ved en sådan procedure at tilbageholde et analyseresultat (f.eks. højt P-kalium), som kan være yderst relevant og potentielt livsvigtigt [10]. Ud fra Figur 1 kan det f.eks. anslås, at med et P-hæmoglobin på 200 µmol/l fås en stigning i P-kalium på 25-30%, hvilket er betydeligt, da P-kalium har et relativt snævert fysiologisk interval.

### Egne erfaringer

På Odense Universitetshospital (OUH) beregnes HI for hæmolyserede prøver, hvorefter der afgives et korrigeret svar uden ledsagende kommentar. For at belyse, om denne praksis kunne være en løsning på ovennævnte problematik, blev forekomsten af hæmolyserede prøver på OUH over en år-række undersøgt. Kaliumanalysen blev benyttet som eksempel, da den er en af de analyser, der er mest påvirkelig af hæmolyse. Der blev fokuseret på, hvilken indflydelse kaliumsvar tilbageholdt pga. hæmolyse havde på patientforløbene. Disse blev gennemgået for at afdække den kliniske konsekvens af svarrutinen i denne henseende.

Blodprøverne analyseredes på Modular P800 (Roche), for kaliums vedkommende vha. en ionselektiv elektrodemåling. HI blev beregnet ved absorbansmålinger og inkluderet i den benyttede svarafgivelses-algoritme: Kaliumsvar med HI på 46-200 blev korrigeret vha. en formel ( $K_{\text{korrig.}} = K_{\text{målt}} - 0,006 \times \text{HI}$ ), mens kaliumsvar med HI over 200 ikke blev afgivet, men erstattet af kommentaren: »Analysen kan ikke udføres pga. hæmolyse«.

P-kalium-resultater for perioden fra maj 2000 til maj 2005 blev gennemgået for at vurdere antallet af hæmolyserede prøver, hvor prøvesvaret ikke kunne korrigeres vha. HI og derfor var blevet tilbageholdt. Dette drejede sig om i alt 1.088 prøvesvar. Herfra blev de patienter udvalgt, som havde mere end en hæmolyseret prøve, hvilket var 42 patienter. I denne gruppe blev de patienter fundet, som havde hæmolyserede prøver ved konsekutive blodprøvetagninger, da risikoen for betydende klinisk konsekvens måtte forventes at være størst i disse tilfælde. Det drejede sig kun om ti patienter, svarende til 1,8% af det totale antal hæmolyserede prøver med HI over 200. Den kliniske betydning af de manglende svarafgivelser blev efterfølgende vurderet ved minutøs gennemgang af de ti patientforløb: To af patienterne døde under forløbet, men gennemgang af journalnotaterne gav ingen indikation af, at den manglende svarafgivelse havde givet anledning til kliniske komplikationer eller forsinket behandlingen. Tre patienterne havde påviselig hæmolyse in vivo, hvorfor der kunne sættes spørgsmålstegn ved korrektheden af svartilbageholdelse i disse tilfælde.

### Konsekvens

Gennemgang af prøvesvar for en femårsperiode på OUH afslørede to forløb pr. år, hvor den manglende svarafgivelse po-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Tabel 1.** Opsummering af »håndgreb« til skelnen mellem in vivo- og in vitro-hæmolyse.

Hos en patient med prøvesvaret »Analysen kan ikke udføres pga. hæmolyse« kan vurderingen styrkes ud fra nedenstående skema. P-LDH, P-kalium og P-hæmoglobin vil være forhøjede for begge hæmolyseformer.

|               | Hæmolyse<br>in vitro | Hæmolyse<br>in vivo |
|---------------|----------------------|---------------------|
| P-bilirubin   | → <sup>a</sup>       | ↑↑                  |
| P-haptoglobin | →                    | ↓↓ (0 g/l)          |

a) Eller ↓, hvis P-hæmoglobin interfererer med målingen.  
P = plasma; LDH = laktatdehydrogenase.

Ved bestyrket mistanke bør overvejes

- anden prøvetagningsform?
- regelret hæmolyseudredning,
- dialog med den klinisk-biokemiske afdeling.

tentielt kunne have haft klinisk konsekvens. Selv om der ikke var indikationer på, at den anvendte svarafgivelsesprocedure havde haft afgørende betydning for de få fatale forløb, kan sådan en effekt som tidligere beskrevet ikke udelukkes med sikkerhed [10]. Generelt må det dog konkluderes, at den benyttede procedure med svartilbageholdelse ved hæmolyseindeks over 200 i de fleste tilfælde er acceptabel, men at uhensigtsmæssige kliniske konsekvenser ikke helt kan udelukkes. Der er dog ingen automatiserede metoder, hvormed man kan undgå alle uhensigtsmæssigheder i forbindelse med svartilbageholdelse, hvis størstedelen af prøverne skal håndteres korrekt. En essentiel opgave fremover er derfor at bedre dialogen mellem klinikerne og den lokale klinisk-biokemiske afdeling:

- Klinikerne vil med bedre kendskab til den lokale klinisk-biokemiske afdelings svarafgivelsesprocedure få forståelse for, hvilke problemer dette kan afstedkomme og være opmærksom på det. Tvivl bør medføre kontakt til den lokale klinisk-biokemiske afdeling.
- Den kliniske biokemiker vil ved bedre forståelse for patientforløb med in vivo-hæmolyse kunne optimere den lokale svarafgivelsesprocedure, der er knyttet til hæmolyserede prøver. Endvidere bør man på den klinisk-biokemiske afdeling tage initiativ til dialog i forbindelse med uhensigtsmæssigheder eller problemer, der erfarer i den daglige drift.

I specifikke tilfælde kan den kliniske biokemiker endvidere efter henvendelse fra klinikerne bidrage til sondringen mellem in vivo- og in vitro-hæmolyse (Tabel 1).

- Ved in vitro-hæmolyse vil P-bilirubin ikke være påvirket, mens den som nedenfor anført vil være steget ved hæmolyse in vivo. Endvidere vil en lav P-haptoglobin (0 µmol/l) være en god markør for, at hæmolysen er foregået i patienten (in vivo).

- En mere skånsom prøvetagningsteknik kan benyttes med anvendelse af prøvetagningsglas, som ikke i så høj grad giver anledning til hæmolyse, f.eks. heparinglas, eller prøvetagningen kan foretages ved arteriepunktur.
- Regelret hæmolyseudredning bør udføres og omfatter som standardsortiment: blod (B)-hæmoglobin (faldende), B-retikulytter (stigende), P-bilirubin (stigende), P-haptoglobin (faldende til 0 µmol/l) og P-hæmoglobin (stigende). Ud over klinisk opfølgning af symptomer bør ætiologien udredes biokemisk ved specifik opfølgning relateret til anamnesen (hereditær, mekanisk, immunologisk eller infektios/toksisk baggrund for hæmolysen).
- Fremtidige tiltag mhp. skelnen mellem hæmolyse in vivo og in vitro bør også drøftes. Kunne man f.eks. ønske en svarafgivelsesprocedure, der i tilfælde af konsekutive hæmolyserede prøver opfordrede til hæmolyseudredning eller måske af sig selv udløste måling af f.eks. P-haptoglobin for at be- eller afkræfte mistanke om in vivo-hæmolyse [6]?

### Konklusion

Status på området er, at der generelt er stor uenighed om, hvordan hæmolyserede prøver bør håndteres. Edb-mæssige tiltag kan løse en del af problemerne, men kan ikke erstatte den kliniske årvågenhed. Nøgleordene er derfor øget informationsudveksling lokalt, således at eventuelle uhensigtsmæssigheder ikke får kliniske konsekvenser, men håndteres optimalt på den lokale klinisk-biokemiske afdeling i samarbejde med de relevante klinikere.

Korrespondance: Mads Nybo, Afdeling KKA, Klinisk Biokemi, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: mads.nybo@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 2. november 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Guder WG, Narayanan S, Wisser H et al. Samples: From the patient to the laboratory. Darmstadt: GIT Verlag, 1996.
- Yücel D, Dalva K. Effect of in vitro hemolysis on 25 common biochemical tests. Clin Chem 1992;38:575-7.
- Jay DW, Provasek D. Characterization and mathematical correction of hemolysis interference in selected Hitachi 717 assays. Clin Chem 1993;39:1804-10.
- Hawkins R. Discrepancy between visual and spectrophotometric assessment of sample haemolysis. Ann Clin Biochem 2002;39:521-2.
- Nybo M, Hansen AB, Pedersen B et al. Præanalytisk variation af P-kalium-ion, stofkonc. – relevans for primærsektoren? Klin Biokemi Norden 2004;16:16-22.
- Vermeer HJ, Thomassen E, de Jonge N. Automated processing of serum indices used for interference detection by the laboratory information system. Clin Chem 2005;51:244-7.
- Scott M, Heusel J, LeGruys V et al. Electrolytes and blood gases. I: Burtis C, Ashwood E, red. Tietz textbook of clinical chemistry, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999:1056-92.
- Hawkins RC. Poor knowledge and faulty thinking regarding hemolysis and potassium elevation. Clin Chem Lab Med 2005;43:216-20.
- World Health Organization. Use of anticoagulants in diagnostic laboratory: stability of blood, plasma and serum samples. Geneva: WHO, 2002.
- Ismail A, Shingler W, Seneviratne J et al. In vitro and in vivo haemolysis and potassium measurement. BMJ 2005;330:949.