

I mange studieprotokoller er prosedyrene for preanalytisk prøvebehandling ufullstendige og faglig baserte veiledere er mangelfulle. Det er behov for å fylle dette gapet – og bioingeniørene bør bidra.

## Preanalytiske utfordringer i kliniske forskningsstudier – hvordan kan bioingeniøren bidra?

Av **Kristin Godang**<sup>1</sup>

bioingeniør med spesialistgodkjenning i bendensitometri

Marit Sverresdotter Sylte<sup>2</sup>

overbioingeniør, PhD

Begge forfatterne er medlemmer av BFIs rådgivende utvalg for bioingeniører innen forskning (RUFBIIF)

E-post: kgodang@ous-hf.no

Ved sykehuslaboratorier er den preanalytiske håndteringen av blodprøver til diagnostikk faglig forankret, kvalitetssikret og standardisert. Men, ifølge forfatteren av artikkelen «*PREDICT: a checklist for preventing preanalytical diagnostic errors in clinical trials*» (1), har den preanalytiske kvaliteten i kliniske studier vist seg å være faglig mangelfull.

### Historisk perspektiv

Analyseresultater som ikke var i tråd med pasientens kliniske sykdom, kunne tidligere bli omtalt som analysefeil av klinikeren (2). På 1970-tallet ble begrepet «preanalytisk fase» introdusert i litteraturen (3). I dag er akkrediterte kvalitetssystemer og kontinuerlig kvalitetsforbedring av både den preanalytiske og den analytiske prosessen vanlig. Det øker validiteten og reliabiliteten av analyseresultatene.

### Preklinisk kvalitet

Riktig analyseresultat med minimal usikkerhet er avhengig av kvalitet i alle føl-

1. Endokrinologisk laboratorium, Seksjon for spesialisert endokrinologi, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

2. Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi, Seksjon for Kontroll & Utvikling, Haukeland universitetssykehus



**Utilstrekkelige preanalytiske prosedyrer for behandling og lagring av biologiske prøver, kan gi skjevhet i studiens forskningsresultater - og svekke den vitenskapelige reproduserbarheten av data.**

gende tre faser:

- Den preanalytiske fasen som omfatter biologisk variasjon, prøvetaking, prøvebehandling, transport, lagring og prøvedeling.
- Den analytiske fasen som inkluderer analyse av prøven.
- Den postanalytiske fasen som omfatter evaluering av analyseresultatet og formidling av resultater til rekvirerende lege.

Den preanalytiske kvaliteten i kliniske studier er ikke alltid faglig standardisert (1). I mange studieprotokoller kan prosedyrer for den preanalytiske prøvebehandling være ufullstendig, og faglig baserte veiledere er mangelfulle. For å fylle dette gapet har en arbeidsgruppe «Working group for Preanalytical Phase» ved European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM), utgitt en sjekkliste (tabell 1) for å

kunne forebygge preanalytiske feilkilder i kliniske studier (1).

### Studieprotokoll som inkluderer preanalyse

For å produsere korrekte prøvesvar kreves det at prosesser i alle ledd frem til prøvesvar foreligger er optimalisert. Målet er å eliminere feilkilder som kan påvirke de biokjemiske analyseresultatene. Hvor tidlig bør en bioingeniør involveres når en klinisk studie skal gjennomføres? Blir det lagt stor nok faglig tyngde i å unngå feil når biologisk materiale skal innhentes, analyseres eller sendes til sentraliserte laboratorier, nasjonalt eller internasjonalt? For å få kunnskap om preanalytiske variabler og usikkerhet inn i kliniske studier, bør det utarbeides en kunnskapsbasert veileder eller laboratorieprotokoll som studiesentrene kan forholde seg til. En klinisk studieprotokoll bør være oppdatert på hva som er gjeldende praksis for håndtering av laboratorieprøver i klinisk rutinediagnostikk. Det krever at bioingeniører er med allerede i planleggingen av klinisk studier. Dette er vel så viktig i kliniske studier som det er i klinisk praksis (4, 5).

Feilprosenten i laboratediagnostikken er angitt til rundt 0,3 % (6), hvor feilprosenten i den preanalytiske fasen dominerer og står for 60-70 % av feilene (7). Til sammenligning er feilprosenten i radiologi ~ 4,0 %, i patologi ~ 0,5 % og i ultralyd ~ 0,8 % (6). En studie viser at feil i forbindelse med laboratorieanalyser ofte omfatter uvitenhet om standard driftsprosedyrer («standard operating procedure» SOP) (8). Utilstrekkelige preanalytiske prosedyrer eller SOP-er for behandling og lagring av biologiske prøver, kan gi skjevhet/bias i studiens forskningsresultater, og svekke den vitenskapelige reproducerbarheten av data (9, 10).

En laboratorieprotokoll bør inneholde faglig forankrede og klare retningslinjer utarbeidet og forklart av bioingeniør. Visjonen bør være «null preanalytiske feil ved de biokjemiske analyseresultatene». Denne visjonen er mer realistisk å ha som mål når bioingeniører er involvert i studien. Leger og sykepleiere er selvsikre deltakere når kliniske protokoller planlegges. Hvorfor ikke en

**TABELL 1.** Sjekkliste for å unngå preanalytiske feil i kliniske studier \*

|  |  |
|--|--|
| <b>Valg av tester</b>  | <input type="checkbox"/> Laboratoriefaglig personell bør inkluderes i utarbeidelse av studieprotokoll<br><input type="checkbox"/> Diagnostiske undersøkelser bør velges ut fra nyere klinisk evidens<br><input type="checkbox"/> Diagnostiske teknikker bør velges ut fra testens formål (screening, diagnose, prognose, terapeutisk overvåking eller oppfølging)  |
| <b>Pasientforberedelser</b>  | <input type="checkbox"/> Registrer deltakernes medisiner og identifiser potensiell interferens med gjeldende laboratorietester<br><input type="checkbox"/> Oppgi om deltakeren er fastende ved blodprøvetaking<br><input type="checkbox"/> Registrer prøvetakingstidspunkt<br><input type="checkbox"/> Blodprøven bør tas etter at deltaker har hvilt i 10 min<br><input type="checkbox"/> Deltakeren skal unngå røyk og kaffe før prøvetaking<br><input type="checkbox"/> Deltakeren skal ikke utføre sterk fysisk aktivitet 48 timer før prøvetaking   |
| <b>Blodprøvetaking</b>   | <input type="checkbox"/> Verifiser studiedeltakernes identitet med navn og fødselsnummer<br><input type="checkbox"/> Standardiser prøvemerkning<br><input type="checkbox"/> Definer og standardiser type prøvemateriale og volum<br><input type="checkbox"/> Bruk samme type blodprøvetakingsrør<br><input type="checkbox"/> Bruk samme type prøvetakingsutstyr<br><input type="checkbox"/> Unngå stase (< 1 min)<br><input type="checkbox"/> Definer hvor venepunksjonen skal gjøres<br><input type="checkbox"/> Prøvetakingen bør gjøres av kompetent og sertifisert personale<br><input type="checkbox"/> Følg anbefalt rekkefølge for rør under prøvetakingen<br><input type="checkbox"/> Standardiser blandingen av prøvene   |
| <b>Prøvehåndtering, transport og lagring</b>   | <input type="checkbox"/> Undersøk stabiliteten/holdbarheten av valgte biokjemiske komponenter/analytter<br><input type="checkbox"/> Standardiser temperatur og tid før sentrifugering<br><input type="checkbox"/> Sentrifuger lokalt hvis transporttiden er lang<br><input type="checkbox"/> Standardiser sentrifugeringen (tid, temperatur, hastighet, oppbremsing, multiple sentrifugeringer)<br><input type="checkbox"/> Standardiser tiden etter sentrifugering og frem til analyse<br><input type="checkbox"/> Alikvoter serum eller plasma så fort som mulig<br><input type="checkbox"/> Standardiser og overvåk transporttiden (temperatur og tid)<br><input type="checkbox"/> Lagre plasma, serum og fullblod etter prosedyrer knyttet til stabilitet, temperatur (kjøl, frys -20 °C eller -70/80 °C) og tid for lagring (timer, dager, måneder og år)<br><input type="checkbox"/> Unngå repeterende frysing og tining |
| <b>Prøvens tilstand før analyse</b>  | <input type="checkbox"/> Prøvene bør tines i henhold til analyttens stabilitet<br><input type="checkbox"/> Bland prøvene med lik teknikk før testing<br><input type="checkbox"/> Kontroller kvaliteten på prøven før analyse<br><input type="checkbox"/> Vurder plasma/serum med tanke på lipemi, hemolyse og ikterus (serumindeks)<br><input type="checkbox"/> Prøver som er uegnet for testing, tatt på feil prøverør, transportert eller biobanket feil skal ikke analyseres  |
| Avvik fra laboratorieprotokollen eller potensielle preanalytiske feil skal protokollføres. |  |

\*Tabellen er basert på artikkelen «PREDICT: a checklist for preventing preanalytical diagnostic errors in clinical trials» (1) og oversatt til norsk.



## En laboratorieprotokoll bør inneholde faglig forankrede og klare preanalytiske retningslinjer utarbeidet og forklart av bioingeniør

bioingeniør? Laboratoriemedisin, som proaktiv aktør i det medisinske fagfeltet, står for en kvalitetskultur hvor bioingeniøren er sentral. Hvordan den preanalytiske fasen skal håndteres mangler i mange kliniske studieprotokoller (11). Erfaring og forskning gjennom flere tiår har etablert en god og faglig preanalytisk kvalitet i den kliniske rutinediagnostikken (5, 12), mens ved kliniske studier stilles det internasjonalt spørsmål om den preanalytiske kvaliteten etterstrebes like høyt (12).

### Retningslinjer for blodprøvetaking og prøvebehandling

For at prøvematerialet som sendes til analyse ved de medisinske laboratoriene skal ha tilfredsstillende kvalitet, er det avgjørende at det stilles krav til kunnskap om blodprøvetaking, prøvebehandling og preanalytiske variabler. I de senere årene har flere sykehus desentralisert deler av blodprøvetakingen, fra bioingeniører til andre faggrupper. Uavhengig av hvem som utfører blodprøvetakingen, må personalet ha et akseptabelt kunnskapsnivå for å sikre den preanalytiske kvaliteten. Prosedyrer for korrekt blodprøvetaking og prøvebehandling finnes ofte på nettsider lokalt forankret ved sykehuslaboratorier, og Norsk kvalitetsforbedring av laboratorieundersøkelser (Noklus) har laget retningslinjer for primærhelsetjenesten. I tillegg kan vi lese om temaet i boka «Blodprøvetaking i praksis» (13), og kunnskapsbaserte fagprosedyrer for venøs og kapillær prøvetaking (14). Biobank Norge utgir også anbefalinger for hvordan innhente og behandle prøvemateriale (15).

### Hvorfor deltar ikke bioingeniøren i forskningsgruppen?

I 2013 nedsatte EFML en arbeidsgruppe med hovedmålsetting å sikre kvalitet i den preanalytiske fasen, og å etablere en veiledning rundt den preanalytiske aktiviteten (1). Preanalytisk fagsenter ved Haukeland Universitetssjukehus publiserte i 2017 «Preanalytiske utfordringer i laboratoriemedisin» (16), og i artikkelen «Preanalytical challenges – time for solutions» (7) beskriver forfatterne problemene. Hvordan kan man i kliniske studier få større fokus på preanalyse slik at teori og praksis går hånd i hånd? Kan årsaken til manglende fokus på preanalyse skyldes at forskningssykepleiere har tatt over mye av blodprøvetakingen, og at de mangler den kunnskapen som trengs? Siden også prøvebehandlingen av forskningsprøvene ofte utføres av andre enn bioingeniører, så blir løpet fra pasient til laboratoriebank i kliniske studier ikke kvalitetssikret av en bioingeniør, som faktisk har kunnskapen.

### Good Clinical Laboratory Practice

Ved oppstart av legemiddelfinansierte kliniske studier, er det krav om sertifisering innen Good Clinical Practice (GCP). Målgruppen for GCP-sertifiseringen er forskere, prosjektledere, stipendiater, leger, sykepleiere og andre grupper innen helsefag – som bioingeniører. Kurset har som mål å øke kompetansen innen planlegging og gjennomføring av kliniske studier, men det handler dessverre lite om laboratorieprotokoller og hvordan diagnostisk laboratorie kvalitet produseres (17). National Institutes of Health (NIH) har laget retningslinjer for prekliniske og kliniske aspekter ved Good Laboratory Practices (GLP) (18). NIH har også laget en standard for Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) (19). GCLP sikrer at prinsippene i GCP-en blir gjennomført. Dette øker påliteligheten og integriteten til data generert av de ulike kliniske laboratoriene. Bør det også etableres krav om GCLP-sertifisering sammen med GCP-sertifisering? Da kan de faglige kompetanseleddene i de kliniske studiene løftes.

### Økonomiske konsekvenser

Preanalytisk feilbehandling av blodprø-

ver i kliniske studier har også økonomiske konsekvenser. Per 2016 var det fra EU antydnet at 10 millioner euro av forskningsmidlene årlig går tapt på grunn av feil ved blodprøver eller prekliniske mangler (20). Kliniske studier har som mål å generere nyttige forskningsresultater, ikke påføre interessentene unødvendige kostnader. For å redusere de preanalytiske feilmargenene i kliniske studier er det utviklet en tentativ sjekklister som inneholder sentrale punkter som bør vurderes proaktivt ved utforming av laboratorieprotokollen (tabell 1). Denne sjekklisten bør legges til grunn ved utforming av SOP-er. SOP-er er til for å øke påliteligheten til laboratoriemedisinen og forskningsresultatene som produseres i kliniske studier.

### Til ettertanke

Forskning er ikke et soloarbeid. God forskning krever etablerte samarbeidsplattformer på tvers av de akademiske profesjonene. I dag, hvor translasjonsforskning står sentralt, ansvarliggjøres alle som jobber med kliniske studier. Optimal kvalitet i alle ledd krever standardiserte prosedyrer og kompetent personale. Bioingeniører kan sitt fagfelt og riktig prøvebehandling er «hamret inn i ryggmargen». Utdannelsesmessig står mange bioingeniører også tyngre med både MSc og PhD i bagasjen. En bioingeniør med flere titalls års forskningserfaring, og med «worldwide experience» er gull verdt. Bioingeniører må være med i planlegging av studieprotokoller. Kliniske studier kan gi feil svar på grunn av praktiske feil som bruk av «ikke optimale» diagnostiske tester, eller på grunn



Laboratoriemedisin, som proaktiv aktør i det medisinske fagfeltet, står for en kvalitetskultur hvor bioingeniøren er sentral

av dårlig faglig kvalitet i testperioden, og da spesielt i den preanalytiske fasen (21). De fleste profesjoner har nok sine teori- og praksisutfordringer. Men gapet mellom teori og praksis kan også bli et rom for refleksjoner hvis de ulike profesjonene klarer å danne en god faglig forankret samarbeidsplattform. ■

### Referanser:

- Lippi G, von Meyer A, Cadamuro J, Simundic AM, European Federation of Clinical C, Laboratory Medicine Working Group for Preanalytical P. PREDICT: a checklist for preventing preanalytical diagnostic errors in clinical trials. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(4):518-26.
- Price CP. Application of the principles of evidence-based medicine to laboratory medicine. *Clin Chim Acta*. 2003;333(2):147-54.
- Statland BE, Winkel P. Effects of preanalytical factors on the intraindividual variation of analytes in the blood of healthy subjects: consideration of preparation of the subject and time of venipuncture. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci*. 1977;8(2):105-44.
- Lippi G, Bovo C, Ciaccio M. Inappropriateness in laboratory medicine: an elephant in the room? *Ann Transl Med*. 2017;5(4):82.
- Lippi G, von Meyer A, Cadamuro J, Simundic AM. Blood sample quality. *Diagnosis*. 2019;6(1):25-31.
- Lippi G, Plebani M. A Six-Sigma approach for comparing diagnostic errors in healthcare-where does laboratory medicine stand? *Ann Transl Med*. 2018;6(10):180.
- Lippi G, Betsou F, Cadamuro J, Cornes M, Fleischhacker M, Fruerkilde P, et al. Preanalytical challenges - time for solutions. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(7):974-81.
- Schultze AE, Irizarry AR. Recognizing and Reducing Analytical Errors and Sources of Variation in Clinical Pathology Data in Safety Assessment Studies. *Toxicol Pathol*. 2017;45(2):281-7.
- Vaught J, Abayomi A, Peakman T, Watson P, Matzke L, Moore H. Critical issues in international biobanking. *Clin Chem*. 2014;60(11):1368-74.
- Moore HM, Kelly A, Jewell SD, McShane LM, Clark DP, Greenspan R, et al. Biospecimen Reporting for Improved Study Quality. *Biopreserv Biobank*. 2011;9(1):57-70.
- Simundic AM, Bolenius K, Cadamuro J, Church S, Cornes MP, van Dongen-Lases EC, et al. Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(12):2015-38.
- Lippi G, Simundic AM, European Federation for Clinical C, Laboratory Medicine Working Group for Preanalytical P. The EFLM strategy for harmonization of the preanalytical phase. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(10):1660-6.
- Husøy AM. *Blodprøvetaking i praksis 3. utgave*. Cappelen Damm Akademisk. 2018.
- Helsebiblioteket. *Blodprøvetaking - venøs*. Versjon 2.0 HB: <https://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/venos-blodprovotaking> (5.6.2020).
- Norway B. Help desk - biobanking: <https://bbm-rino/help-desk-biobanking> (5.6.2020).
- Sylte MS. Preanalytiske utfordringer i laboratoriemedisin. *Bioingeniøren*. 2017;10.
- Vijayanathan A, Nawawi O. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials. *Biomed Imaging Interv J*. 2008;4(1):e5.
- Stevens W. Good clinical laboratory practice (GCLP): the need for a hybrid of good laboratory practice and good clinical practice guidelines/standards for medical testing laboratories conducting clinical trials in developing countries. *Qual Assur*. 2003;10(2):83-9.
- Ezzelle J, Rodriguez-Chavez IR, Darden JM, Stirewalt M, Kunwar N, Hitchcock R, et al. Guidelines on good clinical laboratory practice: bridging operations between research and clinical research laboratories. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;46(1):18-29.
- Lippi G, Simundic AM, Rodriguez-Manas L, Bossuyt P, Banfi G. Standardizing in vitro diagnostics tasks in clinical trials: a call for action. *Ann Transl Med*. 2016;4(9):181.
- Kellogg MD, Ellervik C, Morrow D, Hsing A, Stein E, Sethi AA. Preanalytical considerations in the design of clinical trials and epidemiological studies. *Clin Chem*. 2015;61(6):797-803.

**FLUOQUBE** OUR AUTOMATION CONCEPT 

**Inno-Trains populære system for analyse av HLA, HPA eller RBC.**  
Kan også benyttes for andre analyser med PCR-teknikk.





**Blodprøve**





**DNA extraction**  
40 min



**PCR-set up**  
5 min



**qPCR**  
59 min



**Resultat**  
< 2 timer

**COVID-19: Prøv gjerne våre kit fra Pathofinder:**  
RealAccurate® Quadplex Corona-plus PCR Kit og RealAccurate® Quadplex SARS-CoV-2 PCR Kit (CE-IVD), detekterer viral RNA fra nese-hals pensel, og som samtidig detekterer N-gene og RdRp-gene av viruset, gir konfirmasjon av positivt resultat umiddelbart.

Les mere på [www.diuvida.no](http://www.diuvida.no) eller kontakt oss: mobil: 90155591 eller [bente@diuvida.no](mailto:bente@diuvida.no)

