

# Anbefaling for

Kvalitetssikring av blodgassinstrument på norske sykehus



Illustrasjon av bilder tilfeldig valgt

Februar 2024

## Innhold

1	Bakgrunn .....	4
2	Forankring/Ansvar/Omfang.....	5
3	Kort om analyttene og måleprinsipper.....	6
3.1	Elektrokjemiske metoder: Gasser, elektrolytter og metabolitter .....	6
3.1.1	Potensiometriske metoder .....	6
3.1.2	Direkte og indirekte ioneselektive analysemetoder .....	8
3.1.3	Amperometriske metoder .....	9
3.1.4	Beregnete variabler .....	10
3.2	Spektrofotometriske metoder: Hemoglobinmålinger .....	11
3.2.1	Total hemoglobinkonsentrasjon (tHb).....	11
3.2.2	Funksjonelt hemoglobin .....	11
3.2.3	Dysfunksjonelt hemoglobin .....	12
4	Preanalytiske feilkilder .....	13
4.1	Korrekt pasient-ID .....	13
4.2	Identifisering av instrumentbruker.....	13
4.3	Bruk korrekt prøvetakingsrør/sprøyter .....	14
4.4	Luft i prøven .....	14
4.5	Inhomogen prøve .....	14
4.6	Hemolyse.....	14
4.7	Feil oppbevaring etter prøvetaking .....	15
4.8	Koagel i prøven.....	15
4.9	Fortynning fra infusjoner.....	16
4.10	For lite prøvemateriale i sprøyter og venøse vakuummør .....	17
4.11	Arterieprøve med tilblandet venøst blod .....	17
4.12	Tilførsel av terapeutisk oksygen .....	17
4.13	Dårlig sirkulasjon i ekstremiteter ved kapillær prøvetaking .....	18
4.14	Opplæring.....	18
5	Opplæring og ansvar .....	19
5.1	Teori .....	19
5.1.1	Den teoretiske delen bør inneholde: .....	19
5.2	Praksis .....	20
5.2.1	Den praktiske delen bør inneholde:.....	20
6	Kvalitetskrav og kvalitetssikring .....	21
6.1	Krav til analysekvalitet for analyser på blodgassinstrument.....	21

6.2	Valg og innkjøp av blodgassinstrument .....	22
6.3	Verifisering av blodgassinstrumenter .....	22
6.3.1	Definere et masterinstrument .....	23
6.3.2	Verifiseringsplan .....	24
6.3.3	Presisjon .....	24
6.3.4	Riktighet .....	25
6.3.5	Målegrenser og referanseområde .....	25
6.3.6	Spesielt om kassetinstrumenter .....	26
6.3.7	Håndholdte instrumenter .....	26
6.3.8	Verifisering av lot-endringer .....	26
6.4	Intern kvalitetskontroll .....	26
6.4.1	Produsentbasert kontrollmateriale .....	27
6.4.2	Serumkontroller .....	27
6.4.3	Fullblod som kontrollmateriale for samkjøring (interinstrumentell kontroll) .....	28
6.4.4	Tonometrikontroller .....	29
6.4.5	Kontroll av de ulike analyttene .....	29
6.4.6	Innkjøring av kontroll .....	31
6.5	Ekstern kvalitetskontroll .....	31
6.5.1	Krav ved ekstern kvalitetskontroll .....	32
7	Appendix Om analysekvalitet .....	33
7.1	Definisjoner .....	33
7.2	Modell 1; Ut fra studier av klinisk utfall (klinisk konsekvens) .....	34
7.3	Modell 2; Ut fra biologisk variasjon .....	34
7.3.1	Beregning av krav til presisjon (tilfeldige feil) ut fra biologisk variasjon .....	35
7.3.2	Beregning av tillatt bias (systematiske feil) ut fra biologisk variasjon .....	35
7.4	Modell 3: Basert på "State of the Art" .....	36
8	Referanseliste .....	37

## 1 Bakgrunn

Etter oppfordring fra norske medisinske laboratorier besluttet Noklus høsten 2019 å starte opp et nytt prosjekt om blodgass. Det ble gjort en henvendelse til avdelingsledere ved de medisinske biokjemiske laboratoriene på de største sykehusene i Norge (Akershus universitetssykehus (Ahus), Oslo universitetssykehus (OUS), Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), St. Olavs Hospital og Haukeland universitetssykehus (HUS)) om å foreslå en person som er interessert i temaet blodgass og som ønsket å bidra i prosjektet.

Basert på tilbakemeldingene opprettet Noklus et blodgassprosjekt og etablerte en prosjektgruppe.

### **Prosjektgruppen ble etablert i oktober 2019 og består i dag av:**

- Suganthan Sivanesan, bioingeniør (HUS)
- Margunn Bye Tøsdal, overlege (HUS)
- Stine Elisabeth Haugland, bioingeniør (Ahus)
- Karin Toska, overlege (OUS)
- Fredrik Hansen, bioingeniør (St. Olavs hospital)
- Gunhild Øygard Fosse, overlege (UNN)
- Gunn B B Kristensen, prosjektleder (Noklus)

Arbeidet startet i januar 2020 med en kartlegging av ulike forhold ved analysering av blodgass i norske medisinske laboratorier. På Fagmøtet i mars 2020 ble det arrangert en workshop med tema blodgass. Basert på det innhentede kunnskapsgrunnlag fra kartlegging, workshop og litteratursøk er det utarbeidet et forslag til en anbefaling for kvalitetssikring av blodgassinstrument som er praktisk gjennomførbart både for små og store laboratorier på norske sykehus. Anbefalingen gjelder for tradisjonelle/kassetbaserte og håndholdte blodgassinstrument.

Utkast til anbefalingen er sendt til høring hos aktuelle organisasjoner og fora: Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi (NSMB), Noklus kontaktpersoner innen medisinsk biokjemi, Bioingeniør Faglig Institutt (BFI) og Noklus ekspertgruppe innen medisinsk biokjemi.

## 2 Forankring/Ansvar/Omfang

Laboratoriet har det overordnede ansvaret for at det finnes et system for kvalitetssikring av pasientnært utstyr i norske sykehus (1), og for blodgassinstrument er det naturlig at ansvaret plasseres hos laboratorium som omfatter medisinsk biokjemi.

Anbefalingen beskriver ulike forhold og faktorer som har betydning for kvaliteten av blodgassanalysene. Den er delt inn i ulike kapitler som omfatter temaene «Kort om analyttene og måleprinsipper», «Preanalytiske feilkilder», «Opplæring og ansvar», «Kvalitetskrav og kvalitetssikring».

Denne anbefalingen for kvalitetssikring av blodgassanalyser ved norske sykehus er med å sikre at pasientsvar som gis ut fra blodgassinstrumenter er riktige og at kvaliteten er god nok.

Anbefalingen er ment for laboratoriepersonell som har ansvar for blodgassinstrument.

### 3 Kort om analyttene og måleprinsipper

Blodgassanalyse kalles også syre-base-status. Tradisjonelt omfattet dette direkte måling av blodets surhetsgrad (pH) og partialtrykk av gassene oksygen ( $O_2$ ) og karbondioksid ( $CO_2$ ) med utregning av massekonsentrasjon av hydrogenkarbonat ( $HCO_3$ ) og evt. base-overskudd (BE).

Fysiologisk er disse variablene svært viktige for kroppens syre-base balanse (homeostase), og det kan skje store og raske endringer ved ulike tilstander. Ved metabolismen blir det hvert døgn produsert ca. 20000 mmol karbonsyre og 50–100 mmol ikke-flyktige syrer i kroppen hos friske voksne. Karbonsyren blir skilt ut i lungene som  $CO_2$ . De ikke-flyktige syrene (hovedsakelig svovelsyre fra nedbryting av svovelholdige aminosyrer og fosforsyre fra organiske fosfatforbindelser) blir utskilt i urinen. Før de ikke-flyktige syrene blir utskilt, må de bufres i ekstracellulærvæsken. Til dette går det med en del  $HCO_3$  som gjendannes i nyrene når de ikke-flyktige syrene utskilles.

Her er en kort gjennomgang av analyttene og måle metodene som benyttes. Det vil være forskjeller mellom de ulike produsentene og deres instrumenttyper. Derfor henvises det til manualer og brukerhåndbøker fra produsentene når det gjelder detaljer for måle metodene og spesifikke momenter for de ulike analyttene (2).

#### 3.1 Elektrokjemiske metoder: Gasser, elektrolytter og metabolitter

Ved elektrokjemiske metoder er det spenningsforskjell (potensiometri) eller strøm av elektroner (amperometri) som måles. Spenningsforskjell eller elektronstrøm er da relatert til aktivitet (konsentrasjon) av de ulike analyttene, gitt ved kalibreringskurven.

For de fleste analyttene er det essensielle at det er brukt en ioneselektiv membran som bare slipper igjennom den aktuelle elektrolytten til kammeret der spenningsforskjellen måles.

##### 3.1.1 Potensiometriske metoder

Det totale potensialet til en elektrodekjede blir målt ved hjelp av et voltmeter. Dette består av en måleelektrode og en referanseelektrode med et stabilt målepotensial

(spenningsforskjell) som andre elektroder sammenlignes mot. Differansen mellom disse brukes til å beregne konsentrasjonen av en analytt i prøven. Selv om det er konsentrasjonen man får oppgitt, er det egentlig aktiviteten til analytten vi måler. Spenningen over den ioneselektive membranen er proporsjonal med den egentlige aktiviteten av elektrolytten i prøven, og denne spenningen blir av instrumentet konvertert til en konsentrasjon og utgitt i mmol/L. For gassene utgis svar i partialtrykk, det vil si det gasstrykket som denne gassen utgjør alene. I Norge bruker vi kilopascal (kPa), mens f.eks. USA fremdeles bruker enheten mmHg.

#### 3.1.1.1 pH

Definisjonen på pH er den negative logaritmen til  $[H^+]$ .

pH elektroden har en glassmembran, der utsiden er sensitiv for  $H^+$  ioner, og innsiden har en væskeløsning med kjent og konstant pH-verdi. Dersom det er forskjeller i målt  $[H^+]$ , og dermed også pH, mellom innsiden og utsiden til membranen, vil det oppstå et potensiale som måles i mV.

#### 3.1.1.2 Partialtrykk av $CO_2$

$CO_2$  elektroden er en kombinert pH og Ag/AgCl referanseelektrode. Elektroden har en membran som er fylt med bikarbonat og glyserol. Uladede molekyler av  $CO_2$ ,  $O_2$  og  $N_2$  diffunderer gjennom membranen, mens ladede molekyler som  $H^+$  ioner ikke vil kunne diffundere gjennom. Oppløst  $CO_2$  fra prøven vil derfor diffundere inn i det tynne laget med bikarbonatløsning helt til likevekt er oppnådd. Dette vil igjen produsere karbonsyre og vi får følgende reaksjonslikning:



Dette vil føre til at  $H^+$  ioner blir frigjort og dermed også påvirke pH-verdien til løsningen på den ene siden av den pH-sensitive membranen.

### 3.1.1.3 Elektrolyttene Kalium, Natrium, Klorid og Kalsium

**Kalium ( $K^+$ )** er den mest dominerende elektrolytten intracellulært, og finnes i betraktelig større mengder intracellulært (150 mmol/L) enn ekstracellulært (4 mmol/L). Konsentrasjonen av kalsium i plasma holdes stabil i lavt nivå, og intracellulært kalsium er viktig i regulering av blant annet muskelaktivitet og hormonsresjon.

**Natrium ( $Na^+$ )** er den mest dominerende elektrolytten ekstracellulært, og finnes i betraktelig større mengder ekstracellulært (140 mmol/L) enn intracellulært (10-15 mmol/L). Riktig konsentrasjon av natrium er viktig blant annet for å regulere sammensetningen av kroppsvæskene sammen med kalium.

**Klorid ( $Cl^-$ )** finnes det mest av ekstracellulært. Klorid er med på å opprettholde kroppens elektrolyttbalanse.

**Kalsium ( $Ca^{2+}$ )** finnes både bundet og fritt i blodet. Blodgassinstrumentene måler fritt kalsium. Dette er den biologisk aktive mengden kalsium i kroppen, og ca. 50 % av kalsium i plasma er fritt. Konsentrasjonen av kalsium i plasma holdes stabil i lavt nivå, og intracellulært kalsium er viktig i regulering av blant annet muskelaktivitet og hormonsresjon.

### 3.1.2 Direkte og indirekte ioneselektive analysemetoder

«Plasma består normalt av ca. 93 % væske og 7 % proteiner og lipider. Når natriumkonsentrasjon måles på laboratoriet, fortynnes prøven, og målemetoden forutsetter da at væskefasen i prøven er ca. 93 %. Når natrium måles med blodgassapparat, gjøres det i ufortynnet prøve. Mens blodgassapparatet gir korrekt natriumkonsentrasjon uavhengig av størrelsen på væskefasen, vil natrium i serum eller plasma som er analysert fortynnet, kunne variere med endringer i pasientens protein- eller lipidnivå, og dermed endringer i størrelsen på væskefasen. Analysert i fortynnet prøve kan natriumkonsentrasjonen i serum og plasma bli falskt lav hos pasienter som har et økt protein- eller lipidnivå, og falskt høy hos pasienter som har et redusert protein- eller lipidnivå (3).»



### 3.1.3 Amperometriske metoder

Amperometrisk målemetode baserer seg på en elektrisk strøm som omgjøres til konsentrasjon. Dette gjøres ved at analytten vi ønsker å analysere blir oksidert eller redusert, og deretter gjøres beregninger som omgjør den målte strømmen til konsentrasjonen av den analytten som vi ønsker å måle. Strømmen som dannes måles med et amperemeter.

#### 3.1.3.1 Partialtrykk av oksygen, $pO_2$

Oksygen blir tatt opp til blodet i lungene, bindes til hemoglobin i de røde blodcellene og fraktes videre til alle vev i kroppen gjennom arteriene. Partialtrykket av oksygen i arterielt blod reflekterer hvor godt lungene klarer å forsyne kroppen med oksygen. Ved måling av  $pO_2$ , bør arteriell prøve brukes. Imidlertid kan kapillært blod være tilnærmet likt arterielt dersom stikkstedet har høy gjennomblødning. I kapillærene diffunderer oksygen over kapillærmembranen til alle kroppens celler der aerob metabolisme skjer. Oksygentrykket i venøst blod varierer mye ut fra hvor mye oksygen som er tatt opp i de ulike vevene, derfor anbefales ikke venøst blod til bestemmelse av oksygen.

#### 3.1.3.2 Glukose og laktat

Glukose er kroppens viktigste kilde til energi. Laktat er et nedbrytningsprodukt av glukose, og dannes ved anaerob energiproduksjon ved omdannelse av pyruvat til laktat. Laktat finnes som to forskjellige varianter (stereoisomerer), L-laktat og D-laktat. Kroppen produserer L-laktat, mens D-laktat produseres av bakterier, f.eks. i tarmen. Blodgassinstrumentet måler kun L-laktat.

Elektrodene til laktat og glukose er tilnærmet identiske, og består av en sølv-anode og en platinum-katode. Elektronene går inn i katoden og ut av anoden. Elektroden er omgitt av en membran som er dekt med elektrolyttløsning. I tillegg har elektrodemembranen en mindre membran som består av tre lag. Det ytre laget er permeabel for laktat/glukose, det midtre laget består av enzymer, og det indre laget er permeabel for  $H_2O_2$ .

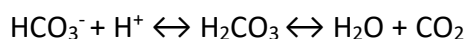
Til elektrodekjeden blir det tilført en spenning på 675 mV, og strømmen som går gjennom elektrodekjeden måles med et amperemeter. Når en prøve analyseres, vil laktat/glukose-

molekyler bli transportert forbi den ytre membranen. Deretter blir glukose/laktat-molekylene oksiderte. Når laktat blir oksidert får en dannet produktene pyruvat + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Når glukose blir oksidert blir produktene glukonsyre + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dannet. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produsert blir deretter transportert gjennom det indre laget. Når det tilføres et potensiale til elektrodekjeden vil oksidasjonen av H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produsere en mengde strøm som er proporsjonal med mengden H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, som igjen er proporsjonal med mengden glukose/laktat i prøven.

### 3.1.4 Beregnede variabler

#### 3.1.4.1 Hydrogenkarbonat/Bikarbonat HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> er en viktig buffer som både reguleres av nyrene og av lungene ved at det omdannes til karbonsyre og videre til CO<sub>2</sub> som kan utskilles i lungene.



Direkte måling av HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> defineres som aktuell bikarbonat, og det er denne som oftest blir benyttet ved utgivelse av HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> verdier. Det er mulig å beregne såkalt standard bikarbonat som konsentrasjonen av hydrogenkarbonat når følgende forhold er gjeldende: pCO<sub>2</sub> = 5,33 kPa, pH = 7,4 og temperatur = 37°C, men denne er ikke vanlig å bruke i Norge. Vi bruker i stedet Base excess, BE.

#### 3.1.4.2 Base excess (BE)

Base Excess (BE) er et mål på kroppens overskudd av base. Det finnes flere ulike måter å beregne BE. Den mest vanlige er cBase (ecf), som også kalles standard base excess (SBE). SBE beregner BE i den totale ekstracellulære væsken, altså både blod og vevsvæske (ecf på engelsk og ecv på norsk), og er et uttrykk for BE in vivo.

De andre variantene av BE er beregnet ved kun å ta hensyn til fordelingen av blodvolumet og brukes ikke i Norge.

## 3.2 Spektrofotometriske metoder: Hemoglobinmålinger

Denne målemetoden er basert på at absorpsjonen til analytten måles fotometrisk. Da vil prøven hemolyseres for å sørge for en homogen prøve. Instrumentet beregner en konsentrasjon basert på den målte absorbansen.

### 3.2.1 Total hemoglobinkonsentrasjon (tHb)

Hemoglobin er proteinet i de røde blodcellene som frakter O<sub>2</sub> fra lungene til vevet, og CO<sub>2</sub> fra vevet til lungene. I tillegg er hemoglobin en viktig buffer i syre-base-balansen.

Total hemoglobinkonsentrasjon er summen av alle de ulike typene hemoglobin som måles på instrumentet (O<sub>2</sub>Hb + COHb + HHb + MetHb). Hemoglobinderivatene blir vanligvis utgitt som fraksjon/prosent av totalHb.

### 3.2.2 Funksjonelt hemoglobin

Hemoglobinformene kan beskrives som funksjonelle eller dysfunksjonelle. De funksjonelle kan binde oksygen og frakte det til cellene. De dysfunksjonelle kan ikke binde eller transportere oksygen. Disse siste finnes normalt i lav konsentrasjon, men kan ved forgiftninger og enkelte sykdomstilstander øke kraftig.

#### 3.2.2.1 Oksyhemoglobin (O<sub>2</sub>Hb)

Oksyhemoglobin er hemoglobin som har bundet oksygen.

#### 3.2.2.2 Deoksyhemoglobin (HHb)

Deoksyhemoglobin er hemoglobin som ikke har bundet oksygen.

#### 3.2.2.3 Føtalt hemoglobin (HbF)

Føtalt hemoglobin består av to alfa- og to gammakjeder, i motsetning til voksent hemoglobin (HbA) som består av to alfa- og to betakjeder. Voksne vil ha en lav prosentandel føtalt hemoglobin (<1 %).

### 3.2.3 Dysfunksjonelt hemoglobin

#### 3.2.3.1 Karboksyhemoglobin (COHb)

Ved forgiftning med karbonmonoksid (CO) øker innholdet av COHb, hemoglobin som har bundet CO, og som dermed ikke kan frakte O<sub>2</sub> rundt i kroppen.

#### 3.2.3.2 Methemoglobin (MetHb)

Methemoglobin inneholder treverdige jern (Fe<sup>3+</sup>) istedenfor toverdige jern (Fe<sup>2+</sup>) som i vanlig hemoglobin, og kan derfor ikke frakte O<sub>2</sub> rundt i kroppen.

## 4 Preanalytiske feilkilder

Blodgassanalyser påvirkes lett av preanalytiske feilkilder siden mange av analyttene som måles er ustabile etter prøvetaking. God kontroll på den preanalytiske fasen er meget viktig for riktig diagnostikk og for riktig påfølgende behandling av pasienten (4). Dette kapittelet er en oversikt over de viktigste preanalytiske feilkildene for blodgass.

### 4.1 Korrekt pasient-ID

På samme måte som med andre blodprøver må identitetssjekk utføres ved pasienten før det kan tas en blodgass. Blodgassprøven burde etter identitetssjekk av 11-sifret fødselsnummer merkes med pasient-ID før man forlater pasienten. Dette for å minimere mulighetene for forveksling og at resultater overføres til feil pasientjournal. Blodgassinstrumentene burde være satt opp slik at pasient-ID/lab-nummer kan skannes inn på instrumentene under analysering av prøve. Ved skanning minimeres risiko for feiltasting, og dette er å foretrekke fremfor manuell tasting. Dette er også en forutsetning for at resultatene skal kunne overføres til EPJ.

### 4.2 Identifisering av instrumentbruker

Det anbefales at instrumentene konfigureres slik at brukeren må logge seg på/identifisere seg før prøven kan analyseres. Dette gir en gevinst kvalitetsmessig med tanke på sporbarhet og utvidede muligheter for brukeropplæring. Faren for at uvedkommende får tilgang til pasientinformasjon begrenses også betraktelig siden instrumenter ofte står plassert i korridorer der også pårørende og pasienter har tilgang. En løsning der instrumentene er låst kan også kobles opp mot en opplæringsmodul som sørger for at registrerte brukere i systemet får gjennomført nødvendig opplæring før de blir gitt tilgang til å analysere prøver. Diverse løsninger som er tilpasset sykehusets ønsker og behov kan som regel leveres av instrumentleverandører.

### 4.3 Bruk korrekt prøvetakingsrør/sprøyter

Prøvetaking på riktig beholder er en selvfølge for korrekte prøveresultat. Ved prøvetaking til blodgass skal det kun brukes beholdere tilsatt litium-heparin, og da helst elektrolyttbalansert litium-heparin som stabiliserer elektrolyttene i prøven. Ved bruk av gelrør til analyse av f.eks. fritt kalsium, må man være obs på at det kan føre til instrumentfeil dersom proben kommer i kontakt med gel i røret.

### 4.4 Luft i prøven

Hvis ikke luft fjernes fra prøven umiddelbart etter prøvetaking, vil oppløst gass i prøvematerialet og gassen som luften består av utveksles og partialtrykket av gass i prøven vil endres. Partialtrykk av  $O_2$  er cirka 21 kPa i romluft og partialtrykk av  $CO_2$  er tilnærmet lik null i romluft ved havoverflaten.

Selv små luftbobler i prøvematerialet vil dermed kunne gi store utslag på målte verdier (5). Dette medfører en falskt forhøyet  $pO_2$ , falskt for lav  $pCO_2$  og medfølgende falskt for høy pH i prøven. Den falskt forhøyede pH-verdien i prøven vil videre føre til økt binding av fritt kalsium til albumin, som videre fører til falskt for lav måling av fritt kalsium (4). Pasienter som mottar høy  $O_2$  tilførsel vil kunne få falskt for lav  $O_2$  verdi ved lufttilblanding i prøven.

### 4.5 Inhomogen prøve

Etter prøvetaking vil blodcellene sedimentere hvis prøven ikke blandes kontinuerlig. Skikkelig blanding av prøven fra prøvetaking og frem til analysering er derfor viktig for å få et riktig tHb-resultat (6). Dårlig blanding kan føre til både for høye og for lave verdier.

### 4.6 Hemolyse

Kalium befinner seg hovedsakelig intracellulært, der konsentrasjonen er omkring 150 mmol/L, nesten 40 ganger høyere enn den ekstracellulære konsentrasjonen, som er omkring 4 mmol/L (7). Ved hemolyse vil plasmafasen, der kalium blir målt på blodgassinstrumenter, forurenses med intracellulærvæske, og man får et falskt for høyt kaliumresultat (8). Tilsvarende vil gjelde andre elektrolytter hvor forskjellen mellom intra- og ekstracellulær

konsentrasjon er stor. Hemolysegrad måles ikke på blodgassinstrumenter, og instrumentet vil derfor ikke varsle om hemolyse. Ved bruk av rørpost, er hemolyse en faktor som må tas med i betraktning.

#### 4.7 Feil oppbevaring etter prøvetaking

Etter prøvetaking til blodgass er det viktig å ta hensyn til at metabolismen (glykolysen) i prøvematerialet fortsetter. Med det menes at blodcellene i prøven fortsatt forbruker oksygen og glukose, og fortsatt produserer CO<sub>2</sub> og laktat (5, 9). Ved for lang oppbevaringstid før analysering vil man få en falskt for lav pO<sub>2</sub>, forhøyet pCO<sub>2</sub> og laktat, som igjen fører til falskt for lav pH (4). Lokale retningslinjer for oppbevaringstid burde etableres og følges. På generell basis anbefaler vi at prøven analyseres innen 10 minutter for å kunne vurdere alle analyttene. Noen laboratorier praktiserer med maksimalt 30 minutter, men da må laktat, pO<sub>2</sub> og oksygensaturasjon tolkes med forsiktighet. Oppbevaring på isvann er ikke lenger anbefalt da permeabilitet for gasser gjennom plast øker ved nedkjøling (5). I tillegg vil nedkjøling høyreforskyve metningskurven (hemoglobins dissosiasjonskurve) slik at mer O<sub>2</sub> bindes til hemoglobin i prøven. Dette oksygenet vil senere frigjøres når prøven forvarmes i instrumentet før analysering (10). Hurtig nedkjøling til under 4 grader kan også føre til økt hemolysegrad i prøven, som kan føre til falskt for høy kaliumkonsentrasjon.

#### 4.8 Koagel i prøven

Koagulasjonsprosessen starter med en gang blodåren blir perforert og blødningen igangsettes. Mikrokoagler i prøvematerialet kan dannes på så lite som 15 sekunder hvis ikke koaguleringsprosessen stoppes raskt (6). I denne sammenhengen kommer viktigheten av god prøvetaking inn i bildet; at det blør godt, og at sprøyten/vakuurrøret/kapillærrøret fylles raskt og effektivt opp, slik at man snarest mulig får begynt innblanding av heparinet i prøvematerialet. God blanding og dermed heparinisering av prøvematerialet så snart som mulig etter prøvetaking er av stor betydning for et godt prøveresultat. Koagler i prøvematerialet kan påvirke målingen av alle analyttene, avhengig av hvor i analysesystemet koagelene fester seg, både på aktuell prøve og etterfølgende prøver. I dette tilfellet skaper altså dårlig preanalyse en analytisk feilkilde. Koagler i prøvematerialet er en utfordring siden

de ikke nødvendigvis oppdages av instrumentet med en gang. Små mikrokoagler kan påvirke resultatene som gis ut fra instrumentet, uten at instrumentet gir ut noen feilmeldinger. God opplæring i prøvetaking anses derfor som viktigste forsikring mot denne feilkilden.

Mange blodgassinstrumenter har en funksjon som oppdager koagler i prøven, og varsler om dette. Denne funksjonen anbefales aktivert der det er tilgjengelig. Klot-filter anbefales også ved analysering av kapillære prøver.

Et vanlig «symptom» på koagler i analysesystemet, på de fleste blodgassinstrumenter, er meldinger om ustabile målinger på kontroller og kalibreringer. Slike meldinger skyldes ofte mikrokoagler som har festet seg i prøveveien i instrumentet og ligger og forstyrrer målingene og væskeflyten i instrumentet. I slike tilfeller er det viktig å få rensset igjennom prøveveien skikkelig før det kjøres kalibrering etterfulgt av kvalitetskontroll. Forskjellige analysesystemer har forskjellige metoder for rensing av prøveveien. Følg produsentens anbefalinger.

På de blodgassinstrumentene der det er mulig, må funksjonen som undertrykker resultatet ved feil aktiveres. Da vil ikke resultater gis ut hvis instrumentet oppdager f.eks. ustabil måling på en analytt under analyse. Undertrykking av resultater på usikre målinger er et viktig hjelpemiddel for å unngå feilbehandling.

#### 4.9 Fortynning fra infusjoner

Mange blodgasser som tas på et sykehus, tas arterielt fra arteriekran/arterietrykksett eller venøst fra sentralt venekateter. På de lukkede arterietrykksettene pågår det som regel en kontinuerlig infusjon med NaCl for å holde passasjen åpen. Det er viktig å unngå fortynning av prøven med den infusjonen som pågår (8). Ikke bare fra arterietrykksettet, men også fra andre infusjoner som fettemulsjon, kaliuminfusjoner, og diverse væskeinfusjoner. Hvordan prøven påvirkes kommer an på hvilken infusjon som fortynner prøven, men fellesfaktor vil være falskt for lavt hemoglobin, og elektrolytter vil bli påvirket avhengig av type infusjon. Ved venøs prøvetaking skal pågående infusjoner i samme ekstremitet stoppes i minimum 10 minutter før prøvetaking, for å unngå fortynning og forurensning fra infusjon (11). Ved blodprøvetaking fra arterietrykksett og andre kateter, er det viktig å sette seg inn i leverandørens bruksanvisning for prøvetaking fra det aktuelle katetersystemet. Forskjellige



typer kateter har forskjellige anbefalinger for blodprøvetaking. Vær obs på at anbefalinger for kastevolum følges. Generelt anbefales kastevolum 2x kateterets volum for vanlige blodprøver, inkludert blodgass (12).

#### 4.10 For lite prøvemateriale i sprøyter og venøse vakuumsrør

Blodgasssprøyter kommer med et anbefalt prøvevolum som sprøyten skal fylles med for å oppnå riktig konsentrasjon av elektrolyttbalansert heparin i prøven. Det er viktig at denne anbefalingen følges for å få god kvalitet på prøvematerialet og for at elektrolyttene skal bli stabilisert i prøven. Det kan være fristende å ta mindre prøvemateriale enn anbefalt særlig ved prøvetaking på barn, men riktig heparinkonsentrasjon er viktig for korrekt prøveresultat. Samtidig er det ved lave prøvevolum vanskelig å få blandet prøven skikkelig slik at hele prøven blir heparinisert. Dette fører videre til større sannsynlighet for koagler i prøven, se 4.8 Koagel i prøven.

Ved venøs prøvetaking på vakuumsrør må rørene fylles helt opp. For lite prøvemateriale medfører et restvakuum i prøverøret som vil kunne føre til økt hemolyse, samt lekkasje fra den perforerte gummitoppen med romluft inn i prøven, se 4.4 Luft i prøven og 4.6 Hemolyse.

#### 4.11 Arterieprøve med tilblandet venøst blod

Arterielt blod og venøst blod har forskjellige referanseområder og til dels store konsentrasjonsforskjeller på de analyttene som vurderes ut ifra en blodgassprøve. Følgelig er det viktig å være obs på at tilblending av venøst blod ved prøvetaking til arteriell blodgass kan føre til bias på målte analytter. Ved prøvetaking fra arterie som ligger nært en vene kan kanylen også komme inn i en vene slik at det som er meningen å være en arteriell prøve får tilblending av venøst blod ved prøvetaking.

#### 4.12 Tilførsel av terapeutisk oksygen

Ved tilførsel av terapeutisk oksygen før eller under prøvetaking til blodgass er dette nyttig informasjon for den som skal vurdere resultatene. De fleste blodgassinstrumenter har i dag

mulighet til å programmeres slik at denne informasjonen kan tastes inn sammen med pasient-ID og valg av prøvemateriale. Hvis dette gjøres, kan rekvirerende lege få oppgitt antall liter O<sub>2</sub> pasienten får pr minutt i prøvetakingsøyeblikket, sammen med blodgassresultatet. Dette forutsetter at kommentaren blir overført sammen med analyseresultater til pasientjournal/elektronisk kurve. Dette er viktig informasjon for behandler når pasientens blodgassverdier skal vurderes, og er av betydning for valg rundt videre behandling.

#### 4.13 Dårlig sirkulasjon i ekstremiteter ved kapillær prøvetaking

Ved kapillær prøvetaking til blodgass er det viktig at det kapillære prøvematerialet som hentes ut er mest mulig arterialisert. Dette kan være en utfordring hos premature og nyfødte. Hos premature og nyfødte kan sirkulasjonen i ekstremiteter være dårlig. Den kapillære blodprøven kan dermed være lite arterialisert. Ved kapillær prøvetaking til blodgass kan man i disse tilfellene få et resultat som er falskt for «surt», og som ikke gjenspeiler realiteten i resten av pasientens kropp. Det er viktig å være klar over dette når man tar kapillære blodgasser av nyfødte og/eller premature barn, men også ved kapillær prøvetaking av voksne som er dårlig sirkulert. Varm opp prøvetakingssted godt før punksjon, slik at prøven blir mest mulig arterialisert. 3-4 minutters oppvarming er anbefalt (11).

#### 4.14 Opplæring

De fleste blodgasser tas av avdelingspersonell og analyseres pasientnært. God opplæring i preanalytiske feilkilder er ekstremt viktig og må anses som et av de viktigste punktene for å forhindre feilbehandling pga. preanalytiske feil.

## 5 Opplæring og ansvar

Primært er brukerne av blodgassinstrument klinisk personell uten noen formell laboratoriebakgrunn. Laboratoriet bør ha det overordnede ansvaret for opplæring av alle brukergrupper. Representanter for alle brukergruppene bør involveres i utarbeidelse av opplæringsmateriell for å sikre at opplegget er forståelig for alle brukere (13).

Det anbefales at alle avdelinger (14) utenfor laboratoriet oppretter en eller flere superbrukere som har et spesielt ansvar for blodgassinstrumentene og er hovedkontakt med laboratoriet. Superbrukere bør få sin opplæring av PNA koordinator eller annen laboratorieansatt med spesiell kompetanse på blodgassinstrument. Superbrukere kan etter gjennomgått opplæring eventuelt ha mulighet til å lære opp andre ansatte i egen avdeling. Kompetanse, opplæring og trening av personell er viktig for å redusere risiko for feil (1, 14, 15)

Opplæring av brukerne bør inkludere både en teoretisk og en praktisk del og all opplæring bør dokumenteres. Det bør også lages et opplegg som sikrer vedlikehold av kompetanse med resertifisering. Det anbefales adgangskontroll til instrumentet. Laboratoriet bør lage en brukerveiledning tilpasset brukerne av instrumentet.

### 5.1 Teori

#### 5.1.1 Den teoretiske delen bør inneholde:

- Læringsmål – hva som kreves for at den som gjennomgår opplæring blir autorisert
- Generell bruk av instrumentet
- Oppbevaring av reagens og utstyr
- ID-sikring av pasient og operatør/bruker
- Prosedyre for kapillær prøvetaking og prøvetaking med blodgassprøyte
- Preanalytiske feilkilder og konsekvenser ved preanalytiske feil (se eget kapittel)
- Kvalitetskontroll og kalibrering
- Svrrapportering/elektronisk svaroverføring

- Gjennomgang av svarrapporten som vises på instrumentets skjerm/utskrift/rapport i pasientens journal
- Feilkoder og tiltak ved feil
- Vedlikehold
- Smitteforebyggende tiltak og avfallshåndtering

## 5.2 Praksis

### 5.2.1 Den praktiske delen bør inneholde:

- Gjennomgang av instrumentets funksjoner
- Gjennomgang av relevant prosedyre for instrumentet
- Pasient-identifikasjon og operatør/bruker-identifikasjon ihht. aktuelt utstyr
- Analysere en arteriell blodgassprøye/venøs blodgassprøve/en kapillærprøve i henhold til prosedyren gjennomgått i teoridelen
- Korrekt prøvetaking, fjerne luft fra kapillærrøret/sprøyten og blande prøven tilstrekkelig
- Registrere informasjon om pasient, prøvematerialet og bruker i instrumentet
- Gjennomgang av svaroverføring til pasientjournal (EPJ)
- Kjennskap til kalibrering og intern kvalitetskontroll

En del produsenter har laget e-læringskurs til å bruke i opplæring, og som man kan få tilgang til ved å kontakte instrumentleverandør.

## 6 Kvalitetskrav og kvalitetssikring

### 6.1 Krav til analysekvalitet for analyser på blodgassinstrument

Analyseresultater skal være nyttige, nøyaktige, pålitelige og tilgjengelig i tide for å kunne sies å være av god nok kvalitet. For blodgassmålinger er dette svært viktig, siden pasientene ofte er kritisk syke og har behov for umiddelbar behandling basert på analyseresultatene. Et feilaktig resultat kan være verre for pasienten enn ikke noe resultat i det hele tatt.

Det er vanskelig å avgjøre hvilke konkrete krav som bør stilles til de ulike analyseresultatene fra blodgassinstrumentene. I denne anbefalingen vil vi presentere ulike modeller for å fastsette krav til analysekvalitet. Det er også vedlagt en [tabell](#) der Noklus kommer med et forslag om kvalitetskrav (første kolonne i tabellen), hovedsakelig basert på biologisk variasjon der den er kjent og egnet, lenke? Dessuten beskriver vi hvordan analysekvaliteten kan vurderes ved oppstart av analysen og hvordan kvaliteten kan sikres kontinuerlig i videre drift.

Som for alle andre laboratorieanalyser må analysekravene settes basert på tiltenkt bruk av analyseresultatene. Kravene må altså bygge på en medisinsk begrunnelse, basert på hvordan rekvirentene vil benytte resultatene.

Det er laboratoriets leder som har overordnet ansvar for kravene.

Laboratoriet må beskrive hvordan analysekvaliteten skal dokumenteres ved oppstart av analysen (validering/verifisering) og sikres ved kontinuerlig drift (intern og ekstern kvalitetskontroll).

Internasjonalt er det de siste tiårene publisert gode veiledninger for hvordan krav til analysekvalitet kan fastsettes. Etter Milano-kongressen i 2014 (16) er det foreslått å ta utgangspunkt i tre mulige modeller ved utarbeidelse av krav til analysekvalitet.

Det er publisert forslag til kriterier for hvilken modell som bør brukes til å sette kvalitetskrav for ulike analyser (17). Flere detaljer om dette er beskrevet i Appendix, se 7 Appendix Om analysekvalitet.

## 6.2 Valg og innkjøp av blodgassinstrument

Det finnes et stort utvalg instrumenter og testpanel tilgjengelig. Det er viktig at man allerede i innkjøpsprosessen fastsetter krav til analysekvalitet, og at dette vektet i vurderingen.

Laboratoriet må også stille krav til utførelse og overvåkning av intern kvalitetskontroll, samt mulighet for deltagelse i eksterne kvalitetsprogram. I tillegg bør det stilles krav til elektronisk overføring av resultater til pasientjournal. I de ulike mellomvareløsningene ligger det også mange muligheter for kvalitetsovervåking som er verdt å sette seg inn i og ha med i vurderingen. Dette kommer i tillegg til praktiske hensyn som plassbehov, transportmuligheter, tilgjengelighet for teknisk støtte, samt de økonomiske vurderingene med innkjøpskostnad og driftsutgifter.

I samarbeid med klinikerne må en også bestemme hvilke analytter som skal være tilgjengelig for analysing. Noen analytter kan for eksempel enten måles direkte eller beregnes. For enkelte avdelinger og for enkelte pasientgrupper kan dette være avgjørende for bruken av analysen, eksempelvis for hemoglobin (18).

## 6.3 Verifisering av blodgassinstrumenter

Instrumentene vi kjøper inn og får levert til laboratoriene er grundig validert av produsenten. Det er viktig at laboratoriets personale setter seg inn i denne valideringen før og etter innkjøp, slik at man har kjennskap til hvilke ytelser instrumentet hevdes å oppnå. Selv om instrumentet er fullt ut validert og ytelsene er beskrevet og dokumentert, må hvert enkelt laboratorium verifisere at forventet kvalitet oppnås med det gjeldende instrument i egen drift.

Verifisering av nye blodgassinstrumenter bør som et minimum inkludere presisjon og riktighet.

Undersøkelse av (intermediær) presisjon for de ulike analyttene gjøres vanligvis ved å kjøre kontrollmateriale mange ganger over flere dager. Etter at instrumentet har vært i bruk over lengre tid, med lot-skifter osv., kan man justere til langtids-variasjon. Presisjon angis som standardavvik (SD) eller variasjonskoeffisient (VK / CV).

For å undersøke relativ riktighet beskrives samsvar med det eller de instrumentene man allerede har, oftest da et valgt masterinstrument (referanseinstrument). Dette gjøres vanligvis med en metodesammenligning, med parallellkjøring av pasientprøver med ulike verdier. Hvis det dokumenteres en nivåendring må man vurdere om rekvirentene skal varsles, og om egne referansegrenser kan beholdes eller må endres.

For å vurdere absolutt riktighet må man undersøke sporbarhet av kalibrator til referansemetoder og referansematerialer, og usikkerheten i kalibratorverdi (brukskalibrator). Riktighet kan videre vurderes ut fra egne resultater på eksterne kvalitetskontroller dersom kontrollen er kommutabel og har en referanseverdi. Da dette ikke finnes for blodgasser, har en mulighet med tonometri, se 6.4.4 Tonometrikontroller.

Ved behov kan man velge å verifisere flere aspekter enn presisjon og riktighet, som overdraging (carry-over), linearitet, interferens, holdbarhet av prøvemateriale og annet. Dette blir ikke videre omtalt her.

#### 6.3.1 Definere et masterinstrument

På mange laboratorier har man et eller flere blodgassinstrumenter i laboratoriet, og i tillegg et eller flere utplasserte blodgassinstrumenter som brukes pasientnært. Det er hensiktsmessig å velge ett av instrumentene som masterinstrument, og relatere resten av utstyrsparken til dette. Det kan være greit å velge et instrument som står på laboratoriet som masterinstrument. Masterinstrumentet bør være det man antar gir mest presise og riktige resultater, og som har best overvåking av analysekvalitet. Men i prinsippet er det ikke sikkert at masterinstrumentet alltid er riktigst. For å overvåke hvordan analyseresultatene på de ulike blodgassinstrumentene og masterinstrumentet ligger i forhold til hverandre anbefales det å kontrollere instrumentene mot hverandre, se 6.4.3 Fullblod som kontrollmateriale for samkjøring (interinstrumentell kontroll).

Det er også ønskelig å sammenligne resultater mellom blodgassinstrumentene og andre instrumenter som analyserer de samme analyttene f.eks. elektrolytter på hovedinstrument. Pasientene får ofte tatt prøver på flere instrumenter og eventuelt også ved flere

lokalisasjoner i samme helseforetak. Det er viktig at laboratoriet kjenner til om det er nivåforskjell mellom disse resultatene. Dette bør informeres om i laboratoriehåndboken.

### 6.3.2 Verifiseringsplan

Før verifisering begynner, skal det skrives en plan for prosessen. Det skal blant annet settes krav til hvilken analysekvalitet (presisjon og riktighet) som kan godkjennes for at instrumentet kan benyttes i rutinen.

#### 6.3.2.1 *Prøvemateriale og etiske hensyn*

Verifiseringsplanen bør beskrive hvilket prøvemateriale som skal benyttes til innkjøring av de ulike analyttene, f.eks. pasientblod tatt fra arteriekran eller heparinrør tatt venøst.

Preanalytisk standardisering og betingelser bør fastsettes på forhånd. Her bør også etiske forhold ved prøvetakingen beskrives, som f.eks. at en benytter blodprøver som allerede er tatt for behandlingsformål. Dersom det skal tas ekstrarør fra pasient eller blod fra friske forsøkspersoner, må laboratoriets rutiner for dette følges (informert samtykke osv.). Forhold rundt eventuelle bifunn må da avklares i forkant. Det anbefales å anonymisere prøvene før innkjøring, og kun bruke nummer i videre databehandling.

#### 6.3.2.2 *Metodeopplysninger*

Verifiseringsplanen bør inneholde informasjon om instrumentet, reagensene, kalibratorene og metodeprinsippene som blir benyttet. Sporbarhet til kalibratoren, samt usikkerheten til kalibratorverdien, bør oppgis. Det bør settes opp foreløpig plan for intern og ekstern kvalitetskontroll, samt beskrives hva som kan være aktuelle feilkilder ved analysene.

#### 6.3.2.3 *Kvalitetsmål*

Se omtale tidligere og [tabell](#) med forslag til krav til kvalitetsmål for de forskjellige analyttene.

### 6.3.3 Presisjon

Innen-serie presisjon kan bestemmes ved at pasientmateriale i normalt område analyseres 10 ganger, og dag-til-dag presisjon kan fastsettes ved at produsentbaserte kvalitetskontroller



i 3-4 nivå analyseres daglig, i f.eks. 20-30 dager, for å verifisere presisjon i lavt, normalt og høyt område. Ut ifra disse resultatene kan en regne ut variasjons-koeffisientene (VK/CV %) for analyttene, og sammenligne disse med de forhåndsdefinerte kvalitetsmålene. Her må det bemerkes at innen-serie presisjon er vanskelig å bestemme for pH,  $pCO_2$  og  $pO_2$ , da disse har kort holdbarhet og vil bli påvirket av omgivende luft. Det kan være et alternativ å bruke 5 replikater over 5 dager, som omtalt i CLSIs EP15-A3 (19).

#### 6.3.4 Riktighet

Det kan gjøres regresjonsanalyse, og settes opp et differanseplot, ved at et utvalg pasientprøver (minimum 20 stk. og i løpet av minst 5 dager) analyseres på det nye blodgassinstrumentet og masterinstrumentet. Det anbefales at det nye blodgassinstrumentet plasseres nær masterinstrumentet, slik at tidsforskjellen mellom analyseringene blir minimal. Tillatt avvik settes etter hva som er teknisk mulig og samtidig klinisk akseptabelt. Ved sammenligning mellom nytt instrument og eget masterinstrument får man et uttrykk for relativ riktighet.

Dersom man antar at det er en lineær sammenheng mellom nytt og gammelt instrument, kan man bruke en mentormetode, som 3 punkts mentor. Denne metoden består i at pasientmateriale i 3 nivåer, spredt ut over måleområdet, analyseres en rekke ganger på de to instrumentene som sammenlignes, og gjennomsnitt for hvert nivå brukes ved sammenligningen. Denne metoden er beskrevet i anbefaling fra Noklus om overvåking av lot-til-lot variasjoner, der er det også utarbeidet [regneark til hjelp i beregningene](#).

#### 6.3.5 Målegrenser og referanseområde

Deteksjonsgrense og rapporteringsgrenser er beskrevet fra produsenten. Laboratoriet må bestemme hvilken del av instrumentets måleområde som skal rapporteres, og dette området bør være karakterisert med presisjon og riktighet. Eventuelle referanseområde må fastsettes, og kilden til referanseområdene må dokumenteres.

### 6.3.6 Spesielt om kassetinstrumenter

En del av instrumentparken for blodgassinstrumenter er basert på kassetter, der store deler av instrumenteringen skiftes hver gang kassetene skiftes. Det er ikke praktisk mulig å gjøre en verifisering med metodesammenligning hver gang man tar i bruk nye kassetter. Når instrumenttypen allerede er verifisert og er kjent i laboratoriet, kan man vurdere om det er nødvendig at verifisering av riktighet skal gjøres ved innkjøp av et nytt instrument. Det kan være tilstrekkelig å gjøre en forenklet verifisering ved innkjøp av nye kassetinstrumenter, det vil si å undersøke for presisjon, men uten metodesammenligning. Imidlertid bør alle blodgassinstrumentene i utstyrsparken innlemmes i en jevnlig interinstrumentell kontroll for å ha stikkprøvekontroller av nivået, se 6.4.3 Fullblod som kontrollmateriale for samkjøring (interinstrumentell kontroll). Ved kalibreringsproblemer på kassetbaserte instrumenter er det ofte ikke annet valg enn å skifte målekassett eller reagens for å løse problemet. Det finnes ulike typer målekassetter med ulikt antall tester og ulike analyserepertoar som kan tilpasses ulike behov.

### 6.3.7 Håndholdte instrumenter

Det finnes ulike typer håndholdte instrumenter for analysering av blodgass pasientnært. Disse er ikke videre omtalt her.

### 6.3.8 Verifisering av lot-endringer

Ved ny lot av komponenter som membraner og elektroder er det ikke nødvendig med ny verifisering. Analyse av kontrollmateriale anses tilstrekkelig. Innkjøring av nye lot for kontrollmateriale er omtalt under 6.4 Intern kvalitetskontroll.

## 6.4 Intern kvalitetskontroll

Rutiner for intern kvalitetskontroll for blodgassinstrumenter ved norske sykehus varierer. Noen av faktorene som kan være avgjørende for valg av kontrolltype og kontrollfrekvens er blodgassinstrumenttype, analyseomfang og type prøvemateriale som benyttes. Om mulig bør valg av kontrollmateriale samsvare med prøvematerialet som analyseres på instrumentet.

#### 6.4.1 Produsentbasert kontrollmateriale

De fleste laboratorier benytter produsentbaserte kontrollmaterialer som er spesialtilpasset instrumentene som skal bruke disse. Denne type kontroller er ofte vannbaserte, og dermed ulikt pasientmateriale. Kontrollene finnes vanligvis både i lavt, normalt og høyt nivå, men det er ikke alltid tilfelle. Dersom produsentbaserte kontroller ikke dekker hele rapporteringsområde bør man analysere andre kontroller. Minimum to kontroller i ulike nivå anbefales analysert per døgn.

Valg av kontrollgrenser varierer mellom norske sykehus. Noen bruker produsentens anbefalte grenser, mens andre utarbeider egne grenser basert på egen innkjøring av kontrollmaterialet. Kontrollgrensene kan baseres på Westgaard-reglene, og bør være realistiske og gjennomførbare. Det er en fordel om kontrolloppsettet og kontrollgrenser lett kan endres og tilpasses driften. På tradisjonelle blodgassinstrumenter kan brukeren enkelt endre kontrollgrensene, se 6.4.6 Innkjøring av kontroll. For kassetbaserte blodgassinstrumenter er det derimot ofte forhåndsvalgte kontrollgrenser fra produsenten som ikke lar seg endre. Disse kontrollgrensene kan være vide, og en bør derfor følge med kontrollresultatene i Levey-Jennings-plot over tid. Dette er spesielt viktig dersom laboratoriet ikke har mulighet til å analysere andre kontrollmaterialer.

#### 6.4.2 Serumkontroller

I tillegg til produsentbaserte kontroller, analyserer noen sykehuslaboratorier serumkontroller, som er kontrollmateriale basert på serum. Disse kan være egenproduserte eller kjøpte. Serumkontroller brukes for å kontrollere elektrolytter og metabolitter. Disse kontrollene er proteinholdige, og siden disse er mer pasientlike er de bedre egnet til å avdekke feil som rammer pasientprøver. Med en kjent middelvei på serumkontrollen kan man overvåke instrumentet over en lengre periode. På denne måten blir analysens reproduserbarhet over tid lettere å følge opp. Dersom et blodgassinstrument brukes mye til å analysere serumprøver (f.eks. fritt kalsium), bør instrumentet kontrolleres med serumkontroll. Serumkontroll bør analyseres minimum en gang per uke. Ulempen med disse kontrollene er at man ikke får kontrollert pH eller gassene.

#### 6.4.3 Fullblod som kontrollmateriale for samkjøring (interinstrumentell kontroll)

På de fleste sykehus har man mange blodgassinstrumenter. Det er ønskelig med en periodevis kontroll av nivå mellom de ulike instrumentene, utført med pasientmateriale. Disse kontrollene gir et øyeblikksbilde over samsvaret mellom instrumentene.

Produsentbaserte kontroller og ekstern kvalitetskontrollmaterialer kan oppføre seg annerledes enn blod pga. matrikseffekter. Blod som kontrollmateriale er godt egnet til å kontrollere nesten alle analyttene på et blodgassinstrument, inklusive gassene. Pasientlikt materiale kan avsløre feil og nivåulikheter som ikke vandige kontroller vil gjøre. I tillegg er blod kostnadseffektivt. Derfor bør pasientblod brukes for å sammenligne instrumentene.

Det er likevel begrensninger en skal kjenne til ved bruk av pasientblod som kontrollmateriale. Tidsaspekt og holdbarhet av materialet, lufttilførsel og god blanding er viktige faktorer å ta hensyn til, se 4 Preanalytiske feilkilder. Pasientblod brukes for å sammenligne flere instrumenter på et tilfeldig tidspunkt, men kan ikke brukes som langtidskontroll på grunn av kort holdbarhet, lite prøvemateriale og nivåforskjeller.

For å sammenligne gassene  $pO_2$  og  $pCO_2$  i normalt område mellom instrumentene bør man ha arterielt blod. Tilgang på arterielt blod kan være en utfordring på mange laboratorier. Da kan venøst blod være et alternativ. Selv om en da får  $pO_2$  i et lavere nivå, vil en få en sammenligning mellom instrumentene i dette området.  $pO_2$  kan økes inntil 21 kPa ved å eksponere blodprøven for luft. Den interinstrumentelle kontrollen behøver heller ikke kjøres innenfor den holdbarheten som er satt for pasientprøver. Poenget med disse kontrollene er å få sammenlignet instrumentene, ikke at prøvene skal være representative for pasientens tilstand.

Man må være oppmerksom på metodeforskjell dersom en bruker ulike metoder/instrumenter ved samkjøring av pasientprøver. Det kan være en merkbar bias mellom metodene eller instrumentene. Samtidig er det viktig å vite hvilken metode som er den mest riktige dersom det er ulike metoder/instrumenter i bruk på sykehuset.  $pO_2$  er et eksempel på en slik analytt som kan gi måleforskjell mellom to typer instrumenter. Det er flere grunner til at det blir målt ulikt mellom to ulike instrumenter. Det kan være metodeforskjell, eller forskjellen kan skyldes lotskifte på elektroder/membraner/testkassetter osv. Dersom man

skal korrigere en analytt mot en fasitmetode (faktorisere eller legge til en konstant), må korrigerings følger nøye opp for å påse at metodeforskjellen ikke endrer seg.

Blodgassinstrumentene analyserer i tillegg til blodgass, elektrolytter og glukose i fullblod. Disse analyttene blir også analysert i serum/plasma på hovedinstrument. Laboratoriet bør også være kjent med mulige nivåforskjeller mellom blodgassinstrumentene og hovedinstrument (klinisk kjemi-instrument).

Hyppigheten av samkjøringsprøver må ses i sammenheng med bruk av instrumentet. Er instrumentet i daglig bruk, bør samkjøring av pasientprøver eller pasientlikt kontrollmateriale gjennomføres jevnlig. Ved unormale samkjøringsresultater må det gjøres tiltak.

Poenget med en interinstrumentell kontroll er å undersøke nivåforskjeller mellom instrumentene, men ved å analysere en gang per instrument vil også upresisjon påvirke resultatet. Det må settes en grense for tillatt avvik før tiltak må vurderes. Disse bør sees i sammenheng med krav som ble satt ved verifisering av instrumentene.

#### 6.4.4 Tonometrikontroller

Ved tonometri benyttes et tonometer til å ekvibrere fullblod eller hemoglobinbasert kontrollmateriale med kjente gasskonsentrasjoner; med O<sub>2</sub> og CO<sub>2</sub> i lavt, normalt og høyt nivå. I motsetning til pasientblod kan tonometrikontroll med kjent verdi brukes over lang tid, og en kan dermed lettere langtidsovervåke blodgassinstrumentet. Ulempen er at tillaging av tonometrikontroller kan være utfordrende og kostbar. Nå fases tonometrikontroller i stor grad ut av laboratoriene som har benyttet dette tidligere.

#### 6.4.5 Kontroll av de ulike analyttene

##### 6.4.5.1 Blodgassene

Gassene (O<sub>2</sub> og CO<sub>2</sub>) og pH pleier å være stabile på blodgassinstrumentet. På et tradisjonelt blodgassinstrument er det ikke membranskifte på pH-elektroden, men det er membranskifte for O<sub>2</sub>- og CO<sub>2</sub>-elektroden. Likevel er det ikke observert lot-til-lot variasjon av betydning på

disse membranene. Produksjonsfeil på membraner kan en sjelden gang oppstå på hvilken som helst membran. Dette blir som regel fort oppdaget ved gode rutiner for kalibreringer, interne kontroller og ved samkjøringsprøver.

#### *6.4.5.2 Hemoglobinderivatene*

Hemoglobinderivater (f.eks. COHb, MetHb) blir vanligvis målt spektrofotometrisk i et blodgassinstrument. Når disse analyttene blir kalibrert med ulike lot på tHb-kalibrator, kan det bli nivåendringer på derivatene. Dette kan en sjelden gang føre til behov for endring av kontrollgrenser på Hb-derivatene, spesielt dersom disse var snevre i utgangspunktet.

Slitasje på Hb-kyvettene på blodgassinstrumentet kan gi dårlige resultater på Hb og Hb-derivater. For å ha kontroll på endringer som skjer over tid, f.eks. økt upresisjon eller nivåendringer, er det derfor viktig å følge kontrollverdier over lengre tidsrom.

Produsentbaserte kontroller inneholder som oftest ikke kontroller i normalt område for Hb-derivater som COHb og MetHb (i område rundt 1 %).

#### *6.4.5.3 Elektrolytter og metabolitter*

Metabolitter, som glukose og laktat, er sensitive for membranskifte på elektroder på tradisjonelle blodgassinstrumenter. Siden målingene kan være noe ustabile rett før og rett etter membranskifte, og nivåendring kan skje ved membranskifte, er det viktig med nøye oppfølging av analyttene ved lot-skifte på membraner. Fritt kalsium er også en analytt som kan bli påvirket av membranskifte. Kalsiummembranskifte og/eller referansemembranskifte kan da gi nivåendring. Membranskifte viser ikke nødvendigvis nivåendring i alle nivå på kvalitetskontroller. Dette gjelder også for alle andre analytter på tradisjonelle blodgassinstrumenter, der elektrodene gjerne står i instrumentet i flere år. Gjennomgang av kontrollplot og kalibreringsdata er da et godt hjelpemiddel for å vurdere elektrodens og membranens tilstand over tid.

På kassetbaserte blodgassinstrumenter kan skifte av målekassetten også gi en bias på enkelte analytter. Det er derfor viktig å kontrollere instrumentet etter utskiftninger.

#### 6.4.6 Innkjøring av kontroll

Innkjøring av ny lot på kontroller på et tradisjonelt blodgassinstrument bør ideelt sett inneholde lot-skifte på elektrodemembraner og lot-skifte på kalibratorer for å få et riktig bilde av innkjøringen. Som oftest blir innkjøringen gjort over 1-2 måneder. Dermed kan det være en utfordring å inkludere kalibratorskifte da denne ikke blir skiftet så ofte, men lot-skifte på membraner som blir skiftet månedlig bør inkluderes. Noen analytter er ganske stabile og variasjon mellom målingene kan være lav, mens andre analytter er sensitive for membranskifte, og dette kan medføre større variasjon på innkjøringsverdiene. Dersom man ikke inkluderer membranskifte under innkjøringen, kan man risikere å få falsk lav innkjørings-CV %.

Det er diskutert om det ved innkjøring bør benyttes kontrollresultater fra ett eller flere instrumenter. Ved å sette kontrollgrenser basert på innkjøringsverdier fra ett instrument kan grensene bli for snevre og dermed kan en risikere å få for mange falske alarmer. Dersom det settes kontrollgrenser basert på innkjøringsverdier fra flere instrumenter, kan man derimot risikere å få for vide grenser og dermed ikke få alarmer på de feilene en ønsker å fange opp. På samme måte blir ikke målefeil oppdaget i den grad man ønsker dersom laboratoriet bruker produsentens kontrollgrenser, dersom disse er satt for vide.

Dersom laboratoriet er akkreditert er det et krav at presisjon over tid, vanligvis som variasjonskoeffisient (VK) eller coefficient of variation (CV), gjøres kjent for rekvirentene (13).

#### 6.5 Ekstern kvalitetskontroll

Eksterne kvalitetskontroller gir et bilde av hvordan et blodgassinstrument presterer sammenlignet med andre instrumenter, både av samme og ulik type, fra ulike laboratorier. Dersom det eksterne kvalitetskontroll-programmet benytter et kommutabelt (pasientlikt) kontrollmateriale, kan man også se hvilke(n) metode(r) som gir nivåforskjell på en og samme analytt.

LabQuality er av hovedleverandørene for eksternkontrollprogram for blodgassanalytter i norske sykehus (BGA-kontroll), med kontroller for blodgass, elektrolytter og metabolitter.

Kontrollmaterialet er kunstig og vannbasert. For å kontrollere oksimetrivertiene (Hb med derivater) må man velge en annen kontroll, f.eks. Hemoksymetri kontroll fra LabQuality (hemoglobin solution of animal origin).

De eksterne kontrollene må oppbevares og håndteres på riktig måte for å unngå feil, som f.eks. innvirkning av luft ved åpning av kontrollampulle. Følg brevet skal leses nøye ved mottak av kontroller. Som regel går det flere uker å få tilbakemelding på innsendte kontrollresultater, noe som kan forsinke tiltak som burde blitt utført. For kassettbaserte instrument vil reagenskassett være skiftet ut før svar på ekstern kvalitetskontroll foreligger. Selv om nytteverdien av eksternkontroller for blodgass diskuteres, er det stor enighet om at eksternkontroll bør utføres for sammenligning av resultater med andre sykehus.

Som et minimum må masterinstrumentet delta på ekstern kvalitetskontroll. Anbefalt antall eksterne kvalitetskontrollprøver årlig er diskutabelt, men minimum tre årlig er foreslått (18). Dersom det ikke er etablert gode samkjøringsrutiner for alle blodgassinstrumentene, er det også ønskelig at de andre instrumentene analyserer ekstern kvalitetskontroll på omgang.

#### 6.5.1 Krav ved ekstern kvalitetskontroll

Som en ser fra [tabellen](#) med Noklus forslag til kvalitetskrav, definerer ulike leverandører ulike akseptgrenser for avvik. Disse grensene er ikke justerte for nivå på analytten, og er dermed de samme uavhengig av lave eller høye kontrollverdier. Det kan være nyttig å ta utgangspunkt i disse grensene ved vurdering av eksterne kontroller, men laboratoriet gjør egne vurderinger og velger selv hva som vektlegges. Dersom en ikke mener akseptgrensene er i samsvar med egen praksis, kan en f.eks. ta utgangspunkt i z-score som alternativ eller sette egne grenser i lavt måleområde.



## 7 Appendix Om analysekvalitet

### 7.1 Definisjoner

**Presisjon:** Mål på hvor godt flere måleverdier stemmer overens, når målingene utføres med samme metode under samme betingelser. Presisjonen uttrykkes vanligvis som standardavviket til normalfordelingen.

**Bias:** Bias (systematisk feil) er et kvantitativt uttrykk for avvik fra riktighet.

**Riktighet:** Riktighet er samsvaret mellom en gjennomsnittsverdi fra et større antall måleresultat og en antatt sann verdi. I praksis er sammenligningen ofte til en konsensusverdi (f.eks. gjennomsnittsverdi for vår metode eller vår metodegruppe ved ekstern kvalitetskontroll), referanse (f.eks. definitiv metode, referansemetode) eller forventet verdi (f.eks. etablert rutine). Riktighet uttrykkes som god eller dårlig, mens bias er et estimat som uttrykkes med samme enhet som det analytiske resultat eller i prosent.

$VK_{IB}$  = Innen-person eller intraindividuell biologisk variasjon.

(Engelsk:  $CV_w$  eller  $CV_{wb}$  eller  $CV_i$ )

$VK_{MB}$  = Mellom-person biologisk variasjon.

(Engelsk:  $CV_b$  eller  $CV_{bb}$ . I Westgard's biodatabase er  $CV_g = VK_{mb}$ )

$VK_{TB}$  = Interindividuell (total) biologisk variasjon =  $\sqrt{(VK_{ib}^2 + VK_{mb}^2)}$ .

(Engelsk:  $CV_g$  = gruppe, populasjon.) = ¼ av referanseområdet

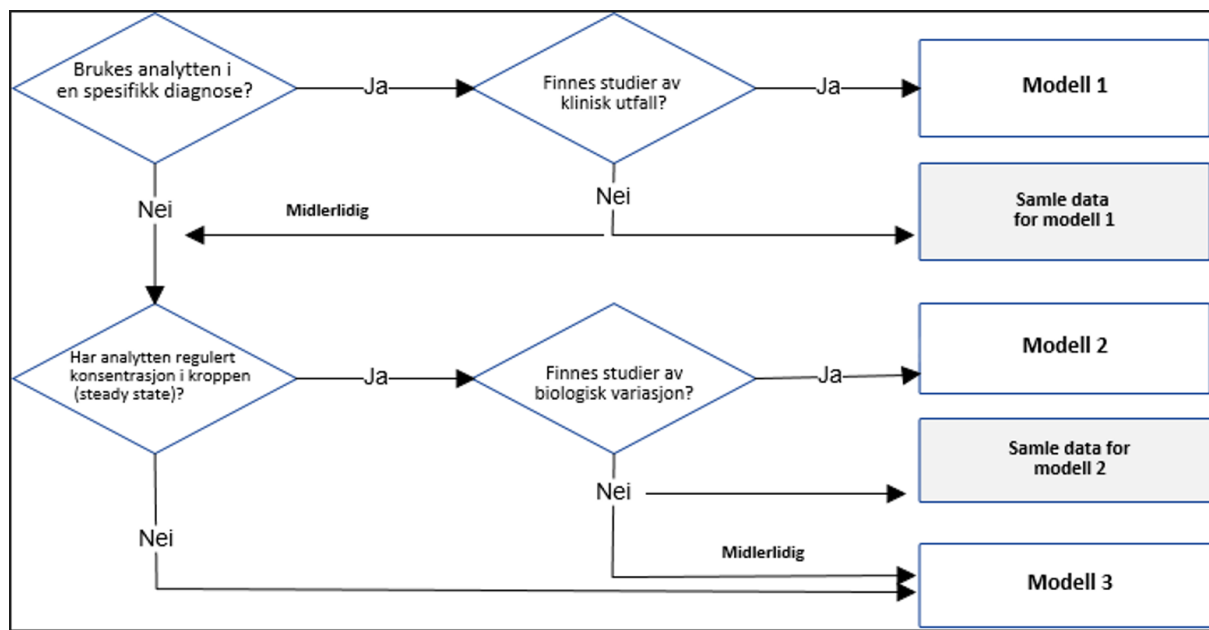
### 3 ulike modeller for å angi krav til analysekvalitet (Milano-modellene):

3 ulike modeller som kan benyttes, basert på hvilken analyse det dreier seg om, tiltenkt bruk og hvilke data man har til disposisjon.

*Modell 1:* Basert på hvordan analysekvaliteten vil påvirke det kliniske utfallet ved bruk av analysen.

*Modell 2:* Basert på den biologiske variasjonen. Alternativt kan en fraksjon av referanseintervall benyttes.

*Modell 3:* Basert på "State of the Art," det vil si det beste man med nåværende teknikk klarer å oppnå. Evt. krav som er satt av autoritative organisasjoner eller faggrupper.



## 7.2 Modell 1; Ut fra studier av klinisk utfall (klinisk konsekvens)

Virkingen av analysekvalitet på spesifikke kliniske beslutninger. Hvordan f.eks. mindre strenge krav til analysekvalitet og dermed høyere måleusikkerhet vil påvirke diagnostisk sensitivitet og spesifisitet og treffsikkerhet på kliniske beslutningsgrenser. Altså: hvordan en gitt analysekvalitet vil påvirke pasientbehandlingen. Det er inntil videre kun få studier som viser hvordan analysekvaliteten av en analysemetode kan påvirke det kliniske utfallet, som ved beskrivelse av evidensbasert diagnostikk. Et eksempel er HbA1c.

## 7.3 Modell 2; Ut fra biologisk variasjon

Tanken her er at hvis det er stor biologisk variasjon så er det ikke like nødvendig å ha veldig høye krav til analytisk presisjon og riktighet. Denne modellen kan anvendes på de fleste analytter der det finnes data for biologisk variasjon. Pålitelighet og egnethet av de

tilgjengelige data over biologisk variasjon bør vurderes. Tall for biologisk variasjon kan finnes fortrinnsvis på [EFLM Biological Variation Database](#), alternativt [Westgard](#).

Basert på biologisk variasjon er det foreslått å vurdere tre ulike kvalitetsnivå både for presisjon og bias; Minimalt, ønskelig og optimalt nivå.

	Impresisjon ( $VK_a$ )	Bias
Minimalt mål	< 0,75 x intraindividuell biologisk variasjon	< 0,375 x total biologisk variasjon
<b>Ønskelig mål</b>	<b>&lt; 0,50 x intraindividuell biologisk variasjon</b>	<b>&lt; 0,25 x total biologisk variasjon</b>
Optimalt mål	< 0,25 x intraindividuell biologisk variasjon	< 0,125 x total biologisk variasjon

### 7.3.1 Beregning av krav til presisjon (tilfeldige feil) ut fra biologisk variasjon

Når vi vurderer krav til presisjon, tar vi utgangspunkt i intraindividuell variasjon fordi vi her tenker oss at det skal være mulig å sammenligne svar på samme pasient tatt over tid. Eksempel på analyser hvor ønskelig mål ikke er praktisk oppnåelig med dagens analyseteknikk er natrium og kalsium, der det homeostatiske kontrollsystemet er finstemt.

### 7.3.2 Beregning av tillatt bias (systematiske feil) ut fra biologisk variasjon

Når vi vurderer krav til bias, vil vi trekke inn hvor stor feil i forhold til riktig verdi man kan tåle. Her skal vi anslå hvordan et svar brukes ved sammenligning mellom individer, og mellom prøvesvar og kliniske beslutningsgrenser. Da vil både intraindividuell og interindividuell biologisk variasjon ha betydning. Derfor beregner vi først total biologisk variasjon  $VK_{tb} \approx \sqrt{VK_{ib}^2 + VK_{mb}^2}$  der  $VK_{ib}$  er intraindividuell biologisk variasjon og  $VK_{mb}$  er den biologiske variasjonen mellom individer i en populasjon (interindividuell biologisk variasjon).

Dersom vi vurderer nivåforskjeller mellom flere instrumenter som brukes om hverandre, bør kravet til bias vurderes strengere og ut fra intraindividuell biologisk variasjon:

- $|\text{Bias}| < 1/3 \times \text{VK}_{\text{ib}}$

Grunnen til dette er at vi nå ser på hvordan et svar med den tidligere metoden vil avvike fra den nye, gitt tatt på samme pasient, derfor intraindividuell.

Når biologisk variasjon ikke er kjent kan man gjøre beregninger ut fra referanseintervall

$$|\text{Bias}| \leq (1/16 \text{ av referanseintervall} / \text{midten av referanseintervallet}) \times 100\%$$

#### 7.4 Modell 3: Basert på "State of the Art"

*Modell 3:* Basert på "State of the Art," det vil si det man med nåværende teknikk klarer å oppnå. Evt. krav som er satt av ledende organisasjoner eller faggrupper.

## 8 Referanseliste

1. Helsebiblioteket.no. Pasientnært analyseutstyr - implementering i sykehus. 2021.
2. CLSI. Blood Gas and pH Analysis and Related Measurements; Approved Guideline-Second edition, CLSI document C46-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2009.
3. Hansen G. [Sodium should be measured with a blood gas analyser when protein or lipid levels are disrupted]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2021;141(2021-13).
4. Baird G. Preanalytical considerations in blood gas analysis. Biochemia medica. 2012(23(1)):19–27.
5. Higgins C. Useful tips to avoid preanalytical errors in blood gas testing: pH, pCO<sub>2</sub> and pO<sub>2</sub>: Radiometer Medical ApS; 2016 [Åpnet 31.05.23] [Available from: <https://acutecaretesting.org/en/articles/useful-tips-to-avoid-preanalytical-errors-in-blood-gas-testing-ph-pco2-and-po2.>]
6. Radiometer medical A/S D. The Whole-blood sampling handbook. [Åpnet 31.05.23] [Available from: <https://www.radiometer.com/en/knowledge-center/handbooks/preanalytical-blood-gas-handbook.>]
7. Oslo Universitetssykehus (OUS). Laboratoriehåndboken Medisinsk biokjemi [Åpnet 31.05.23] [Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/104813.>]
8. Wennecke G. Useful tips to avoid preanalytical errors in blood gas testing: electrolytes: Radiometer Medical ApS; [Åpnet 20.06.23] [Available from: <https://acutecaretesting.org/en/articles/useful-tips-to-avoid-preanalytical-errors-in-blood-gas-testing-electrolytes.>]
9. Wennecke G. [useful-tips-to-avoid-preanalytical-errors-in-blood-gas-testing-metabolites](#) Radiometer Medical ApS2004 [Åpnet 20.06.23] [Available from: <https://acutecaretesting.org/en/articles/useful-tips-to-avoid-preanalytical-errors-in-blood-gas-testing-metabolites.>]
10. Mahoney JJ, Harvey JA, Wong RJ, Van Kessel AL. Changes in oxygen measurements when whole blood is stored in iced plastic or glass syringes. Clin Chem. 1991;37(7):1244-8.
11. Husøy AM. Blodprøvetaking i praksis 3. utgave. Oslo: Cappelen Damm Akademiske; 2018.
12. Sentralt-venekateter-svk-blodprovetaking-fra-sentralt-venekateter [Internet]. [cited 31.05.23]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/>
13. Standardization IOF. ISO 15189: medical laboratories: particular requirements for quality and competence. 2022.

14. Standardization IOF. ISO/TS 22583:2019. Guidance for supervisors and operators of point-of-care testing (POCT) devices. 2019.
15. Larsson A, Greig-Pylypczuk R, Huisman A. The state of point-of-care testing: a European perspective. *Ups J Med Sci.* 2015;120(1):1-10.
16. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(6):833-5.
17. Ceriotti F, Fernandez-Calle P, Klee GG, Nordin G, Sandberg S, Streichert T, et al. Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference. *Clin Chem Lab Med.* 2017.
18. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clin Chem.* 2007;53(7):1338-42.
19. CLSI. User Verification of Precision and Estimation of Bias, 3rd Edition, CLSI document EP15-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2014.