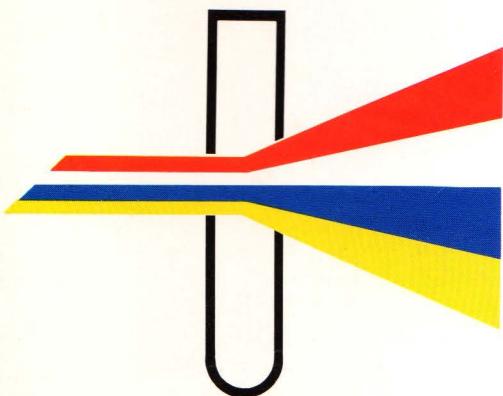


Klinisk Kemi i Norden

Tidskrift för Nordisk Förening för Klinisk Kemi



**Nr 4, vol. 5
december
1993**

INNEHÅLL

Övergången till CRM 470

- 5 Den nya proteinkalibratorn, ett mästarprov med Nordisk smak och framtoning
- 6 Improvement of the quality of protein analysis in Nordic countries – a comparative study
- 9 Ett nytt internationellt referensmaterial för proteiner i humanserum
- 13 Fælles referenceintervaller i Norden for 9 plasmaproteiner
- 20 Danmark: Mulighed for fælles referenceintervaller i Norden for plasmaproteiner
- 20 Kalibrering av metoder för bestämning av specifika protein: Situationen i Finland
- 21 Plasma protein determinations in Iceland
- 21 Norge, overgang til internasjonale verdier for proteiner
- 22 Sverige: Inför övergången till den nya proteinkalibratorn CRM 470

Övriga artiklar

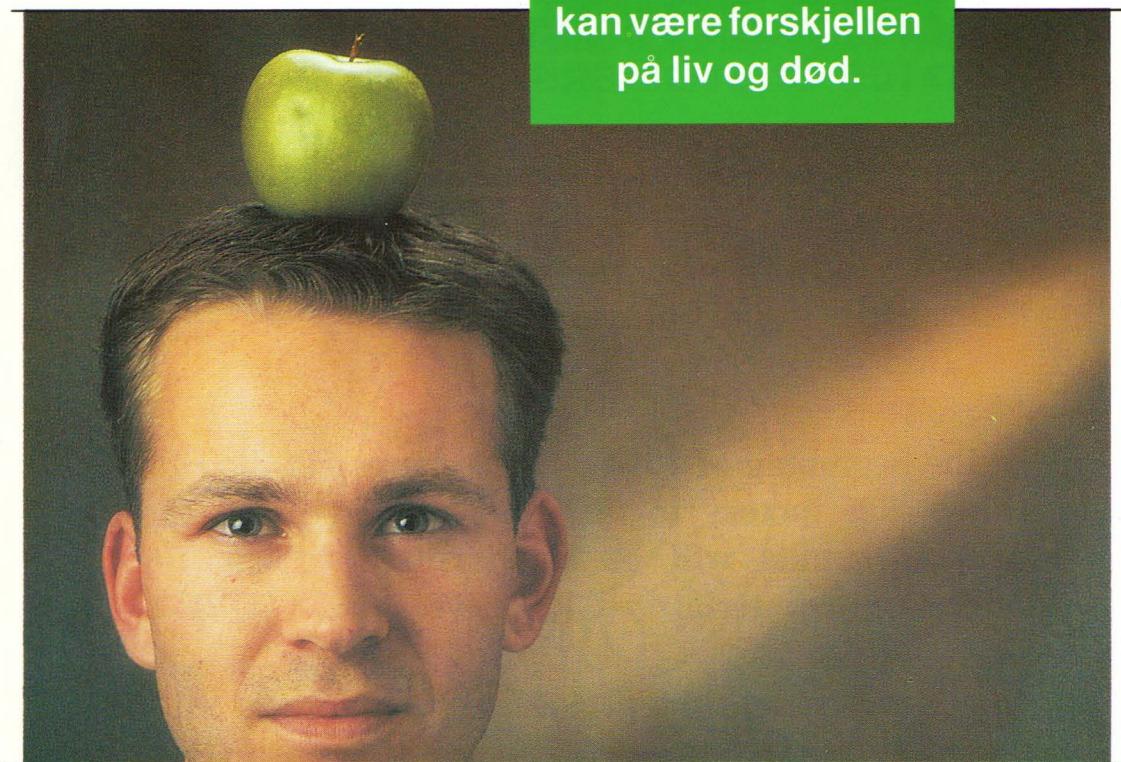
- 23 NFKK:s styrelsemöte i Köbenhavn
- 24 ROSAN - now available on diskette and on-line
- 24 Formenn i Nordiske selskaper for klinisk kjemi
- 25 Konflikt om ledelse av de klinisk kjemiske laboratorier i Norge
- 30 NQLM, Nordic Committee for External Quality Assurance
Programmes in Laboratory Medicine
- 31 Nordiska kurser

Redaktionskommitté för KLINISK KEMI I NORDEN

NFKK	Docent Peter Nilsson-Ehle Klin kem inst, Lasarettet 221 85 Lund Sverige Telefon: Int. + 46 46 17 34 52, 46 17 34 49 Telefax: Int. + 46 46 18 91 14	Island	Cand. Pharm. Leifur Franzson Dept of Clinical Chemistry Borgarspítalinn Fossvogi IS-108 Reykjavík Island Telefon: Int. + 354 1 69 66 00 Telefax: Int. + 354 1 69 63 63
Danmark	Overlæge Palle Wang Klinisk-kemisk afdeling Odense Sygehus DK-5000 Odense C Danmark Telefon: Int. + 45 65 41 28 39 Telefax: Int. + 45 66 13 28 54	Norge	Overlege Tor-Arne Hagve Klinisk-kjemisk avdeling Rikshospitalet Pilestedet 32 N-0027 Oslo 1 Norge Telefon: Int. + 47 22 86 70 10 Telefax: Int. + 47 22 86 70 29
Finland	Professor Ilkka Penttilä Avdelningen för klinisk-kemi Kuopio universitetscentralsjukhus SF-702 10 Kuopio Finland Telefon: Int. + 358 71 17 31 50 Telefax: Int. + 358 71 17 32 00	Sverige	Docent Kristoffer Hellsing Avdelningen för klinisk kemi Akademiska sjukhuset S-751 85 Uppsala Sverige Telefon: Int. + 46 18 66 42 67 Telefax: Int. + 46 18 54 96 23

Omslaget:

Glad IFCC-kommitté, som standardiserat proteiner, från vänster: Myron Johnson, Anders Carlström, Robert Ritchie, John Whicher, Jaques Bienvenu, Anthony Milford Ward, Siegfried Baudner, Sören Blirup-Jensen och Per Just Svendsen



**Presisjon og tillit
kan være forskjellen
på liv og død.**

Seronorm™ 30 år i Norden (1963-1993)!

**NYHET 1993:
Seronorm™ Protein, ny batch;
14 proteiner standardisert
mot IFCCs nye standard: CRM 470.**

Kontrollsera fra Nycomed gir deg den kvaliteten du burde kreve for å sikre og dokumentere dine analyseresultater.

Kontakt oss for ytterligere informasjon.

Danmark

Nycomed DAK AS
Tlf. 36 77 00 52

Finland

OY Nycomed AB
Tlf. 90 562 3233

Island

Pharmaco
Tlf. 91 67 86 11

Norge

Nycomed Pharma AS
Tlf. 22 96 36 36

Sverige

Nycomed AB
Tlf. 08 765 29 30

Utvikling/produksjon:



Produksjon/markedsføring:



PROTEIN STANDARDIZATION INFORMATION FOR BECKMAN ARRAY AND ICS CUSTOMERS

Beckman is committed to meeting the international standardization and regulation. To assist customers in the best way with the protein standardization , **Beckman** will act in two phases.

Phase 1:

In the beginning of 1994 , **Beckman** will distribute conversion factors to all users. When using these factors, results will be standardized to the BCR reference material (CRM 470 - CAP/IFCC lot 91/06 19).

During the same time period , control inserts will be modified to include two blocks of information , current and IFCC values. This applies to the following controls : Control 1, Control 2, CRP Control, **Vigil PRx** and **Vigil Plus**.

Phase 2:

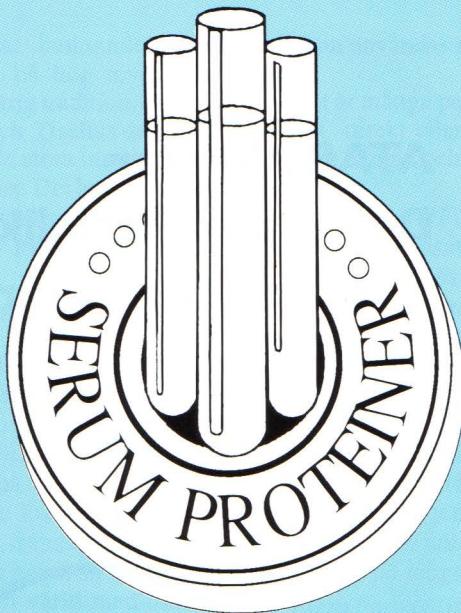
Beginning in late 1994 , IFCC cards will be included in the reagent and calibrator kits.

The reference values published by NFKK can be used after the conversion.

**BECKMAN - YOUR PARTNER IN
BIOCHEMISTRY AND CLINICAL
CHEMISTRY**



NY GLOBAL STANDARDISERING



BOEHRINGER MANNHEIM

standardisrar nu serumproteinerna i

- Calibrator for automated systems Proteins
- Precinorm® Protein
- Precipath® Protein

mot den nya referenspreparationen

CRM 470

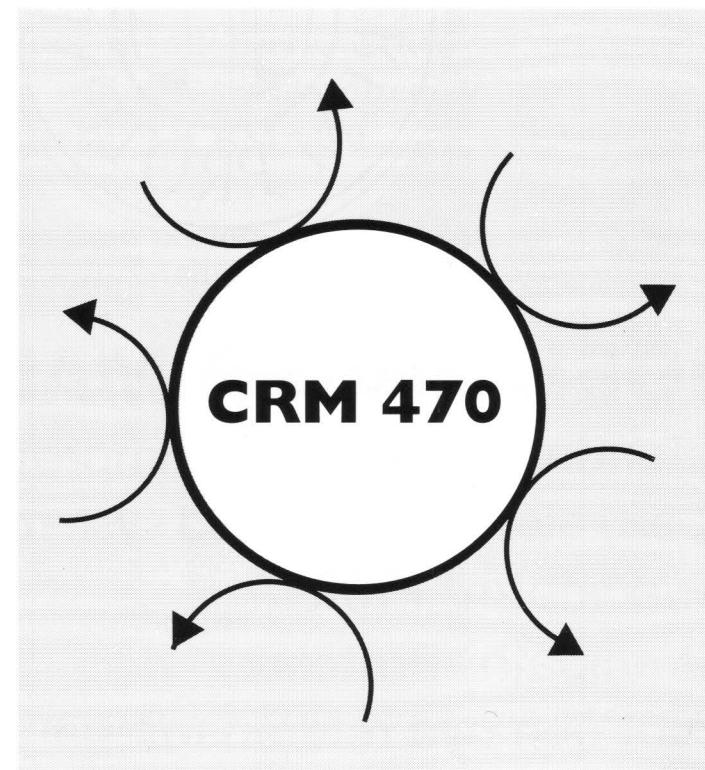
BOEHRINGER
MANNHEIM
SCANDINAVIA

Karlsbodavägen 30
Box 147
161 26 Bromma

Tel 08-98 81 50
Telefax 08-98 44 42



ATAB / Incstar
Den nya "proteinlikaren"
... när du kalibrerar



KEBO Lab

163 94 Spånga. Tfn 08-621 34 00

Oslo Tfn: 22903030
Herlev Tfn: 44887200

Klinisk Kemi i Norden

Nummer 4, volym 5 1993

Den nya proteinkalibratorn, ett mästarprov med Nordisk smak och framtoning

Kristoffer Hellsing

I de nordiska länderna har kunnandet inom plasmaproteinområdet legat på hög nivå sedan många år. Det finns en långvarig tradition, som går tillbaka bl.a. till Svedbergs och Tiselius dagar och via bl.a. Laurells och Harboes stora insatser söker sig fram till dagens verksamhet. Det har varit korta steg från forskningens verkstäder till de kliniska laboratorierna och kommer förhoppningsvis att vara det även i en framtid.

Tyvärr har man väl inte ägnat lika stor möda åt standardiseringsträvanden. Kanske har det inte alltid upplevts lika angeläget. Även internationellt har kalibreringsproblematiken inte ägnats vederbörlig och tillräcklig kraft med den följd att det faktiskt funnits skillnader mellan olika kommersiellt tillgängliga kalibratorer på upp mot 50-100%. Så länge detta existerat på ett lokalt laboratorium och motsvarats av korrekt framtagna referensintervall har det kanske inte betytt så mycket för den enskilde patienten. I en värld med ökande provskickning och med allt större behov av låg mellanlaboratoriespridning kan detta naturligtvis vara förödande.

Problemet har ägnats en hel del arbete av proteingrupperna verksamma inom klinisk kemi i såväl Danmark som i Finland. När den svenska proteingruppen kom igång med sin verksamhet för fem år sedan blev det lika uppenbart även här. Via olika kanaler sökte vi påverka så att ett arbete skulle påbörjas inom IFCC. Redan tidigare hade ett nordiskt projekt startat, inom vars ramar man producerade en egen kalibrator och gick ut med olika kontrollmaterial.

Kontakterna ledde fram till att en arbetsgrupp tillsattes inom IFCC, i vilken inte mindre än tre av de nio medlemmarna kommer från Norden. Den arbetsgruppen, som stått för själva produktionen och nivåangivelsen av kalibratorn samt att kalibratorn blivit internationellt accepterad, har sedan haft kontakt med den nordiska gruppen, som bl.a. tagit fram ett stort referensmaterial. Följden har blivit att vi nu kan införa inte enbart en ny internationellt accepterad kalibrator utan även referensintervall,

som kan användas av alla som använder kalibratorn.

Det är många personer inom professionen som arbetat direkt eller indirekt med problematiken. Låt mig nämna och framföra lovord till några av dem:

Deltagarna i IFCC:s arbetsgrupp (De har själva skrivit om sin insats i detta nummer av KKN).

Deltagarna i Nordkem-projektet, som tidigare har skrivit om projektet i KKN (4/92) och nu beskriver referensintervallen.

Deltagarna i proteingrupperna tillsatta av de olika nationella föreningarna, som stött och verkat för det internationella projektet och som fungerat som ett bollplank för den internationella gruppen.

Flera laboratorier som varit direkt involverade i värdöverföringen från den internationella kalibratoren till den nordiska.

Många på labgolven som utfört analyserna.

Flera företag (jag tänker i första hand på Dako och Behringwerke), som varit direkt involverade i produktionen eller som tagit stor del i verksamheten.

Vi som arbetat inom området tycker att fullföljandet av detta arbete innebär ett stort steg framåt och är stolta över att den nordiska professionen skott sin del av det stora projektet så väl. Nordisk klinisk kemi har genom detta arbete väl markerat en framträdande position.

I samband med det svenska användarmötet för proteinanalyser, som avhölls i april 1993, togs frågan upp om samordning av övergången. Det blev mötets uppfattning att vi skulle vända oss till SFKK:s och NFKK:s styrelser. SFKK bad den svenska proteingruppen (SEQLA:s expertgrupp för proteinanalyser) att koordinera övergången i Sverige. NQLM (se annan plats i detta nummer av KKN) ombads av NFKK att koordinera övergången i Norden.

Efter flera års arbete är den nya internationella proteinkalibratorn nu alltså färdig och kan börja tas i bruk. I och med detta detta nummer av KKN, som alltså härmed överlämnas till dig, kan de nya referensintervallen tas i bruk.

Improvement of the Quality of Protein Analysis in Nordic Countries – a Comparative Study

A. Carlström*, J. Gävert#, K. Hellsing†, A. Milford Ward*, E. Olafsdottir†, H. Steensland†, R. Tenhunen†, A. Uldall†.

*IFCC committee on Plasma protein Standardization, #Labquality, †Nordic Committee for External Quality Assurance Programme in Laboratory Medicine, NQLM.

A number of national surveys on protein analysis have been carried out in the Nordic countries throughout the years. The first one carried out in 1977(1), revealed an unacceptable inter laboratory variation. Later, in a Nordkem sponsored protein project (2) great effort was taken to illustrate the effect of using a common calibrator as well as the interference of turbidity.

In 1992 the IFCC Committee on Plasma Protein Standardization decided to perform a world wide quality assessment project before and after the release of CRM 470, the reference preparation of plasma proteins certified by the Community Bureau of Reference, Commission of the European

Communities (BCR) (3) and the College of American Pathologists (CAP). In the IFCC quality assessment project the aim is to study the effect of the implementation of the common calibrator on the interlaboratory agreement of protein analysis.

The IFCC committee offered two liquid serum samples which were sent to the national organizers of the EQA schemes. The survey was carried out in April-May 1993. The statistical work was carried out by Labquality.

34 Danish, 30 Finnish, 38 Swedish and 29 Norwegian laboratories participated. In addition 14 Swiss laboratories participated, and these results are also included in the present results.

Table 1.
Results from external quality assessment schemes in the Nordic countries.

	1977 (1)		1993		
	n	CV %	n	CV%	CV% recalc*
Albumin	84	8.4	111	6.0	4.4
α_1 -antitrypsin	32	25.2	91	24.6	6.2
Ceruloplasmin	20	19.2	41	11.1	8.4
Complement 3	18	22.7	62	15.6	4.6
Complement 4	12	20.9	60	14.6	6.2
Haptoglobin	69	28.7	113	17.4	5.4
IgA	71	19.1	131	12.3	4.0
IgG	71	14.6	131	9.6	4.9
IgM	67	28.5	129	23.5	7.2
α_2 -makroglobulin	7	21.6	7	8.8	4.7
Orosomucoid	37	23.7	87	12.1	7.8
Transferrin	17	22.1	87	10.6	5.4
Transthyretin	7	16.2	30	4.2	4.6

* CV of sample IFCC-2 recalculated with the results from sample IFCC-1

Results and discussion

Table 1 shows a summary of the results from the current survey compared to the first one from 1977. In the present survey the effect of a common calibrator was also modelled by applying the results of one of the samples, IFCC 1, to recalculate the results of the second sample, IFCC 2.

As expected there is an improvement in the inter-laboratory variation from 1977 to 1993. A continuous change of methodology has taken place, e.g. from single radial immunodiffusion and rocket immunoelectrophoresis techniques to automated immunoturbidimetry and immunonephelometry. Moreover many laboratories have continued to use the common calibrator used in the Nordkem protein project. Finally national surveys have been running in several Nordic countries during the last years.

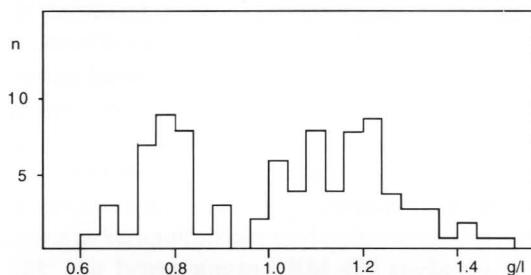


Fig 1. Histogram showing the results of sample IFCC-2 analyzed for α_1 -antitrypsin in 90 Nordic laboratories.

Most striking, however, is the apparent effect of the modelled recalibration. An example of this effect is illustrated in Fig 1 and 2, which show the distribution of the α_1 -antitrypsin results of the sample IFCC 2, the original results as well as the recalculated ones. The Youden plot on fig 3 shows that the results of the two serum samples are indeed correlated, as indicated by the diagonal distribution of the results. Thus for most of the proteins studied the inter-laboratory variation, - mainly due to the calibration procedure, - accounts for the main part of the total variation, whereas the intra-laboratory variation, - mainly coherent with the precision of the analysis, - only constitutes a minor part.

The results of this study are in agreement with results from a previous pan-european EQA study (4) showing that internal recalibration within an EQA distribution improved the inter-laboratory variation.

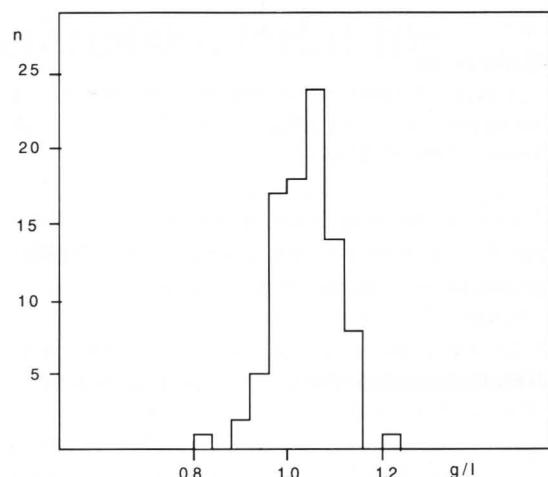


Fig 2. Histogram showing the results of sample IFCC-2 analyzed for α_1 -antitrypsin in 90 Nordic laboratories and recalculated with the results of sample IFCC 1.

IFCC has planned a second survey in 1995 or 96, when the new protein calibrator has been implemented. We are looking forward to see what real improvement this will bring.

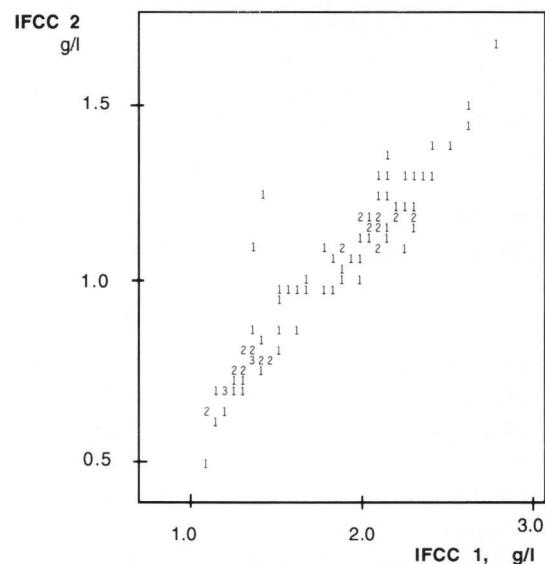


Fig 3. Youden plot of the α_1 -antitrypsin from 90 Nordic laboratories. X axis: sample IFCC-1, Y-axis: sample IFCC-2.

References

1. Landaas S, Skrede S, Eldjarn L, Proficiency survey of serum protein analysis in Scandinavia. *Scand J Clin Lab Invest* 1978; 38: 295-299.
2. Bjørø K, Blaabjerg O, Icen A, Irjala K, Hyltoft Pedersen P. The Nordic protein project. A NORDKEM-project on analytical quality management. *Klinisk kemi i Norden* 1992; 4 nr 4: 15-20.
3. Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S, Carlström A, Johnson A.M, Milford Ward A, Ritchie R, Svendsen P J, Whicher J T. The certification of a matrix reference material for immunochemical measurement of 14 human serum proteins. CRM 470. Community Bureau of Reference, Commission of the European Communities, Brussels, 1993, pp 1-172.
4. Bullock D G, Dumont G, Vassault A, et al. Immunochemical assays of serum proteins; a European quality assessment survey and the effects of calibration procedures on interlaboratory agreement. *Clin Chim Acta* 1990; 187: 21-35.

Ett nytt internationellt referensmaterial för proteiner i humanserum

S. Blirup-Jensen, A. Carlström, P.J. Svendsen, S. Baudner, J. Bienvenu, A.M. Johnson, R.F. Ritchie, A.M. Ward och J.T. Whicher.

Ett nytt internationellt humant referensmaterial för proteiner finns sedan juni 1993 att tillgå från European Bureau Communitaire de Reference(BCR) och College of American Pathologists(CAP) och går under olika beteckningar: CRM 470 eller RPPHS, lot 91/0519 beroende på om det levererats i Europa eller i USA. Detta material som är certifierat av ovanstående instanser har tagits fram av Kommittéen för Plasma Protein Standardisering inom International Federation for Clinical Chemistry (IFCC) och delas i två delar. Materialet är avsett att användas som en matrixreferens från vilken värden skall överföras till kalibratorer och kontroller som rutinmässigt används vid kvantivering av serumproteiner med immunkemisk metodik. När benämningen CRM 470 används i den fortsatta texten avses CRM 470 och RPPHS.

Under de sista åren har ett stort antal referensmaterial varit i bruk världen över. Dessa material har åsatts värden med hjälp av ett flertal metoder med utgångspunkt från flera olika primärstandarder. Detta har resulterat i att koncentrationsnivån för ett och samma protein kan variera så mycket som 50 till 100% beroende på slag av protein och referensmaterial. Dessa variationer i proteinnivåer har blivit uppenbara vid kartläggningar av analyskvaliteten både i USA och i Västeuropa^{1,2}. Även om förklaringen till denna problematik är komplex så bör bruket av ett enda internationellt referensmaterial avsevärt reducera variabiliteten.

Kommittéen för Plasma Protein Standardisering inom IFCC startade 1989 en process som inbegrep preparation, karakterisering och kalibrering av en ny sekundär matrix referenspreparation för följande 14 plasmaproteiner: Transtyretein (pre-albumin), albumin, orosomukoid (α_1 -acid glycoprotein), α_1 -antitrypsin, ceruloplasmin, haptoglobin, α_2 -makroglobulin, transferrin, C3, C4, IgG, IgA, IgM och C-reaktivt protein.

I ett längre tidsperspektiv är kommittéens mål att ta fram ett primärt referensmaterial med alla proteinnivåer satta med referens till rena och väl karakteriserade proteiner. Bland de ovan listade proteinerna är för tillfället sådana proteiner endast tillgängliga i begränsad omfattning. Kommittéen bedömde situationen sådan att det brådskade med att ta fram ett kalibratormaterial och beslöts därför 1989 att producera en referenspreparation kalibrerad mot relevanta material från World Health Organization (WHO) beträffande Internationella Enheter(IU) och mot nedan uppräknade material beträffande massakoncentration:

1. Renade proteiner för transtyretein, α_1 -antitrypsin, orosomukoid och transferrin. Dessa proteiner preparerades av Proteinlaboratoriet vid Köpenhamns Universitet samt Klinisk kemiska laboratoriet vid Malmö Allmänna Sjukhus enligt protokoll framtagna av medlemmar i IFCC kommittéen(S. Blirup-Jensen och P.J. Svendsen) respektive doc Jan-Olof Jeppsson.

2. WHO's referensmaterial för C-reaktivt protein med den förutsättningen att 1 IU är ekvivalent med 1 mg.

3. För övriga proteiner användes US National Reference Preparation for Serum Proteins(USNRP)

Tidigare referensmaterial

1967 preparerade Rowe och medarbetare en serum-pool i syfte att skapa "the first International Standard for any plasma protein - the immunoglobulins". En del av denna pool, batch 67/86, fick status som WHO's immunoglobulin standard och ampullerades och frystorkades vid National Institute for Biological Standards and Control i London. WHO's standard 67/86 definierades så att den innehöll 100 IU per ampull av vart och ett av de tre immunoglobulinerna. Återstoden av serumpoolen prepare-

rades därefter av en annan organisation enligt en lätt modifierad procedur och fick batch-beteckningarna WHO 67/95, WHO 67/97, WHO 67/98 och WHO 67/99.

Reimer och medarbetare³ i USA preparerade under senare delen av 70-talet flera serumpooler varav en valdes som referensmaterial för humana serumproteiner. Hälften av detta material frystorkades i flaskor(1,5 mL/flaska) som försågs med gummiproppar och lagrades vid Center for Disease Control med beteckningen "US National Reference Preparation for Serum Proteins" (USNRP). Den andra hälften frystorkades i ampuller som smältes igen och innehöll 1,3 mL/ampull. Den senare hälften fick status som "WHO Reference Preparation for 6 Human Serum Proteins" eller WHO 6HSP (albumin, α_1 -antitrypsin, ceruloplasmin, α_2 -makroglobulin, transferrin och C3).

I USA åsattes senare massakoncentrationsvärdet båda USNRP och en bruksstandard framtagen av CAP(College of American Pathologists), kallad RPSP-1, genom ett konsensusförfarande omfattande 24 olika laboratorier⁴. Varje laboratorium använde sina egena referensmaterial och spridningen på de erhållna resultaten var därför stor. RPSP-1 användes därefter av ett stort antal laboratorier och tillverkare av reagens. Många av de större diagnostikaföretagens kommersiella standarder har därför varit kalibrerade mot CAP's standarder RPSP 1 - 3. När RPSP-1 var förbrukad preparerade CAP RPSP-2 och därefter RPSP-3. För varje ny preparation åsattes värden återigen genom konsensus där den tidigare CAP preparationen utgjorde referensen; RPSP-2 ställdes sålunda mot RPSP-1⁵ och RPSP-3 mot RPSP-2.

Det visade sig senare nödvändigt att preparera ytterligare en ny CAP-standard, RPSP-4, då det blev uppenbart att RPSP-3 ej skulle räcka fram till att den nya kalibratorn RPPHS, europeisk benämning CRM 470, blev tillgänglig. Den senare förväntades uppvisa helt andra koncentrationsnivåer för flera proteiner varför CAP beslutet att åsätta RPSP-4 värden enligt samma principer som har använts av IFCC's kommitté för CRM 470, i avsikt att minimera ytterligare förändringar när den nya internationella standarden blev tillgänglig. RPSP-4 har varit tillgänglig i USA sedan 1991.

Preparationen av CRM 470

Alla processer som använts i preparationen av det nya materialet har testats i pilotskalar och visat sig resultera i ett mycket stabilt och optiskt klart material som kan användas i alla vanliga immunkemiska metoder. Dessutom har alla processer och data dokumenterats i detalj så att materialet skall kunna reproduceras när en ny framställning krävs. I korthet har preparationsstegen varit följande:

1. Insamling av färskt serum, ungefär 175 mL per givare, från flera hundra friska individer i 5 europeiska städer. Demografiska data för varje givare har dokumenterats såsom ras, kön, ålder, vikt, blodgrupp och ursprungsland.
2. Varje individuell serumportion har testats med avseende på följande smittämnen med tester godkända av Food and Drug Administration: HIV-1 och -2, HTLV-1, hepatit B surface antigen och hepatit C antikroppar.
3. Varje individuell serumportion har testats med avseende på förekomst av reumatoid faktor, monoklonala immunglobulin band eller andra abnormaliteter som kunnat identifieras med serumelektrofores.
4. Fenotyp av varje individ har dokumenterats beträffande α_1 -antitrypsin och haptoglobin.
5. Varje individuell serumportion har undersökts med hänsyn till förekomst av hämolys, hyperbilirubinemi och turbiditet.
6. Alla serumportioner som visat avvikelser eller närvära av möjliga störande substanser i ovan nämnda tester har uteslutits.
7. Tillsats av natriumazid och därefter har de individuella serumportionerna frysts innan de skickats till ett centralet laboratorium för vidare preparation.
8. Serumportionerna har tinats och sammanslagits varefter den samlade volymen delipiderats med användning av kiseldioxid.
9. Natriumazid, aprotinin och benzamidin har tillsatts.
10. Tillsats av rent C-reaktivt protein till en slutkoncentration av ungefär 40 mg/L.
11. Justering av pH till 7,2 med HEPES buffert följt av sterilfiltrering.
12. Preparationen har fyllts på flaskor(1,00 mL/flaska), frystorkats och tillsluts.

Koncentrationsangivelser för CRM 470

CRM 470 har åsatts koncentrationsvärdet i ett

samarbete mellan 27 laboratorier i Europa, USA och Japan. Spädningsserier i replikat av det nya sekundära referensmaterialet och av relevanta primära referenser har därvid använts. Spädningarna, som alla var viktcorrigerade, gjordes så att alla analyser utfördes inom samma koncentrationsområde för de två material som jämfördes. För att kunna visa att de två materialen uppförde sig på samma sätt beträffande t.ex. avsaknad av skillnader i matrixeffekter och avsaknad av fenomen som antigenöverskott krävdes att analysresultatens regressionslinje passerade genom noll samt att linjen var rätlinjig⁶. Den statistiska utvärderingen av värdeöverföringen kommer att publiceras i detalj inom kort⁷.

De värden som åsatts CRM 470 skiljer sig i vissa fall signifikant från de som gäller för tidigare referensmaterial med undantag för RPSP-4 (se ovan). De mest signifika skillnaderna från värdena för massakoncentration gällande RPSP-2 och RPSP-3 finner man för transtiretin, orosomukoid, α_1 -antitrypsin och IgM. Skillnaderna är här av storleksordningen 10 till 40 %.

Dessutom är förhållandet mellan massakoncentration och Internationella Enheter (IU) ett annat i CRM 470 än i RPSP-standarderna eftersom koncentrationsangivelser i IU för CRM 470 har åsatts i direkt jämförelse med relevanta WHO-standarder och inte i jämförelse med USNRP som varit kalibrator för RPSP-standarderna.

Av IFCC-kommittéens arbete framgår att proteinkoncentrationerna angivna i IU/L för USNRP ej bör användas och att massakoncentrationerna är de relevanta koncentrationsangivelserna. WHO 6HSP och USNRP är ju som tidigare nämnts delar av samma serumpool. WHO 6HSP fylldes av okänd anledning i 1,3 mL portioner för att rekonstitueras med 1mL medan USNRP fylldes i 1,5 mL portioner för att rekonstitueras med 1 mL. Detta resulterar i 16 % skillnad i proteinkoncentrationer mellan de två preparationerna, vilket också kunde bekräftas vid den nyligen av kommittéen genomförda värdeöverföringen. Å andra sidan om IU/mL, som de deklarerar på "package inserts", jämförs så är den genomsnittliga skillnaden 8,7 %. Endast för transferrin och immun-globulinerna är skillnaderna omkring 14 %

Koncentrationerna för ceruloplasmin, C4 och IgM är låga i CRM 470 i jämförelse med färskt normalt serum. Orsaken är dessa proteiners affini-

tet för kiseldioxid som användes vid delipideringen. Detta faktum är av speciell vikt för C4 och ceruloplasmin vars koncentrationer ligger vid den lägre analysgränsen för vissa instrument som t.ex. Beckmans nefelometrar.

Tillgång till och användning av CRM 470

Det nya internationella referensmaterialet, CRM 470, är tillgängligt sedan juni 1993 och certifierat i Europa av Bureau Communautaire de Reference (BCR) under ovannämnda beteckning och som RPPHS lot nr 91/0519 i USA av Food and Drug Administration. Avsikten är att den nya standarden skall användas som en serumbaserad ("matrix") referens för värdeöverföring till andra tertiära material och inte direkt i laboratoriernas rutinverksamhet. Använd på detta sätt kommer kalibrator att räcka i ett flertal år.

IFCC-kommittén rekommenderar på det bestämdaste att överföring av värden från CRM 470 till tertiära referenser och till kontrollmaterial görs enligt det protokoll, som används för värdeöverföringen till CRM 470. Protokollet innebär att rekonstitutions- och spädnings-volymer korrigeras genom vägning; jämförelse görs av analysresultaten från replikat av spädningsserier av de två materialen och från replikat av analysserier; man använder adekvata metoder för statistisk bearbetning samt funktionella lineära relationer.

Variation i analysresultat kommer ej att helt korrigeras genom att CRM 470 kommer i allmänt bruk. Skillnader mellan prover, genetisk fenotyp (t.ex. för haptoglobin), använda antikroppar och liknande andra faktorer kommer även i fortsättningen att förorsaka en viss variabilitet. Dessutom kommer otvivelaktigt kommande referensmaterial att ha andra åsatta värden för vissa proteiner, allteftersom ytterligare rena proteiner blir tillgängliga som primärstandarder.

Medlemmar i IFCC's Kommitté för Plasma-proteinstandardisering är J T Whicher, ordförande, Leeds, England; S Baudner, Marburg, Tyskland; J Bienvenu, Lyon, Frankrike; S Blirup-Jensen, Köpenhamn, Danmark; och R F Ritchie, Scarborough, Main, USA. Associerade medlemmar är A Carlström, Danderyd, Sverige; A M Johnson, Greensboro, North Carolina, USA; P J Svendsen, Köpenhamn, Danmark; och A M Ward, Sheffield, England.

Referenser

1. Whicher JT. Calibration is the key to immunoassay but the ideal calibrator is unattainable. *Scand J Clin Lab Invest.* 1991; 51 (suppl 205):21-32.
2. Bullock DG, Dummont G, Vassault A, et al. Immunochemical assays of serum proteins; a European external quality assessment survey and the effects of calibration procedures on inter-laboratory agreement. *Clin Chim Acta.* 1990; 187: 21-35.
3. Reimer CB, Smith SJ, Hannon WH, et al. Progress towards international reference standards for human serum proteins. *J Biol Stand* 1978; 6; 133-58.
4. Reimer CB, Smith SJ, Wells TW, et al. Collaborative calibration of the US National and the College of American Pathologists reference preparations for specific serum proteins *Am J Clin Pathol.* 1982;77:12-9.
5. Tholan DW, Homburger HA. Assigning concentration estimates for the CAP Reference Preparation for Serum Proteins (lot 2). *Pathologist* 1984;38: 226-8.
6. Davies OL, Goldsmith PL. Statistical Methods in Research and Production 4th ed. London, England, 1976:178-223.
7. Svendsen PJ, Blirup-Jensen S, Johnson AM. Value transfer between serum protein matrices. In press.

Fælles Referenceintervaller i Norden for 9 Plasmaproteiner

O. Blaabjerg¹, M. Blom², H. Gry³, A. Carlström⁴, P. Hyltoft Petersen¹, A. Icén⁵, K. Irlala⁶, E. Lund⁷, I. Matinlauri⁶, K. Mattila⁶, J.R. Nørgård¹, and A. Uldall⁸.

1. *Klinisk Kemisk Afdeling, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense, Danmark.*

2. *Klinisk Kemisk Afdeling, Hjørring Sygehus, DK-9800 Hjørring, Danmark.*

3. *Medi-Lab, Adelgade 5-7, DK-1304 København K, Danmark.*

4. *Avdelningen för Klinisk Kemi, Danderyd Sjukhus, S-182 88 Danderyd, Sverige.*

5. *Inst. f. Klinisk Kemi, Helsingfors Universitet, SF-0029D Helsingfors, Finland.*

6. *Central Laboratory, Univesity Hospital of Turku, SF-20520 Turku, Finland.*

7. *Klinisk Kemisk Afdeling, Vejle Sygehus, DK-7100 Vejle, Danmark.*

8. *Klinisk Kemisk Afdeling, KAS i Herlev, DK-2730 Herlev, Danmark.*

Indledning. Denne korte rapport over fælles referenceintervaller i Norden for 9 plasmaproteiner er et resume af resultaterne fra en række projekter vedrørende etablering og sikring af analytisk kvalitet for måling af plasmaproteiner i Norden. Den egentlige dokumentation af alle tiltag og resultater vil blive publiceret i en bog, der udkommer både som en selvstændig Nordkem-publikation og som et særnummer af *Upsala J Med Sci* i foråret 1994.

Baggrund for fastlæggelse af referenceintervaller netop nu. Behovet for en bedre analysekvalitet ved bestemmelse af plasmaproteiner har længe været erkendt, og det er dokumenteret at en stor del af problemerne kan tilskrives problemer med de tidligere kommersielt tilgængelige kalibratorer (1), men også problemer med metode-specificitet ved måling af turbide patientprøver er af betydning (2,3). Etablering af en fælles kalibrator af høj kvalitet til daglig rutinebrug (2,3,4), og anvendelse af skånsomme metoder til *clearing* af patientprøver kan løse disse problemer (3,4,5).

IFCC's *Working Group on Plasma Proteins* har i samarbejde med BCR og CAP fremstillet et *Reference Serum for Plasma Proteins* (6,7,8 og artikel i dette nummer) der ved overføringen af værdierne til Den nordiske Proteinprojekt sikrer *traceability* af koncentrationsværdierne.

Med etableringen af ovenstående sikre og stabile koncentrationsværdier er der skabt grundlag for

transferabilitet af plasmaprotein værdier, og dermed for etablering af fælles referenceintervaller, hvor befolkningerne er homogene for den enkelte kvantitet (komponent).

Yderligere er der fremkommet realistiske *kvalitetsmål* (goals/quality specifications), der definerer den nødvendige analysekvalitet for anvendelsen af disse fælles referenceintervaller (9,10), hvorved der er skabt et grundlag for design af den eksterne kvalitetskontrol eller sikring, idet de opnåede resultater kan sættes direkte i relation til *kvalitetsmålene*. I Det nordiske Proteinprojekt er det dokumenteret at hovedparten af de deltagende laboratorier kan *leve op til* disse krav ved anvendelse af en høj-kvalitets kalibrator og (for nogle vedkommende) passende clearing-procedure - bortset fra S-Albumin, hvor det er nødvendigt at tolerere en vis analytisk imprecision inkluderet i selve referenceintervallet (delvis publiceret i 2 og 3).

Med henblik på opdeling af referenceintervaller i undergrupper er der yderligere skabt det teoretiske grundlag for hvornår det er relevant at dele op i flere intervaller (11). I nærværende projekt for plasmaproteiner er anvendt samme kriterier som ved fastlæggelse af kvalitetsmålene for at anvende de fælles referenceintervaller.

Ovenstående er en kort beskrivelse af forudsætningerne for etablering af fælles reference-intervaller. Sammenhængen er illustreret i Fig. 1.

ANALYTISKE FORUDSÆTNINGER FOR ETABLERING AF FÆLLES REFERENCEINTERVALLER

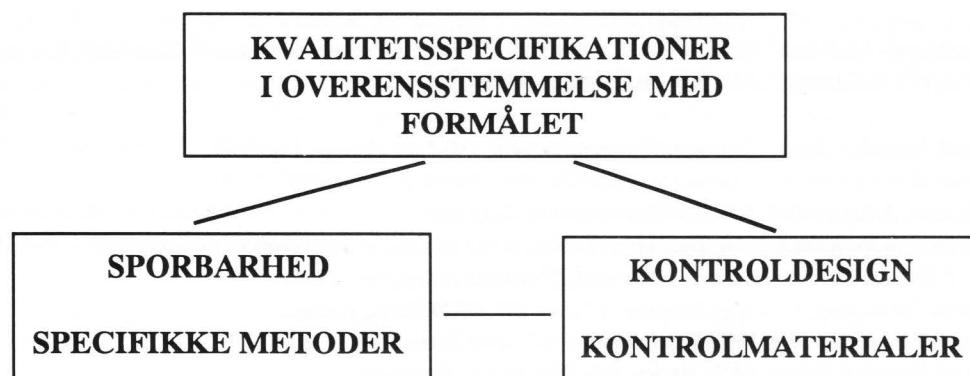


Fig. 1. Illustration af relationerne mellem 'kvalitetsspecifikationer', 'etablering af kvalitet' og 'kontrol af kvalitet' ved etablering af 'fælles referenceintervaller'.

Referenceindivider. Ved udvælgelse af referenceindivider er der benyttet pragmatiske kriterier, idet der er anvendt laboratoriepersonale og deres pårørende. Arbejdet er fordelt mellem 20 danske og et finsk laboratorium, således at alle danske laboratorier skulle finde 2 mænd, 2 kvinder der anvendte og 2 der ikke anvendte P-piller i 10 årlige intervaller op til 50 år, og 2 af hvert køn over 50 år i intervaller op til 80 år. På grund af de etiske regler var det ikke muligt at få prøver fra børn under 18 år, hvormed de yngste grupper omfattede 18-20 åriges. Fra en tilsvarende finsk undersøgelse har vi valgt udelukkende at analysere prøver fra 30 til 40 åriges. Der er i nærværende evaluering ikke taget hensyn til forskellige P-pillepræparater.

Indkriterierne var at de deltagende personer ikke måtte have kroniske sygdomme eller tage medicin (bortset fra hovedpinepiller) og at de skulle føle sig raske ved prøvetagningen. Yderligere måtte de ikke indtage mere end en genstand (12 g alkohol) 24 timer før prøvetagningen eller foretage sig udmatende fysisk arbejde. Prøven blev taget i armene med personen i siddende stilling mindst et kvarter før prøvetagningen.

Udkriterier var a) forhøjet B-SR (sedimentationsreaktion), b) forhøjet S-CRP og c) forekomst af M-komponent i serum.

Ialt indgår 516 danskere og 56 finner i materialet.

Målinger. Målingerne af de 9 proteiner på alle

prøver blev foretaget på et laboratorium (Hjørring Sygehus) på Cobas Fara med anvendelse af Den nordiske Proteinkalibrator.

Værdierne fra IFCC's referencepræparation er overført til Den nordiske Proteinkalibrator på 2 finske, 2 danske og 1 svensk laboratorium i overensstemmelse med IFCC's protokol og beregningerne foretaget på DAKO. Alle koncentrationsværdier angives i samme enhed som referencepræparationen: g/L. Omregning til molære enheder kan foretages med relevante molekylvægte, men der synes ikke at være enighed om disse på nuværende tidspunkt.

B-SR bestemmelserne blev foretaget lokalt, umiddelbart efter prøvetagning mens S-CRP målingerne blev foretaget af DAKO og M-komponentevalueringen på agaroseelektroforese blev udført i Hjørring. Desuden udførtes typning af α_1 -Antitrypsin i Vejle.

Estimering af referenceintervaller. Da alle proteiner viser log-Gaussfordelinger - bortset fra haptoglobin, der udviser en mellemtning mellem Gauss og log-Gauss - er der anvendt probit-transformation af de logaritmiske værdier både for de enkelte køns- og aldersgrupper og ved den endelige gruppering, der for de 8 proteiners vedkommende består af 2 grupper, men med forskellig køns- og alderssammensætning, for S- α_1 -Surf Glykoprotein (Orosomucoid) af 3 grupper.

centration

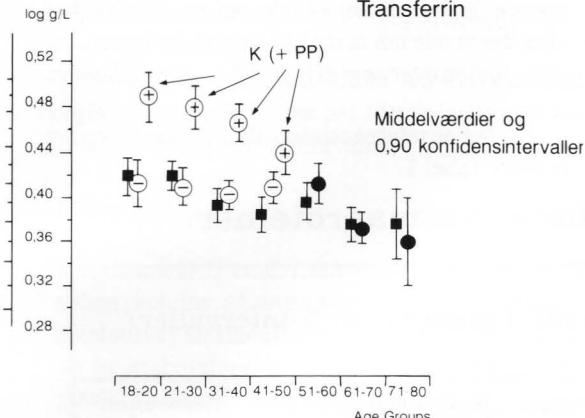


Fig. 2A Koncentrationsværdierne for S-Transferrin for de enkelte danske grupper som funktion af alder. Middelværdier og 0,90 konfidensintervaller.

Med S-Transferrin som eksempel kan processen i korte træk illustreres:

A. Koncentrationerne for alle enkeltgrupperne indtages som funktion af alder som vist i Fig. 2A. Det ses at 'P-pillerne' har højere værdier end de øvrige, samt at der er et let fald som funktion af alderen. Desuden ses det at de ældste har et større konfidensinterval på grund af et lille antal individer over 70 år. Dette er den rent biologiske oplysning om middelværdierne.

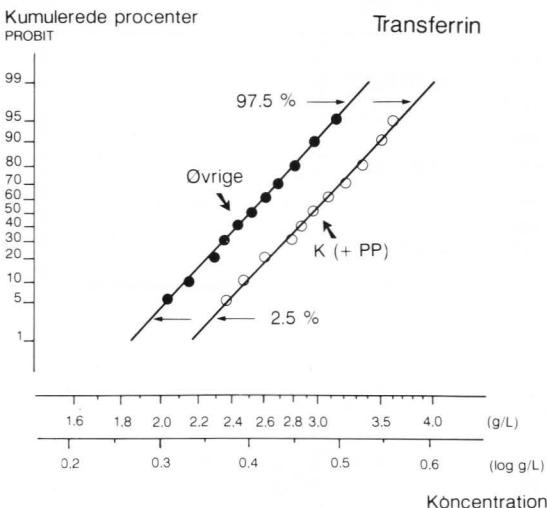


Fig. 2B. Probit-plot af S-Transferrinværdierne. 'P-pille-gruppen' og øvrige er vist både som de rette linier svarende til log-Gaussfordelingen og med de cumulerede værdier i procent.

B. Ved fastlæggelse af referenceintervallerne foretages først en opdeling i 'P-piller' og øvrige og middelværdi og standarddeviation af de logaritmerede værdier beregnes, hvorefter 'kurven' indtages på probitpapir (sandsynligheds-papir) med log-værdier på x-aksen. Så indtages de cumulerede værdier og overensstemmelsen mellem punkter og linien vurderes. Der er tale om 2 klare log-Gauss-fordelinger (Fig. 2B).

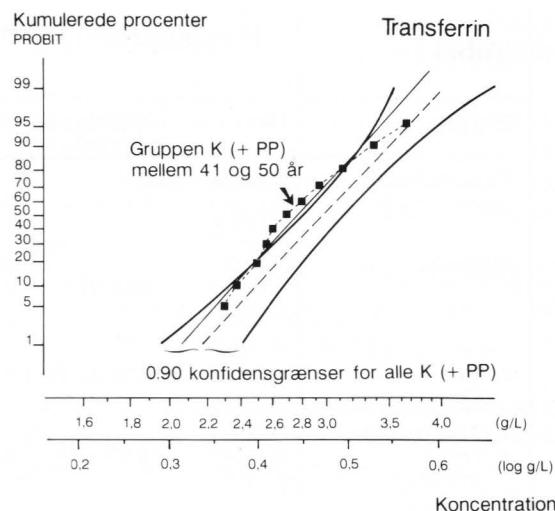


Fig. 2C. Probit-plot af S-Transferrinværdierne for hele 'P-pillegruppen'. 0,90 konfidensintervallet for undergruppen fra 41 til 50 år er lagt omkring denne linie og den beregnede linie samt de cumulerede værdier for undergruppen er indtegnete.

C. Nu vurderes de enkelte køns- og aldersgrupper i forhold til de 2 referenceintervaller under hen-syntagen til usikkerheden som følge af 'sample size'. Kun en undergruppe er på grænsen til at afvige fra det fælles gruppeinterval. Det er 'P-pille-gruppen' fra 41 til 50 år. Den tegnes 0,90 konfidensintervallet (for 24 individer = antallet i undergruppen) omkring linien for hele 'P-pille-gruppen' og den beregnede linie for undergruppen, såvel som de cumulerede punkter indtages (Fig. 2C). Linien og punkterne følger stort set den ene konfidenslinie og det ses at såfremt linien var bestemt uden usikkerhed ville det svare til at ca. 7 % af undergruppen ville 'falde' under nedre grænse og ca. 0,5 % over øvre grænse. Der er tale om et statistisk grænsetilfælde, og da der ikke er noget egentlig biologisk eller klinisk belæg for at

Tilsvarende overvejelser og beslutninger er foretaget i alle 'grænsetilfælde' og ved vurdering af de finske værdier i forhold til de danske, hvor der yderligere blev foretaget en sammenligning med den tilsvarende alders- og kønsgruppe.

Ved vurderingen af finske og danske grupper fandt vi kun et grænsetilfælde for S-Haptoglobin,

hvor finske kvinder viste ca. 1 % under den nedre grænse. Hvorvidt der er tale om en tilfældighed eller der er tale om et reelt biologisk fænomen, for eksempel en overvægt af type 1-1 er ikke undersøgt.

De fælles referenceintervaller for de proteiner er vist i Tabel 1.

Referenceintervaller for 9 Plasmaproteiner

Tabel 1		Plasmaproteiner (konz. i gram/L) (95 %-intervaller)					
Protein	Gruppe	Reference-interval	Gruppe	Reference-interval	Gruppe	Reference-interval	
Prealbumin Transthyretin	M (alle) K (>50) K (+ PP)	0,26-0,45	K (-PP)	0,23-0,39			
Albumin *	M (>50) K (>50) K (+ PP)	36,6-48,2	M (<50) K (-PP)	39,6-51,1			
Orosomucoid α_1 -Surt Glycoprotein	M (alle) K (>50)	0,54-1,17	K (-PP)	0,45-1,08	K (+ PP)	0,40-0,95	
α_1 -Antitrypsin ** α_1 -Trypsin Inhibitor	M (alle) K (>50) K (-PP)	(0,97-1,68)	K (+ PP)	(1,29-2,23)	Pi MS Pi MZ	(0,85-1,32) (0,60-0,99)	
Haptoglobin ***	M (>50) K (>50)	D: 0,47-2,05 F: 0,32-1,90	M (<50) K (-PP) K (+ PP)	D: 0,35-1,85 F: 0,20-1,70			
Transferrin	M (alle) K (>50) K (-PP)	1,94-3,26	K (+ PP)	2,25-3,85			
IgA Immunglobulin A	M (>50) K (>50)	0,81-4,85	M (<50) K (-PP) K (+ PP)	0,76-3,85			
IgG Immunglobulin G	M (alle) K (>50)	6,1-14,9	K (-PP) K (+ PP)	6,9-15,7			
IgM Immunglobulin M	M (alle) K (>50)	0,39-2,08	K (-PP) K (+ PP)	0,55-2,30			

M (alle) = alle mænd,

M (>50) = mænd over 50 år,

M (<50) = mænd under 50 år

K (>50) = kvinder over 50 år,

K (-PP) = kvinder under 50 år uden P-Piller,

K (+ PP) = kvinder under 50 år med P-Piller

* Referenceintervallet for S-Albumin inkluderer en analytisk CV_A på 3,4 %.

** Referenceintervaller for Type MM samt for MS og MZ (uden PP-gruppen).

Resultaterne for S- α_1 -Antitrypsin skal tages med et forbehold i første omgang, idet ét ud af de 5 laboratorier afveg ca. 20% ved overførslingen af værdierne.

Problemet vil blive undersøgt eksperimentelt i januar 1994.

*** D = danskere, F = finner

Lidt lavere S-Haptoglobin-værdier i den finske population, ca. 0,15 g/L.

Alle prøver er taget i armvene efter 15 min i siddende stilling.

udskille denne undergruppe, er det besluttet at nøjes med et interval for hele 'P-pillegruppen'.

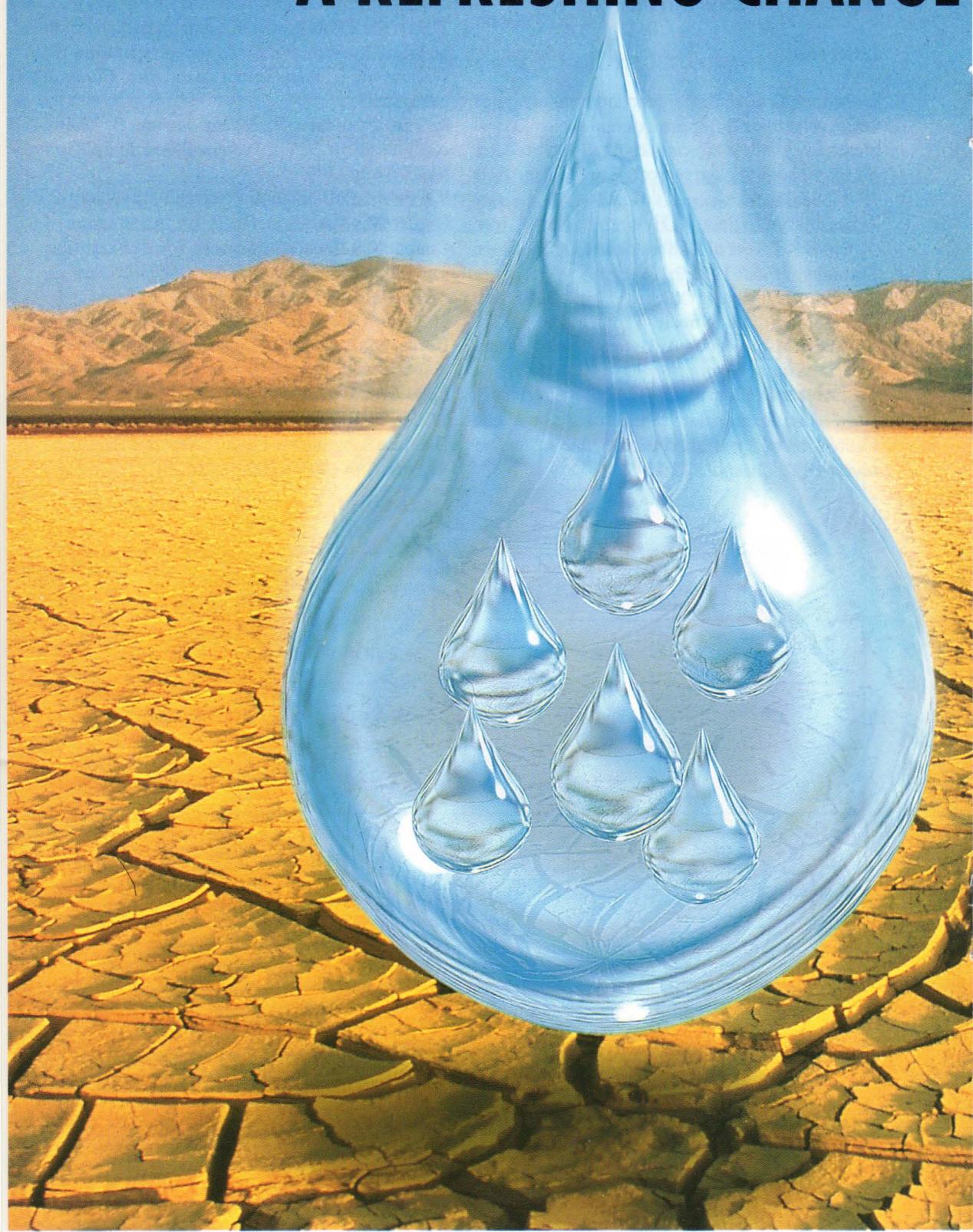
Vi ønsker at takke alle der har deltaget i de omfattende projekter der har ført til fastlæggelsen af de fælles referenceintervaller.

Litteratur

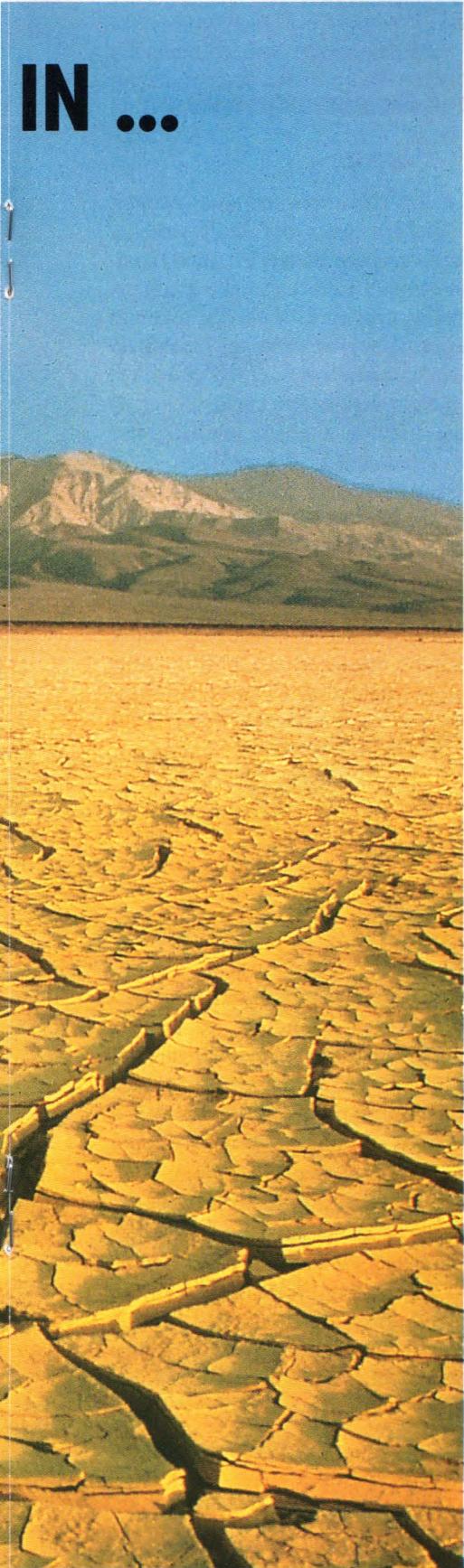
1. Bullock D G et.al. Immunochemical assays of serum proteins: a European external quality assessment survey and the effects of calibration procedures on interlaboratory agreement. *Clin. Chem. Acta* 1990;187:21--36.
2. Blaabjerg O, Irjala, K, Hyltoft Petersen P, Icen A, Bjørø K Effect of Calibrator and O; Specimen Turbidity. *Moodi* 1992;2:109-11.
3. Bløro K, Blaabjerg O, Icén A, Irjala K, Hyltoft Petersen P. The Nordic Protein Project. A NORDKEM-project on Analytical Quality Management. *Klinisk Kemi i Norden* 1992;4:15-20.
4. Blaabjerg O, Blom M, Gry H, Hyltoft Petersen P, Uldall A. Appropriate Sera for Assays and Calibration of Specific Proteins. *Scand J Clin Lab Invest* 1992;52 suppl 212:13-5.
5. Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Irjala K, Icén A, Bjørø K. A Model for Quality Achievement - The NORDKEM Protein Project. *Scand J Clin Lab Invest* 1992;52 suppl 212:10-2.
6. Whicher JT. The Development of new Standards for Plasma Proteins. *Ann Biol Clinique* 1993;51:357.
7. Baudner S. The Production and Characterization of a new International Reference Preparation for Proteins in Human Serum. *Ann Biol Clinique* 1993;51:358.
8. Just Svendsen P, Blirup-Jensen S. Value Assignment to Serum Protein Preparations. *Ann Biol Clinique* 1993;51:359.
9. Gowans EMS, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Hørder M. Analytical Goals for Acceptance of Common Reference Intervals for Laboratories Throughout a Geographical Area. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48:757-64.
10. Hyltoft Petersen P, Gowans EMS, Blaabjerg O, Hørder M. Analytical Goals for the Estimation of non-Gaussian Reference Intervals. *Scand J Clin Lab Invest* 1989;49:727-37.
11. Harris EK, Boyd JC. On Dividing Reference Data into Subgroups to Produce Separate Reference Ranges. *Clin Chem* 1990;36:265-70.

Roche

A REFRESHING CHANGE



IN ...



... TEST GROUP CONSOLIDATION

Imagine a system so advanced that one standard operating procedure runs all your clinical chemistry. Classical and special chemistries, electrolytes, therapeutic drug monitoring, specific proteins, drug abuse testing and thyroids - all from a single sample. Imagine you can access any sample in any order, using combinations of different tube sizes, while prioritizing STATs and automatically ensuring positive patient I.D..

Now, imagine that the same system offers a menu of 72 tests, up to 68 different reagent cassettes on-board 24 hours a day, load-and-forget reagent handling, minimal sample handling, auto-sample typing, and object-oriented software with one-click mouse control.

This system is not imaginary. It is in the final stages of development by Roche Diagnostic Systems and it is going to revolutionize laboratory workflow efficiency.



Roche Diagnostic Systems
a division of F. Hoffmann-La Roche Ltd.,

Kalibrering av metoder för bestämning av specifika protein: Danmark:

Mulighed for fælles referenceintervaller i Norden for plasmaproteiner

Dansk Selskab for Klinisk Kemi har med stort interesse fulgt arbejdet med etablering af den nye internationalt accepterede proteinstandard. Behovet for en bedre analysekvalitet for plasmaproteiner har længe været erkendt, og det er dokumenteret, at en stor del af problemerne kan tilskrives problemer med de tidligere kommercielt kalibrerede kalibratorer. Etablering af en fælles kalibrator af høj kvalitet til daglig rutinebrug og anvendelse af skånsomme metoder til clearing af patientprøver kan løse dette problem. IFCC's Working Group on Plasma Proteins har i samarbejde med BCR og CAP fremstillet et Reference Serum for Plasma Proteins. Ved overføring af værdierne herfra til Den Nordiske Proteinkalibrator sikres traceability af koncentrationsværdierne.

Med etableringen af sikre og stabile koncentrationsværdier er der skabt grundlag for transferabilitet af plasmaproteinværdier, og dermed for

etablering af fælles referenceintervaller indenfor geografiske områder, hvor befolkningerne er homogene, hvad angår den enkelte kvantitet (komponent). Sammenholdt med realistiske kvalitetsmål ("goals/quality specifications"), der definerer den nødvendige analysekvalitet for anvendelsen af disse fælles referenceintervaller, er der endvidere mulighed for design af en ekstern kvalitetskontrol/kvalitetssikring, hvor de opnåede resultater kan sættes direkte i relation til kvalitetsmålene.

Dansk Selskab for Klinisk Kemi ser Det Nordiske Proteinprojekt som en fortræffelig model for tilsvarende initiativer på andre laboratoriemedicinske områder, hvor uigen nemskuelige og varierende referenceintervaller skaber daglige problemer i forbindelse med diagnostik og behandling. Dansk Selskab for Klinisk Kemi forventer, at den nye proteinkalibrator vil vinde indpas på laboratorierne i Danmark i løbet af første halvdel af 1994.

Axel Brock

Situationen i Finland

Kerttu Irlala, Åbo Universitetscentralsjukhus, Åbo, och Gunnel Sievers, FRK Blodtjänst, Helsingfors

I början av 1980-talet konstaterade proteinarbetsgruppen inom Laaduntarkkailu Oy (LabQuality), att användningen av olika kommersiella kalibratorer gjorde, att det i resultaten förekom en stor spridning. År 1984 såg därfor gruppen till, att det för nationellt bruk fanns att tillgå en sekundärkalibrator, vars halter av specifika protein (albumin, antitrypsin, haptoglobin, IgA, IgG, IgM, ceruloplasmin, C3, C4 och transferrin) hade bestämts med hjälp av den amerikanska USNRP-standarden. De första sekundära kalibratorerna lämpade sig inte väl för nefelometriska metoder på grund av opalescens, men under senare år har detta problem inte observerats.

Den finska proteingruppen har tillsammans med

den motsvarande danska gruppen gjort ett omfattande arbete, med den påföljd, att en nordisk sekundärkalibrator, nu kalibrerad med den internationella CRM 470 primärkalibratoren, finns att tillgå för alla laboratorier. Ifrågavarande serum är av hög kvalitet och man har i Danmark upprepade gånger framställt den. Med hjälp av denna kalibrator har man tidigare i Danmark i ett grundligt och omfattande arbete bestämt referensområden för vuxna i olika åldersgrupper. I Finland har man med en motsvarande teknik bestämt referensområdet för en viss åldersgrupp av vuxna och funnit en god överensstämmelse av resultaten från de båda länderna. Då den nya internationella proteinstandarden CRM 470 nu finns tillgänglig, kan man alltså omedelbart

utnyttja dessa referensintervaller efter det att de har konverterats till CRM 470 nivån. Tidigare har man i Finland bestämt referensområden för immuno-globuliner hos barn och då använd WHO- och USNRP-kalibrering, så dessa värden är fortfarande relevanta.

Avsikten är, att Finland från början av år 1994 eller senast 1..3.1994 övergår till den nya sekundär-kalibratorn (och därmed CRM 470-nivån) och samtidigt till nya referensintervaller. På grund av att vi tidigare har använt USNRP-preparatet kommer inga större förändringar att ske i resulttnivåerna.

Plasma protein determinations in Iceland

Elin Olafsdottir, Dept of Clinical Biochemistry, Landspítalinn, Reykjavík, Iceland

Four laboratories in Iceland perform quantitative analyses of the various plasma proteins. Two of the labs use a radial immunodiffusion method and two use nephelometric method on different types of nephelometers. The four labs purchase reagents from different producers and no attempt has been made to use common calibrators or compare results on a regular basis.

Reference limits do not differ a great deal,

although the interval is a little wider in some labs than others. An attempt will be made early next year to go over to common calibrators and common reference intervals, hopefully in cooperation with the other Nordic countries,

One of the Icelandic laboratories participated in the Nordkem supported Nordic Protein Project 1989-92, that was organized by Per Hyltoft Petersen and coworkers.

Norge, overgang til internasjonale verdier for proteiner

I Norge tenker vi oss at overgangen til de nye, internasjonale verdiene for proteiner kan foregå analogt med overgangen til IFCC's enzymmetoder for noen år siden.

Den norske kvalitetskontroll-komiteen, spesielt v/Jacob Stakkedstad (Sentrallaboratoriet i Haugesund) og Heidi Steensland (daglig koordinator for Norsk klinisk kjemisk kvalitetskontroll) vil påta seg å sende informasjon ut til laboratoriene.

På det nåværende tidspunkt kan det se ut som om det vil være praktisk med overgang i løpet av en periode på våren 94, perioden er ikke fastlagt enda.

Di etablerte referanseverdiene fra Odense blir anbefalt benyttet også av norske laboratorier.

Kvalitetskontroll-komiteen ønsker, helst i samarbeid med de øvrige nordiske land, å sende ut et materiale med kjente verdier kort tid etter at man forventer at laboratoriene har gått over til de nye verdiene, - som en hjelpe til å kontrollere at verdiene virkelig er blitt riktige.



Ullevål 9.11.93,
Heidi Steensland

Sverige: Inför övergången till den nya proteinkalibratorn CRM 470

SEQLA:s expertgrupp för proteinanalyser: Kristoffer Hellsing, Jan Börjeson, Anders Carlström, Jan-Olof Jeppsson

SFKK:s styrelse rekommenderar att man i Sverige skall standardisera plasmaproteinanalyserna mot kalibratorer som direkt eller sekundärt relaterar till den nya IFCC/BCR/CAP proteinkalibratorn CRM 470. Man har brett SEQLA:s expertgrupp för proteinanalyser att koordinera övergången.

Kommersiella kalibratorer, sekundära till CRM 470, finns redan tillgängliga. Expertgruppen har därför föreslagit att övergången i Sverige skall ske under första kvartalet 1994. Expertgruppen har dessutom rekommenderat att laboratorierna accepterar de referensintervall, som framtagits och som publiceras i detta nummer av KKN. Det finns ingen anledning att tro att en svensk referenspopulation skulle skilja sig från de som används.

Referensintervall finns i denna studie för nio proteiner. Emellertid saknas referensintervall för protinerna: ceruloplasmin, C3, C4, och α_2 -makroglobulin. De har tagits fram i två svenska material,

som är under bearbetning och som kommer att publiceras senare. Dessutom saknas referensintervall för C-reaktivt protein, men detta saknar sannolikt helt betydelse, då CRM 470 är kalibrerad mot gällande WHO-standard.

De förändringar av koncentrationsnivåer, som kommer att bli följd av övergången varierar för de olika plasmaproteinerna och fabrikat av kalibratorer. För haptoglobin och α_1 -antitrypsin kan konverteringsfaktorerna bli så låga som 0,6 och för komplementfaktorer C3 så hög som 1,5. Vanligare är dock konverteringsfaktorer i området 0,9-1,1.

Information om övergången har hittills gått ut via användarmötet i Sigtuna 1-2 april 1993, artiklar i medlemsbladet *KLINISK KEMI* nr 4/93 och 5/93 samt en poster presenterad vid Svenska Läkarsällskapets stämma 1-3/12 1993.

NFKKs styrelsemöte i Köbenhavn

NFKKs styrelse träffades i Köbenhavn den 17. september. På dagordningen fanns ett stort antal punkter varav följande är av särskilt intresse för NFKKs medlemmar.

Vid NFKKs styrelsemöte i Reykjavík 1992 efterlyste man klarare riktlinjer för NFKKs verksamhet. Man inrättade en arbetsgrupp som skulle arbeta fram ett förslag till ett policydokument för NFKK och om så fördrades ge förslag till revision av föreningens stadgar. Arbetsgruppens förslag till policydokument publicerades i Klinisk Kemi i Norden, Nr 2, vol. 5. Arbetsgruppen framhöll att det var viktigt att understryka att NFKKs verksamhet styrs av medlemmarnas kompetens och anpassas till föreningens begränsade ekonomiska resurser. NFKK bör därför profilera sig framför allt som en vetenskaplig organisation med ansvar primärt inom forskning, utbildning och vetenskapligt utbyte mellan de nordiska länderna. Sedan policydokumentet publicerats har styrelseledarmöter och arbetsgruppens medlemmar mottagit nästan enbart positiva kommentarer. Styrelsen beslutade därmed enhälligt att anta arbetsgruppens förslag.

Samma arbetsgrupp har också under sommaren 1993 utarbetat ett förslag till revision av NFKKs stadgar. Förslaget, som är i linje med policydokumentet, godkändes efter smärre justeringar. Bland annat föreslår man i de nya stadgarna att antalet styrelseledarmöter reduceras från 3 till 2 per land. Styrelsens förslag har nu skickats ut till de nationella föreningarna för ratificering. Om de nationella föreningarna godkänner förslaget kan NFKK och dess styrelse införa stadgarna vid kongressen i Stockholm 1994. Styrelsen har delvis börjat anamma de nya stadgarna genom att ordföranden själv utser NFKKs sekreterare/kassör, en åtgärd som kan effektivisera styrelsens arbete. Ordföranden hade utsett Isleifur Olafsson (S), och valet godkändes av styrelsen.

Carl-Henric de Verdier (S) informerade om den svåra situation som Nordkem har hamnat i. Avtalet om finansiering av Nordkem har sagt upp från svensk sida och därmed faller svenskt bidrag bort vid årsskiftet 1993-1994. Som en följd härvä kommer sannolikt Danmark och Norge också att dra sig

ur samarbetet. Nordkems verksamhet skulle därmed upphöra i december 1994. Försök att få svenska myndigheter att ändra sitt beslut har varit utan framgång. Olika möjligheter för andra organisationer att ta över Nordkems verksamhet diskuterades. NFKKs ordförande deltar vid nästa möte i Nordkems styrelse för vidare diskussioner.

NFKKs styrelse har beslutat att inrätta en arbetsgrupp för utbildningsfrågor med Elvar Theodorsson (S), SFKKs studierektor, som sammankallande. Alla de nationella föreningarna har ställt sig mycket positiva till projektet och utsett en representant för varje land. Gruppen ska lägga upp ett program för samarbete och samordning av det klinisk kemiska utbildningsutbudet i Norden. Gruppen presenterar sitt förslag senast vid Stockholm-kongressen i augusti 1994. Kristoffer Hellsing informerade om NFKKs medlemsblad Klinisk Kemi i Norden och dess ekonomi. Han och NFKKs ordförande Peter Nilsson-Ehle presenterade förslag till riktlinjer för tidskriftens verksamhet. Man beslutade bland annat att NFKK skall ta det ekonomiska ansvaret för KKN och att NFKKs ordförande ska vara ansvarig utgivare.

Organisationskommittéen för Nordiska Kongressen i Klinisk Kemi i Island 1992 gav sin slutt-rapport som visade att kongressen blev framgångsrik inte bara vetenskapligt utan också ekonomiskt. Styrelsen tackade arrangörena för deras fina insatser.

Bland andra ämnen som togs upp på styrelssemötet kan man nämna en lägesrapport om Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, diskussioner om FESCC, NQLM, utformning av nordiska rekommendationer och ROSAN-projektet. Mötet avslutades med en diskussion om eventuellt namnbyte för specialiteten klinisk kemi. Från olika håll har framförts önskemål om att beteckningen klinisk biokemi bör ersätta beteckningen klinisk kemi. Även den vidare beteckningen laboratoriemedicin har aktualiseras. NFKKs styrelse uppmanade de nationella föreningarna att ta upp diskussion om namnfrågan inför kongressen i Stockholm 1994.

Isleifur Olafsson, NFKKs sekreterare

Formenn i Nordiske Selskaper for Klinisk Kjemi

Åke Holmgård
Klin. kem. lab.
Centralsjukhuset
S- 651 85 Karlstad
Sverige
Tlf: +46-54 10 53 06
Fax: +46-54 15 18 40

Tor-Arne Hagve
Klinisk-kjemisk avdeling
Rikshospitalet
N-0027 Oslo
Norge
Tlf: +47-22 86 70 52
Fax: +47-22 86 70 29

Overlæge Axel Brock
Centrallaboratoriet
Randers Centralsygehus
DK-8900 Randers
Danmark
Tlf: +45-86 41 82 00-48 00
Fax: +45-86 43 49 30

Leifur Franzson, Cand.pharm.
Rannsóknadeild Borgarspítalans
Borgarspítalinn v. Sléttuveg.
I-108 Reykjavík
Island
Tlf: +354-1 696 600
Fax: +354-1 696 277

Avdelningschef Gunnel Sievers
FRK Blodtjänst
Stenhagsvägen 7
SF-00310 Helsingfors
Finland
Tlf: +358-0 5801 426
Fax: +358-0 5801 429

ROSAN - Now available on diskette and on-line

The ROSAN working group formed by the Nordisk Forening for Klinisk Kemi has now opened the Register over Sjældne Analyser i Norden, both on-line and on diskettes.

The price for on-line search will be 2 DKr per minute. To register please send your name and address in a letter, stating that you will pay this amount when using the database. You will then receive an information package, a user ID and a pass-word free of charge.

If you prefer the diskette-version, please send a request. The price is 800 DKr. for Danes + moms!). It consists of 3 diskettes (3.5, 1.0 Mb) for

PC-compatibles. Included is the specially designed search program and 400 rare analyses offered by laboratories in the Nordic Countries.

We do urge all to submit analyses to the national representatives for inclusion in the next edition (April 1994). A rare analysis has been redefined to be an analysis/procedure/test/component/special knowledge not usually available on every central hospital.

ROSAN-Secretariat
Dept. of Clinical Chemistry
Vejle County Hospital
DK-7100 Vejle, Denmark

Konflikt om ledelse av de klinisk kjemiske laboratorier i Norge

Rune J. Ulvik

Laboratorium for Klinisk Biokjemi, Haukeland sykehus, 5021, Bergen, Norge

Endring av sykehuslovens forskrift om medisinsk laboratorium

Synet på ledelse som et selvstendig fag som ikke nødvendigvis er knyttet til annen fagkunnskap, fikk i 1980 årene stor utbredelse innen næringsliv og politiske kretset og har i de senere år påvirket diskusjonen om avdelingsledelse på sykehus. Tilstramming av samfunnsøkonomi og sykehusbudsjetter med krav om en mest mulig effektiv utnyttelse av ressursene i helsevesenet, har også øket interessen for ledelse i sykehus. Resultatet av denne utvikling er blant annet en kritisk fokusering på legenes tradisjonelle rolle som ledere av kliniske avdelinger og laboratorier. For andre yrkesgrupper innen helsevesenet er kampen mot legenes så og si historiske enerett til lederstillingene, en viktig del av deres strev for å styrke egen yrkesrolle og oppnå bedre karrieremuligheter. I Norge har leger og bioingeniører lenge hatt motstridende syn på spørsmålet om hvem som bør lede de medisinske laboratoriene, noe som ved enkelte sykehus har ført til profesjonskonflikt. Et viktig gjennombrudd for bioingeniørene skjedde da Sosialdepartementet etter langvarig press fra Norsk Bioingeniørforbund, i januar 1991 endret forskriften for medisinske laboratorier. Den tidligere paragraf hvor det sto at et laboratorium skal ha ansatt lege (avdelingsoverlege) som ansvarlig leder, ble omskrevet til at et laboratorium skal ha en administrativ leder (avdelingsleder), og at en lege skal være ansvarlig for den medisinsk-faglige virksomheten. Departementet mente at det ikke var noe juridisk hinder for å skille mellom faglige og administrative (ledelses)oppgaver. Det ble derfor nå mulig å etablere todelt ledelse med en lege som faglig leder og en ikke-lege som administrativ leder. De negative sider ved en todelt ledelse med uklare ansvarsfor-

hold og fare for en konfliktfyldt arbeidssituasjon, ble ikke behandlet av departementet. All erfaring viser imidlertid at faglige og administrative beslutninger griper sterkt inn i hverandre i et laboratorium. Legene mente derfor at det ville være lite hensiktsmessig å skille mellom den øverste faglige og administrative ledelse.

Den nye forskriften sier intet om hvilken utdannelse den administrative leder bør ha. Det faglige og administrative ledelsesansvar kan derfor fortsatt samles på en hånd ved å ansette en lege som administrativ leder. Det er med andre ord sykehusene selv som ved ansettelse av avdelingsleder bestemmer om det skal være en todelt eller en enhetlig ledelse.

Ansettelse av bioingeniør som avdelingsleder ved to sentrallaboratorier

Den første ansettelse av en bioingeniør som avdelingsleder for et klinisk kjemisk sentrallaboratorium, skjedde i april 1992 ved Sentralsjukehuset i Førde i Sogn og Fjordane fylke. Bioingeniøren ble foretrukket fremfor en velkvalifisert overlege som tidligere hadde vært ansatt som avdelingsoverlege ved laboratoriet. Ansettelsen førte til lokal politisk strid og konflikt mellom leger og bioingeniører. Resultatet ble at ingen søkte avdelingsoverledestillingen ved laboratoriet da grensen mellom det faglige og administrative ansvar var for uklar. Sentrallaboratoriet ble derfor stående uten lege og sykehuset brøt således forskriftens krav om at det skal være ansatt lege som ansvarlig for den medisinsk-faglige virksomheten.

Den neste konflikten som vakte betydelig større oppsikt fordi det da gjaldt et av landets største

klinisk kjemiske laboratorier ved universitetsklinikken Haukelandsykehus i Bergen, startet i juni 1992 da et politisk flertall i sykehusstyret med uforbeholden støtte av arbeidstakerrepresentantene (sykepleier og radiograf), ansatte en bioingeniør som avdelingsleder ved Laboratorium for Klinisk Biokjemi. Tidligere avdelingsoverlege (fra 1988) og professor i klinisk biokjemi som også søkte stillingen og som ble innstilt som nr. 1 av sykehusdirektøren, ble forbiggått uten nærmere begrunnelse. Den nye avdelingslederen fikk et meget vidtrekkende, personlig ansvarsområde med det endelige koordinerings- og beslutningsansvar overfor sykehusledelsen for den totale virksomhet ved laboratoriet. Ansettelsen ble anket av statens representant i styret, men ble senere opprettholdt av fylkesutvalget som er det øverste politiske organ i fylkeskommunen.

Fakta om Laboratorium for Klinisk Biokjemi

For å få et best mulig grunnlag for å vurdere den langvarige konflikt som fulgte etter ansettelse av avdelingsleder, er det nødvendig å gi noen faktiske opplysninger om laboratoriet og Haukelandsykehus. Sykehuset som har 1200 senger, er regionsykehus for ca. 0.8 millioner innbyggere på Vestlandet. Lokal- og sentralsykehusfunksjonen omfatter sammen 0.7 millioner innbyggere. Haukeland sykehus er universitetsklinik og mottar et betydelig økonomisk tilskudd fra staten for å utføre undervisning, forskning og utvikling.

I 1992 var 46 000 pasienter innlagt ved sykehuset og det ble utført 173 000 polikliniske konsultasjoner.

Laboratorium for Klinisk Biokjemi har tilsammen 102 stillinger hvorav 60 - 70 % er besatt av bioingeniører. Laboratoriet har fem overleger og to assistenter i spesialistutdanning. Fire av overlegene er tilknyttet universitetet som professor i klinisk biokjemi eller klinisk farmakologi. I tillegg er det tre professorer med biokjemisk grunnutdanning. Laboratoriet har de senere år til enhver tid hatt 10-15 doktorgradskandidater og holder et meget høyt vitenskapelig nivå på sin forskningsvirksomhet. Et forsknings- og utviklingscenter innen klinisk molekylær medisin er

tilknyttet laboratoriet. I 1992 hadde laboratoriet et kostnadsbudsjett på ca. 51 mill. kr. og et netto driftsbudsjett på 20 mill. kr. Laboratoriet utførte tilsammen 1.9 mill analyser, hvorav 1 mill. fra innlagte pasienter og resten fra sykehusets poliklinik og fra primærhelsetjenesten. Den analytiske rutine, forskning, utvikling og undervisning er i meget stor grad integrerte funksjoner i laboratoriets totale virksomhet.

Strid om stillingsinstruks for avdelingsoverlegen
På bakgrunn av de meget omfattende fullmakter til en avdelingsleder som uten medisinsk-faglige kvalifikasjoner var satt til å lede et av landets største medisinske laboratorier på en universitetsklinik, utviklet det seg en hard og langvarig polemikk hvor motstanderne av ansettelsen konsentrerte seg om to hovedpunkter. Det ene hovedpunktet som også dannet det formelle ankegrunnlaget, gjaldt den totale mangel på forskningskompetanse hos avdelingsleder. Både universitetsdirektøren og dekanene ved de fire medisinske fakultetene i Norge understreket betydningen av høy medisinsk og forskningsmessig kompetanse for å kunne lede forskning-, utviklings- og undervisningsvirksomheten ved laboratoriet.

Det andre hovedpunktet som etterhvert kom til å dominere konflikten, gjaldt usikkerhet om innholdet i det medisinske ansvarsområdet og grensen mellom det medisinske og det administrative ansvar. På den ene side var det ansatt en avdelingsleder med ansvar for den *totale virksomheten* i laboratoriet hvilket nødvendigvis også måtte bety den medisinske virksomheten. På den annen side sto legelovens forskrift om at en lege skal ha det medisinsk-faglige ansvar for laboratoriets virksomhet. Avdelingsleder mente at det ikke var noe som forhindret ansettelse av en avdelingsoverlege som var administrativt underlagt avdelingsleder. Legene mente derimot at det var umulig å ansette en avdelingsoverlege som ifølge hovedtariffavtalen (legenes offisielle arbeidstakeravtale) er definert som sjef for selvstendig medisinsk funksjon (avdeling/laboratorium). Man kunne ikke samtidig ha en avdelingsleder med totalansvar og en avdelingsoverlege som var forutsatt å være sjef for laboratoriet. Den eneste mulige løsning på dette problemet forutsatt at avdelingsleder ble værende i sin stilling,

var derfor å lage en stillingsinstruks som klart og utvetydig slo fast at avdelingsoverlegen skulle ha selvstendig beslutningsmyndighet og ansvar for den medisinsk-faglige virksomhet, og hva den medisinske virksomhet konkret omfattet! Med en slik stillingsinstruks ville det bli etablert en todelt ledelse ved laboratoriet. En løsning som legene kunne akseptere som et "modus vivendi". Forhandlingene om avdelingsoverlegens stillingsinstruks ble både langvarige og vanskelige. Det ble strid om innholdet i det medisinsk-faglige ansvar og i særlig grad om de formuleringer som skulle gi uttrykk for avdelingsoverlegens ansvars- og myndighetsområde. Først da tidligere avdelingsoverlege som i denne perioden hadde fungert som konstituert avdelingsoverlege for å bidra til å finne en løsning, varslet fratrede fra avdelingsoverlegefunksjonen ett år etter at konflikten startet, ble det reell bevegelse i forhandlingene. I juli 1993 forelå det endelig en stillingsinstruks som kunne aksepteres både av laboratoriets overleger og legeforeningen og avdelingsoverlegestillingen ble derfor besatt for en fem-års periode.

Hovedpunktene i stillingsinstruksen for avdelingsoverlegen

Avdelingsoverlegen inngår i avdelingens leder-team og rapporterer administrativt til avdelingsleder. Innen de fastsatte rammer har avdelingsoverlegen selvstendig beslutningsmyndighet og ansvar for den medisinsk-faglige virksomhet, herunder sammensetning av analyserepetoar, medisinsk vurdering av analysesvarene, veiledning overfor rekvrinetene, kriterier (krav og grenser) for laboratoriets kvalitetskontroll, forskning og utvikling, kvalitetssikring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus i henhold til egen avtaler, spesialisttilsyn ved klinisk kjemiske laboratorier uten egen legespesialist og legetjenesten med delegert arbeidsgiveransvar for legene ved laboratoriet.

Avdelingsoverlegen har ansvaret for den strategiske planleggingen av den medisinsk-faglige del av laboratoriets virksomhet.

Beslutninger og økonomiske disposisjoner med økonomiske konsekvenser av betydning for laboratoriets totalbudsjett, tas i samråd med avdelingsleder.

Juridiske aspekter

De prinsipielle spørsmål som konflikten reiste om ansvarsdeling og avdelingsovelegens rettslige status i relasjon til legelov og sykehuslov med forskrifter, er fortsatt ikke tilfredsstillende avklart fra autorativt hold. Alvoret i problemstillingen må sees på bakgrunn av de juridiske konsekvenser som kan ramme legen i en eventuell pasientskadesak hvor spørsmål om skyld og erstatningsansvar må avgjøres i retten. En arbeidsavtale som er uklar når det gjelder ansvarsforhold i relasjon til legeloven, kan i verste fall føre til at retten holder legen ansvarlig for en virksomhet hvor arbeidsgiver har oveført det øverste ansvar fra legen til en avdelingsleder som ikke selv er lege.

I Norge er den offentlige medisinsk-faglige tilsynsmyndighet organisert i et hierarki bestående av Fylkeslegen, Helsedirektoratet og med Sosialdepartementet på toppen. I sin årsmelding for 1992, konstanterer Fylkeslegen i Hordaland at det er etablert todelt ledelse ved Laboratorium for Klinisk Biokjemi. Fylkeslegen kritiserer saksbehandlingen ved ansettelse av avdelingsleder og skriver at de formelle forhold ikke var godt nok avklart da sykehusstyret vedtok å dele det administrative og det medisinsk-faglige lederansvar ved laboratoriet. Fylkeslegen mente at saken var av så stor prinsipiell betydning at han sendte den videre til Sosialdepartementet med anmodning om å få avklart om en som ikke er lege kan ha et totalansvar for driften av et laboratorium og hva det medisinsk-faglige ansvar egentlig innebærer.

Offentlig polemisk strid

Ansettelsen av en bioingeniør som den øverste administrative leder ved Laboratorium for Klinisk Biokjemi, ble slått opp i pressen med store overskrifter som "bioingeniørene vant over legene". Den polemiske strid som utviklet seg i første rekke mellom leger og bioingeniører, fikk fremtredende dekning i avisene i de vel tre måneder som gikk før ankebehandlingen ble avsluttet. Sakens alvor ble understreket av at sykehusets sjeflege trakk seg fra sin stilling i protest mot saksbehandlingen og på grunn av de uklare ansvarsforhold som var skapt i ledelsen av laboratoriet.

Legenes og universitetets argumenter om at den nye avdelingslederen ikke var tilstrekkelig faglig kompetent for å inneha en slik stilling, ble fra bioingeniørenes side møtt med at både sykehusets direktør og styret hadde funnet bioingeniøren kvalifisert for stillingen og at ansettelsesvedtaket var lovlige. Det var interessant å notere den iver representanter for Norsk Bioingenørforbund og andre fremtredende bioingeniører la for dagen i forsøk på å redusere legenes oppgaver i de medisinske laboratorier og å fremheve de rutinemessige, teknisk-analytiske arbeidsoppgaver som et eget bioingeniørfag. De klinisk kjemiske legespesialisters ansvarsområde er ifølge bioingeniørene begrenset til medisinsk vurdering av analysesvarene og utgivelse av analysesvarene etter medisinsk-faglig vurdering. Videre ble det hevdet at en bioingeniør har like gode faglige kvalifikasjoner til å lede arbeidet på et sykehuslaboratorium som en lege og at ingen lege uten bioingeniørutdanning, kan ha bioingeniørfaglig ansvar. Det ble påstått at likeledes som en direktør som ikke er lege, kan ha det totale ansvaret for sykehusets virksomhet, så kan en bioingeniør ha totalansvar for et laboratorium. Bioingeniørene fremhevet også den tallmessig svære analysevirksomheten som et avgjørende argument for å ansette en bioingeniør som toppleder.

Noen refleksjoner

Legenes dominerende posisjon i de medisinske laboratorier er dels historisk begrunnet og dels forårsaket av den høye faglige og akademiske kompetanse som hittil i praksis har vært forbeholdt legene. Historisk sett var det leger som startet og videreført laboratoriemedisinent til en egen legespesialitet. Laboratorieleger så også behovet for og tok initiativet til utdannelse av teknisk hjelpepersonell. Det førte frem til den yrkesgruppen som idag betegnes som bioingeniører og som nå er blitt legenes fremste utfordrere til de ledende stillinger i laboratoriene.

I motsetning til legene, så mange bioingeniører tidlig verdien av å supplere sin yrkesmessige grunnutdanning med formell "lederutdanning" innen administrasjon og økonomi. Legene har etterhvert kommet etter, men i mange tilfelle har bioingeniørene fortsatt atskillig mer formell

lederutdanning enn leger og dermed et konkurransemessig fortrinn i kampen om lederskillingene. Det var også tilfelle ved de to ansettelsene av avdelingsleder som er omtalt i denne artikkelen. Også legene erkjenner idag at høy faglig og akademisk kompetanse ikke alene er tilstrekkelig som lederkvalifikasjoner. På den annen side viser de siste års økonomiske kriser som har rammet næringslivet, at formell lederutdanning alene heller ikke er godt nok for å lykkes som leder. Dette innrømmes nå i økende grad fra fremtredende bedriftslederhold. Synet på ledelse som eget fag og påstanden om at lederutdanning nærmest kvalifiserer for å lede enhver virksomhet, er på retur ! Faglig kompetanse innen den virksomhet som skal ledes, tillegges økende vekt ved utvelgelse av toppledere i næringsliv og industri. På sykehusavdelinger er de faglige prioriteringer og beslutninger blant lederen allers viktigste oppgaver. En avdelingsleder må selv være kompetent til å vurdere og på vegne av sin avdeling kunne ta konsekvensene av den meget raske utvikling som finner sted på det medisinsk-teknologiske området. Jeg er derfor overbevist om at høy faglig kompetanse i fremtiden vil være en viktig faktor ved utvelgelse av avdelingsledere.

Selv om bioingeniørene så langt synes å ha lykkes i sin strategi for å oppnå avdelingslederstillinger i konkurransen med leger, vil jeg advare legene mot å gjøre det samme og bruke år av sitt legeliv for å skaffe seg høyere administrativ utdannelse på bekostning av faglig utvikling og perfeksjonering. Vår strategi må istedenfor være å overbevise politikerne om betydningen av faglig kompetanse, og kanskje enda viktigere, få aksept for at den lederutdanning som nå er etablert og tilpasset for leger er tilstrekkelig for å tilfredsstille kravene til en avdelingsleder. Samfunnet er neppe tjent med en utvikling hvor leger presses til å skaffe seg høyere akademisk utdanning innen bedrifts- og sosialøkonomi, juss, o.l. for å kvalifisere seg som avdelingsledere.

Et annet viktig trekk ved utviklingen som bidrar til å svekke legenes hegemoni i de medisinske laboratorier, er den pågående akademisering og fagforeningens forsøk på å profesjonalisere bioingeniøryrket. Ved universitetene i Norge vil det i nærfremtid bli mulig for bioingeniører å få full akade-

misk utdanning innen rammen av et nytt hovedfagstilbud for de såkalte helsefagene. Det er foreslått en ny gradsbetegnelse, candidata sanitatis (cand. san) for de som tar dette hovedfaget. Dette kan på litt lengre sikt få konsekvenser både for bioingeniørenes og legenes stilling og arbeidsoppgaver i laboratoriene. I tillegg vil tilstrømning av personer med annen akademisk grunnutdanning og industriens store innsats for å automatisere og forenkle det analytiske arbeid, også sterkt påvirke spørsmålet om faglige ressursbehov og organisering av sykehuslaboratoriene. I dette perspektiv har de norske spesialister i klinisk kjemi nylig startet en grundig diskusjon om sin egen fremtid i de medisinske laboratorier. Det må legges økende vekt på de medisinske og kliniske aspekter ved laboratoriets virksomhet. Dette betyr øket innsats i "rommet" mellom analyseinstrumentene og pasientene. Kort vil jeg påpeke behovet for å bruke mer tid på kontakt med våre kliniske kolleger, utvikle kunn-

skapen om optimal utnyttelse av laboratoriet i moderne diagnostikk og behandling, analysere bruken av ressurser og vurdere behovet for teknisk og akademisk kompetanse i små og store laboratorier, ta stilling til de nye molekylære og genteknologiske metoder og hvilken plass slike analyser skal ha i det klinisk kjemiske rutinelaboratorium, o.s.v. Legene må være villige til å påta seg nye og utfordrende arbeidsoppgaver og overlate det som etterhvert får preg av teknisk rutinevirksomhet til andre, kvalifiserte yrkesgrupper. Det er viktig at legene beholder sin tradisjonelle posisjon i fremste linje når det gjelder den videre faglige utvikling. Det forutsetter evne til kontinuerlig å rette en kritisk oppmerksomhet mot innholdet i den klinisk kjemiske legespesialitet og vilje til å justere spesialitetens innhold og arbeidsoppgaver når utviklingen gjør det nødvendig.



NQLM,

Nordic Committee for External Quality Assurance Programmes in Laboratory Medicine

a forum for communication and cooperation

NQLM consists of one or more representatives from each of the organizers of external quality assurance programmes in laboratory medicine in the Nordic countries (Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden).

The aim of NQLM is to provide a forum for exchange of knowledge about quality related matters - especially to external quality assurance programme - arising mainly in Nordic and European countries. It can furthermore work as a task force in mutually agreed topics of common interest according to an agreed work programme.

NQLM appoint a convener among its members for a functioning period of two years.

NQLM intends to obtain recognition from Nordic scientific associations within laboratory medicine, for example Nordisk Förening för Klinisk Kemi (NFKK, Scandinavian Society of Clinical Chemistry). It also seeks recognition as a formal group within the European Confederation for Laboratory Medicine (ECLM).

Comments: Examples of topics which are suitable to be adopted in the work programme stepwise in future; 1. establishment of target values to samples used in external quality assessment schemes (EQAS) in Nordic countries, which may

lead to creation of a laboratory network for providing target values; 2. use of common EQAS-samples in the Nordic EQAS; 3. preparation of a list of Nordic nomenclature for EQAS originating from international recommendations; 4. interpretation of the Helsinki declaration and rules for good clinical practice regarding the use of patient samples in EQAS; 5. development of common strategies toward authorities regarding requirements for safety (infectious agents, dry ice for transport), packaging, mailing of EQAS samples, and for custom rules; exchange of information about available packing material and mailing companies.

Current members: K. Hellsing, Uppsala (S); E. Olafsdottir, Reykjavik (IS); H. Steensland, Oslo (N); R. Tenhunen, Helsinki (FIN); A. Uldall, Herlev (DK).

Current convener and secretariate:

A. Uldall
Dept. of Clinical Chemistry
Herlev University Hospital
DK-2730 Herlev
Denmark
Phone: +4544535300 ext. 3310
Fax: +4544535332

NORDISKA KURSER

Redaktör: Tor-Arne Hagve

Hemostase: Blødning/trombose/emboli

24. - 25. januar 1994

Læringsmål: Praktisk/klinisk fremstilling av feltet hemostase hvor nødvendig teoretisk bakgrunn er tatt med.

Kurssted: Auditoriet, Patologibygget, Ulleåls sykehus.

Påmelding innen 1. januar 1994 til: Professor Frank Brosstad (kursleder), Institutt for indremedisinsk forskning, Rikshospitalet, 0027 Oslo.

Kursavgift: Kr 900,-.

Grunnkurs i endokrinologi

14. - 19. februar 1994

Læringsmål: Gi deltagerne kjennskap til de mest alminnelige endokrinologiske problemer de møter, og hvordan disse skal håndteres.

Kurssted: Studentpaviljongen, Aker sykehus.

Påmelding til: Overlege Thomas Bøhmer (kursleder), Medisinsk avdeling B, Aker sykehus, 0514 Oslo innen 2. januar 1994.

Kursavgift: Kr 1.500,-.

Hematologi med hovedvekt på morfologien

7. - 11. mars 1994

Læringsmål: Gi deltagerne innføring i fremgangsmåte og øvelse i tolkning av blod- og benmarksutstryk ved primære blodsykdommer, og tilstander med sekundære blodforandringer.

Kurssted: Kurssalen, Patologibygget, Rikshospitalet.

Kursledelse: Professorene Per Stavem og Stein A. Evensen, Hematologisk seksjon, Medisinsk avdeling A, Rikshospitalet, 0027 Oslo.

Påmelding til: Koordinatorkontoret for legers videre- og etterutdanning, Ullevål sykehus, Kirurgisk klinikk, 0407 Oslo innen 1. februar 1994.

Kursavgift: Kr 1.500,-.

Flowcytometri

6. - 8. april 1994

Kurssted: Det Norske Radiumhospital, Montebello, 0310 Oslo.

Påmelding til: Sekretariatet for forskerutdanningen, Det medisinske fakultet, Postboks 1078 Blindern, 0316 Oslo.

Kursets faglige innhold: Prinsipper for flowcytometri:

- Typer av instrumenter
 - Bruk av flowcytometri i praksis
 - Tolkning av data
 - Anvendelser innenfor DNA/ploidi/cellecyclus/Brdv
 - Immunfluorescens/levkocytklassifikasjon/cellefisiologiske parametre/mikroorganismer
- Kursavgift: Kr 900,-.

Immunologiske teknikker

31. oktober og 21. - 25. november 1994

Læringsmål: Gi deltagerne en oversikt over sentrale teknikker for å arbeide med antistoffer og med cellulære immunreaksjoner. Kurset bygger på forelesninger og demonstrasjoner, og deltagerne arbeider

med en rekke av teknikkene i praktiske laboratorieøvelser.

Kursleder: Professor Morten Harboe, Institutt for generell og revmatologisk immunologi, Fr. Qvamsgt. 1, 0172 Oslo.

Påmelding til: Sekretariatet for forskerutdanning, Det medisinske fakultet, Postboks 1078 Blindern, 0316 Oslo

Kursavgift: Kr 3.000,-.

Kliniske aspekter ved arvelige stoffskiftesykdommer

3. - 5. oktober 1994

Læringsmål:

1. Prinsippene for klinisk og laboratoriell diagnostikk
2. Moderne behandlingsprinsipper i akutte situasjoner og langsiktig perspektiv
3. Nødvendig biokjemisk og genetisk basiskunnskap
4. Aktuelle etiske problemstillinger

Kurssted: Olavsalen, 2. etasje, Gamle hovedbygning, Haukeland sykehus.

Kursledelse: Profesor Oddmund Søvik, Barneklinikken, Haukeland sykehus.

Påmelding til: Kontor for legers videre- og etterutdanning, Det medisinske fakultets sekretariat, 5020 Bergen-Universitetet.

Påmeldingsfrist: 1. september 1994. Kursavgift: Kr 900,-.

Emnekuriemedisin: Klinisk kjemi, klinisk farmakologi, immunologi, mikrobiologi og patologi

14. - 18. mars 1994

Læringsmål: Kurset vil gjennomgå viktige blemstillinger og nye muligheter innenfor laboratoriefagene klinisk kjemi, klinisk farmakologi, immunologi, mikrobiologi og patologi.

Kurssted: Seminarrom I, 1. etg., Medisinsk Teknisk Senter, 7005 Trondheim.

Kursleder: Professor Kristian S. Bjerve, Avd. for klinisk kjemi, Regionsykehuset i Trondheim.

Påmelding til: Kontor for legers videre- og etterutdanning, Universitetet i Trondheim, Det medisinske fakultet, Medisinsk Teknisk Senter, 7005 Trondheim, tlf. 73 59 88 66.

Påmeldingsfrist: 10. februar 1994.

Kursavgift: Kr 1.500,-.

Genteknologiske metoder for medisinsk laboratoriediagnostikk

21. -25. mars 1994

Kurset er et forskerkurs og godkjent for spesialistutdanningen i immunologi og transfusjonsmedisin, klinisk kjemi, medisinsk mikrobiologi, onkologi og patologi (20 timer).

Kurssted: Medisinsk Teknisk Senter, 7005 Trondheim.

Kursleder: Professor Are Dalen, Avd. for mikrobiologi, Regionsykehuset i Trondheim.

Påmelding til: Kontor for legers videre- og etterutdanning, Universitetet i Trondheim, Det medisinske fakultet, Medisinsk Teknisk Senter, 7005 Trondheim, tlf. 73 59 88 66.

Påmeldingsfrist: 20. februar 1994.

Kursavgift: Kr 1.500,-.

Pediatrisk hematologi

28. novembesember 1994

Læringsmål: Øvelse i mikroskopering med diagnostikk av blodsykdommer hos barn.

Kurssted: Kurssalen, Parkbygget, Regionsykehuset i Trondheim.

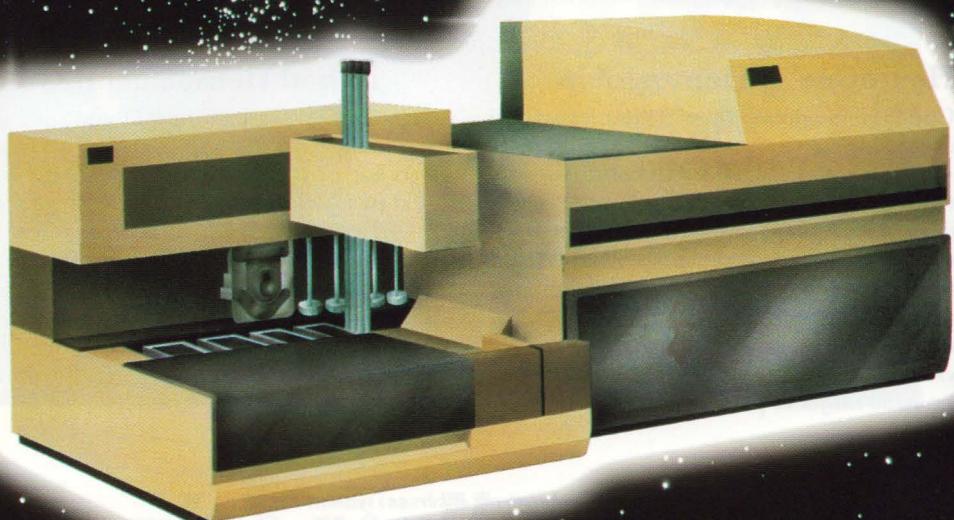
Kursleder: Professor Peter Johan Moe, Barneklinikken, Regionsykehuset i Trondheim.

Påmelding til: Kontor for legers videre- og etterutdanning, Universitetet i Trondheim, Det medisinske fakultet, Medisinsk Teknisk Senter, 7005 Trondheim, tlf. 73 59 88 66

Påmeldingsfrist: 1. august 1994.

Kursavgift: Kr 1.200,-.

AutoDELFIA™



Det kostnadseffektiva alternativet

Finland
Wallac OY
Box 10
SF-20 101 Turku

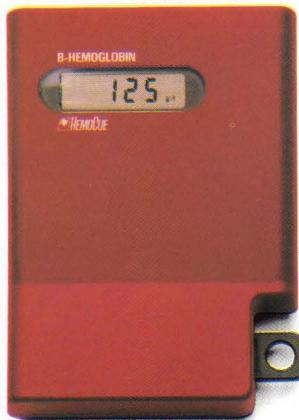
Danmark
Wallac Danmark A/S
Gydevang 21
DK-3450 Allerød

Norge
Wallac Norge AS
Gjerdumsvei 10A
N-0486 Oslo 4

Sverige
Wallac Sverige AB
Box 776
S-191 27 Sollentuna

WALLAC

Två tester. Samma teknik.



HemoCue® B-Hemoglobin

HemoCue B-Hemoglobin är ett labtest som alltid finns till hands. Man kan snabbt och korrekt göra en Hb-test. Var som helst. När som helst. Allt som behövs är en fotometer och en mikrokuvertt.

Själva provtagningen är mycket lätt: En droppe kapillärt eller venöst blod behövs. Mikrokuvetten suger med kapillärkraft upp rätt mängd blod. Kuvetten skjuts sedan in i fotometern och resultatet visas direkt när reaktionen är klar.

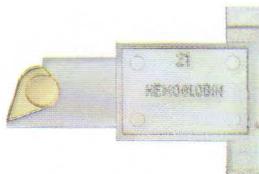
Systemet används i mer än 50 länder, och i år görs mer än 50 miljoner provtagningar.

Nyhet! HemoCue® B-Glukos

HemoCue B-Glukos är ett labtest som alltid finns till hands. Nu finns möjligheten att både snabbt och korrekt bestämma glukosvärdet i helblod direkt på avdelningen eller mottagningen.

HemoCue B-Glukos är en sann helblodsmetod som analyserar glukoshalten på 40-240 sekunder, beroende på nivån.

Systemet har så hög noggrannhet, att det kan användas för diagnos av diabetes mellitus, screening av graviditetsdiabetes och för glukosbelastning.



Mikrokuvetterna är kärnan i systemet och är av engångstyp. Fungerar som pipett, reagenskål och mätkuvertt.

Kontakta oss för ytterligare information om testerna som ger lab-precision direkt.



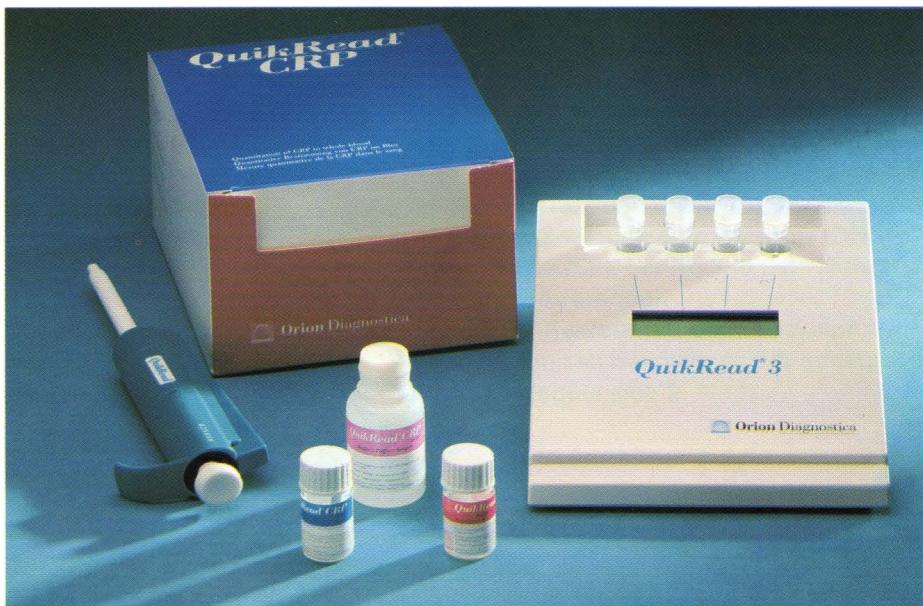
HemoCue AB, Box 1204, 262 23 Ängelholm
Tel 0431-582 00, Fax 0431-830 35.

Norge – Scandinavian Mobility A/S, 02-67 15 90, Finland – Oy Tamro AB, 0-85 20 11,
Danmark – HemoCue ApS, 45-66 13 20, Island – Pharmaco, 1-448 11



Orion Diagnostica

QuikRead® CRP



*It's really easy.
And quick.
And it's quantitative.*

Orion Diagnostica
P.O. Box 83
SF-02101 Espoo
Tel. +358-0-4291

Orion Diagnostica AB
Rådhuset
S-619 00 Trosa
Tel. +46-156-132 60

Orion Diagnostica as
P.O. Box 321
N-1371 Asker
Tel. +47-66904675

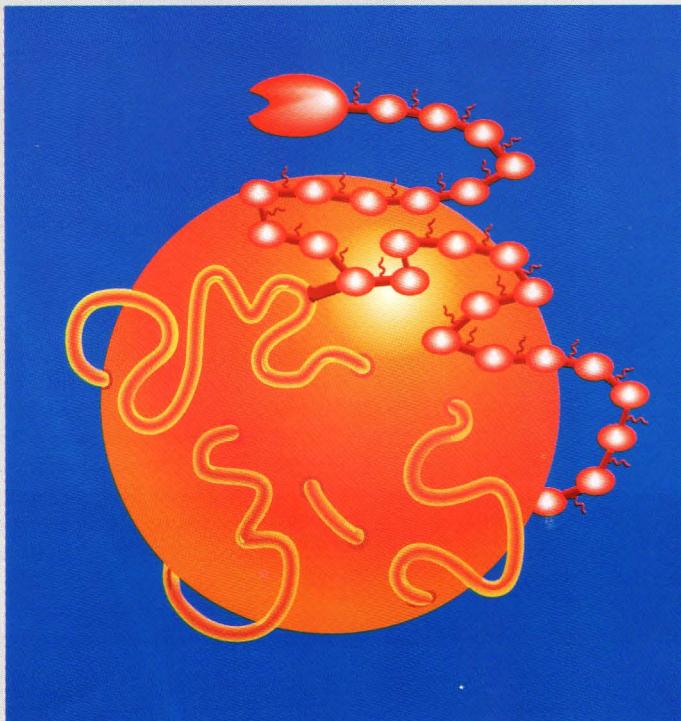


DAKO

Lipoprotein(a)

DAKO Optimized Test System

Assessing the Risk of Cardiovascular Disease



Schematic illustration of the lipoprotein(a) molecule

- A new turbidimetric test system for rapid and simple quantitation of Lp(a)
- Ready-to-use high quality monospecific antibody
- No cross-reaction with plasminogen and LDL (Apo B)
- Lyophilized calibrator and ready-to-use buffer system
- Measuring range 100 mg/L to 2000 mg/L
- Working procedure for automated instruments available

Antibody

DAKO Rabbit Anti-Human Lipoprotein(a), code No. Q 023

Calibrator

DAKO Human Serum Lipoprotein(a) Calibrator, code No. X 958

DAKO A/S, Denmark

Tel. +45 44 92 00 44

DAKO Diagnostika GmbH, Germany

Tel. 040 69 69 47-0

DAKO S.A., France

Tel. (1) 30 50 00 50

DAKO S.p.A., Italy

Tel. 02 50 60 211

DAKO Japan Co., Ltd, Japan

Tel. 75 211 3655

DAKOPATTS AB, Sweden

Tel. 08 99 60 00

DAKO Ltd, United Kingdom

Tel. 0494 452016

Distributors in more than 40 countries

Nordisk Förening för Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som syfte att verka för utvecklingen av klinisk kemi i Norden. Den består av medlemmarna i de vetenskapliga föreningarna för klinisk kemi i Danmark, Finland, Island, Norge och Sverige. Verksamheten i NFKK bedrivs bl.a. genom de två huvudkommittéerna, Metodkommittén och Klinikkommittén och ett antal arbetsgrupper. Föreningen står dessutom för arrangementet av de nordiska kongresserna i klinisk kemi.

Styrelsen består av från: **Danmark**: Axel Brock, Egil Raabo, Sten Stender; **Finland**: Ulla-Maj Björses, Gunnel Sievers, Lasse Viinikka; **Island**: Leifur Franzson, Veigar Gudmundsson; **Norge**: Tor-Arne Hagve, Sverre Landaas, Inge Romslo; **Sverige**: Peter Nilsson-Ehle (ordförande), Arne Hamfelt, Carl-Henric de Verdier.

Nordiskt Samprojekt för Klinisk Kemi (Nordkem)

Nordkem inrättades år 1977 i syfte att främja samarbetet mellan sjukhuslaboratorien i Norden. Till och med 1982 bedrevs verksamheten på försöksbasis och med finansiering från Nordiska ministerrådet. Därefter övergick verksamheten till reguljära former, varvid finansieringsansvaret överfördes till hälsovårdsmyndigheter och sjukvårdshuvudmän i de fem länderna.

Nordkems högsta beslutande organ, dess styrelse, är trepartsammansatt och består år 1993 av: för **hälsovårdsmyndigheterna**: Erik Magid (DK), Leena Palotie (SF), Sverre Landaas (N, vice ordförande), Kurt Roos (S); för **laboratoriemedicinen**: Ebba Nexø (DK), Raimo Tenhunen (SF), Veigar Gudmundsson (IS), Inge Romslo (N), Carl-Henric de Verdier (S); för **sjukvårdshuvudmännen**: Torben Stentoft (DK), Arvo Relander (SF), Per Roland (N), Thorsten Thor (S, Ordförande).

Sekretariat: Erkki Leskinen, Arno Nyberg, Sinikka Savolainen. För adress: se omslagets sida 2.

TILL MANUSKRIFTFÖRFATTARE

Bidrag till **KLINISK KEMI I NORDEN** sändes i två exemplar till den nationella redaktören, som finns angiven på omslagets andra sida. Manuskriften skall vara maskinskrivna och följa de instruktioner som angetts i Vancouver-avtalet (Nordisk Medicin 1988; 103:93–6). Språket skall vara nordiskt.

Meddelanden och korta inlägg skrives helst fortlöpande, medan längre artiklar med fördel delas i avsnitt med en kort överskrift.

Tabeller skrives på särskilda ark till-sammans med en text, som gör tabellen självförlarande.

Figurer måste vara av tekniskt god kvalitet med text och symboler tillräckligt stora för att tåla förminskning. Till varje figur skrives en förklarande text.

Litteraturhänvisningar numreras i den ordning de anges i texten och skrives som i följande exempel.

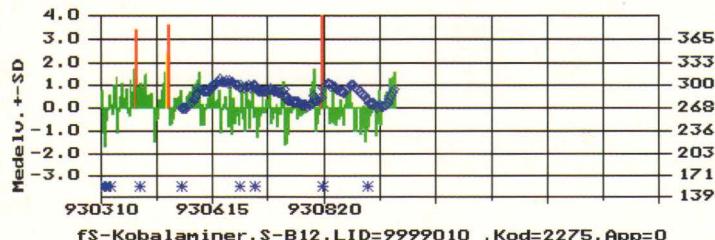
Sandberg S, Christensen NB, Thue G, Lund PK. Performance of dry-chemistry instruments in primary health care. Scand J Clin Lab Invest 1989; 49: 483–8.

Innehållet i de insända artiklarna kommer inte att genomgå vanlig granskning med referee-system. Redaktionskommittén kommer emellertid att värdera alla manuskript innehållsmässigt och redaktionellt och eventuellt föreslå ändringar.

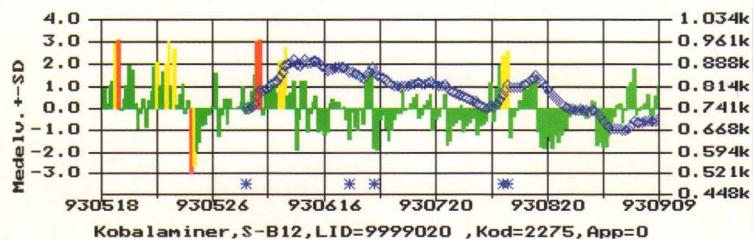


(Quality Management)

PC-program för kvalitetssäkring



Medelv._	269.745
CU%	9.348
Bias	1.745
1(2S), 1(3S),	
R(4S), 3(1S), 4(1S)	
7(X), 10(X), 7(T)	
U-test	p=0.478
Chi2-test	p=1.000
Nt_210	Ne_210
Nc_153	CVa%_12.0



Medelv._	738.872
CU%	10.706
Bias	-2.128
1(2S), 1(3S), 2(2S)	
R(4S), 3(1S), 4(1S)	
7(X), 10(X), 0.448k	
U-test	p=0.488
Chi2-test	p=0.057
Nt_200	Ne_200
Nc_149	CVa%_12.0

- Grafisk framställning av kontrollprovsmätningar:
Samma kontroll från upp till tre olika mätinstrument
Hög, mellan och låg kontroll på samma mätinstrument
- Utvärdering av kontrollmätningar med 13 olika kontrollregler
- Lagra labjournalanteckningar:
Byte av reagensbatcher
Kalibreringar
Underhåll/Service
- Koppla labjournalanteckningar till den grafiska/statistiska sammanställningen.
- Automatisk överföring av data från värdator
- Demodiskett skickas kostnadsfritt

BioData

Klippvägen 15
S-756 52 Uppsala

Telefon: +46 (0) 18 32 43 62
Telefax: +46 (0) 18 32 48 53