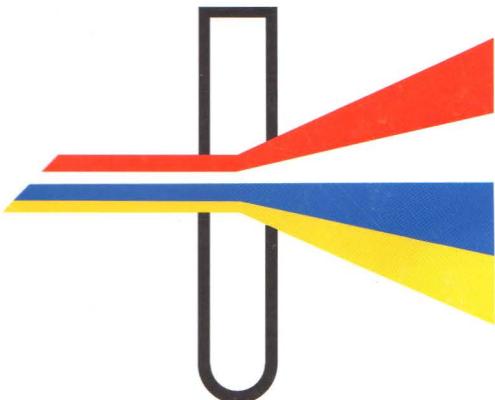


Klinisk Kemi i Norden

Tidskrift för Nordisk Förening för Klinisk Kemi



**Nr 3, vol. 10
1998**

INNEHÅLL

- 73 *Redaktionellt*
74 *Nyt fra NFKK*
75 Jeg mener og håper
77 *Fallbeskrivning: Dyspné*
84 Trender och smartness i Turku
89 Statistisk kvalitetskontroll
94 A computerized system for drug effects
98 *Nordiska kurser: Kvalitetssäkring*
99 *Produktnyt*
100 *Möteskalender*

Redaktionskommitté för KLINISK KEMI I NORDEN

Huvudredaktör: Kristoffer Hellsing, adress nedan.

Manuskript sändes till huvudredaktör eller det egna landets redaktör.

NFKK Professor Ebba Nexø
Klin. Biokem. Afd. KH
Århus Universitetshospital
Nørregade 44
DK-8000 Århus C
Telefon: +45 8949 3083
Telefax: +45 8949 3060
E-post: ene@post9.tele.dk

Danmark Overlæge Palle Wang
Afdeling KKA
Odense Universitetshospital
DK-5000 Odense C
Danmark
Telefon: Int. + 45 65 41 28 39
Telefax: Int. + 45 65 41 19 11
E-post: pwa@imbmed.ou.dk

Finland Professor Ilkka Penttilä
Avdelningen för klinisk-kemi
Kuopio universitetssjukhus
SF-702 10 Kuopio
Telefon: Int. +358 17 17 31 50
Telefax: Int. +358 17 17 32 00
E-post: ilkka.penttila@uku.fi

Island Cand. Pharm. Leifur Franzson
Dept of Clinical Chemistry
Borgarspítalinn Fossvogi
IS-108 Reykjavik
Telefon: Int. +354 5 25 14 85
Telefax: Int. +354 5 25 14 72
E-post: leifurfr@shr.is

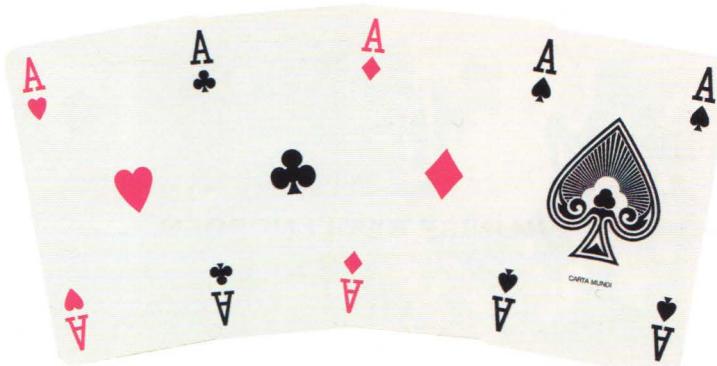
Norge
Overlege Tor-Arne Hagve
Klinisk-kjemisk avdeling
Rikshospitalet
Pilestedet 32
N-0027 Oslo 1
Telefon: Int. +47 22 86 70 10
Telefax: Int. +47 22 86 70 29
E-post: tahagve@galenos.uio.no

Sverige
Docent Kristoffer Hellsing
EQUALIS
Box 977
S-751 09 Uppsala
Telefon: Int. +46 18 69 31 47
Telefax: Int. +46 18 69 31 46
E-post: kristoffer.hellsing@equalis.se

Omslaget: Tor-Arne Hagve överlämnar (cykel)-
styret till nya ordföranden i NFKK, Ebba Nexø.

KONTROLLSERA

Din daglige presisjonskontroll:
Med 4 Ess på hånden har du
alle muligheter!



A ♠ A ♠
♣ ♠ ♠ ♠
♦ ♠ ♠ ♠
♥ ♠ ♠ ♠

Autonorm™
Animalsk matrix
Frysetørret
1 nivå
6 x 10 ml eller 50 x 10 ml

A ♠ A ♠
♦ ♠ ♠ ♠
♦ ♠ ♠ ♠

Autonorm™ Human
Human matrix
Frysetørret
2 nivåer
6 x 10 ml eller 50 x 10 ml

A ♠ A ♠
♦ ♠ ♠ ♠
♦ ♠ ♠ ♠

Autonorm™ Liquid
Animalsk matrix
Flytende
2 nivåer
6 x 16 ml eller 50 x 16 ml

A ♠ A ♠
♦ ♠ ♠ ♠

Autonorm™ Human Liquid
Human matrix
Flytende
2 nivåer (m/CRP)
6 x 16 ml eller 50 x 16 ml

NY

Uansett hvilke behov eller ønsker du har, vil Autonom™ dekke dem

DISTRIBUSJON:

Sverige:	Nycomed AB	Tel.: +46 8 731 2800
Finland:	OY Nycomed AB	Tel.: +358 9 5123 550
Danmark:	Nycomed DAK AS	Tel.: +45 4677 1111
Island:	Pharmaco	Tel.: +354 5658 111
Norge:	Sero AS	Tel.: +47 66846560
	Nycomed Pharma (Primærhelsetjenesten)	Tel.: +47 23185050





**Laboratory challenges
come in every shape and size.**





ABBOTT
Diagnostics Division

FAX#:

DENMARK, ABBOTT LABORATORIES A/S: +45 39 77 01 99.

NORWAY, ABBOTT NORGE AS: +47 66 98 37 60.

SWEDEN, ABBOTT SCANDINAVIA AB: +46 (0)8 751 30 60.

FINLAND, ABBOTT OY DIAGNOSTICS DIVISION: +358(0) 9 7518 4150.

Not surprisingly,

smaller

speed

intelligence

faster

smarter

flexibility

so do Abbott solutions.



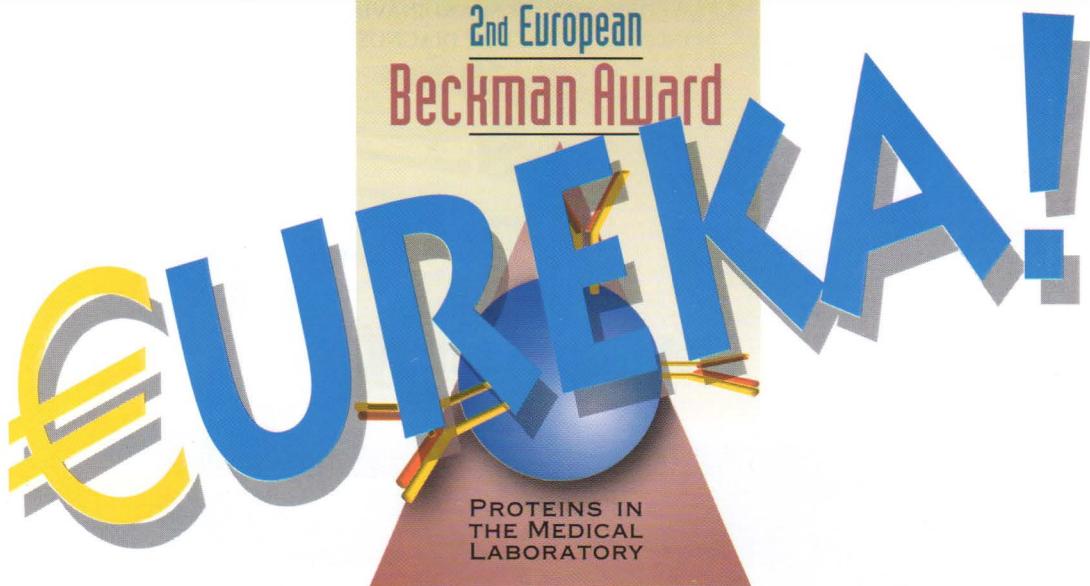
For years, Abbott solutions in Immunoassay and Hematology have taken your lab to the forefront of quality and performance. Now, Abbott advances your lab capabilities with Clinical Chemistry solutions to address not only today's healthcare challenges, but tomorrow's as well. Meet Alcyon™ and Aerostat™. Consolidate workstations, enhance productivity and lower costs like never before with Abbott solutions. **The fastest way to success.**



Abbott
CLINICAL CHEMISTRY

Put Our Commitment to the Test

ABBOTT DIAGNOSTICS
A DIVISION OF ABBOTT LABORATORIES INC.



Inspiration can be very rewarding.

The International Jury

Francesco Aguzzi (Italy)
Laboratory Medicine Department
Director USSL 44 Voghera.
Consultant IFCC Committee on the
Plasma Proteins.

Jacques Bienvenu (France)
Biologiste des Hopitaux - Praticien
Hospitalier Centre Hospitalier Lyon-Sud.
Member, Commission Immunochimie
Clinique of the SFBC.
Consultant IFCC Committee on the
Plasma Proteins.

Jan-Olof Jeppsson (Sweden)
Associate Professor of Clinical
Chemistry, University Hospital Malmoe,
Sweden.
Member IFCC Working Group on HbA1c
Calibration.

Simon Schwartz (Spain)
Professor of Clinical Chemistry, Director
of the Centre for Research in
Biochemistry and Molecular Biology.
Hospital Vall d'Hebron, Universidad
Autonoma Barcelona

Lothar Thomas (Germany)
Professor of Biochemistry, Head of
Department of Laboratory Medicine,
Krankenhaus Nordwest, Frankfurt.
Chairman, German Study Group of
Medical Laboratories.

John T. Whicher (U.K.)
Visiting Professor, School of Medicine,
University of Leeds.
Chairman, IFCC Committee on Plasma
Proteins.

Good research enhances your career and your reputation. And, thanks to the Beckman Coulter Award, it can also enhance your finances!

The objective of the Award is to promote clinical research into the proteins of body fluids, cells and tissue. In addition to the usual clinical applications, this also includes work on the structure, function and metabolism of all protein molecules relevant to human health.

The Award is made every two years, at Beckman Coulter's European Protein Conference.

Researchers, who must be under 40 years old, should submit their original papers by March 31, 1999. The International Jury will select 10 authors, who will be invited to present their work at the Protein Conference, which takes place in Stockholm in September, 1999. The Jury then selects the four winners.

The Award is made in two areas:

- A) Current Clinical Applications**
B) Research and Prospectives

A total of four awards will be given:

- **two of 6000 EURO** (one for each area)
- **two of 3000 EURO** (one for each area)

Call the Secretariat of your Country

General Coordinator
Rita Pagani/Ivana Versetti Italy
(Tel. 02953921)

AUSTRIA/ GERMANY
Thomas Scheele/Marion Fetka
(Tel. 089/358700)

UNITED KINGDOM
Liz Murphy/Colin Love
(Tel. 01494/441181)

SPAIN
Jesus Candilejo/Isabel Sarabia
(Tel. 913580051)

FRANCE
Thierry Pelletier/Annick Binelli
(Tel. 0143017202)

ITALY
Paola Coita/Paola Milani
(Tel. 02953921)

THE NETHERLANDS
Peter Te Kloese/Ellen Wijnands
(Tel. 02972/30630)

SCANDINAVIA
Leif Freilich/Berith Storhammar
(Tel. 08/985320)

**SWITZERLAND/BELGIUM/
PORTUGAL/EASTERN EUROPE**
Jean - Pierre Bonard/Martine Ruprecht
(Tel. 022/9940707)



Klinisk Kemi i Norden

Nr3, volym 10, 1998

REDAKTIONELLT

KRISTOFFER HELLSING

En del av hösten har hunnit passera och du strävar på i ditt arbete. Har du mål och mening med din verksamhet klar för dig? Har du funderat litet extra över, vartåt du strävar? Kanske det skulle vara läge att avslöja dina tankar för oss andra?

Många av er andra sågs vid det nordiska mötet i Åbo/Turku. Det blev en framgång för våra finska kollegor, vilket bland annat beskrivs i detta nummer. Tyvärr drabbades jag själv av en långvarig sjukdom och kunde inte delta. Det är först nu som jag börjat få initiativkraft och kunnat börja ta i saker. Tack och lov flyter verksamheten inom KKN bra även utan min medverkan.

Vid mötet valdes en ny ordförande och styrelse för NFKK. Välkommen Ebba Nexø! Hoppas du får ett bra arbetsklimat! För NFKK behövs! Då behövs också en stark och kompetent ledare för styrelsen. Jag och många med mig känner oss förvissade om att vi har så mycket att vinna på ett nordiskt samarbete - vi har redan så mycket gemensamt. Detta och många näraliggande tankegångar diskuterar vår avgående ordförande Tor-Arne Hagve i sin artikel i detta nummer. Vi är verkligen honom, hans sekreterare Ludvig Daae och styrelsen ett stort tack skyldiga. Många initiativ har



tagits och påbörjats. Nu gäller det för den styrelsen och oss alla andra att arbeta vidare och fullfölja vad man dragit igång.

Självklart måste vi bidra till att ge idéer till områden för NFKK att verka inom. Vilka idéer - visioner har du? Meddela dem! Du har ett lämpligt organ i KKN.

Du kommer att se att detta nummer innehåller att antal intressanta artiklar och rapporter. Och så ytterligare ett spännande diagnosområde. Göran Lindstedt och medarbetare kämpar på och gör en stor insats. Men varför kommer det inga fall från andra håll? Är det inga andra som ägnar sig åt patienter och diagnostiken av dem???

Vi har tyvärr haft en del problem med distributionen av KKN, speciellt av föregående nummer. Hoppas nr 3/98 skall nå fram till dig snabbare än det föregående. Vi har arbetat med distributionsfrågan, har ändrat en del i rutinerna och har en del andra förslag, men det är ju detta med ekonomin som också kommer in i bilden.

Nyt fra NFKK

EBBA NEXØ

NFKK skal i dette nummer først og fremmest sige tak.

En stor tak til vore finske kolleger for en fremragende kongres i Åbo i juni måned. Kongressen bød på et fagligt program af meget høj kvalitet, fine muligheder for socialt samvær og en smidig afvikling af det store arrangement.

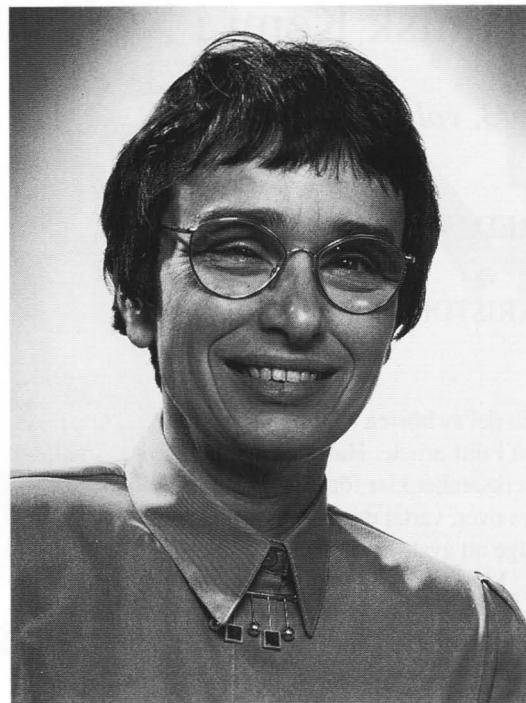
Næste gang er det Norge, der er vært. I år 2000 afholdes den XXVII Nordiske Kongres i Klinisk Kemi i Bergen.

Og så en varm tak til NFKKs afgående formand Tor-Arne Hagve, Rikshospitalet, Norge. Ved kongressen i Åbo tog NFKK afsked med sin formand gennem tre år Tor-Arne Hagve, og Ebba Nexø valgt som ny formand for de næste tre år.

Formandsskiftet skete med maner. Ved kongresmiddagen, der foregik på Åbo slot, overrakte Tor-Arne Hagve den nye formand et forgylt cykelstyr passende udstyr, der kan være nødvendigt, når en ny formand skal have NFKKs styre til at fungere. Den nye formand kvitterede med på styrets vegne at takke Tor-Arne Hagve for den store indsats som formand, og forærede ham en digitsamling af Benny Andersen med den sigende titel "Denne kommen og gåen".

NFKK er en paraplyorganisation for de nationale selskaber. Det løbende arbejde varetages af en styrelse sammensat af formændene for de nationale selskaber, yderligere et medlem fra hvert af de fem nordiske lande, en formand og en sekretær.

NFKKs opgaver har blandt andet relation til de nordiske kongresser, til dette tidsskrift, til SICLI og til uddeling af de midler, der ligger i NORDFOND. Etablering af NORDFOND har været en vigtig opgave i Tor-Arnes formandstid. Fonden kom i stand, da NORDKEM blev nedlagt (se KKN 1996, 8, nr.4, 113-4). Fra fonden kan der årligt uddeles op til ca. 100.000 kr. til støtte for nordisk samarbejde inden for klinisk kemi. Midlerne kan



Ebba Nexø er professor i klinisk biokemi ved Aarhus Universitet, Danmark, og overlæge ved Klinisk biokemisk afdeling, KH Århus Universitetshospital. Hun har erfaring med nordisk samarbejde fra medlemskab af NORDKEM og fra sit forskningsrådsarbejde, bl.a som formand for den nordiske sammenslutning af medicinske forskningsråd, NOS-M. Forskningsmæssigt har hun hovedsageligt beskæftiget sig med vitamin B12 og med vækstfaktoren epidermal growth factor.

søges én gang årligt efter opslag her i bladet. Næste gang bliver i efteråret 1999. Blandt de mange andre aktiviteter, der har været arbejdet med igennem de sidste år, kan nævnes koordinering af kursusvirksomhed for uddannelsessøgende inden for specialet, samarbejde med de baltiske lande og arbejde med at etablere en hjemmeside for NFKK.

NFKK vil fortsætte de aktiviteter, Tor-Arne har iugangsat. Det vil vi gøre samtidigt med, at vi på andre måder vil forsøge at udnytte NFKKs muligheder for at sikre på den ene side gensidig orientering og samarbejde mellem de nordiske lande, og på den anden side, at den nordiske kliniske kemi kan stå stærkt i international sammenhæng.

Jeg mener og håper

TOR-ARNE HAGVE
Avtroppende formann i NFKK

For tre år siden skrev jeg at «jeg lover å gjøre så godt som jeg kan, men jeg sverger ikke på at alt vil bli gjennomført» (1). Det får være opp til leseren å vurdere hva det ble til. For meg har tre år som formann i NFKK vært viktig, både fordi jeg er blitt bedre kjent med det nordiske miljø og fordi jeg har arbeidet med en rekke spennende saker. Og ikke minst; jeg har samarbeidet med flinke, hyggelige og entusiastiske mennesker. Jeg skal ikke mimre over de tre år, men heller prøve å fundere litt om fremtiden. Det er mitt privilegium, og kanskje også min siste plikt som formann, å gjøre det.

Jeg mener bestemt at NFKK er viktig for det nordiske miljø innen klinisk kjemi, når det gjelder faglig utvikling og organisering av faget. Det dreier seg om informasjon, koordinering, felles prosjekter innen forskning, utvikling og utdanning, og ikke minst prinsippet om at «sammen er vi sterke». Vi har i mange år hatt et fruktbart samarbeide når det gjelder SJCLI, de nordiske kongresser, Klinisk Kjemi i Norden og utforming av nordiske rekommendasjoner. Jeg håper at det fortsatt vil være slik. Men jeg mener at vi ikke skal ta det for gitt. Vi vet for eksempel at SJCLI har problemer med manuskripttilgangen. Det er et problem de fleste små, nordisk redigerte tidsskrifter sliter med. For oss er dog det en mager trøst. Det faglige ansvar for SJCLI påligger NFKK, altså alle kolleger som arbeider innen klinisk kjemi i Norden. Når kolleger ikke sender gode manuskripter til SJCLI er det enten fordi det ikke produseres gode manuskripter, eller fordi de sendes til andre journaler? Jeg velger å tro det siste. Jeg mener de tre viktigste faktorer ved valg av tidsskrift er faglig anseelse, effektiv manuskriptbehandling og tilhørighet. Det finnes kanskje intet bedre mål på faglig anseelse enn «impact factor», dessverre (2). SJCLI har en impact-faktor på vel 1, hvilket er bedre enn de fleste andre nordisk redigerte tidsskrift. Clinical Chemistry har vel 2, og Lancet 16! Det er tidligere



vist at den gjennomsnittlige samlede behandlings-tid ikke er lengre i SJCLI enn i andre sammenlignbare tidsskrifter. Kanskje tvertimot (3). Og så er det tilhørighet. SJCLI er en viktig del av det nordiske samarbeidet fordi det er «vårt» tidsskrift, og fordi det har vært, og er, sentralt i opplæring og utdanning av nordiske kolleger som forskere, vitenskapelige forfattere, reviewers, redaktører og endog redaksjonssekretærer. Jeg håper det vil fortsette slik.

Når det gjelder det faglige innhold (scope) i SJCLI er det et faktum at det langsomt har dreiet seg mot fokus på smale og høyspesialiserte nisjer inne klinisk kjemi og klinisk biokjemi. Til dette er å si at det i stor grad er forfatterne som bestemmer innholdet i tidsskriftet. Jeg mener at det bør publiseres flere artikler om klinisk-kjemiske problemstillinger som opptar oss i hverdagen, arbeider som vil være nyttig i vår daglige rutine. Redaksjonen kan signalisere sin oppfatning om «scope» gjennom «Editorials» og «Invited Reviews». Det er ikke nok. Redaksjonen i SJCLI vil nå bevisst stimulere til publisering av temahefter som tar opp mer generelle områder innen klinisk kjemi. Dette vil forhåpentligvis være av interesse for de fleste leser og samtidig signalisere redaksjonens syn på «scope». Jeg håper at flere kolleger bidrar med sine gode manuskripter til SJCLI.

Jeg mener språket kan bli et problem innen NFKK. Det er imponerende hvordan finner og islandinger tilpasser seg bruken av dansk, norsk og

svensk. Jeg mener det er viktig at det innen en nordisk organisasjon brukes nordisk språk offisielt, og i så stor grad som mulig i praksis. Det er forståelig at det innen en organisasjon kan være vanskelig å bruke det som for en selv er 3. eller 4. språk. Problemet må taes på alvor og det kan selvsagt løses. På den ene siden kan man i Finland og Island prøve å velge representanter som behersker et nordisk språk til å delta i NFKK-fora. Spørsmålet er vel hvor stor vekt det skal legges på et slikt kriterium i forhold til andre kvalifikasjoner? På den annen side må man innen NFKK (Styret, arbeidsgrupper) være bevisst at nyanser inne språket kan være viktig. Kanskje bør man i større grad lage korte oppsummeringer på engelsk. Ledere av arbeidsgrupper og møte-ordstyrere bør være seg dette bevisst. Jeg håper at språkforskjellene ikke vil ha negativ innvirkning på utviklingen innen det nordiske samarbeidet.

Jeg mener NFKK skal fremstå som en aktiv og synlig interesseorganisasjon for sine medlemmer. Informasjon blir da et nøkkelord. Klinisk Kjemi i Norden er i denne sammenheng et av de mest vellykkede prosjekter innen NFKK. Jeg vil nok en gang fokusere på den avgjørende innsats hovedredaktør Kristoffer Hellsing har gjort for driften av KKN. Han er KKN. Jeg håper at annonseinntektene vil vedvare og at en rekke kollegers entusiasme vil opprettholdes slik at KKN kan fortsette sin stø kurs fremover med Kristoffer Hell sing ved roret.

Jeg mener det er åpenbart at faget klinisk kjemi vil endre seg betydelig de kommende år. Ny teknologi, mindre økonomiske ressurser, økende privatisering, rekrutteringsproblemer, endret organisering av det offentlige helsevesen generelt og innen sykehus spesielt er forhold som med sikkerhet vil prege hverdagen vår de kommende år. Hva blir så NFKK's rolle i denne utviklingen? Det synes som om den politiske og organisatoriske utvikling som påvirker faget klinisk kjemi på mange måter er lik innen de nordiske land. Men ikke samtidig. I Norge heter det seg at vi alltid kommer noen år etter svenskene (det gjelder dog ikke for OL). Vi liker det ikke. Kanskje er privatiseringen innen laboratoriefagene et eksempel på det. Jeg tror ikke det er enkelt å samarbeide om en slik sak på tvers av landegrensene. Det er muligens åpenbart, men bare for at også jeg har sagt det; jeg

mener at NFKK ikke har noen primær rolle i det politiske spillet. Men, på den annen side har vi innen klinisk kjemi et markedsføringsproblem, og her har NFKK en oppgave. Vi bør begynne med spesialitetens navn. Vet politikere, byråkrater og andre beslutningspersoner hva *klinisk kjemi* er? Vi har vel alle opplevd de blanke ansikter som møter oss når vi forteller at vi jobber med klinisk kjemi? Jeg mener at vi i første omgang bør for andre navnet på spesialiteten slik at det entydig formidler at det er snakk om en *medisinsk* spesialitet. Jeg vet at i Danmark heter nå legespesialiteten «*Klinisk biokemi*». I Norge ble det besluttet at spesialitetens navn skulle være «*Klinisk biokjemi*», men vedtaket ble omgjort? Jeg håper at man i Norden innen kort tid kan bli enige om å kalle spesialiteten «*Medisinsk biokjemi*».

Jeg mener at man i norden ikke er flinke nok til å etablere samarbeid innen forskning og utvikling. I «policy-dokumentet» som ble utarbeidet av en NFKK-arbeidsgruppe i 1993 ble det nettopp fokusert på at dette kanskje er den viktigste oppgave for NFKK (4). Den gangen så man kanskje NFKK kun som en koordinator. Nå er situasjonen endret i og med etableringen av Norfund. NFKK kan nå mer direkte være med å stimulere, initiere og støtte økonomisk nordiske samarbeidsprosjekter innen forskning. Jeg håper at nordiske kolleger er seg bevisst de potensialer som ligger i Nordfund, og at fondet vil føre med seg økt nordisk forskningssamarbeide også etter at det er brutt opp.

Jeg mener at valget av Ebba Nexø til å overta den gule ledertøyen er særdeles lykkelig.

Jeg håper hun får en like hyggelig og interessant tid i formannssetet som det jeg har hatt. Jeg ønsker NFKK med sitt nye Styre lykke til på veien.

Referanser

1. Hagve TA. Jeg lover og sverger. *Klinisk Kjemi i Norden* 1995; 3: 79
2. Seglen PO. Siteringer og tidsskrift-impakt som kvalitetsmål for forskning. *Klinisk Kjemi i Norden* 1995; 2: 59-63
3. Hagve TA, Stokke O. SJCLI - hvor står vi og hvor går vi? SJCLI i nordisk og internasjonal sammenheng. *Klinisk Kjemi i Norden* 1993; 3: 10-3
4. Nilsson-Ehle P. Nordisk förening för klinsk kemi - vital 45 åring. *Klinisk Kjemi i Norden* 1993; 2: 5-9

Fallbeskrivning

Ansvarig: Göran Lindstedt, Göteborg, fax +46 31 41 89 94

Fall av dyspné^a

GÖRAN LINDSTEDT,¹ CLAES-HÅKAN BERGH,² KENNETH CAIDAHL,³ PER-ARNE LUNDBERG,¹ THOMAS WALLÉN⁴

¹Institutionen för laboratoriemedicin (Avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin),

²Hjärt-Lunginstitutionen (Avdelningen för kardiologi och thoraxkirurgi), ³Hjärt-Lunginstitutionen (Avdelningen för klinisk fysiologi), ⁴Institutionen för samhällsmedicin (Avdelningen för geriatrik), Göteborgs Universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg.

Sammanfattning. En 57-årig kvinna sökte allmänläkare för dyspné. Hon är rökare och har tidigare bland annat haft upprepade luftvägsinfektioner, men i övrigt förelåg ingen anamnes på lung- eller hjärtsjukdom. Efter klinisk undersökning ansågs patienten ha akut bronkit och fick antibiotika. Hon förbättrades inte, varför man gick vidare med undersökningar av lungor och hjärta. Misstanke riktades nu mot bronkialastma, och patienten ordinerades bronkdilaterande läkemedelsbehandling och förnyad antibiotikabehandling. Besvären accentuerades emellertid, och patienten började gå upp i vikt. På misstanke hjärtsvikt påbörjades behandling med diureтика. Patienten förbättrades och skickades för kardiologisk utredning, vilken gav klara hållpunkter för hjärtsjukdom, bland annat med påtagligt förhöjd koncentration av BNP (brain natriuretic peptide). Patienten erhöll nu - ca. 1/2 år senare - adekvat behandling med ACE-hämmare. Slutsatsen blev att mätning av natriuretisk(a) peptid(er) i blodprov, som tagits tidigt i sjukdomsförloppet, sannolikt hade lett till ett mer optimalt omhändertagande av patienten och mer rationell användning av sjukvårdens resurser.

Dyspné (andnöd) i vila eller vid ansträngning kan vara en följd av en rad faktorer som

- lungsjukdom (ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom, astma, lungfibros, lungemboli, pulmonell hypertension, samt emfysem ex. som följd av a₁-antitrypsinbrist)
- hjärtsjukdom (ex. koronarinsufficiens, klaffel, kardiomyopati, arytmia, hjärtsvikt)
- anemi
- obesitas
- brist på fysisk träning
- psykogen hyperventilation
- funktionell orsak, ex. normalt åldrande med styvare bröstkorg.

Symptomet dyspné kan alltså ses vid många skilda sjukdomstillstånd och har därför lågt differentialdiagnostiskt värde, med andra ord låg diagnostisk specificitet. De diagnostiska svårigheterna illustreras av följande fall.

Fallbeskrivning

Patienten är en 57-årig kvinna med flerårig rökanamnes, som sökte allmänläkare på grund av dyspné av kort duration. Hon har tidigare haft ett flertal luftvägsinfektioner av bronkittyp. I den tidigare sjukhistorien finner man också genomgången gynekologisk operation för flera år sedan och amfetaminbehandlad narkolepsi sedan 20-talet år. Patienten har tidigare varit helt hjärtfrisk och har inga andra hjärt-lungssymptom. På klinisk grund sattes nu diagnosen akut bronkit och patienten hemskickades med antibiotika.

^a Sammanfattning av Grand Round vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset 6 oktober 1998

Patientens dyspné kvarstod oförändrad trots antibiotikabehandling och det tillkom högersidiga buksmärtor. Ett par veckor senare sökte patienten därför sin läkare på nytt. Vid lungauskultation hördes då bronkitbiljud med förlängt expirium. Patienten genomgick förutom rutinmässig blodprovsanalys, lungröntgenundersökning och även en ultraljudsundersökning av lever och gallvägar. Lungröntgen visade en diskret ökad lungteckning, som kunde vara uttryck för diskret interstitiell fibros, för övrigt normalförhållanden inklusive normalstort hjärta. Fynden var oförändrade jämfört med en undersökning året innan. Ultraljudsundersökningen visade normalstor lever, ett flertal mindre gallkonkrement och multipla njurcystor, speciellt höger njure. Patienten fick nu diagnosen astma och erhöll behandling med beta-2-stimulerare och steroider i inhalationsform samt tetracyklinkur.

Några månader gick utan att patienten förbättrades, varför hon i början av sommaren åter sökte privatläkare. Patientens dyspné hade accentuerats och hon hade gått upp i vikt. Vid undersökning fann man vilodyspné, regelbunden hjärtrytm, basala lungrassel, normalt blodtryck, samt normala koncentrationer av B-Hb och S-CRP. Diagnosen 'missänkt hjärtsvikt' sattes och patienten erhöll behandling med liten dos av ett diuretikum. Vid återbesök ett par veckor senare var patienten förbättrad. Remiss till kardiologklinik utfärdades.

Vid besöket hos kardiolog kvarstod dyspnén motsvarande funktionsklass NYHA 3A, dvs. patienten blev kraftigt andfådd vid trappgång och gång i uppförslut i måttlig takt (NYHA = New York Heart Association). Någon anamnes om typisk ischemisk smärta eller arytmia förelåg inte. Patienten erhöll fortfarande behandling med diuretikum och läkemedel mot narkolepsi. Hjärt-/lungstatus var normalt, liksom B-Hb, B-SR, S-Na, S-K och S-Kreatinin. EKG visade snabb sinusrytm, patologisk Q-våg i inferiora avledningar och avflackad ST-sträcka i prekordialavledningar. Detta ingav misstanke om genomgången hjärtinfarkt och ischemisk hjärtsjukdom. Mätning av BNP (brain natriuretic peptide) med IRMA-metod visade förhöjt värde, 122 ng/L (beslutsgräns ca. 20 ng/L; IRMA = immunoradiometric assay). Ultraljudsundersökning av hjärtat visade nedsatt ejektionsfraktion, c:a 40% (enligt Simpson biplan, referensintervall 59±6%) samt dyskinetiskt rörelsemönster. Med doppler-

teknik påvisades en liten mitralisinsufficiens (0,5-1 av 4).

Enligt de diagnostiska kriterier som utarbetats för hjärtsvikt av European Society of Cardiology (1-3) kan diagnosen ställas om det föreligger symptom förenliga med hjärtsvikt i vila eller under arbete samt objektiva tecken på hjärt dysfunctionalitet i vila. Vid tveksamhet kan klinisk förbättring efter behandling riktad mot hjärtsvikt stärka diagnosen. I det aktuella fallet uppfyller patienten dessa kriterier och diagnosen hjärtsvikt som orsak till dyspnén är klar. Sannolikt föreligger ischemisk hjärtsjukdom som bakomliggande faktor för hjärt dysfunctionalitet, bedömt från anamnestiska data, EKG och ekokardiografiska undersökningsresultat.

Patienten erhäller nu behandling för hjärtsvikt med i första hand ACE-hämmare och diuretika (ACE = angiotensin converting enzyme). Koronarangiografi är planerad.

I detta fall förelåg således minst 1/2 års fördöjning innan rätt diagnos sattes och adekvat modern hjärtsviktsbehandling insattes. Mätning av BNP i ett korrekt taget blodprov initialt i utredningen hade sannolikt lett till ett mer optimalt omhänderstagande och resursutnyttjande.

Ytterligare exempel

Ytterligare exempel kan ges på svårigheterna med den kliniska diagnostiken av dyspné. Ett aktuellt anmälningsärrende berör försenad diagnos av hjärtsvikt (4). En 53-årig man sökte primärvården för långdragen hosta, fr. a. nattetid. Han erhöll behandling med luftrörsvidgande medel och tillråddes att sluta röka. Sju månader senare återkom han efter att ha återfått hosta, och han klagade nu även över andfåddhet. Den tidigare insatta behandlingen intensifierades. Efter 2 veckor sökte patienten akut varvid en annan distriktsläkare fann hållpunkter för luftrörsinfektion. Ytterligare 10 dagar senare sökte patienten sjukhus. Man konstaterade då förmakflimmer och hjärtsvikt, och patienten tappades enligt uppgift på 8 liter vätska.

En fallbeskrivning i New England Journal of Medicine diskuterar differentialdiagnostiken av hjärtsvikt hos en ung kvinna med mitralisstenos vars symptom debuterade när hon kommit in i tredje trimestern och tolkades som orsakade av pneumoni. Därför fick hon initialt inadekvat behandling (5).

Allmänna synpunkter på utredning av hjärtsvikt

För diagnosen hjärtsvikt har symptomet dyspné inte bara låg diagnostisk specificitet, utan har också beskrivits ha en diagnostisk sensitivitet 60-70%. Oropné (andnöd i liggande ställning, svårighet att andas annat än i upprätt ställning) förekommer liksom paroxysmal nattlig dyspné än mer sällan men har högre diagnostisk specificitet. Till följd av de differentialdiagnostiska svårigheterna vid dyspné förekommer det således ofta att en patient med hjärtsvikt som orsak till dyspnén initialt får en felaktig behandling, väl illustrerat av ovannämnda fall och väl dokumenterat i litteraturen (6-8). Särskilt gäller detta akutvårds- och öppenvårdsbesök.

Diagnosen hjärtsvikt ställs som regel på basen av anamnes, kliniska fynd och ultraljudundersökning av hjärtat (ekokardiografi) (1-3, 9). Den sist-nämnda undersökningen är emellertid förhållandevis tids- och personalkrävande och därför dyr. Den bör således reserveras för patienter där misstanke är hög. Vägledande undersökningar, där man eftersträvar hög diagnostisk sensitivitet, kan vara mätning av hjärtats hormoner, de natriuretiska peptiderna.

Kliniskt-fysiologiska undersökningar vid hjärtsvikt

Non-invasiv hjärtdiagnostik (Tabell 1) bygger idag huvudsakligen på hjärtultraljud, även benämnt ekokardiografi, som uppfanns på 1950-talet av Edler och Hertz i Lund (10-13). Då ultraljud sänds in i kroppen och reflekteras kan avståndet till den reflekterande strukturen beräknas genom att man känner ultraljudets hastighet i vävnad. Detta gör det möjligt att bygga upp bilder av hjärtat. Medicinskt ultraljud kräver ofta enbart stillbilder. Vid ekokardiografi ger stillbilder en uppfattning om *morfologi*, såsom väggtjocklek i kammare, och storleken på hjärtats hålrum. För att analysera hjärtats *funktion* har man även behov av rörliga bilder. Därmed kan man undersöka om en patient har dåliga kontraktioner inom ett avsnitt av kammarmuskulaturen, vilket kan tyda på genomgången hjärtinfarkt. Man får även mätt på den globala funktionen, såsom ejektionsfraktion (=kvoten slagvolym/diastolisk volym), som innebär den portion blod som pumpas ut med varje hjärtslag i relation till den totala mängden blod i kammaren, då den är fylld i

slutet av diastole. Man kan även på olika sätt undersöka den diastoliska funktionen, dvs. hjärtats förmåga att ta emot det återväxlande blodet.

Med dopplertechnik (efter Christian Doppler) är det möjligt att mäta blodflödet i hjärtat. Tekniken bygger på att ultraljud som träffar blod som rör sig mot transducern ökar sin frekvens. Omvänt sjunker frekvensen om ultraljudet reflekteras mot blod eller strukturer som rör sig bort från transducern. Med färgdoppler kan man snabbt få en överblick över exempelvis läckage i hjärtats klaffar. Med "pulsad doppler" kan man studera flödesprofilen i vänster kammarres utflödestrakt, varmed hjärtats slagvolym kan uppskattas. Man kan också från flödesprofilen i mitral- och lungvensflöde bedöma hjärtats diastoliska funktion. Ett ökat förmaksarbeende är ett första tecken på diastolisk dysfunktion ("relaxationsstörning"), och vid svårare grad ses en snabb tidig fyllnad motsvarande en tredjeton ("restriktivt fyllnadsmönster") och högt slutdiastoliskt tryck.

Exempel på resultat från ekokardiografiska undersökningar av patienter med dyspné som följd av hjärtsvikt är *hypertrof* hjärtkammare och *dilaterad* hjärtkammare. (14-16) Myokardiet i vänster kammare är normalt ca 1 cm tjockt. Vid tryckbelastning - ex. hypertoni, aortastenos - och hypertrof kardiomyopati föreligger tjockare myokard, ofta med samma eller mindre kammarvolym. Relaxationsstörning är då vanlig. Vid dilaterad kardiomyopati är kammarvolymen ökad men väggtjockleken oftast normal. Restriktivt fyllnadsmönster är då inte ovanligt.

Tabell 1. Begrepp inom ekokardiografi och hjärtfunktion

Tvådimensionellt ultraljud	Standardundersökningen idag. Visar morfologi, och inte minst regional och global systolisk kammarfunktion.
Endimensionellt ultraljud	M-mode, möjliggör mätning av en dimension genom hjärtat, Bra tidsupplösning.
Dopplertechnik	Visar blodets hastighet och riktning i hjärtat. Häriigenom kan studeras klaffläckage och stenosar, liksom kammarfunktion.
Systolisk funktion	Kontraktionsfas, utpumping av blod i kroppen. Mättes t ex som ejektionsfraktion, dvs. slagvolym/diastolisk volym.
Diastolisk funktion	Inflödesfasen i hjärtat. Kan bedömas bl.a. genom Doppler i mitral- och lungvensflöde.

Natriuretiska peptider

Peptidfamiljen natriuretiska peptider omfattar idag 4 medlemmar (Tabell 2) varav 3 är förhållandevis väl definierade vad avser biologiska effekter (17, 18) (Tabell 3).

Tabell 2. Familjen "Natriuretiska peptider"

- ANP: atrial natriuretic peptide ("natriuretisk förmäkspeptid")
Insöndras framför allt från förmänen men även från kamrarna
- BNP: brain natriuretic peptide ("natriuretisk kammarpeptid")
Insöndras från framför allt kamrarna
- CNP. Bildas framför allt i hjärna, men även i kärlendotel.
- DNP: "Dendroaspis natriuretic peptide"

Tabell 3. De natriuretiska peptidernas biologiska

funktioner

ANP, BNP

Motregulatoriska hormoner mot renin-angiotensinsystemet samt hämmer sympathetictonus

- insöndras vid
 - ökning av blodvolymen
 - ökat tryck på hjärtat
- sänker insöndringen av renin, angiotensin II, aldosteron, katekolaminer, endotelin-I
- antagonister till angiotensin II vad avser
 - kärltonus
 - aldosteroninsöndring
 - renal återresorption av natriumjon och vatten
- hämmer sympathetictonus genom centralnervösa och perifera effekter
- kan hämma den mitogena effekten av vissa tillväxtfaktorer

CNP

Reglering av kärltonus

Strukturellt uppvisar de natriuretiska peptiderna stora likheter: en central ringstruktur med 17 aminosyror där två cysteinrester är förenade i disulfidbindning, samt 1-2 sidokedjor. Det totala antalet aminosyror är 22-38 aminosyror för de nämnda 4 peptiderna.

De natriuretiska peptiderna bildas från propeptider genom inverkan av endoproteas. Spjälknings-

produkterna blir dels den biologiskt aktiva natriuretiska peptiden, motsvarande den karboxyterminala delen av propeptiden, dels ett biologiskt inaktivt aminoterminalt fragment. Så ger exempelvis proANP upphov till ANP och till Nt-ANP (Nt = aminoterminalt), även benämnt nANP (flera skilda benämningar finns) (17).

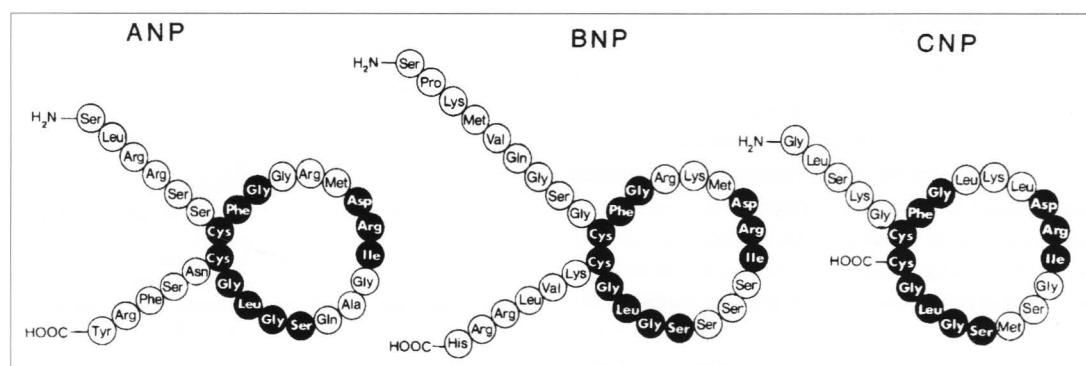
Användning av såväl ekokardiografi som mätning av natriuretiska peptider vid dyspné förorsakad av hjärtsvikt beskrevs 1987 i en avhandling från Göteborg (19).

Provtagning och provförvaring

En förutsättning för klinisk användning av kliniskt kemiska mätningar är att de aktuella komponenterna är stabila i provet fram till mätningen. Litteraturen kring stabiliteten av de natriuretiska peptiderna är emellertid motsägelsefull.

För ANP beskrivs att den är instabil i prover tagna och förvarade under en rad skilda förhållanden (20). Snabb nedbrytning beskrivs ske i icke-fryst EDTA-plasma, fr. a. vid rumstemperatur. Tillsats av trasylo (Aprotinin) och/eller fosforamidon (21) resp. av trasylo och bensamidin (22) rapporterades leda till minskad nedbrytningshastighet. Proverna bör enligt dessa undersökningar centrifugeras omgående och plasma där efter kylas till +4°C eller frysas.

För prover tagna i polypropylenrör med EDTA (i några fall också med trasylo) iakttoqs mindre dramatiska koncentrationsförändringar av ANP vid rumstemperatur än vad som rapporterades i de ovannämnda undersökningarna. Flertalet prover uppvisade dock lägre värden jämfört med prover som frysts omgående efter centrifugeringen (23).



Figur 1. Aminosyrsekvenserna i ANP, BNP och CNP. Fyllda cirklar betecknar de gemensamma aminosyrorna (från ref 17).

Buckley et al. (24) rapporterade nyligen liknande resultat för helblod med EDTA och trasylol, men de uppgav inte vilken typ av rör (glas eller plast) som används.

Till skillnad från ANP har *Nt*-ANP uppvisat god stabilitet under gängse provtagningsbetingelser (23, 25, 26).

BNP förefaller ha högre stabilitet än ANP (24, 26, 27, jfr dock 28). En förutsättning är att proverna tas i plaströr med EDTA. BNP har till och med beskrivits vara acceptabelt stabilt i ocentrifugeras EDTA-blod vid rumstemperatur. Våra egna erfarenheter är förenliga med dessa fynd. Från tio patienter vid Hjärtmottagningen togs dubbelporver i 3 mL plaströr med EDTA (Venoject), vilka lämnades omgående till laboratoriet. Ett av de två proverna centrifugerades omgående och förvarades kallt, medan det andra fick stå ocentrifugeras till nästa morgon (totalt ca 20 h vid rumstemperatur). Korrelationen mellan mätvärdena (BNPIRMA, Shionoria) visade sig vara god, lutning 0,93 (range 80-950 ng/L).

Slutsatsen blir att BNP har kliniskt acceptabel stabilitet i ocentrifugerade blodprover som tagits i plaströr med EDTA, även i primärvården.

Erfarenheter inom geriatriken

Såväl symptomet dyspné som syndromet hjärtsvikt är välstuderade i de gerontologiska och geriatriska populationsstudierna i Göteborg (H70). Vid 70 års ålder angav 30% av männen och 36% av kvinnorna ansträngningsdyspné (vid gång uppför 2 trappor) (29). Därtill uppvisade ytterligare 15% av männen och 10% av kvinnorna tachypné vid undersökningsstillfället, dvs. nära hälften av populationen hade dyspné eller tachypné. Symptomet visade sig ha låg diagnostisk specificitet: en minoritet av dessa 70-åringar hade bakomliggande hjärtsvikt medan 44% av männen och 20% av kvinnorna fick lungsjukdom som diagnos. Av männen hade 36% varken hjärtsvikt eller lungsjukdom jämfört med 52% av kvinnorna. I den äldre populationen är således dyspné ospecifikt och är i många fall ett åldersfysiologiskt fenomen. Risken för överbehandling är påtaglig.

Prevalensen av hjärtsvikt ökar med åldern, vilket dokumenteras bl.a. i populationsstudier från Göteborg. I studien "1913 års män" var prevalensen av manifest hjärtsvikt 13% hos 67-åriga män (30). I

H70-studien var prevalensen av manifest hjärtsvikt 14% vid 75 års ålder (31) och 16% vid 85 års ålder (32). Emedan diagnosen hjärtsvikt ofta ställs på ospecifika kliniska symtom är dock risken för såväl under- som överdiagnosticering påtaglig. Studier från primärvård har påvisat att endast 25-50% av patienter med nydiagnosticerad hjärtsvikt behåller denna diagnos efter kompletterande undersökning (6, 7).

H70-studien har påvisat att hjärtfriska äldre har låga plasmakoncentrationer av BNP medan äldre med hjärtsvikt har i medeltal 4-5-faldiga ökningar av koncentrationen. Höga koncentrationer av BNP har även visat sig prediktera mortalitet såväl vid hjärtsvikt som hos individer utan manifest hjärtsvikt. Dessa observationer kan tala för att BNP är en markör för asymptotisk vänsterkammardysfunktion (32).

De slutsatser man kan dra av bl.a. de nämnda studierna är att mätningar av BNP kan bidra till förbättrad diagnostik av hjärtsvikt. De kanske kan vara särskilt värdefulla för många äldre, som sällan erbjuds kompletterande diagnostisk undersökning med ekokardiografi.

Natriuretiska peptider vid dyspné

I en studie av äldre (medelålder 75 år) som sökte på sjukhus för akut dyspné kunde analys av BNP diskriminera mellan patienter som hade bakomliggande hjärtsvikt eller lungsjukdom som orsak till dyspnén. Patienter med hjärtsvikt kunde identifieras med 93% sensitivitet och 90% specificitet (33). Författarnas slutsats blev att mätning av BNP underlättar diagnostiken vid akut dyspné. En uppföljande studie har ytterligare stött denna uppfattning (34).

Mätning av natriuretiska peptider i sjukvården

Vilken variabel bör väljas för kliniskt bruk? Alternativa variabler för att belysa insöndringen av natriuretiska peptider i klinisk praxis är idag

- ANP
- Den aminoterminala peptiden från pro-ANP ("Nt-proANP" eller "nANP") (35, 36)
- BNP.

Den dominerande uppfattningen är f. n. att BNP är mest intressant för diagnostik, terapiuppföljning och prognosbedömning (37-39). Användbarheten av BNP-mätning för utredningen av dyspné är väl

dokumenterad (33, 34), se ovan.

Indikationer: Tabell 4 sammanfattar indikationerna för dessa mätningar:

Tabell 4. Klinisk användning av mätningar av natriuretiska peptider

- Differentialdiagnostik av (akut) dyspné
- Diagnos av hjärtsvikt
- Uppföljning efter hjärtinfarkt
- Prognosbedömning vid hjärtsvikt och efter hjärtinfarkt
- Inför behandling med ACE-hämmare
- Uppföljning av ACE-hämmarbehandling

Slutkommentar

Vid dyspné orsakad av hjärtsvikt är den kliniska diagnostiken alltså svår. Studier, framför allt i primärvården, har visat att flertalet patienter felaktigt fått diagnosen hjärtsvikt. Vanliga orsaker är i stället lungsjukdom, övervikt, ödem av annan genes och atypisk angina. De diagnostiska svårigheterna var störst när det gällde kvinnliga patienter (6). Mätning av natriuretiska peptider kan därför antas få stor betydelse för diagnostik och behandlingsuppföljning av patienter med hjärtsvikt (i Norge är dessa undersökningar i dag en del av den kliniska vardagen). Litteraturen är omfattande och svåröverskådlig. Till del kan svårigheterna att tolka litteraturinformation hänföras till bristfällig stabilitet av de biologiskt aktiva peptiderna. Detta leder till större spridning av mätvärdena än vad som motsvarar *in vivo* - förhållandena. Andra orsaker till tolkningssvårigheter är skillnader mellan studier i försöksuppläggning och karakterisering av patientmaterialen med avseende på bland annat njurfunktion och läkemedelsbehandling. Det finns också betydande skillnader i resultat mellan laboratorier som använt metoder från en och samma leverantör. Det är därför viktigt att snarast initiera extern kvalitetssäkring av mätningarna. Detta är en viktig uppgift för EQUALIS och andra organisationer.

Referenser

1. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. Eur Heart J 1995;16:741-51.
2. Anonym. Nya rekommendationer för behandling av hjärtsvikt. Information från Läkemedelsverket 1996;7(3):17-24.
3. Bergh CH, Lundström T, Schaufelberger M. Vårdprogram för vuxna med hjärtsvikt 1997/1998. Göteborg: Sahlgrenska Universitetssjukhuset 1997:3-13.
4. Hälso- och sjukvårdens ansvarsnämnd. Hjärtsvikt tolkades som tätta luftrör. Läkartidningen 1998; 95(26):3104.
5. Thibault GE. Studying the classics. N Engl J Med 1995;333:648-52.
6. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. Eur Heart J 1991;12:315-21.
7. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997;350:1347-51.
8. Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure [Editorial]. Lancet 1998;351:4.
9. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Circulation 1995;92:2764-2784.
10. Feigenbaum H. Echocardiography. 5 ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1996.
11. Otto C. The practice of clinical echocardiography. 1st Ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1997.
12. Roelandt J, Sutherland G, Iliceto S, Linker D, eds. Cardiac ultrasound. 1st Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1993.
13. Weyman A. Principles and practice of echocardiography. 2 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994.
14. Erhardt L, Caidahl K, Eriksson H, Persson H, Sylvén C, Hjärtsvikt. SoS-rapport 1994:3.
15. Hosenpud J, Greenberg B, eds. Congestive heart failure. 1st Ed. New York: Springer-Verlag 1994.
16. Braunwald E, ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 5th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1997.
17. Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Nicholls MG. Natriuretic hormones. Endocrinol Metab Clin N Am 1995;24:481-509.
18. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Mechanisms of disease: Natriuretic peptides. New Engl J Med

- 1998;339:321-8.
19. Caidahl K. Relation between cardiac dyspnea and left ventricular function. A non-invasive study of 67-year-old men [Akademisk avhandling]. Acta Med Scand 1987;suppl 719:1-62.
 20. Nelesen RA, Dimsdale JE, Ziegler MG. Plasma atrial natriuretic peptide is unstable under most storage conditions. Circulation 1992;86:463-6.
 21. Artner-Dworzak E, Lindner H, Puschendorf B. In vitro stability of human atrial natriuretic peptide (h-ANP). Clin Chim Acta 1991;203:235-42.
 22. Tsuji T, Imagawa K, Masuda H, Haraikawa M, Shibata K, Kono M, Inouye K, Uchida K. Stabilization of human brain natriuretic peptide in blood samples. Clin Chem 1994;40:672-3.
 23. Cleland JGF, Ward S, Dutka D, Habib F, Impallomeni M, Morton JJ. Stability of plasma concentrations of N and C terminal atrial natriuretic peptides at room temperature. Heart 1996;75:410-3.
 24. Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH, Singer DRJ. Prolonged stability of brain natriuretic peptide: importance for non-invasive assessment of cardiac function in clinical practice. Clin Sci (Colch) 1998;95(3):235-9.
 25. Hall C, Aaberg L, Stokke O. In vitro stability of N-terminal proatrial natriuretic factor in unfrozen samples: an important prerequisite for its use as a biochemical parameter of atrial pressure in clinical routine [Letter]. Circulation 1995;91:911.
 26. Davidson NC, Coutie WJ, Struthers AD. N-terminal proatrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are stable for up to 6 hours in whole blood in vitro. Circulation 1995; 91:1276-7.
 27. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S, Ford I, McMurray J JV, Dargie HJ. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using a simple rapid assay: implications for clinical practice. Heart 1997;78:594-7.
 28. Prasad K, Fredericks S, Holt DW. Measuring brain natriuretic peptide. Lancet 1996;348:626.
 29. Landahl S, Steen B, Svanborg A. Dyspnea in 70-year-old people. Acta Med Scand 1980;207:225-30.
 30. Eriksson H, Svärdsudd K, Larsson B et al. Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. Eur Heart J 1989;10:647-56.
 31. Landahl S, Svanborg A, Åstrand K. Heart volume and the prevalence of certain common cardiovascular disorders at 70 and 75 years of age. Eur Heart J 1984;5:326-31.
 32. Wallén T. Natriuretic peptides in the elderly. Implications for morbidity and mortality [Akademisk avhandling]. Göteborgs Universitet: Göteborg, 1997.
 33. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, Drennan C, Richards M, Turner J, Yandle T. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. Lancet 1994;343:440-4.
 34. Fleischer D, Espiner EA, Yandle TG, Livesey JH, Billings J, Town I, Richards AM. Rapid assay of plasma brain natriuretic peptide in the assessment of acute dyspnoea. N Zealand Med J 1997;110:71-4.
 35. Hall C, Rouleau JL, Moyé L, de Champlain J, Bichet D, Klein M, Sussex B, Packer M, Rouleau J, Arnold MO, Lamas GA, Sestier F, Gottlieb SS, Wun C-C C, Pfeffer MA. N-terminal proatrial natriuretic factor. An independent predictor of long-term prognosis after myocardial infarction. Circulation 1994;89:1934-42.
 36. Stridsberg M, Pettersson T, Pettersson K. A two-site delfia immunoassay for measurements of the N-terminal peptide of pro-atrial natriuretic peptide (nANP). Upsala J Med Sci 1997;102:99-108.
 37. Grantham JA, Burnett JC Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular disease. A focus on congestive heart failure. In: Samson WK, Levin ER, eds. Natriuretic peptides in health and disease. New Jersey: Humana Press, 1997, pp. 309-26.)
 38. Wallén T, Landahl S, Hedner T. BNP - nytt diagnostiskt och prognostiskt hjälpmedel vid hjärtsvikt? Corpus Medicum 1998;4(1-2):14-6.
 39. Lindstedt G, Bergh CH, Caidahl K, Ekman R, Fagerberg B, Isgaard J, Lundberg PA, Swedberg K, Wallén T. Ökande betydelse av laboratorieundersökningar vid utredning och behandling av hjärtsvikt. Läkartidningen 199x;xx:xxxx-xxxx.

Trender och smartness i Turku

PER SIMONSSON,
Mal

Årets nordiska kongress i klinisk kemi i Turku/Åbo var i mycket besjälad av den finska kultur av "smartness" som kännetecknar såväl landets arkitektur och design som dess biomedicin. Trots det ibland kylslagna vädret var mötet en inspirerande sammankomst med mer än 700 deltagare, tyvärr med dålig svensk uppslutning. Organisationen var professionell och det sociala programmet bra, med goda möjligheter att se den angränsande skärgården.

Spännande plenarföredrag

Den intellektuella ribban sattes högt varje morgon av ett plenarföredrag, totalt fyra till antalet, som alla visade på spännande utvecklingslinjer. Tonen slogs an redan första morgonen med ett föredrag av Erkki Soini, från Wallac, en god representant för finsk "smartness" inom klinisk kemi. Wallac jobbar vidare på framtidens analysprinciper. Soini

presentrade teorin – på ett förtjänstfullt förståeligt sätt – för tvåfotonexcitation. Genom att utnyttja pulserande laser vid en våglängd och sen detektera vid en helt annan kan problemet med bakgrundsbrus elimineras. Det gör att detektionsgränsen teoretiskt kan sänkas till enmolekylsnivån. Polymerna är mikroskopiska.. Om några år – när YAG-lasrars priserna och storlekarna minskat ytterligare – är förhoppningen att ett helt nytt analysystem med simultan bestämning av upp till 10 olika analyter skall utvecklas, för hela marknaden från patientnära till storlab.

Jan-Åke Gustafsson, Huddinge, Sverige, tog i sitt plenaranförande upp sin upptäckt av östrogenreceptor β (ER β). Idéer och spännande uppslag haglade från talarstolen när Gustafson redogjorde för det internationella samarbete som resulterat i karakteriseringen av den nyfunna varianten av östrogenreceptor. Uppenbarligen är den

Poul Astrup
överlämnar
Astrup-priset till
fr v Åke
Pousette, Lars
Bo Nielsen, Lars
Hillered och
Elisabeth
Thorelli.



skild från α -varianten, såväl molekylärbiologiskt som fysiologiskt. ER β domineras i urogenitalia och skelett och Gustafsson teori är att ER β är "the good guy" som står för mycket av östrogenets hälsobringande effekter på skelett, endotel och kärl. Att finns selektiva östrogenersättningsmedel som går via denna receptor vore ett genombrott som det nu jobbas på.

Björn Dahlbäck, Malmö, Sverige redogjorde för genetiska faktorers betydelse för trombos, ett fält där utvecklingen rusat framåt under de senaste åren. Ett lapptäcke av mutationer i flera av generna för koagulationsproteinerna framträder nu. APC-resistensen är galjonsfiguren i samlingen men de verkligt stora riskerna för trombos kommer först vid samtidig mutation t ex i andra antikoagulanta proteiner som Protein S och Protein C.

Erkki Rouslahti gjorde ett gästspel på besök i hemlandet från jaktmarkerna i La Jolla. Ta-med-sig-hembudskapet var att varje vävnad har sin karakteristiska typ av vaskularisering, som kännetecknas av förmågan att specifikt binda cirkulerande proteiner, som t ex integriner. Nytt var en djurexperimentell metod att ta fram organotypiska sekvenser som gör det möjligt att konstruera betydligt specifika målsökande molekyler. Dessa kan rikta in mot enskilda organ och bär läkemedel, t ex cytostatika. Bröstcancer hos möss kan botas och humanstudier planeras.

Astrups och Laurells priser

Fyra forskare var nominerade till Astruppriset: Lars Hillered, Elisabeth Thorelli, Åke Pousette och Lars Bo Nielsen. I denna hårda konkurrens tilldelades priset till Lars Bo Nielsen för studier över apo-B genens reglering. Carl-Bertil Laurells Nordiska Fond utdelade stipendier till Petri Mäntymaa, Seppo Parkkila och Timo Piironen.

Moduler och processer

Efter morgontimmans högtflygande innovationer väntade intensiva dagar av ofta betydligt mer jordnära ämnen. Två sessioner, på sammanlagt fem timmar, ägnades automation av klinisk kemi. De storskaliga automatiseringarna synes vara ute - i vart fall för våra småskaliga skandinaviska laboratorier. I stället gäller modultänkande med hopkopplade enheter som efter behov och finansiering kan modifieras. Enhetlighet är ett kännetecken.



Kari Pulkki

Prosesstänkande en ledstjärna. Det handlar inte längre om att shoppa för bästa instrument vad gäller teknik och kemi utan om att bygga sammanhållna processer, i långsiktigt samarbete med kanske bara en enda leverantör.

Den preanalytiska fasen både på lab och på klinik betonades åter. Där sker merparten av felen och där läggs en mycket stor del av våra arbetsinsatser. De långa transportbanden tycks vara ute. I en amerikansk studie visade det sig att bara 2 % av arbetstiden ägnas åt att transporterera prover inom lab, medan 50 % går åt till provförberedelser av olika slag. Att investera miljoner i storskalig automatisering ter sig därför ointressant.

Patientnära kemi går vidare

Teknikmässigt går patientnära kemi vidare med intressant finsk lösning av snabb helblodsanalys av hjärtinfarktmarkörerna. En framtida lösning för styrning av allt mer patientnära kemi visades också. I ett scenario förespåddes centrallab vara reducerat i framtiden och bestå till stor del av en kontrollstation för datoriserad övervakning av nätverkskopplade instrument ute på sjukhus och läkarmottagningar.

Smarta datorer

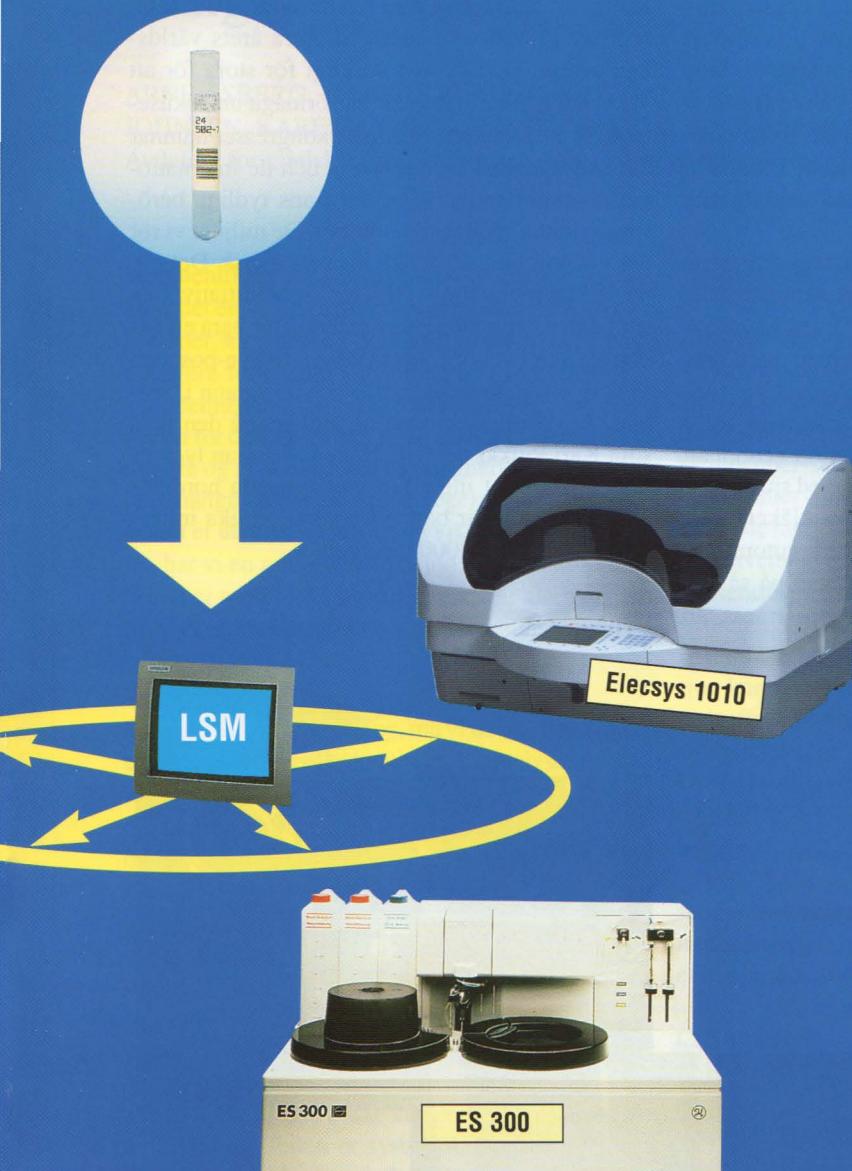
Det handlar inte bara om provsorterare, automa-

Konsolidering och integrering

ALAT	Immunglobulin, lätt kedja,
Albumin	lambda
Albumin, låggradig	Järn
Amfetamin	Järnbindande kapacitet, omättad
Ammoniak	Kalium
α Amylas	Karbamazepin
α Amyas, pankreas-isoenzym	Klorid
Antitrombin III	Kokain
α 1-Antitrypsin	Kolesterol
Apolipoprotein A1	Kolesterol, HDL-fraktion
Apolipoprotein B	Kolesterol, LDL-fraktion
Apolipoprotein Lp(a)	Kolinesteras
ASAT	Komplement, C3
Barbiturater	Komplement, C4
Bensodiazepiner	Kreatinin
Bikarbonat	Laktat
Bilirubin	LD
Bilirubin, konjugerat	LD1, isoenzym
Calcium	Lipas
Cannabis	LSD
Ceruloplasmin	Magnesium
CK	Metadon
CK-MB kat.	α 1-Mikroglobulin
CRP	β 2-Mikroglobulin
D-dimer	Myoglobin
Digitoxin	Natrium
Digoxin	Opiater
Etanol	Orosomukoid
Fencyklidin	Propoxifen
Fenobarbital	Protein C akt.
Fenytoin	Protein, tot.
Ferritin	Reumatoidfaktor
Fibrinogen	Salicylat
Folat	anti-Streptolysin O
Fosfat	Theofyllin
Fosfatas, alkalisk	Tobramycin
Fosfatas, alkalisk, skelett-isoenzym	Transferrin
Fosfatas, sur	Transferrin, kolhydratbrist
Fosfatas, sur, tartrathämbar	Transtystretin
Fruktosamin	Triglycerid
Gentamicin	Urat
Glukos	Urea
GT	Valproat
Haptogloblin	Vitamin B12
HbA1c	
Immunglobulin A	
Immunglobulin G	
Immunglobulin M	
Immunglobulin, lätt kedja, kappa	



för det mindre laboratoriet



AFP
 CA 125
 CA 15-3
 CA 19-9
 CA 72-4
 CEA
 CK-MB massa
 Cyfra 21-1
 Digoxin
 Ferritin
 Fibrinmonomer
 Folat
 FSH
 HbA1c
 HCG
 anti-HAV
 anti-HAV IgM
 anti-HBc
 anti-HBc IgM
 HBe
 anti-HBe
 HBsAg
 anti-HBs
 anti-HCV
 anti-HIV
 HIV p24 Ag
 IgE, tot.
 Insulin
 Kortisol
 LH
 Myoglobin
 Osteocalcin
 Prolaktin
 Progesteron
 PSA
 PSA, fritt
 Testosteron
 Troponin T
 T3
 T3, fritt
 T4
 T4, fritt
 TSH
 anti-TSH receptor
 Tyreoglobulin
 anti-Tyreoglobulin
 anti-Tyreoideaperoxidase
 Vitamin B12
 Östradiol

Roche Diagnostics Scandinavia AB
Box 147 Tel. 08-404 88 00
161 26 Bromma Fax 08-98 44 42



Diagnostics

tiska centrifuger och alikvoterare. Lika viktigt är smarta datorlösningar. Elektroniska rutiner för beställningar och svar kommer men också bättre interna lösningar för övervakning av processerna som blir nödvändiga när instrument kopplas ihop som moduler. Omkörningar och valideringar av resultat skall ske alltmer automatiskt. Reflextesting kommer, något som Peter McNair, Danmark, jobbat med länge. Beslutstöd med neurala och probabilistiska nätverk utvecklas.

Sammankoppling av olika datasystem inom sjukvården ger nya möjligheter att sammanställa data. Datorerna skall utvecklas från "datakyrkogårdar" till "dataträdgårdar" där man med "data mining" kan finna guldklimpar. Paula Grönroos från Åbo visade t ex på en mycket spännande möjlighet att ge läkarna bättre information genom att koppla samman laboratoriets dator med sjukhusets läkemedelssystem och en databas över läkemedelsinteraktioner inom klinisk kemi. En automatisk kommentar om möjlig interferens kan på så sätt kopplas till analysresultatet. Finsk smartness, än en gång!

Bergen år 2000

Nordiska möten är problematiska till sin natur. De är ofta för små för att vara heltäckande. De kan bli repriser av vad som sades på förra årets världskongresser. Och de är samtidigt för stora för att vara riktigt familjära eller ha förmåga att fokuserade på ett problem. Nordiska kongresser hamnar lätt mitt emellan de nationella och de internationella kongresserna. Men det finns tydliga beröringspunkter mellan oss nordbor. De miljöer vi rör oss i är snarlika, förutsättningarna likaså. Det gör att vi kan jobba ihop. NFKKs olika initiativ, t ex för gemensamma referensintervall, är bara ett exempel. Skall vi göra det måste vi – trots e-post och WWW – regelbundet träffas och se varann i ögonen. Är detta till kvaliteten på mötena på den nivå som Kari Pulkki och Ulf-Håkan Stenman lyckats uppnå finns det inget hot mot fortsatta nordiska kongresser. Det är bara att hoppas på lika intressant program år 2000 i Bergen!



Några bilder från social samvaro under mötet



Statistisk kvalitetskontroll - bruker vi de riktige kontrollreglene?

ARNE ÅSBERG, MARTHE W. AUNE, KRISTIAN S. BJERVE, KIRSTI BRECHAN, HARALD M. JOHNSEN, KAREN ANNE NORDVIK OG KRISTINE B. SOLEM

Avdeling for klinisk kjemi, Regionsykehuset i Trondheim, N-7006 Trondheim, Norge

Sammenliknet med analysemaskinene på 70- og 80-tallet er dagens utstyr meget pålitelig. Feil forekommer, men pre- og post-analytiske feil er trolig viktigere for totalkvaliteten enn de rent analytiske. I denne situasjonen kan det virke som om interessen for den statistiske kvalitetskontrollen er blitt mindre og at utviklingen har stagnert. Fortsatt brukes mange steder følgende regel: Hvis kontrollsavret er utenfor 2 standardavvik fra gjennomsnittet, har vi en mulig feilsituasjon; og hvis kontrollsavret er utenfor 3 standardavvik, går alarmen. Er dette en kostnadseffektiv kvalitetskontrollregel?

Tillatt totalfeil

Skal vi styre i riktig retning, må vi ha noe å navigere etter. Skal vi overvåke kvaliteten på analysene våre, må vi vite hvor god kvaliteten *skal være*. Med andre ord: Hvor riktig må analysesavaret være for at diagnostikk og behandling skal bli best mulig? Her må vi passe på terminologien. I laboratoriene har vi lang tradisjon for å skille mellom systematiske og tilfeldige feil, uttrykt i form av henholdsvis unøyaktighet og upresisjon. Slike begreper er praktisk nyttige i laboratoriet, der vi har andre strategier for å redusere systematiske feil enn vi har for å redusere tilfeldige feil. Men legen som står ved sykesengen og skal bruke svaret, har liten interesse av å vite om feilen er systematisk eller tilfeldig. Det brukerne våre kan forholde seg til, er *hvor stor den samlede målefeilen er* (1). Denne *totalfeilen* må vi holde innenfor visse grenser. Blir totalfeilen for stor, vil den ødelegge den kliniske brukbarheten av analysesavaret.

Å definere kravene til hva som er tillatt totalfeil ("allowable total error", TE_a) er ingen enkel sak. Ulike tilnæringer har vært prøvd, basert på

- Biologisk variasjon - som vi jo aldri kommer utenom - og at analytisk variasjon ikke skal

bidra med mer enn for eksempel 10 % til den totale variasjon. Det er foreslått at tillatt totalfeil = tillatt unøyaktighet + $1,65 \times$ tillatt upresisjon (2). Tillatt unøyaktighet er fjerdeparten av gruppens biologiske variasjon (innenperson- pluss mellomperson-variasjon), og tillatt upresisjon er halvparten av innenperson-variasjon (3)

- Intervju av klinikere, der vi forsøker å finne ut hva de mener er nødvendige krav ut fra den kliniske anvendelse av resultatene. Hvis vi får fram at konsentrasjonen x_1 fører til én handlemåte og x_2 til en annen, vil det *kliniske beslutningsintervallet* $x_2 - x_1$ sammen med opplysninger om biologisk variasjon kunne brukes som grunnlag for å finne kostnadseffektive kontrollregler (4). I de matematiske modellene som brukes til dette, spiller det kliniske beslutningsintervall samme rolle som tillatt totalfeil gjør i de enklere modeller som bare tar hensyn til analytiske feil

- "State of the art", det vil si at kravene gjenstårer hva som er praktisk mulig å oppnå. Denne metoden griper vi gjerne til hvis de andre metodene ikke kan anvendes (5)

- Administrative forføyninger, for eksempel CLIA '88 (6)

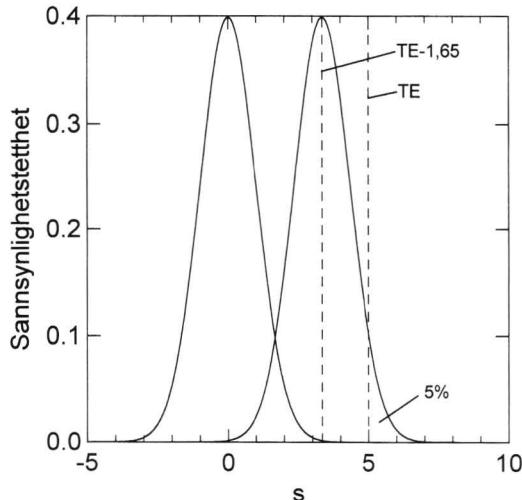
Hver metode har sine begrensninger (7), og det kan virke uoverkommelig å ta standpunkt. På den annen side, hvis vi ikke tar standpunkt til tillatt totalfeil, blir det svært vanskelig å velge kontrollregler på et rasjonelt grunnlag.

Kostnadseffektive kontrollregler

La oss anta at vi har en analysemetode som, når metoden er stabil, har et totalt standardavvik lik s, målt over et passende tidsrom. Tillatt totalfeil (TE_a) angis gjerne i prosent av måleverdien, men har jo egentlig samme dimensjon som måleverdien og s. Det forenkler framstillingen hvis vi angir TE_a i an-

tall s, og kaller denne størrelsen for TE, dvs. $TE = TE_a / s$. TE blir dermed normalisert og dimensjonsløst.

Kritiske systematiske feil defineres gjerne som $TE = 1,65$, fordi sannsynligheten da er 0,05 (5 %) for at analysesvaret faller utenfor TE, se figur 1. Tilsvarende defineres kritiske tilfeldige feil som

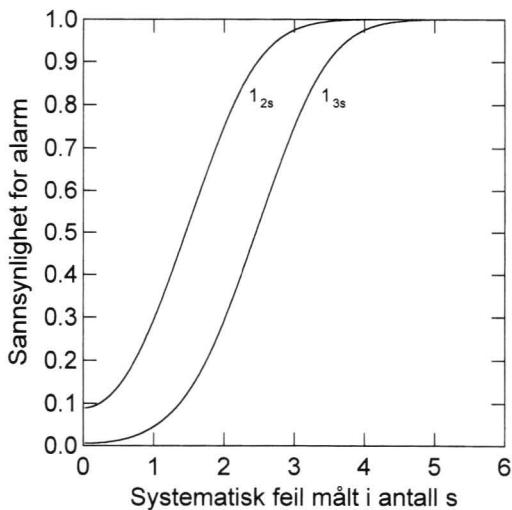


Figur 1 Sannsynlighetstetthet av analysesvar ved ingen systematisk feil (kurven til venstre) og ved en systematisk feil som fører til at 5 % av analysesvarene faller utenfor grensen for tillatt totalfeil (kurven til høyre). TE er tillatt totalfeil (angitt i antall standardavvik), og gjennomsnittet i fordelingen til høyre er $TE - 1,65$. Enhet på x-aksen er antall standardavvik

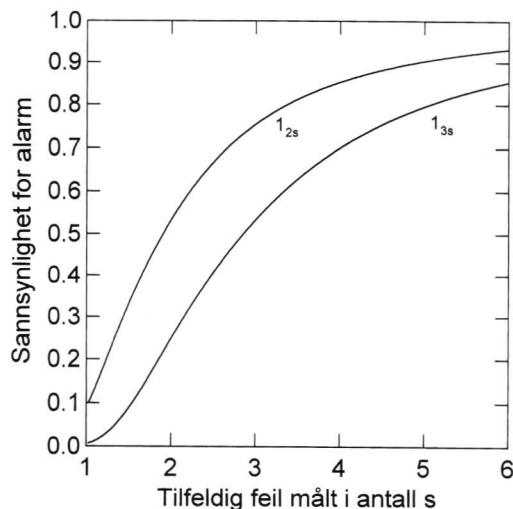
$TE/1,96$, det vil si en økning i analysens standardavvik fra s til $TE_a/1,96$, fordi sannsynligheten da er 0,05 for at analysesvaret faller utenfor TE.

Vi bør velge kontrollregler med høy sannsynlighet for alarm, minst 0,9, hvis en kritisk feil har oppstått. I så fall kan vi være rimelig trygge på at vi oppdager feilen i den første analyseserien den forekommer og ikke gir ut analysesvar med feil som er større enn TE (4).

Problemet med kontrollregler, som med andre tester, er at de kan gi både falske og sanne alarmer. Vi vil gjerne ha regler som ikke gir alarm før det er nødvendig, det vil si først når en kritisk feil har inntrådt. Slike regler finnes ikke, se figur 2 og 3, som viser styrkefunksjonen for to vanlig brukte kontrollregler. Sannsynligheten for alarm øker med økende størrelse på feilen, men er ikke null selv om analysesen er helt stabil (uendret standardavvik og ingen systematisk feil). Vi må alltid inngå et



Figur 2 Styrkefunksjoner ved systematiske feil for kontrollreglene 1_{2s} og 1_{3s} med 2 kontroller i analyseserien. Sannsynligheten for alarm er plottet som funksjon av feilens størrelse

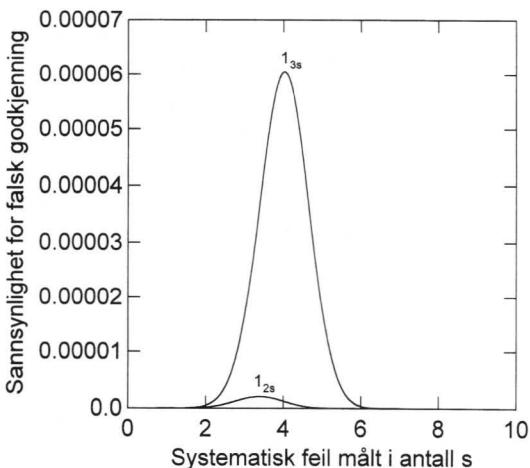


Figur 3 Styrkefunksjoner ved tilfeldige feil for kontrollreglene 1_{2s} og 1_{3s} med 2 kontroller i analyseserien. Sannsynligheten for alarm er plottet som funksjon av feilens størrelse

kompromiss mellom lav sannsynlighet for falsk alarm og tilstrekkelig høy sannsynlighet for sann alarm. Ved å sammenlikne figur 2 og 3 ser vi også at endringer i systematiske feil påvises lettere enn endringer i tilfeldige feil. Det kan være gunstig, idet moderne analysemaskiner trolig er mer utsatte for systematiske avvik enn for at presisjonen forringes.

Det er kostbart med mange falske alarmer. De skaper forsinkelser, merarbeid og øker utgiftene til reagenser. I praksis må vi derfor unngå kontrollregler av typen "Alarm hvis minst én av to kontroller i en analyseserie er utenfor 2 standardavvik fra gjennomsnittet" (1_{2s} , N=2), fordi en slik regel fører til alarm i 9 % av analyseseriene når metoden er helt stabil.

Det vi må sikre oss, er at vi ikke gir ut svar med feil større enn tillatt totalfeil. Med andre ord: *Vi må ikke på falsk grunnlag godkjenne en analyseserie* (8). I figur 4 og 5 er sannsynligheten for falsk godkjenning plottet som funksjon av henholdsvis

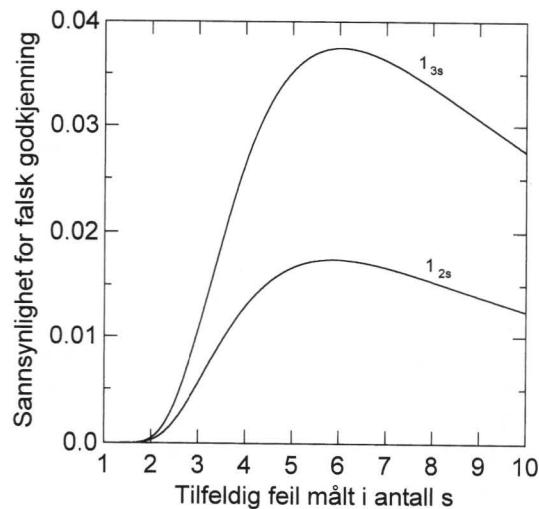


Figur 4 Sannsynlighet for falsk godkjenning ved bruk av kontrollreglene 1_{2s} og 1_{3s} med 2 kontroller i analyseserien, som funksjon av systematisk feil. Det stabile standardavvik er 2,2 % av måleverdien og tillatt totalfeil (TE_a) er 15 % av måleverdien

systematiske og tilfeldige feil. Sannsynligheten for falsk godkjenning er produktet av sannsynligheten for ikke-alarm og sannsynligheten for at analysesvaret er utenfor TE. Analysen er serum-kreatinin, s er 2,2 % av måleverdien og TE_a er 15 % (CLIA '88) av måleverdien, det vil si at $TE=6,82$. Hvis vi velger å bruke kontrollregelen "Alarm hvis minst én av to kontroller i en analyseserie er utenfor 3 standardavvik fra gjennomsnittet" (1_{3s} , N=2), er det i dette tilfellet lite sannsynlig at vi skal gi ut svar med stor feil. Den maksimale sannsynligheten øker fra 0,000002 til 0,00006 ved å bruke regelen 1_{3s} i stedet for 1_{2s} , når det er tale om økning i systematiske feil. Ved relativt små avvik er faren for falsk godkjenning praktisk talt null,

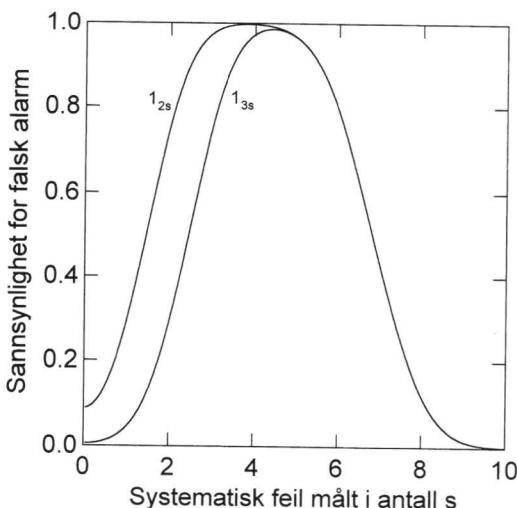
fordi det er langt igjen til TE. Ved store avvik er faren for falsk godkjenning også lik null, fordi kontrollregelen gir alarm og analyseserien forkastes. En viss liten fare for falsk godkjenning sees bare når avviket er "middels" stort, det vil si stor nok til å gi en viss sannsynlighet for at analysesvaret kommer utenfor TE, men samtidig lite nok til at det er vanskelig for kontrollregelen å oppdage avviket (8).

Faren for falsk alarm er *langt* større. Sannsynligheten for falsk alarm er produktet av sannsynligheten for alarm og sannsynligheten for at



Figur 5 Sannsynlighet for falsk godkjenning ved bruk av kontrollreglene 1_{2s} og 1_{3s} med 2 kontroller i analyseserien, som funksjon av tilfeldig feil. Det stabile standardavvik er 2,2 % av måleverdien og tillatt totalfeil (TE_a) er 15 % av måleverdien

analysesvaret ikke er utenfor TE. I figur 6 og 7 ser vi at sannsynligheten for falsk alarm er betydelig allerede ved små økninger i systematiske og tilfeldige feil, og er klart større for regelen 1_{2s} enn for 1_{3s} . Ved et systematisk avvik på om lag 4s er vi nesten helt sikre på å få falsk alarm - om vi nå bruker den ene eller den andre kontrollregelen - fordi begge regler gir alarm med sannsynlighet omrent 1,0 (se figur 2), og det er enda så langt igjen til TE (6,8-4=2,8) at faren for at analysesvaret skal falte utenfor den grensen praktisk talt er lik null. Trolig bør vi her velge en kontrollregel som er mindre følsom enn 1_{3s} , for eksempel $1_{3,5s}$ eller endog 1_{4s} .



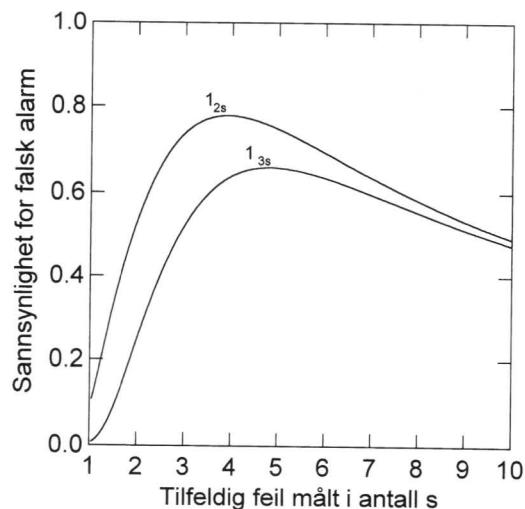
Figur 6 Sannsynlighet for falsk alarm ved bruk av kontrollreglene I_{2s} og I_{3s} med 2 kontroller i analyseserien, som funksjon av systematisk feil. Det stabile standardavvik er 2,2 % av måleverdien og tillatt totalfeil (TE_a) er 15 % av måleverdien

Den samlede sannsynlighet for falsk godkjenning og falsk alarm er selvsagt avhengig av hvor ofte feil av en viss størrelse forekommer. Disse hyppighetene kjenner vi ikke eksakt. Men vi kan for eksempel anslå at sannsynligheten for at serum-kreatininanalysen skal bli befeftet med en systematisk feil i området 2 til 6 s i hvert fall er mindre enn 0,1 (i hvert fall er det mindre enn én av ti analyseserier som har så stort avvik). Figur 4 viser at den maksimale sannsynligheten for falsk godkjenning er 0,00006 ved bruk av kontrollregelen I_{3s} . Den samlede sannsynlighet for falsk godkjenning blir da maksimalt $0,1 \times 0,00006 = 0,000006$, det vil si høyst 6 av 1 million analyseserier.

Som prinsipp bør vi velge kontrollregler med lav sannsynlighet for falsk alarm, men samtidig passe på at sannsynligheten for falsk godkjenning holdes på et rimelig lavt nivå. Men hvorledes velger vi kontrollregler i praksis?

Å finne kontrollregler

For automatiserte analysemetoder er det vanlig å velge kontrollregler mest med tanke på å oppdagere systematiske feil (9). Hvis vi baserer oss på den enkle forutsetningen at vi skal oppdagte kritiske



Figur 7 Sannsynlighet for falsk alarm ved bruk av kontrollreglene I_{2s} og I_{3s} med 2 kontroller i analyseserien, som funksjon av tilfeldig feil. Det stabile standardavvik er 2,2 % av måleverdien og tillatt totalfeil (TE_a) er 15 % av måleverdien

systematiske feil med sannsynlighet ikke mindre enn 0,9, må vi finne en kontrollregel der sannsynligheten for alarm er minst 0,9 hvis systematisk feil øker til $(TE-1,65)$ s, og der sannsynligheten for falsk alarm er minst mulig. Styrkefunksjoner for vanlige kontrollregler er publisert (10), og kan brukes i dette søkearbeidet.

Betydelig enklere er det å bruke et dedikert datamaskinprogram, for eksempel QC Validator (2, 11). Dette programmet gjør det svært enkelt og raskt å velge kontrollregler og dokumentere valget.

Hvis vi skal velge kontrollregler på grunnlag av kliniske beslutningsintervall, er et datamaskinprogram nesten helt nødvendig, fordi den matematiske modellen er relativt komplisert (4).

Egne erfaringer

Ved Avdeling for klinisk kjemi, Regionssykehuset i Trondheim, har vi i løpet av våren 1998 revurdert de fleste av våre kontrollregler. For 129 analyser har vi bestemt tillatt totalfeil, og valgt kontrollregler med hjelp av QC Validator. Både leger og bioingeniører har deltatt i arbeidet. Det endelige valg av kontrollregler ble foretatt av seksjonens ansvarlige lege og driftsansvarlige bioingeniør i

fellesskap. Konsekvent valgte vi kontrollregler som opererer innenfor én analyseserie, fordi vi ville oppdage klinisk relevante feil så fort som mulig. Vi prøvde å velge kontrollregler med høy sannsynlighet - helst ikke mindre enn 0,9 - for å oppdage kritiske systematiske feil, og med minst mulig sannsynlighet for falsk alarm - helst mindre enn 0,01 ved stabil analysemetode.

Mest problemer hadde vi med valg av tillatt totalfeil. Selve begrepet var oss uvant, og tillatt totalfeil virket ofte urimelig stor i forhold det stabile standardavviket. Westgards pedagogiske begrep "kvalitetsbudsjett" var til en viss hjelp her; vi kan tenke oss at innenfor rammen av den tillatte totalfeilen skal det være plass til den stabile upresisjonen, eventuelt en systematisk feil, og en størrelse som avhenger av kontrollregelens følsomhet (1). Med andre ord: Hvis alt går galt på én gang, skal vi likevel ikke gi ut svar med feil større enn tillatt totalfeil.

Begrepet var vanskelig nok, men å finne tall for tillatt totalfeil var verre. For noen analyser brukte vi CLIA '88-kriteriene, for andre analyser brukte vi kriterier basert på biologisk variasjon, men for mange analyser måtte vi selv prøve å sette krav basert på medisinsk skjønn.

Selve programmet var lett å lære, og etter litt øvelse gikk det raskt å velge kontrollregler og få skrevet ut dokumentasjonen. Vi valgte selvsagt også å lagre dokumentasjonen elektronisk. Filnavnet ble avledd av navnet på prosedyredokumentet for samme analyse.

For noen analyser ble vi oppmerksom på at kvaliteten ikke var god nok i forhold til tillatt totalfeil. For eksempel har vi en protrombintidmetode med $s=4,3\%$ av måleverdien ved $INR=2,8$. Hvis vi bruker CLIA '88-kriteriene som rettesnor, er tillatt totalfeil 15 % av måleverdien, det vil si 3,5s i vårt tilfelle. Til denne analysen valgte vi 1_{2s} -regelen ($N=2$), til tross for at sannsynligheten var bare 0,7 for å oppdage en kritisk systematisk feil og at regelen har høy sannsynlighet for falsk alarm (0,09) når metoden er helt stabil. Vi kunne oppnå samme sannsynlighet for å oppdage en kritisk systematisk feil med lavere sannsynlighet for falsk alarm hvis vi valgte en passende «mean and range»-regel. I praktisk bruk mente vi at en slik regel ble for tungvint, fordi hverken programvaren i analysemaskinen eller laboratoriets generelle edb-system

støtter slike kontrollregler. Vi vil heller prøve å forbedre metodens presisjon.

Vi prøvde ikke å finne kontrollregler basert på kliniske beslutningsintervall, fordi vi mente datagrunnlaget var usikkert for mange analyser.

Nyttige og interessante diskusjoner om definisjon og lengde av en analyseserie ble en naturlig del av arbeidet. QC Validator gir ingen føringer her. Det var også naturlig å diskutere aksjonsformer ved alarm. Vi valgte kontrollregler med liten fare for falsk alarm ved stabil analysemetode. Blant annet derfor vil vi at medarbeiderne skal betrakte enhver alarm som ekte, selv om vi er klar over at det motsatte er tilfelle. For når alarmen går, kan vi ikke vite om den er ekte eller falsk. Bare ved å betrakte enhver alarm som ekte, kan vi opprettholde kontrollregelens styrke, og derved sikre en lav sannsynlighet for falsk godkjennning.

Konklusjon

Kontrollregler må velges med omtanke. Vi må vite hva vi vil oppnå, og vi må vite hva kontrollreglene yter. Gode redskaper til å velge kontrollregler har vi. Det vi ennå mangler for mange analyser, er medisinsk begrunnede krav til tillatt totalfeil. Dette gjør det vanskelig å vurdere om analysekvaliteten er god nok, og det gjør det nærmest umulig å velge kostnadseffektive kontrollregler. For flere analyser kan det også være vanskelig å implementere mer effektive, men kompliserte kontrollregler, pga. manglende programvarestøtte i enkelte analysemaskiner og i laboratoriets generelle edb-system.

Referanser

1. Westgard JO. Error budgets for quality management: Practical tools for planning and assuring the analytical quality of laboratory testing processes. Clin Lab Manag Review 1996; 10: 377-403.
2. Hyltoft Petersen P, Ricós C, Stöckl D, Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser C, Thienpont L. Proposed guidelines for the internal quality control of analytical results in the medical laboratory. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996; 34: 983-99.
3. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Ricós C, Haeckel R. Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992; 30: 311-7.
4. Westgard JO, Seehafer JJ, Barry PL. Allowable imprecision for laboratory tests based on clinical and analytical test outcome criteria. Clin Chem 1994; 40:

Fortsättning på sid 97

A computerized system for notifying of drug effects on laboratory tests

JARI FORSSTRÖM¹, TIMO TAKALA², MARITA KAILAJÄRVI², PAULA GRÖNROOS², KERTTU IRJALA²

¹Medical Informatics Research Centre in Turku (MIRCIT), University of Turku ²Central Laboratory, Turku University Central Hospital

INTRODUCTION

Many drugs may affect laboratory test results (Salway 1990, Young 1995, Grönroos 1997). These effects often cause misinterpretation of clinical laboratory data and may lead to wrong diagnoses, unnecessary treatments and further laboratory tests. The number of registered human drugs is increasing rapidly. New laboratory tests come into clinical use and new laboratory methods are developed for old analytes. Therefore, it has become very difficult to be aware of even the clinically most important drug effects on laboratory tests. As over 5000 human drugs and at least 500 laboratory tests are in routine use, together they make 2.5 million combinations. Therefore it is not surprising that the effects of drugs on laboratory tests are not systematically evaluated. Most often the information is published in sporadic case reports with a limited number of patients.

The medical literature reports approximately 30.000 different drug effects on laboratory tests. However, the reliability of these publications varies a great deal. Some are based on animal studies only. Some report the effects on a certain patient group but lack the effects on a normal population. Furthermore, there is often insufficient information about the nature of the effect. Some clinicians may have reported the effect as biological without taking into account that the effect may be analytical and specific to a certain laboratory test method.

Accordingly, there may be contradictory publications on a certain drug effect on a certain laboratory test. Therefore, an individual publication may be misleading. It would be important to collect all relevant and available published information on a certain effect to draw correct conclusions of the current knowledge.

Several investigators have collected reference listings concerning drug effects on laboratory tests (Tryding et al. 1986, Salway 1990, Young 1995, Tryding et al. 1996). These data are, however, unsuitable for on-line notification as they do not include meta-analysis of the effects. International initiatives have been taken to harmonize the way drug effects on laboratory tests are evaluated and reported (Tryding et al 1987). Although this work has made us more aware of the importance of the problem, it has had little effect on clinical practice. Usually, only clinical laboratories are familiar with the drug effects on laboratory tests and transferring this information to the wards has been extremely difficult.

In 1991, the Medical Informatics Research Centre in Turku (MIRCIT) and the Central Laboratory, both part of Turku University Central Hospital, started a joint project called CANDELA (Computer Assisted Notification of Drug Effects on LABoratory test results). The aim was to provide automatic warnings to clinicians when a clinically significant drug effect on a laboratory test was detected. The project has lead to an extension to the MULTILAB laboratory information system that yields automatic warnings of drug effects to clinicians. The pilot testing has been running from the beginning of 1996 and the warnings (now available for hormonal analyses) will come into routine use in 1998.

AUTOMATIC DECISION SUPPORT

Many attempts to develop experts systems and decision support systems (DSSs) in medicine have been reported in the literature during the past decades (Shortliffe et al. 1990). Considering the large number of publications on DSSs, surprisingly few

systems, with the exception of ECG, have been accepted for use by health care professionals (Shortliffe 1987). In our opinion, there are two main reasons for this: 1) Many systems have tried to cover too large an area of medical knowledge. This means that the system has useful features but the level of knowledge is not considerably higher than that of a health care professional. 2) The DSSs require active use of the user. They are built as stand-alone PC programs for decision support of problem cases. The aim has been that clinicians could use the DSS when they feel uncertain about a case. However, the major problem here is that clinicians have no objective means to know when they do not even realise the problem. Most errors of clinicians are such that it has never even occurred to them that there might be a problem. Errors cannot be avoided by a system that requires active use by the expert. Therefore it is easy to understand that stand-alone DSSs have usually had little impact on the quality of care.

If decision support can be brought automatically to the users when needed, we could perhaps avoid certain errors and reduce costs. However, automatic decision support is much more difficult to build than a stand-alone DSS. In a stand-alone DSS, it is possible to include a great deal of information and numerous references that the user can search and retrieve. Experts using the DSS will judge the clinical significance of the information. The expert also becomes familiar with the software and knows the logic behind it.

When decision support is provided automatically by a computerized system, the information is displayed on paper or on a screen together with other patient information. Therefore, the space is usually very limited. The decision support should not destroy the clarity of other patient documentation. Therefore, the messages should be short and, at the same time, clear and understandable. For drug effects on laboratory tests this means that we have to report a short summary of all the available information of the drug effect on a laboratory test. To be able to do so, we have to make our own conclusion of each drug - laboratory test combination based on the publications found in the literature and code it in a knowledge base.

We also have to take into account the fact that a patient record is a juridical document. All texts

displayed in it are also seen by patients. Therefore, the warnings have to be formulated so that they do not limit the freedom of clinicians to make final judgements. For example, in an application that warns about drug interactions, a too strictly formulated warning may make it difficult to choose optimal treatment for a certain patient.

DLI CODE

It was evident that maintaining a knowledge base of drug effects on laboratory test requires a strictly systematic way to describe the knowledge. As free text, rules are difficult to update and use in an automatic system. The essential features have to be coded in a way suitable for computerized processing, but at the same time, understandable to a human expert. For this purpose, we developed the Drug Laboratory Interference (DLI) code. The first version was published in 1995 (Grönroos et al. 1995). During the work some changes were made in the code.

Nine parameters were selected to describe an effect of a drug on a laboratory test. Each of these parameters can obtain different values according to the knowledge we have of the effect. The parameters are:

- Nature of effect
- Route of administration
- Direction and strength of effect
- Level of documentation
- Sex of patient
- Age of patient
- Onset of effect
- Duration of effect after stopping the medication
- Clinical significance of effect

Note that we have not included the dose of the drug in the code. Because the number of publications in which the effect has been examined using different doses is very limited. We have had some problems with acetosalicylic acid and corticosteroids in which the used dose differs greatly according to indication. However, this information is presented in the field "Additional information" that is included for each DLI code when necessary.

Coding the DLI knowledge base is a slow and difficult task. We cannot code each single publication to the code because the information in

different publications is often contradictory. Therefore, for a certain drug-laboratory test combination, we have collected available publications and tried to make a summary of these. Our conclusion is what we could call a meta-analysis of the available literature. During the work we have realised that it would never be cost-effective to carry out the work for a single hospital. Therefore, the initial aim of the work was to carry out the coding using the highest possible professional standard and to make the product available to other laboratories and hospitals as well.

The DLI code has turned out to be a useful tool to code the knowledge. It is language-independent and thus easy to localize in other language areas. For coding drugs, we have used the ATC coding scheme, which is the official international standard issued by the WHO. Since the DLI knowledge base has become a product of its own, it can easily be included in any laboratory information system or electronic patient record application in which drugs and laboratory tests are stored in a structured way. The DLI knowledge base is marketed by Multimedica Ltd and a fully functioning demo version can be downloaded from the company's web site: <http://www.multimedica.com>.

TECHNICAL SOLUTION

To provide automatic warning to clinicians, we have to link patient medication and laboratory test data and analyze the information using the DLI code. When the program detects that a drug with a clinically significant effect on laboratory test is used, it displays a warning together with the laboratory test. From the data, the format of the warning can be automatically built, e.g., "Note: The patient uses haloperidol that increases serum prolactin level".

Since the need for alarms may be very different for university hospital specialists and for general practitioners, we soon realised that we had to add the option of switching certain alarms off. Since this is not itself a feature of the drug effect on a laboratory test, we did not want to include it in the DLI code. The decision when to produce an alarm has to be based on the local needs of the hospital or laboratory.

PROBLEMS IN THE PILOT VERSION

The experiences from our pilot version have been mainly positive. Clinicians regard the information that will soon be automatically provided for them very useful. We have met some problems that need to be solved.

If the same laboratory test is repeated several times in a short period of time, the same warning is repeated each time. This may seem ridiculous and make the laboratory form difficult to read. Technically, it would be easy to show the warning only the first time or once a week. However, in this case the clinician is easily misled to believe that the drug that constituted the problem some days ago has been discontinued and the latter result is therefore reliable. In our opinion, the warning has to be given every time even if the laboratory test is repeated daily.

SOLUTIONS IN THE FUTURE

The results of our pilot system have encouraged us to continue the work and extend the DLI knowledge base to new drugs and laboratory tests. The DLI knowledge base is gaining popularity in laboratory systems in Finland and abroad. Now when the knowledge itself is coded in a structured format, it is technically quite easy to include this knowledge in new systems. The DLI knowledge base is suitable for many departmental systems outside clinical laboratories as well, such as intensive care unit systems, dialysis departments etc.

Ideally, the warning should be provided before the laboratory test is performed. When a laboratory test request is written on a laboratory information system, the computer could immediately check the medication of the patient and warn if a drug may affect the test. Then we would be able to reduce unnecessary tests and costs.

The expansion of telecommunications and the Internet in particular will make it possible to provide on-line services to clinical laboratories. We could send updated versions of the DLI knowledge base to end-users regularly. Maintaining the last available knowledge in the system will become quite easy.

REFERENCES

- Grönroos P, Irjala K, Forsström JJ. Coding drug effects on laboratory tests for health care information systems. Proc Annu Symp Comput Appl Med Care 1995;449-453.
- Grönroos P. Medication and laboratory. A study on computerized monitoring of drug-test and drug-drug interactions in hospital. [Dissertation]. Annales Universitatis Turkuensis Ser. D. Turku, Finland. 1997, 88 pp.
- Salway JG. Drug-test interactions handbook. 1st ed. London: Chapman and Hall Medical, 1990.
- Shortliffe EH. Computer programs to support clinical decision making. JAMA 1987;258:61-66.
- Shortliffe E, Perrault L, Wiederhold G, Fagan L (eds). Medical informatics. Wokingham: Addison Wesley, 1990.
- Tryding N, Galteau MM, Salway JG, Breuer J, Malya PAG, Siest G. Drug interferences and drug effects in clinical chemistry. Part 7. Data banks. J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:191-194.
- Tryding N, Roos KA. Drug interferences and drug effects in clinical chemistry. 4th ed. Stockholm: Apoteksbolaget, 1986.
- Tryding N, Tufvesson C, Sonntag O. Drug effects in clinical chemistry. 7th ed. Stockholm: AB Realtryck, 1996.
- Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests. 4th ed. Washington: AACC Press, 1995.

Fortsättning från sid 93

1909-14.

5. Steigstra H, Jansen RTP, Baadenhuijsen H. Combi scheme: New combined internal/external quality-assessment scheme in The Netherlands. Clin Chem 1991; 37: 1196-204.
6. U.S. Dept. of Health and Social Services. Medicare, Medicaid, and CLIA Programs: regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA). Final Rule. Fed Regist 1992; 57: 7002-186.
7. Fraser CG, Hyltoft Petersen P. Desirable standards for laboratory tests if they are to fulfill medical needs. Clin Chem 1993; 39: 1447-55.
8. Parvin CA. Quality-control (QC) performance measures and the QC planning process. Clin Chem 1997; 43: 602-7.
9. Westgard JO. Assuring analytical quality through process planning and quality control. Arch Pathol Lab Med 1992; 116: 765-9.
10. Westgard JO, Barry PL. Cost-Effective Quality Control: Managing the Quality and Productivity of Analytical Processes. Washington, DC: AACC Press, 1986: 195-217.
11. Westgard JO, Stein B. Automated selection of statistical quality-control procedures to assure meeting clinical or analytical quality requirements. Clin Chem 1997; 43: 400-3.

Kvalitetssäkring, statistik och informationsteknologi

i Laboratoriemedicin (Nordisk kurs) 24-28 maj 1999

Kursinnehåll: *Kvalitetssäkring*: kvalitetsspecifikationer för laboratoriemätningar; typer av fel i laboratoriemedicinsk verksamhet; kalibrering; validering av mätprocesser; kontrollregler; kontrollmaterial; extern kvalitetskontroll; kvalitetskontroll med hjälp av patientdata; ackreditering - mål och praktisk verklighet.

Statistik: variationsmått och konfidensintervaller; signifikansprovning; korrelationskoefficienter; regressionsanalys; variansanalys; beräkning av variationskomponenter; beräkning av referensintervaller och bedömning av normalfördelning; multivariata metoder och kemometri; icke-parametriska metoder; att jämföra mätmetoder

Informationsteknologi: processorer och operativsystem; nätverk, seriell kommunikation och anslutning av mätutrustningar till datorer; laboratoriedatasystem - krav, praktisk verklighet och framtidsmöjligheter; remisser, "elektroniska remisser"; standardprogram för persondatorer, utveckling av program med rutiner från standardprogram eller med traditionella programmeringsverktyg; laboratoriedatasystem som en del av hela sjukvårdens informationssystem.

Kursuppläggning: Föreläsningar på förmiddagarna och lärarlett praktiskt arbete med persondatorer och lämpliga datorprogram på eftermiddagarna.

Primär målgrupp: Laboratorieläkare under specialistutbildning i de Nordiska länderna.

Kursort: Linköping

Språk: Nordiska (engelska om någon av kursdeltagarna så önskar)

Kursledning och kontaktperson: Professor Elvar Theodorsson, Laboratoriemedicin Östergötland, Universitetssjukhuset, S-581 85 Linköping.

E-post: Elvar.Theodorsson@lio.se

Fax. +46 13 22 32 95

Tfn: +46 13 22 32 95 eller +46 13 22 32 40

RADIOMETER Introduces New Generation of Blood Gas Analyzers

The new ABL™700 Series blood gas analyzers from RADIOMETER measure pH, blood gas and any combination of oximetry, electrolyte and metabolite parameters.

From just 95 µL of whole blood, the full test panel can be measured. But other micro modes are available, such as 35 µL for glucose and lactate. Sample introduction is an automatic procedure in all modes, eliminating the risk of user error. AutoCheck™, an automatic QC system available in 1999, is the next step towards fully automated blood gas testing.

The ABL 700 has a color touch screen. Video tutorials are available on the screen with instructions for users who never tried the analyzer before. On-line assistance and context-sensitive troubleshooting facilitates problem solving.

The time spent on maintenance is reduced by 90% compared with the predecessor, the ABL SYSTEM 600 Series.

The oximetry system measures at 128 wavelengths, and automatically corrects the results for HbF and a range of interfering substances such as Bilirubin and Evans Blue. Moreover, the system is maintenance-free.

The new blood gas analyzer has a modular design, and the analyzer can be upgraded in the future with new parameters still under development. Customization of the software is available. For instance, reference and critical ranges can be customized to the age of the patient or the sample type.

The RADIANCETM Data Management Program currently under development will make remote analyzer surveillance and remote service of multiple analyzers an option. The program also makes it possible for all patient, QC and calibration records to be stored and managed at a central location.

Möteskalender

Ansvarig: Ilkka Penttilä, Kuopio, fax +358 17 17 32 00

e-post: ilkka.penttila@uku.fi

Möten i Danmark

26. 10. 1998

Møde nr. 350 i Dansk Selskab for klinisk kemi – fællesmøde mellem Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Kemi. De nye diagnostiske kriterier for diabetes mellitus – krav til kvalitet af laboratorieanalyser. Mødet afholdes klokken 19-21 i Domus Medica, 2100 København Ø.

Information: Lene Heickendorff, Klinisk biochemisk afdeling, Århus Amtssygehys, fax: +45,89,497303, e-post: heick@aas.auh.dk

13.11.1998

Møde nr. 351 i Dansk Selskab for Klinisk Kemi: MTV i praxisrelateret patientnært udstyr. Mødet afholdes klokken 14-17 på Frederiksberg Hospital.

Information: Poul Jørgen Jørgensen, Klinisk bio-kemisk afdeling, Odense Universitetshospital, fax: +45,65,411911, e-post: pjj@imbmed.ou.dk

6.5. – 7.5. 1999

4. Danske Kongres i Klinisk Biokemi, Musikhuset, Esbjerg.

Information: Jørgen Jespersen, Klinisk biokemisk afdeling, Centralsygehyset i Esbjerg, fax: +45,49,182430, e-post: thromsuc@inet.uni-c.dk

Möten i Finland

3.11.-5.11. 1998

KEMIA/KEMI 98 - Finnish Chemical Congress, Helsingfors Mässcentrum, Helsingfors

Information: Helena Karrus, fax: +358,9,408780, e-post: skks@kemia.pp.fi, <http://www.kemianseura.fi>

5.2. – 6.2. 1999

Labquality Days, Marina Congress Center, Helsingfors

Information: Raija Pikkarainen, fax: +358,9,22933210, e-post: raija.pikkarainen@labquality.fi

22.5.-25.5. 1999

The VIII Symposium on the Medical Applications of Cyclotrons, Turku

Information: Mr. Pekka Tenhonen, Turku PET Centre, PO Box 52, FIN-20521 Turku, fax: +358,2,2318191, e-post: contact@pet.tyks.fi

10.6. – 11.6. 1999

XV Helsinki University Congress of Drug Research, The Finnish Centre for Continuing Pharmaceutical Education, Pieni Roobertinkatu 14 C, Helsinki

Information: Dr. Jyrki Heinämäki, fax: +358,9,70859144, e-post: jyrki.heinamaki@helsinki.fi

Möten i Norge

28.9. - 1.10. 1998

Nordic Junior Workshop: High dose chemotherapy supported by autologous stem cells and cytokines, Oslo;

Information: Sc. manager Ulla Høy Davidsen, The Stem Cell Secretariat, Herlev Hospital, København, Danmark, fax: +45,44,535067.

26.11. - 27.11. 1998

Norsk Klinisk Kjemisk Kvalitetskontroll Bruker-møte på Oslo Lufthavn, Gardemoen.

Temaer: Immunoassays, problemanalyser, felles-nordiske prosjekter, diverse.

Informasjon: Heidi Steensland, fax +47,22,118189

09.12.1998

Julemøte. "Møte med Miro ved Nils Tryding".

Informasjon: Petter Urdal, fax +47,22,118189

Möten i Sverige

12.11. - 13.11. 1998

EQUALIS användarmöte i koagulation. Övergång till INR.

Information: Nils Egberg, e-post: nieg@cc.ks.se

26.11. 1998

Svenska Läkaresällskapets Riksstämma, Göteborg

Information: e-post: bodil.olander@kem.ds.sll.se

New ABL™ 700 Series



- pH
- pCO₂
- pO₂
- ctHb
- sO₂
- FCOHb
- FO₂Hb
- FMetHb
- FHb
- cK⁺
- cNa⁺
- cCa²⁺
- cCl⁻
- cGlucose
- cLactate

The STAT analyzer for all testing sites

The new ABL700 Series analyzers offers the best of both worlds in STAT testing – the ease of use, fast turnaround time, and low maintenance of point-of-care instruments, as well as the accuracy, data control, automation and cost efficiency of laboratory testing.

- Only 95 µL for 15 parameters
- Completely flexible parameter configurations
- Windows®95 based software and touch screen
- Automated hands-free inlet
- Remote control from one central PC
- Integration with your information system
- Unique interference free accuracy
- Maintenance reduced by 90 % to only two hours a year

Denmark:

Radiometer Danmark A/S
Division af Radiometer International A/S
Valhøjs Allé 176, DK-2610 Rødovre
Tel: 38 27 28 29. Fax: 38 27 27 12

Norway:

Bergman AS
Postboks 364, N-2001 Lillestrøm
Tel: 63 83 56 00. Fax: 63 83 56 10

Sweden:

Bergman & Beving Lab AB
P.O. Box 732, S-194 27 Upplands Väsby
Tel: 08 590 95 800. Fax: 08 590 98 899
P.O. Box 2098, S-431 02 Mölndal
Tel: 031-817220. Fax: 031-817228

Finland:

Triolab OY
Sinikalliontie 9, P.O.B. 78, FIN-02631 Espoo
Tel: +358 9 7258 1160. Fax: +358 9 7258 1161

RED SYSTEM™
IN DIALOGUE WITH RADIOMETER

RADIOMETER
COPENHAGEN

Access The Immunoassay Panels Patients Need Most.

Cardiac • Thyroid • Fertility • Anemia • Diabetes • Adrenal/Pituitary
Tumor Markers • Allergy • Infectious Disease • Blood Virus



Now, in one automated immunoassay system, you get world-standard panels for your most requested tests—all available with continuous random access and 24-hour STAT processing.

TSH with third-generation performance is a powerful component of our thyroid panel. Estradiol is an integral part of our in-depth fertility panel. The Access® complete cardiac panel

Access® includes both Myoglobin and Troponin I. And the anemia panel offers a full range of tests including RBC Folate. Add to these our new Access PSA assay and it's easy to see our test menu is designed to provide the answers you need most.

We invite you to access the new standard in immunoassay automation. Contact your Beckman Coulter representative today.

The Power of Process™

Africa/Middle East/Eastern Europe: Switzerland, Nyon (41) 22 994 0707. Australia, Gladesville (61) 2 844-6000. Austria, Vienna (43) 17292164. Canada, Mississauga (800) 463-STAT, (905) 819-1234. France, Gagny (1) 43 017000. Germany, Munich (49) 89 358700. Hong Kong (852) 814 7431. Italy, Milan (39) 2 953921. Japan, Tokyo (03) 5352 2800. Latin America (714) 993-8907. Mexico, Mexico City (525) 575 52 00. Netherlands, Mijdrecht (31) 297 230630. Singapore (65) 3393633. South Africa, Johannesburg (011) 805-2014. Spain, Madrid (341) 358 0051. Sweden, Bromma (46) 8 985320. Switzerland, Nyon (022) 994-0746. Taiwan, Taipei (886) 23783456. UK, High Wycombe (44) 1 494 441181. USA, Brea, CA (800) 526-3821, (714) 993-5321.

 **BECKMAN
COULTER**

AutoDELFIA™ arbetar även när resten av labbet vilar

Dagens laboratorium kräver precision, tillförlitliga resultat och driftsäkerhet av ett automatiserat immunoassay-system.

AutoDELFIA™ är optimerat med avseende på: kvalitet på resultat, kostnadseffektivitet, enkelhet att använda och produktivitet.



Några egenskaper hos AutoDELFIA™

- Kräver ingen passning efter laddning av dagens prov – minimalt manuellt arbete
- Inga kompromisser med kemin
- Flera analyter per patientrör
- Väl beprövad datakommunikation

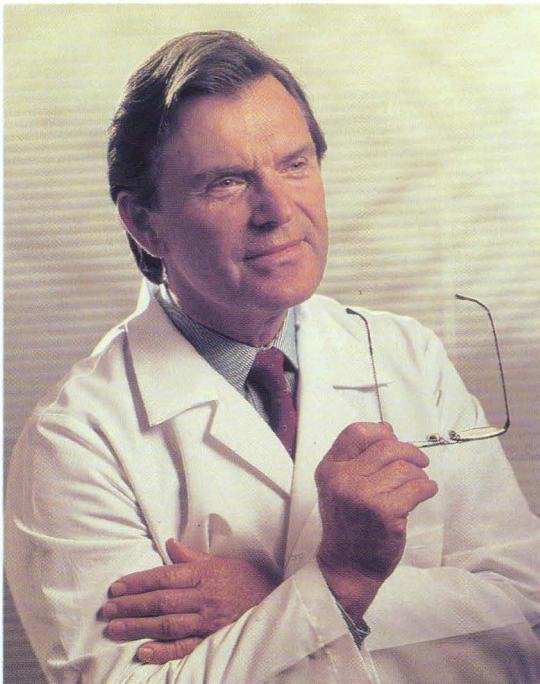
Finland
Wallac OY
Box 10
FIN-20 101 Turku
Tel: +358 22678111

Danmark
Wallac Danmark A/S
Gydevang 30
DK-3450 Allerød
Tel: +45 48169000

Norge
Wallac Norge AS
Gerdrums vei 12
N-0486 Oslo
Tel: +47 22 952180

Sverige
Wallac Sverige AB
Oxfordhuset
S-194 81 Upplands Väsby
Tel: +46 8 590 797 00

wallac



WHEN DOCTORS
WANT THEM
FASTER
AND MANAGERS
WANT THEM FOR LESS,
WHERE DO YOU TURN FOR
ANSWERS
?

ACS:CENTAUR™
Automated Chemiluminescence System



**The Power to Survive Today
and Thrive Tomorrow.**

Always ready

Optimal productivity

Disease-state assay groups

Track to the future

ANSWERING LIFE'S MOST
IMPORTANT QUESTIONS.™

CHIRON | DIAGNOSTICS

Sweden

Tel 46 08 740 15 50
Fax 46 08 740 08 90

Norway

Tel 47 22 57 66 00
Fax 47 22 57 66 05

Denmark

Tel 45 45 1603 66
Fax 45 45 1603 65

L-Team Finland

Tel 358 9 751 75100
Fax 358 9 502 3636

©1997 Chiron Diagnostics Corporation. All rights reserved. ACS:Centaur and Answering Life's Most Important Questions are trademarks of Chiron Diagnostics Corporation.

Nordisk förening för Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som syfte att verka för utvecklingen av klinisk kemi, särskilt nordiskt samarbete inom forskning, utveckling och utbildning. Den består av medlemmarna i de vetenskapliga föreningarna för klinisk kemi i Danmark, Finland, Island, Norge och Sverige. Verksamheten i NFKK bedrivs i olika arbetsgrupper och kommittéer, t ex arbetsgruppen för utbildningsfrågor. Föreningen har det vetenskapliga ansvaret för Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI) och står dessutom för arrangerandet av de nordiska kongresserna i klinisk kemi.

Styrelsen består av Ebba Nexø (ordförande) och Holger J. Møller (sekreterare) samt från Danmark: Sten Sörensen, Hvidovre och Palle Wang, Odense; från Finland: Marjaana Ellfolk, Helsingfors och Päivi Laitinen, Uleåborg; från Island Leifur Franzson, Reykjavik och Elin Olafsdottir, Reykjavik; från Norge: Sverre Landaa, Oslo och Petter Urdal, Oslo; från Sverige: Per Simonsson, Malmö och Gunnar Skude, Halmstad.

Styrelsens adress är:

NFKK, Klinisk Biokemisk Afdeling KH, Århus Kommunehospital, DK-8000 Århus C, Danmark, tel +45 89 49 30 82, fax +45 89 49 30 60

TILL MANUSKRIFTÖRFATTARE

Bidrag till KLINISK KEMI I NORDEN sändes i två exemplar till den nationella redaktören, som finns angiven på omslagets andra sida. Manuskripten 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 självförklarande.

Figurer måste vara av tekniskt god kvalitet med text och symboler tillräckligt stora för attstå 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.

