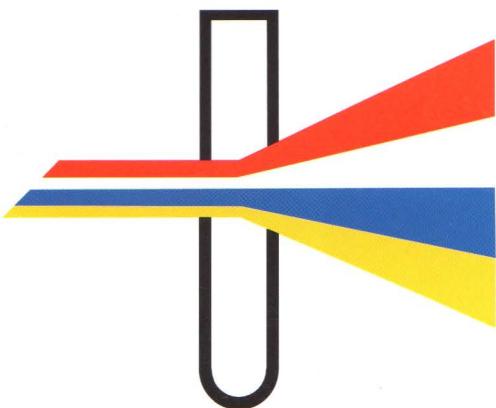


Klinisk Kemi i Norden

Tidskrift för Nordisk Förening för Klinisk Kemi



**Nr 4, vol. 10
1998**

INNEHÅLL

- 109 *Redaktionellt*
- 110 *Nyt fra Styret*
- 111 Nordfond
- 112 27. Kongress i klinisk kjemi
- 113 Felles nordiske referanseområder
- 117 Overgang til IFCC enzymmetoder
- 124 Vitamin K i plasma
- 127 Vårdprogram för thyreoideacancer
- 133 *Möteskalender*
- 134 NFKK:s styrelse
- 135 Innehåll i KKN 1998

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
Centrallaboratoriet
Kolding sykehus
DK-6000 Kolding
Telefon: Int. + 45 75 50 87 22-6030
Telefax: Int. + 45 75 52 28 14
E-post: pwa@imbmed.ou.dk

Finland

Professor Ilkka Penttilä
Avdelningen för klinisk-kemi
Kuopio universitetscentralsjukhus
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 Hagne
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

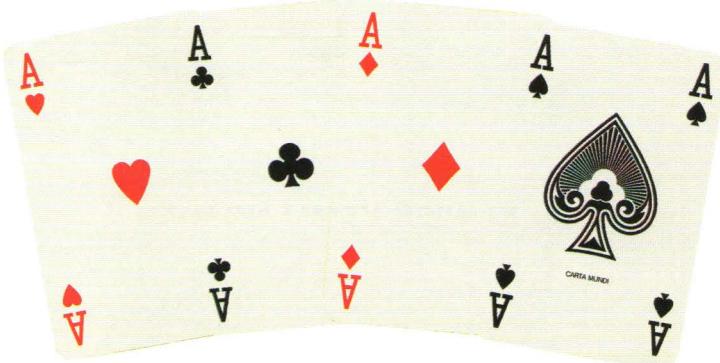
Sverige

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: Hamnstaden Bergen där den 27
nordiska kongressen i klinisk kemi äger rum
juni 2000.

KONTROLLSERA

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



Autonorm™

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



Autonorm™ Human

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



Autonorm™ Liquid

Animalsk matrix
Flytende
2 nivåer
6 x 16 ml eller 50 x 16 ml



Autonorm™ Human Liquid

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

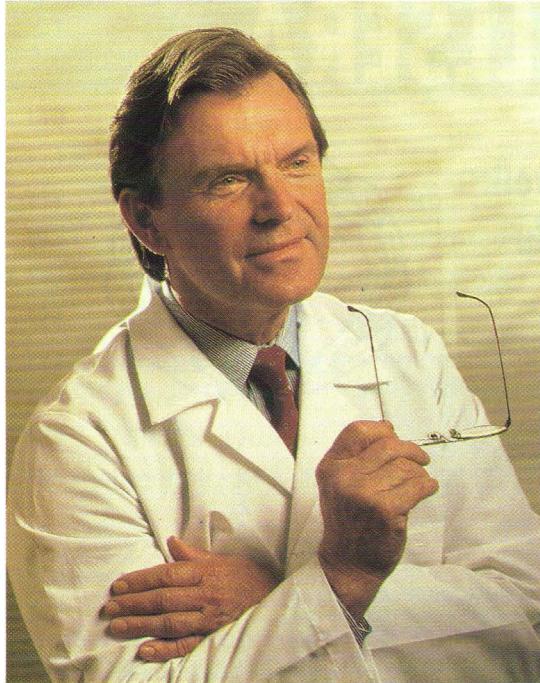


Uansett hvilke behov eller ønsker du har, vil Autonom™ dekke dem

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	Tel.: +47 23185050
	(Primærhelsetjenesten)	





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

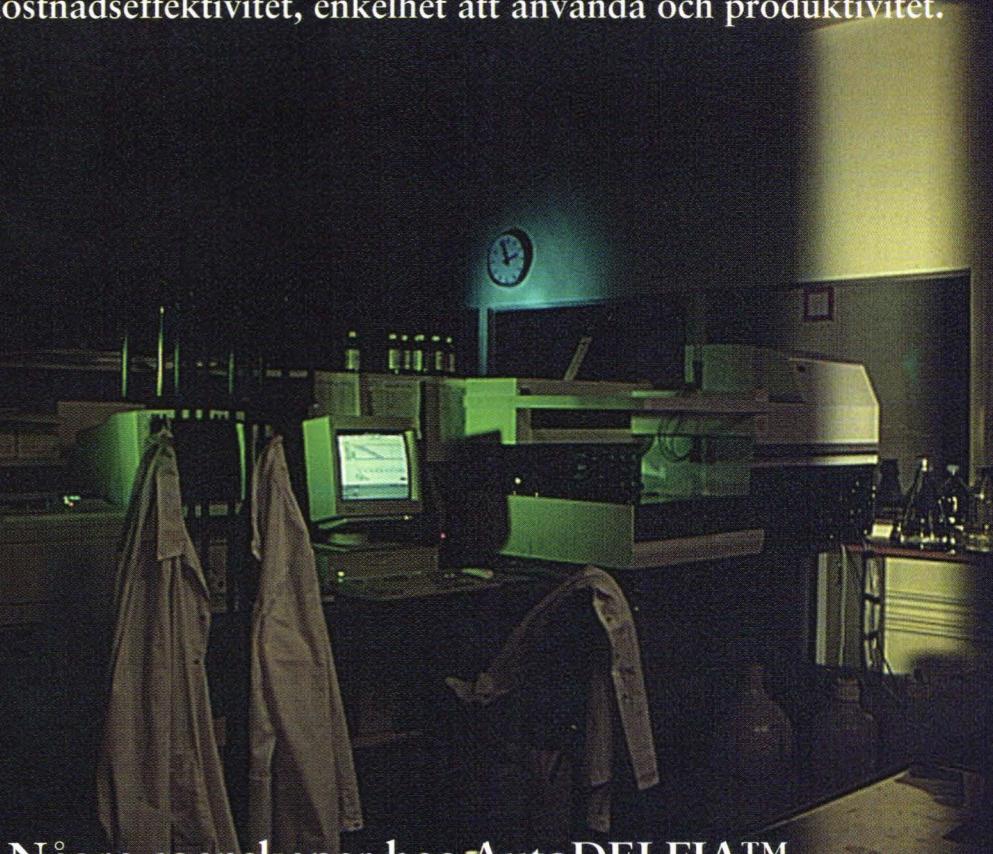
L-Team Finland

Tel 358 9 751 75100
Fax 358 9 502 3636

AutoDELFIA™ arbetar även när resten av labbet vilar

Dagens laboratorium kräver precision, tillförlitliga resultat och driftssäkerhet 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

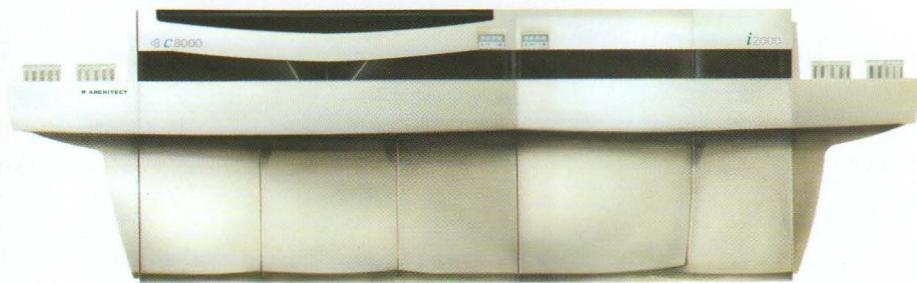
Sverige

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

wallac

ABBOTT

Launching Now!



ARCHITECTTM

intelligent integration by design

The modular system for immunoassay
and clinical chemistry

Klinisk Kemi i Norden

Nr 4, volym 10, 1998

REDAKTIONELLT

KRISTOFFER HELLSING

Här kommer den. Litet sent visserligen, men ändå. Tidsplaner kan vara svåra att hålla många gånger. Nu var det faktiskt några manuskript som var viktiga att få med i detta nummer. Så då fick det väl bli litet sent då! Nästa nummer är marsnumret. Så det är väl bäst att vässa pennan igen! Den har visst blivit litet trubbig!

Jag finner att styrelsen funderar på att byta språk i vår förening. Det skulle ju vara sorgligt om vi behövde börja använda engelska för att kunna kommunicera med varann. Å andra sidan – om vi inte förstår varann finns det ju ingen anledning att söka kommunicera. Och de flesta av oss är ju ganska vana att kommunicera på engelska. Så visst går det. Men är det verkligen nödvändigt? Hur mycket vinner vi och hur mycket förlorar vi?

Från styrelsen lär vi oss också att medel delats ut från Nordfond till ett projekt om gemensamma referensintervall för nordiska laboratorier. Projektet är verkligen lovvärt och bör stötta. Låt oss söka hjälps åt att föra projektet i land. Det beskrives närmare i detta nummer. Jag känner mig övertygad om att projektgruppen gärna tar emot synpunkter från alla och envar och söker ta vara på dem efter bästa förmåga. Och visst har jag hickat till inför omfattningen. Om 180 laboratorier tar 25-50 prover på referensindivider, analyserar 25 komponenter med dubbelanalys och till detta lägger 22 kontroller m.m. i dubbelanalys får jag det till



att projektet resulterar i 423.000 – 648.000 analysvar. Behöver man verkligen 4500-9000 referensindivider och behöver man verkligen utföra cirka en halv miljon analyser för att erhålla rimligt säkra referensintervall?

Den nordiska enzymgruppen har varit flitig och redovisar sina planer i detta nummer. Rimligen skall de kunna resultera i en övergång för dessa tre enzymer i årsskiftet 1999-2000. Vi är väldigt tacksamma för deras insats och kan förhoppningsvis återigen kvittera ut en seger för nordiskt samarbete.

Bergen-laboratoriet har gjort en långstart inför sitt möte i juni 2000. Här kommer den första noteringen.

Vi har fått in två artiklar med anknytning till vår praktiska verklighet, en som diskuterar analys av vitamin K, en som diskuterar vårdprogram för thyreoideacancer.

Till sist kommer en sammanställning av vad som publicerats i KKN under 1998. Läs och beundra, läs och begrunda! Det är mycket vi har kommunicerat till varann under året. Det är mycket kvar att kommunicera!

Nyt fra Styret

EBBA NEXØ

Styret holdt møde i København i weekenden 7.-8. november 1998. Det blev et livligt møde med fokus på kommunikation.

Forstår vi hinanden

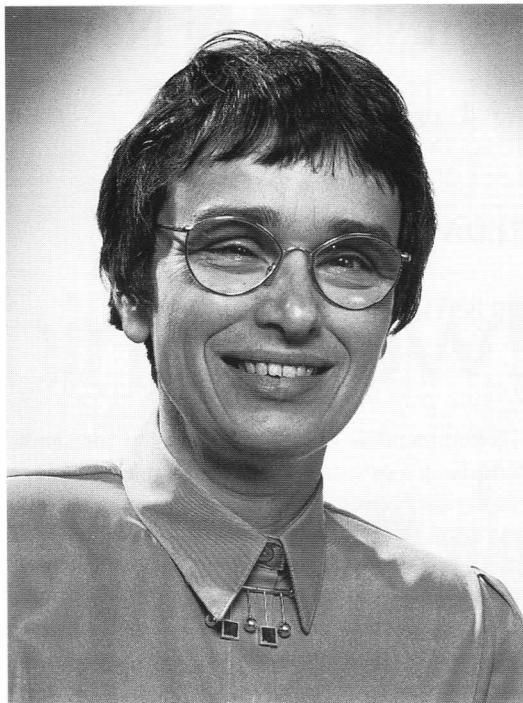
NFKK anvender de skandinaviske sprog. Det går fint, når vi skriver til hinanden, men kan give problemer, når vi skal snakke sammen. Som et forsøg blev der til styremødet anvendt engelsk. Det var på sin vis lidt vedomigt ikke at anvende de skandinaviske sprog, men det var samtidig en vigtig forudsætning for, at alle kunne forstå, hvad der blev sagt. På næste styremøde (august 1999) skal der tages beslutning om, hvilke sprog vi skal benytte fremover.

NFKK skal have en hjemmeside

Elvar Theodorsson, Sverige, gennemgik sine tanker vedrørende en hjemmeside for NFKK. NFKKs hjemmeside skal kunne rumme materiale fra NFKK og hensigtsmæssige henvisninger. Men den skal også indeholde et diskussionsforum, hvor alle NFKKs medlemmer kan udveksle synspunkter. Adressen vil blive offentliggjort i KKN, så snart hjemmesiden “åbner”.

NFKK og internationalt samarbejde

Erik Magid, Danmark, fortalte om de mange fora, der internationalt binder vores fag sammen. Det førte til en diskussion om kommunikation mellem og struktur af faglige foreninger på nationalt og internationalt niveau. En vigtig overvejelse er, i hvilket omfang industrielle hensyn kommer til at præge internationalt samarbejde. NFKK er som bekendt en forening, der kan koordinere nordiske synspunkter alene ud fra faglige hensyn. De nordiske lande har gennem tiden spillet en vigtig rolle for klinisk kemi også internationalt, og det forventes vi fortsat at kunne gøre. Det kan være med initiativer som etablering af fælles nordiske referenceintervaller (se nedenfor), og det kan være ved



at sikre en aktiv og kordineret deltagelse i f.eks. IFCCs arbejde. Forhåbentlig vil mange nordiske kolleger deltage i IFCCs kongres i Firenze i juni 1999. Og forhåbentlig vil alle nordiske lande støtte Finlands bestræbelser på at være vært for IFCCs kongres i 2005.

Uddeling af midler fra NORDFOND

Styret for NFKK kan støtte aktiviteter, der fremmer forskning og udvikling gerne på tværs af laboratoriespecialer i NORDEN (1). I år uddelte styret kr. 60.000.

Kr. 40.000 gik til arbejde med etablering af fælles referenceintervaller (*Pål Rustad: “Fælles nordiske referencegrænser for vanlige klinisk kemiske komponenter”*). Med deltagelse af laboratorier i alle de nordiske lande skal derindsamles og analyseres prøvemateriale med henblik på at få vel-dokumenterede referenceintervaller og med henblik på at få opbygget en “bank” for materiale, der egner sig til udarbejdelse af referenceintervaller. Det er et ambitøst og meget arbejdskrævende projekt, som kun kan lykkes, hvis de enkelte laboratorier vil engagere sig i arbejdet. Styret håber, at alle, der får mulighed for at deltage, vil benytte sig af tilbuddet.

Kr. 20.000 gik til afholdelse af et kursus i molekylærbiologi og cancer (*Leifur Franzson: "Clinical Biochemistry and Molecular Medicine in Current Oncology"*). Kurset er allerede afholdt. Det var en stor succes, og man kan kun beklage, at ikke endnu flere fik mulighed for at deltage.

NORDFOND kan uddele ca. kr. 100.000 i en eller flere portioner også i 1999. Midlerne vil blive uddelt sidst i august, og ansøgningsfristen er 1. juli 1999 (se opslag andetsteds i bladet).

Hvad sker der i de nordiske lande

På mødet var der afsat god tid til gensidig orientering. Meget af det vi hørte vil de enkelte lande

orientere om i KKN. Fælles for alle var en stor interesse for emner som uddannelse og rekruttering, fagets kontakt til andre laboratoriespecialer og til kliniske specialer og overvejelser om privatisering. Alle landene beskæftiger sig med disse problemer. Sverige har allerede udarbejdet en strategi, og Danmark er på vej. Ved det næste NFKK-møde vil vi søge at hente erfaringer og inspiration hos hinanden vedrørende uddannelse og rekruttering inden for specialet.

Reference

1. Landaas S. Nytt fond for nordisk klinisk biokemi - NORDFOND. *Klinisk Kemi i Norden*, 1996;4:113-4.

NORDFOND

Ansøgningsfrist 1. juli 1999

Hvad er fondens formål

Fondens formål er at fremme faglig udvikling af klinisk biokemi og andre laboratoriespecialer i Norden.

Resultater opnået via projekter støttet af fonden skal udbredes til laboratorier i Norden gerne via Klinisk Kemi i Norden.

Hvem kan søge

Midler kan søges til projekter, der opfylder fondens formål, og som udføres i samarbejde mellem mindst 2 nordiske lande.

Hvilke udgiftsposter kan dækkes

NORDFOND vil typisk kunne dække udgifter til mødevirksomhed, men vil i et vist omfang også kunne dække driftsudgifter og andre udgifter.

Hvad skal ansøgningen indeholde

Ansøgningen skal indeholde:

- Projektbeskrivelse (maks. 5 sider)
- Oplysning om deltagere og deres accept for deltagelse
- Budget med oplysninger om eventuel medfinansiering fra anden side

Hvor mange penge er der til rådighed

I 1999 kan fonden uddele i alt ca. kr. 100.000.

Hjem skal have ansøgningen

Ansøgninger skal sendes til formanden for NFKK:
Professor, dr.med. Ebba Nexø
Klinisk biokemisk afdeling
KH, Århus Universitetshospital
Nørrebrogade 44
DK-8000 Århus C

Ansøgningsfristen er 1. juli 1999.

Hvornår får ansøgeren svar

Ansøgningerne behandles på NFKKs styremøde, og svar udsendes i løbet af september 1999.

Hvor kan man få yderligere oplysninger

Yderligere oplysninger kan fås hos medlemmer af styret for NFKK. Navne og adresser kan findes i Klinisk Kemi i Norden.

27. kongress i klinisk kjemi

Kongressen blir arrangert i tiden 5. - 9. juni 2000.

President blir professor dr. med. Rune Ulvik.

Generalsekretær blir professor emeritus dr. med. Mikael Farstad

Formann i den vitenskapelige komite blir professor dr. med. Sverre Sandberg

Nærmere opplysninger om sammensetning av den vitenskapelige komiteen vil det bli meddelt om etter hvert.

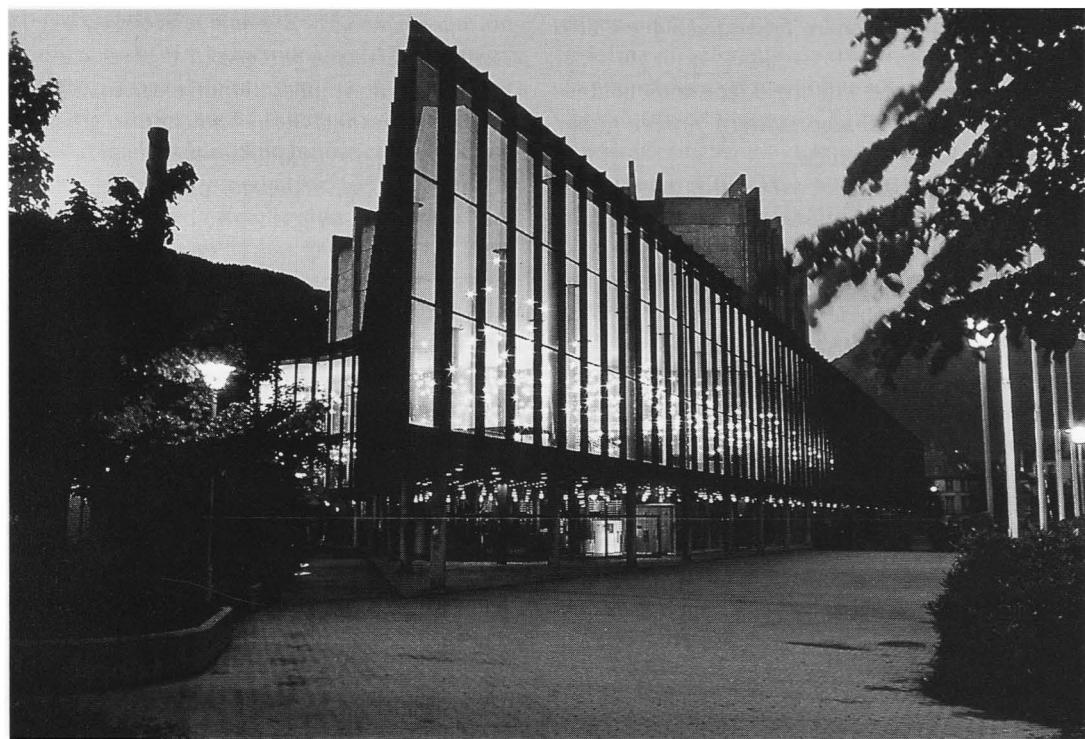
De tre ovennevnte vil gi informasjoner etter behov, og vil også være takknemlige for innspil fra nordiske foreninger og andre som har gode ideer av betydning for en vellykket kongress.

Kongressen avvikles i den nye kongressdelen i Grieghallen. Kongresslokalene er rommelige, og vil også gi god plass for utstillere. Grieghallen gir en utmerket ramme for en del av de naturlige sosiale aktivitetene under en kongress. Det sosiale programmet er imidlertid ennå i sin tidlige utforming.

År 2000 er Bergen en av de ni europeiske kulturbyer, og Festspillene i Bergen arrangeres i tiden fra ca. 24. mai til ca. 15. juni dette år. Deltagerne vil derfor få mulighet til å delta i en rekke konserter både med unge norske kunstnere og internasjonale stjerner. Bl.a. arrangeres konserter i Ole Bulls spesielle sommervilla på Lysøen og Edvard Griegs hjem Trollhaugen.

Vi håper på en fyldig deltagelse og har allerede reservert 450 hotellrom, som alle ligger mindre enn 10 minutters sparsertur fra kongresslokalitetene. Det vil også bli mulig å velge billigere studenthotell.

Foreløpig velkomne til den 27. nordiske kongress i rhododendronenes by.



Grieghallen i Bergen där kongressen äger rum

Felles nordiske referanseområder for vanlige klinisk kjemiske parametre

PETER FELDING, PÅL RUSTAD

Den 27/3-98 ble første møte i en nyopprettet nordisk prosjektgruppe avholdt. Prosjektet er støttet av Nordisk forening for klinisk kjemi og prosjektgruppen er valgt av de nordiske vitenskaplige selskaper for klinisk kjemi og består av (i alfabetisk rekkefølge):

Peter Felding (Danmark, sekretær), Leifur Franzson (Island), Veli Kairisto (Finland), Per Hyltoft Petersen (Danmark), Pål Rustad (Norge, leder), Gunnar Skude (Sverige).

Formålet med prosjektet er å forsøke å bestemme referanseområder som kan gjelde for hele Norden for de vanligste klinisk kjemiske parametre. De 25 aktuelle parametre (utgjør ca 30-40 % av de totalt utførte analyser i klinisk biokjemiske sykehushuslaboratorier) for dette prosjektet er foreløpig valgt slik:

*Natrium	*Kaliump	*Kreatinin	Urea	*Protein
Albumin	*Glukose	*Kalsium	*Magnesium	*Fosfat
*Urinsyre	*Kolesterol	*Triglyserider	HDL-kolesterol	*Bilirubin
Jern	TIBC	Pankreas-amylase	*Gamma-GT	*CK
ASAT	ALAT	LD	Amylase	ALP

* prosjektets referanseserum (kalibrator) FHK97 er bestemt med referansemetoder på disse parametre.

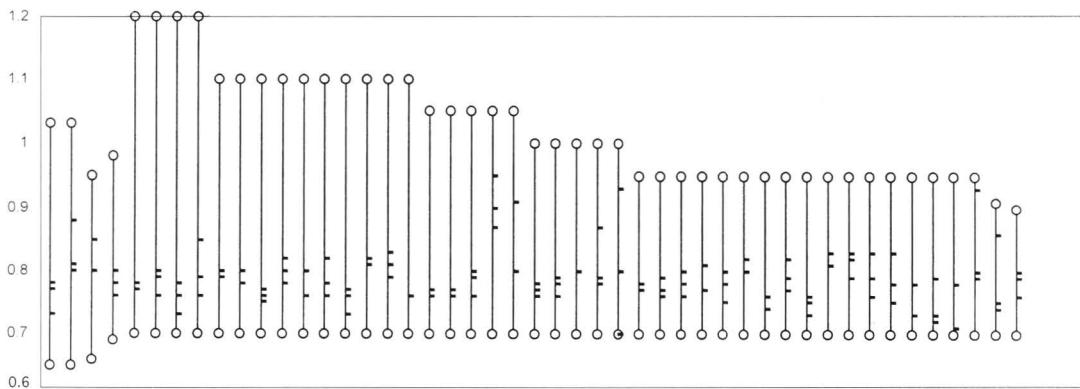
Bakgrunn

Tidligere er det gjennomført et tilsvarende prosjekt for proteiner i serum, "Det Nordiske Proteinprosjekt". Det ble også nylig forsøkt startet et slikt prosjekt for hormoner, men mangfoldet i metoder, sporbarhetsproblemer og heterogene analyter gjorde at forsøket ble mislykket. Hvorfor har man ikke forsøkt et prosjekt med de enkleste analysene der alle disse problemene er vesentlig mindre? Det er ikke lett å svare, men tiden er i alle fall overmoden for et slikt forsøk. Kvalitetskontroll gjennom årtier har koncentert seg om nøyaktigheten av analysesvarene, men de grenser som svarene skal vurderes mot er nærmest glemt. En undersøkelse foretatt i Norge over benyttede referansegrenser relatert til den analytiske kvalitet (se fig), viste at bredden og nivået for referansegrensene varierer mye mer enn den analytiske kvalitet skulle tilsi. Tilsvarende undersøkelser er gjort i andre Nordiske land med samme resultat.

Sammenheng mellom referansegrenser og nivå for S-magnesium for norske laboratorier.

Referansegrenser markert med o. Nøyaktighet markert med - som viser verdi for FHK96 analysert 3 ganger gjennom 1 år ved deltagelse i Labquality's "short term" program.

MAGNESIUM



Peter Felding hadde allerede i 1997 foreslått et opplegg for hvordan et slikt prosjekt kunne gjennomføres på nasjonalt dansk plan. Hans opplegg ble vedtatt i vår prosjektgruppe og er utgangspunktet for følgende plan for dette prosjektet (her kan det skje endringer underveis):

Prosjektbeskrivelse

Referanseprøver

Alle laboratorier som vil være med, skal samle 25-50 referanseprøver fra sittende referansepersoner jevnt fordelt på alder og kjønn og for øvrig etter kjente kriterier for utvelgelse av referansepersoner. Man skal tilstrebe at minst 25% av prøvene tas om morgenens på fastende personer.

Referansepersonene skal:

- være subjektivt frisk
- være fylt 18 år
- ikke være gravid eller ammende
- ikke ha vært innlagt på sykehus eller etter egen oppfatning ha vært alvorlig syk siste måned
- ikke ha drukket mer enn 2 glass pils/vin (24g) alkohol det siste døgn
- ikke være tappet for blod de siste 5 måneder
- ikke ha inntatt reseptpliktig medisin mot sykdom de siste 2 uker
- ikke ha røkt siste time før prøvetaking

Hvis plasma- eller serum glucose er større enn 11 mmol/L eller det forøvrig er resultater som klart påviser sykdom, vil alle resultater for denne prøve bli ekskludert.

For hver referanseperson skal disse data registreres:

- alder
- kjønn
- vekt
- høyde
- dato for 1. dag i siste menstruasjonssyklus
- etnisk opprinnelse (av 1/2 eller flere gener)
- antall år bosatt i Norden
- navn på sykdommer/tilstander under legekontroll eller behandling
- aktuell medisin (bl.a. p-piller)
- heriditet for diabetes mellitus
- om det er utført hard fysisk anstrengelse sist uke
- regelmessig alkoholinntak på ca 0, 1-21

eller over 21 enheter i uken

- regelmessig røking tilsvarende ca 0, 1-5 eller mer enn 5 sigaretter daglig
- antall timer siden siste måltid
- ukedag, måned, og klokkeslett for prøvetaking
- antall blodtappinger som blodgiver

Prøvene anonymiseres på en slik måte at bare personene selv vil ha mulighet til å spore opp analysedataene for egen prøve. Laboratoriene skal ta alle prøvene på glass uten tilsetning (serum) og ca 10% på Li-heparinglass (plasma). Fabrikat av glassene skal spesifiseres. Man får tilsendt rør (og etiketter) slik at prøven kan fordeles til disse og fryses i max 1 mnd. ved -20°C eller ved -80°C (uten tidsbegrensning) før analyse. 10 glass α 1 ml skal sendes inn på tørris for sentral oppbevaring ved -80°C for evt. senere bruk (kontroll og/eller andre prosjekter).

Analyse

Man får tilsendt 5 kontrollsera:

- FHK97: En serumpool hvor referanseverdier er fastsatt for de fleste parametre ved referanselaboratorium (ble brukt av Labquality i "short-term survey" i september 1997)
 - K-høy: Et høyt kontrollserum produsert av en serumpool oppkonsentrert ved fjerning av vann under frysing.
 - K-lav: K-høy fortynnet 1:2 med vandig NaCl/CaCl₂-løsning.
 - KPP: En serumpool fra p-pille-spisende personer
- FHKx: En serumpool hvor verdiene skal fastsettes under dette prosjektet og som skal sørge for at man i fremtiden skal ha et kontrollserum som skal benyttes for de laboratorier som vil forsikre seg om at analysekvaliteten for sine analysemetoder tilfredsstiller kravene for å benytte det anbefalte referanseområde.

Prøver og kontroller analyseres på alle parametre i en serie. Av kontroller analyseres FHK97 10 ganger, de andre 3 ganger jevnt fordelt i serien.

Databehandling

Dataene, inkl. opplysninger om referanseperson, prøve og analysemetode vil forhåpentligvis kunne

registreres på Rosan database på Internett, alternativt på Excel regneark enten via E-mail eller på diskett. Dataene vil til slutt oppbevares på en sentral database.

Dataene behandles sentralt ved å:

- ekskludere alle data fra prøver som har plasma- eller serum glucose større enn 11 mmol/L eller på annen måte klart påviser sykdom.
- multiplisere alle dataene med faktoren: Referanseverdi for FHK97 dividert med middelverdi av de 10 verdiene av FHK97 som laboratoriet har fått ved analyse (evt. etter fjerning av slengere). De funne referanseområder blir dermed sporbare til FHK97.
- evaluere kvalitet: Linearitet (ved at forholdet mellom K-høy og K-lav skal bli nærmest mulig 2, unntatt for natrium og kalsium), noen interferenser (KPP), presisjon (alle kontroller).
- på grunnlag av opplysningene om referansepersonene avgrense persongrupper med felles referansegrenser
- avgrense de prøvetakingsforhold som kan ha felles referanseintervall (tidspunktet for prøvetakingen i relasjon til måned, ukedag, klokkeslett, timer etter siste måltid).
- å avgjøre om det enkelte laboratorium kan benytte det funne referanseområde, evt. etter rekalibrering.

Biobankens fremtid

Den opprettede biobanks referanseprøver, referansematerialer og data tenkes etter prosjektets avslutning eiet av Nordisk forening for klinisk kjemi med copy right for dataene. Referanseprøver og -materialer tenkes oppbevart og administrert av DEKS¹⁾.

Databasen gjøres tilgjengelig på forespørsel for hvem som helst som har en fornuftig hensikt. Vi vil arbeide for å få den tilgjengelig på Rosan-databasen på Internett.

Biobanken vil i fremtiden kunne brukes til:

- å avgjøre (ved bruk av referansematerialene) om nye analysemetoder for samme parameter kan bruke de allerede funne referanseintervaller
- å sammenligne resultatene med resultatene fra eventuelt kommende lignende undersøkelser her eller i andre land (til hvilket referansematerialene deles ut/selges)

• å fremstille referanseintervaller for flere enn de angitte parametre med samme sporbarhet til personer og FHK97 (andre parametre, samme personer, samme referansematerialer)

- senere å måle ytterligere targetverdier som kan erstatte de inntil da benyttede tillagte verdier. De referanseintervaller som er knyttet til en tillagt verdi for FHK97, kan i en slik situasjon lett (ved beregning) justeres til fullt sporbare referanseintervaller.

Deltagelse

Potensielt ved full oppslutning fra hele Norden, vil omtrent 180 laboratorier delta fordelt omtrent slik: Danmark: 40, Finland: 40, Island: 3, Norge 40 og Sverige: 60. Hvert deltagende laboratorium må betale 3500 DKR for å delta i prosjektet. Vi regner dessuten med velvillig bistand fra de nasjonale organisasjoner for ekstern kvalitetsvurdering (Equalis, Sverige; Labquality, Finland; DEKS, Danmark; NKK, Norge) bl.a. ved utsendelse av kontrollmaterialer.

Framdrift

Et utvalg av laboratorier vil i løpet av våren 1999 få tilsendt prosjektbeskrivelse og en forespørsel om de vil delta. De som svarer positivt vil deretter få tilsendt en nøyaktig prosedyre for hvordan prosjektet skal gjennomføres på laboratoriet, nødvendige spørreskjemaer og medier for registrering av data samt de nødvendige kontrollmaterialer.

Jeg oppfordrer alle til å svare JA, dette blir et felles løft hvor det er viktig at flest mulig av de forespurte laboratorier deltar. Forholdene skulle akkurat nå ligge vel til rette for å få dette til.

Henvendelser om prosjektet kan rettes til prosjektgruppens medlemmer:

Peter Felding, Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium, Pilestræde 65, DK-1112 København

Tlf: 45 33 74 4006. Fax: 45 33 74 4001. E-post: pf@kpll.dk

Leifur Franzson, Klinisk kjemisk avd., Reykjavik sykehus, IS-108 Reykjavik. Tlf: 354 525 14 85. Fax: 354 525 14 72. E-post: leifurfr@shr.is

Veli Kairisto, Clinical Laboratory Dept., Turku University Central Hospital, Kiiamyllynkatu 4-6, FIN-20520 Turku. Tlf: 358 2 261 16 11. Fax: 358 2 261 39 20. E-post: velkai@sara.utu.fi / veli.kairisto@utu.fi

1) Den danske organisasjon for ekstern kvalitetsvurdering

Per Hyltoft Petersen, Klinisk biokemisk afd., Odense Universitetshospital, Sdr-Boulevard 29, DK-5000 Odense C. Tlf: 45 65 41 28 36. Fax: 45 65 41 19 11. E-post: phy@imbmed.ou.dk

Pål Rustad, Fürst Medisinsk Laboratorium, Søren Bulls vei 25, N-1051 Oslo

Tlf: 47 22 90 95 54. Fax: 47 22 90 96 06 / 47 22 90 96 96. E-post: prustad@furst.no

Gunnar Skude, Klinisk kemisk avd., Länssjukhuset i Halmstad, SE-30185 Halmstad. Tlf: 46 35 13 18 10. Fax: 46 35 13 18 20. E-post: gunnar.skude@lih.lthalland.se

Litteratur

1. Solberg HE (1987). Approved Recommendation (1986) on the Theory of Reference Values. Part 1. The Concept of ReferenceValues. Clin Chim Acta 165:111-118; J Clin Chem Clin Biochem 25:337-342; Ann Biol Clin 45: 237-241; Labmedica 4:27-31.

2.PetitClerc C, Solberg HE(1987). Approved Recommendation (1987) on the Theory of Reference Values. Part 2. Selection of Individuals for the Production of Reference Values. J Clin Chem Clin Biochem 25: 639-644; Clin Chim Acta 170: S3-S12.

3.Solberg HE, PetitClerc C(1988). Approved Recommendation (1998) on the Theory of Reference values. Part 3. Preparation of Individuals and Collection of Specimens for the Production of Reference Values. J Clin Chem Clin Biochem 26: 593-598; Clin Chim Acta 177: S1-S12.

4. Alström T et al. Establishing reference values from adults: recommendation on procedure for the preparation of individu-

als, collection of blood, and handling and storage of specimens. Scand J Clin Lab Invest 1993; 53:649-652.

5. Solberg HE (1991). IFCC Recommendation- theory and reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. Clin Chim Acta 202; S5-S12.

6. Solberg HE(1987). Approved Recommendation (1987) on the Theory of Reference Values. Part 5. Statistical Treatment of Collected Reference Values. Determination of Reference Limits. J Clin Chem Clin Biochem 25: 645-656; Clin Chim Acta 170: S13-S32.

7. Dybkær R, Solberg HE(1987). Approved Recommendation (1987) on the Theory of Reference Values. Part 6. Presentation of Observed Values Related to Reference Values. J Clin Chem Clin Biochem 25:657-662; Clin Chim Acta 170: S33-S42; Labmedica (1988) 5:27-30

8. Mold JW, Aspy CB, Blick KE, Lawler FH. The determination and interpretation of reference intervals for multichannel serum chemistry tests. J Fam Pract 1998 Mar; 46(3); 233-241.

9. Hyltoft-Petersen P, Blaabjerg O, Irjala K eds. Assessing Quality in Measurements of Plasma Proteins, The Nordic Protein Project and Related Projects, Nordkem, Nordic Clinical Chemistry Project, Helsinki, Finland, 1994

10. Uldall A, Steensland H, Nordberg U-R, Loikkanen M, Siekmann L Schumann G. EQAnews 1998, 9 (3) :39-42.

11. Letellier G & Desjarlais F. A simple procedure for the preparation of concentrated sera. Clin Biochem 1985;18:267-71

12. Gowans EMS, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Hørder M. Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. Scand J Clin Lab Invest 1988;48:757-64

Overgang til IFCC metoder for enzymene Alkalisk fosfatase (ALP), Laktat dehydrogenase (LD) og Amylase ved laboratorier i Norden

LIV THEODORSEN¹, AXEL BROCK², ISLEIFUR OLAFSSON³, RAIJA PUUKKA⁴, GUNNAR SKUDE⁵

¹Sentrallaboratoriet, Det Norske Radiumhospital, Oslo; ²Klinisk Biokemisk afd., Viborg Sygehus, Viborg; ³Klinisk Kemiska Laboratoriet, Reykjavik Sjukhus, Reykjavik; ⁴Laboratoriet, Uleåborg Universitetssjukhus, Uleåborg; ⁵Avd. för Klinisk Kemi, Länsjukhuset i Halmstad, Halmstad.

Februar 1997 ble det av styret i Nordisk Forening for Klinisk kjemi (NFKK) oppnevnt en arbeidsgruppe med mandat å vurdere konvertering av de i Norden anvendte skandinaviske enzymmetoder for ALP, LD og Amylase, til IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) metoder.

Arbeidsgruppen ble satt sammen av representanter oppnevnt av de nasjonale Foreninger i Norden: Liv Theodorsen (leder, Norge), Axel Brock (Danmark), Isleifur Olafsson (Island), Raija Puukka (Finland) og Gunnar Skude (Sverige). Gruppen konkluderte i skriv til Styret i NFKK datert 15. oktober 1997 å anbefale overgang til IFCC metoder også for disse metoder. NFKK besluttet i styremøte 21.-22. november 1997 å be gruppen fortsette sitt arbeid med å koordinere overgangen til de nye metoder, med ønske om at overgangen skjer samtidig i alle de nordiske landene. Tidspunktet har gruppen satt til 01.01.2000 av grunner som det skal redegjøres for nedenfor under avsnittet «Fremdriftsplan».

Først vil vi redegjøre for utviklingen fra den skandinaviske enzymkomiteen (SCE) startet sitt arbeid for snart 30 år siden.

SCE metodene

Årsaken til at NFKK oppnevnte enzymkomiteen i 1970, var at kvalitetskontroller gjennomført i de nordiske land i slutten av 1960-årene viste meget dårlig kvalitet på enzymundersøkelsene.

SCE utarbeidet i årene 1974 -1979 metoder for de 6 mest vanlige enzymbestemmelser i serum:

alanine aminotransferase (ALAT), aspartat aminotransferase (ASAT), laktat dehydrogenase (LD) og alkalisk fosfatase (ALP) (1), γ -glutamyltransferase (GT) (2) og kreatine kinase (CK) (3, 4). SCE arbeidet for at flest mulig av de nordiske laboratoriene skulle anvende disse rekommenderte metodene, noe man også i stor utstrekning oppnådde.

Etter noen år kunne man registrere at bruk av disse metodene hadde ført til en betydelig bedret mellomlaboratorie-presisjon (5). For amylase hadde bruken av det kommersielle «blue starch» polymer substratet Phadebas fra Pharmacia innarbeidet seg som en nærmest uoffisiell referanse-metode. Imidlertid ble denne metoden etterhvert erstattet av tallrike andre metoder, ofte introdusert i forskjellige nye analyseinstrumenter. Som en midlertidig løsning anbefalte derfor SCE i 1985 kalibrering av metodene til Phadebas-nivå ved hjelp av en human pancreas-amylase kalibrator (6). Denne fremgangsmåten bedret den mellomlaboratorievariasjonen også for amylase.

IFCC og ECCLS metodene

I 1980-årene ble også referanse-metoder for bestemmelse av mange av disse enzymene publisert av IFCC; ASAT (7), ALAT (8), GT (9), ALP (10) og CK (11). Behovet for å adaptere disse referanse-metodene til rutinebruk tvang seg frem. I 1987 opprettet derfor European Committee for Clinical Laboratory Standards (ECCLS) en europeisk enzym arbeidsgruppe med representanter fra helsemyndigheter, industri og nasjonale enzym-

komiteer i Europa, med Willie Gerhardt fra SCE som formann. Denne gruppen utarbeidet ECCLS standarder for bestemmelse av ALAT, ASAT, CK og GT, som ble godkjent av de 16 medlemslandene i ECCLS i 1988. Metodene ble helt basert på tilsvarende IFCC metoder, men modifisert for rutinebruk ved 37°C eller 30°C av ECCLS. De aller fleste land anvendte allerede 37°C som reaksjons temperatur for enzymbestemmelse i rutinen.

Sammenlignet med SCE metodene var den største forskjell for ALAT og ASAT aktivering med pyridoxalfosfat. For GT ble substratet γ glutamyl-4-nitroanilid erstattet av det vannløselige γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilid, metoden ble også ytterligere optimert. Enzymaktivitetene økte gjennomsnittlig 30% for ALAT, ASAT og GT ved denne forandringen, men med stor individuell variasjon. ECCLS-metoden for CK var nærmest identisk med SCE metoden som var i bruk.

Selv om det også var publisert IFCC metode for ALP (10) på dette tidspunkt, bestemte SCE at man skulle fortsette med den nordiske rekommenderte metoden for ALP foreløpig, men at ALP skulle vurderes på nytt når det på et senere tidspunkt ble publisert IFCC metoder også for LD og Amylase. Årsaken var at man i 1988 hadde enkelte innvendinger mot IFCC metoden for ALP. Man avventet også resultatet av den tyske enzymkomiteens arbeid med en ALP metode som anvendte N-metyl-D-glucamine som buffer, en metode som ble foreslått som rutinemetode for ALP både av den italienske og tyske enzymkomiteen (12, 13). Denne metoden har imidlertid ikke vært tatt i bruk i Tyskland, og det finnes ikke kommersielt fremstilte reagenser.

De fire ECCLS metodene ble publisert som ECCLS standarder 1988. Da disse dokumentene ikke er lett tilgjengelige for brukerne, ble de publisert i sin helhet som supplement til Volum 2, 1990 av Klinisk Kemi i Norden og tatt i bruk i 1991. Det ble den gang diskutert om man samtidig i alle nordiske land skulle innføre SI-enzymenheten katal (mol/s) for den katalytiske koncentrasjon istedet for U (μ mol/min). Av de nordiske land var det bare Sverige som allerede hadde innført katal. Det ble overlatt til de enkelte nasjonale foreninger å beslutte en evt. endring. Foreløpig er det ikke gjort noen endringer. Den nåværende enzymarbeidsgruppen anmodet også styret i NFKK å vurdere

og vedta felles enzymenhet for de nordiske land, men styrets standpunkt var at dette er en sak som de nordiske foreninger må bestemme, og oppfatningen der er vel trolig å fortsette som nå.

Konvertering til IFCC metoder også for ALP, LD og Amylase

Begrunnelse for at enzymgruppen i 1997 anbefalte denne overgang:

1. Det er publisert IFCC metoder for ALP (10), LD (15) og i mars 1998 også for Amylase (16). De har metodologiske fordeler fremfor de tilsvarende SCE-anbefalte metodene.

2. Det foreligger kommersielle reagenser fra flere produsenter for alle metodene. Derimot er markedet for SCE metodene begrenset slik at det snart vil by på problemer å få kommersielle reagenser til disse.

3. Mange av de store analyseinstrumenter som er, eller snart kommer på markedet vil fortrinnsvis anvende IFCC metoder. Allerede i dag er det derfor en del nordiske laboratorier som anvender IFCC eller metoder i "samme familie". Dette gjelder særlig for ALP. Ca. $\frac{1}{3}$ av laboratoriene som deltar Labquality anvender AMP som buffer i ALP reagensene.

4. Enzym referansematerialer til kalibrering av enzymmetoder vil snart bli markedsført. Disse vil være sertifisert i følge IFCC metodikk. Europeisk standardiseringsunions tekniske komite for **in vitro** diagnostika (CEN/TC 140) har nedsatt en egen arbeidsgruppe CEN/TC 140/WG-4 for kalibrator-problematikk. Kalibratorer tenkes fremstillet ved et samarbeid med "IFCC working group on calibrators in Clinical Enzymology (WG-CCE)" som har nedlagt betydelig arbeid på dette felt (17, 18, 19, 20).

Metodologiske forandringer ved IFCC rekommendasjonene i forhold til SCE metodene for ALP, LD og amylase ALP

Substratet 4-nitrophenylphosphate er identisk i de to metodene. Koncentrasjonen er imidlertid høyere i den mer optimerte IFCC metoden. Som buffer anvender IFCC 2-amino-2-methyl-1-propanol (AMP), mens SCE metoden bruker diethanolamine (DEA). Begge er såkalte transfosforyleringsbuffere som øker enzymaktiviteten av ALP, AMP i min-

dre grad enn DEA. Derfor vil ALP aktiviteten reduseres ved overgang fra DEA til AMP buffer. IFCC metoden inneholder også zink og en buffer (HEDTA) som kontrollerer Zn- og Mg-ionekoncentrasjonen i reaksjonsblandingene.

LD

Problemet med SCE metoden har vært at man på grunn av "substrate-depletion" får avtagende reaksjonshastighet med tiden. Fall i opptil 10-15% i løpet av ett minutt kan sees. SCE rekommendasjonen forutsetter derfor en måleperiode på 15-30 sek. etter start av reaksjonen. Dette var mulig den gang de fleste laboratorier brukte LKB enzymanalytiskere, men ikke i dag med tallrike automatmaskiner som anvender vesentlig lengre og forskjellige tidsintervall for avlesingen. Ved å snu enzymreaksjonen og starte med laktat istedenfor pyruvat som IFCC metoden gjør, vil dette problemet bli betydelig redusert. For LD er bruken av IFCC metoden enda ikke så utbredt, men etterhvert som nye automatmaskiner blir introdusert, vil situasjonen endre seg. Norden vil derfor av kvalitetsmessige hensyn påskynde denne utviklingen.

Amylase

Den nylig publiserte IFCC metoden anvender et såkalt ethyldien blokkert substrat, «Enzyme Protected Substrat» (EPS). Mange amylasemetoder i bruk i dag anvender substrat med 7 glykosyl-enheter og para-nitrophenol som signalmolekyl (PNPG7), men uten at de er blokkert som i IFCC rekommendasjonen. Glukosidasen vil da kunne spalte det komplette substrat og derved redusere nøyaktigheten av bestemmelsen. IFCC metoden har også andre metodologiske fordeler, og arbeidsgruppen mener det derfor er riktig å ta den i bruk nå som den fremstilles kommersielt av flere fabrikantene. Da antistoff som blokkerer spyttaamylase er kommersielt tilgjengelig i dag, mener arbeidsgruppen også det ville være ønskelig at laboratoriene heretter bestemte pankreas amylase direkte. Det er jo dette isoenzym som har klinisk betydning. Men styret i NFKK vedtok at også dette var en sak for de enkelte nordiske foreninger å vurde- re.

Problemer ved bruk av Vitros tørrkjemi metoder

Ortho Clinical Diagnostics som markedsfører Vitros-instrumentene har naturlig nok problemer med å bruke IFCC metodene i sine slides. Her er det mange spesielle forhold som har innvirkning på reagensvalget. De har ingen planer om å endre dem, i hvertfall på det nåværende tidspunkt. De vil heller ikke endre sine referansemetoder foreløpig. For ALP bruker de som referansemetode en lignende metode som IFCC metoden, men med meget høyere AMP-konsentrasijsn (21). De benytter også AMP som buffer i slidene. Dette gir også en forbedring for Vitros-brukere som nå konverterer resultatene til SCE metodikk, som anvender en annen buffer. For LD og Amylase bruker Vitros ikke IFCC metodikk, hverken som referansemetode eller i sine slides. For amylase anvendes PNP-malopentaosid som substrat i referansemetoden og amylopektin i deres slides, for LD startes reaksjonen med pyruvat begge steder, og man må etter konverteringen bruke nye omregningsfaktorer til IFCC-verdier.

I et forsøk på å beregne nye omregningsfaktorer for Vitros, har Radiumhospitalet i Oslo samarbeidet med overlege Lars Eikvar ved Klinisk kjemisk avd., Ullevål sykehus i Oslo. 140 utvalgte pasientsera ble analysert med IFCC metodikk på deres COBAS Integra 900 fra Roche, og deretter på Vitros 950 ved Radiumhospitalet. Beregnede omregningsfaktorer ble da ca. 0.4 for LD og 0.9 for både ALP og Amylase. Korrelasjonskoefisienten var henholdsvis 0.977, 0.995 og 0.966 for de 3 enzymene i denne undersøkelsen. I dag er de tilsvarende faktorer 0.77, 2.3 og for amylase 3.39 med en intercept på 25, svarende til at enzymaktiviteten ved SCE metodikk er meget høyere enn med IFCC metodene.

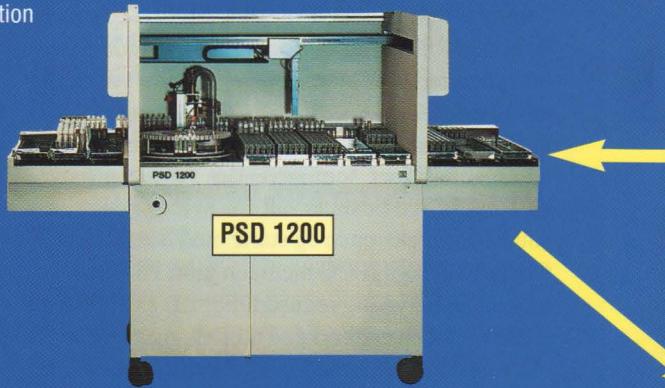
Andre medlemmer av den nordiske enzymgruppen vil også gjøre lignende sammenligninger, slik at vi har best mulige omregningsfaktorer tilgjengelig for de nordiske Vitrosbrukere når metodeendringene skal settes i verk fra januar 2000.

Referanseområder

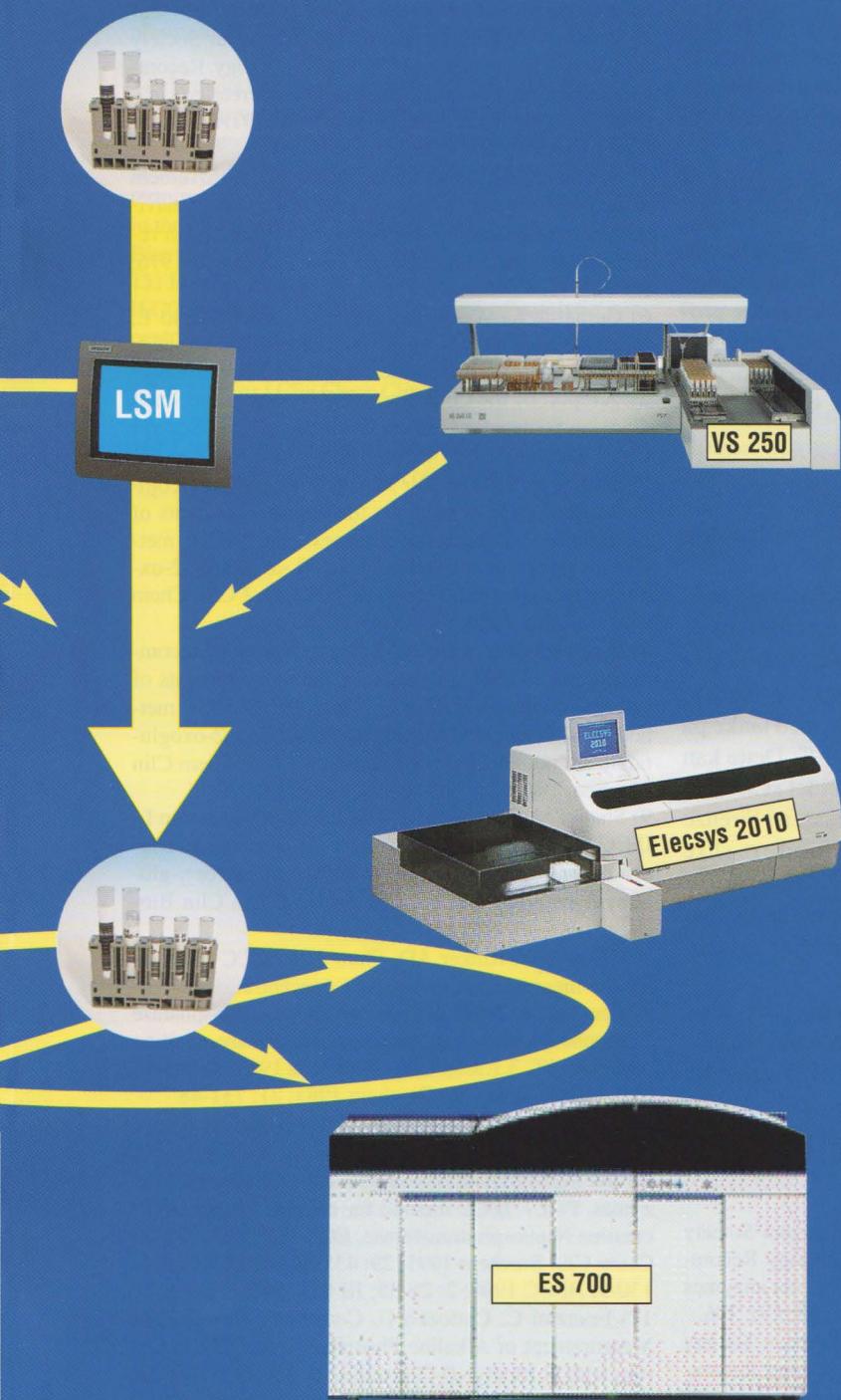
For alle 3 enzymene vil referanse områdene reduseres betydelig, for ALP og LD til omtrent det halve, for totalamylase til nesten $\frac{1}{4}$ av verdiene

Konsolidering och Integrering

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



för det stora 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-Tyreoideaper-
oxidas
Vitamin B12
Östradiol

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



Diagnostics

som vi bruker i dag. Det er derfor sterkt ønskelig at alle laboratorier i det enkelte land og også alle 5 nordiske land gjør konverteringen samtidig.

NFKK har også nedsatt en nordisk arbeidsgruppe for samordning av referanseverdier (formann Pål Rustad, Oslo). Ca. 200 Nordiske laboratorier vil i 1999 bli innbudt til å delta i et prosjekt, hvor de etter bestemte kriterier skal samle

25-30 "referanseprøver" som analyseres på en rekke av de vanligste komponenter i serum og/eller plasma. Det tas sikte på at referanseområder for enzymbestemmelsene basert på de fremtidige rekommenderte metodene skal inkluderes i prosjektet. Pål Rustad redegjorde for dette prosjektet i nr. 2, august 1998 av "Nytt til medlemmene", utgitt av Norsk Selskap for klinisk kjemi og klinisk fysiologi.

FREMDRIFTSPLAN

Det er bemålet at konverteringen i Norden skal innføres januar 2000.

På dette tidspunkt regner vi med at referanse-verdi-prosjektet kan bidra med referanseområder for de tre enzymmetodene. Dessuten gjennomgår i disse dager IFCC Enzym Working group i samarbeid med andre grupper, IFCC metodene med tanke på anvendelse ved 37°C i stedet for 30°C. Dette kan føre til evt. metodejusteringer. Arbeidet skal være avsluttet til IFCC-WorldLab Kongressen i Firenze i juni 1999. Kommersielle reagenser med evt. slike modifikasjoner vil da kunne være i handelen når vår konvertering finner sted. Vi håper også at enzym referansematerialer til kalibrering av enzymmetodene vil være markedsført da.

Det må i hvert land forelge et eller flere laboratorier som sammen med kvalitetskontrollkomiteen, den oppnevnte enzymgruppen og gruppen for harmonisering av referanseområder, samarbeider om overgangen til de nye metodene i januar 2000.

Referanser

- 1) Committee on Enzymes, the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended methods for the determination of four enzymes in blood. Scand J Clin Lab Invest 1974; 33: 291-306.
- 2) Committee on Enzymes, the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended methods for the determination of γ -glutamyltransferase in blood. Scand J Clin Lab Invest 1976; 36: 119-25.
- 3) Committee on Enzymes, the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended methods for the determination of creatine kinase in blood. Scand J Clin Lab Invest 1976; 36: 711-23.
- 4) Committee on Enzymes, the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended methods for the determination of creatine kinase in blood modified by the inclusion of EDTA. Scand J Clin Lab Invest 1979; 39: 1-6.
- 5) Strømme JH, Bjørnstad P, Eldjarn L. Improvement in the quality of enzyme determinations by Scandinavian laboratories upon introduction of Scandinavian recommended methods. Scand J Clin Lab Invest 1976; 36: 505-12.
- 6) Gerhardt W, Waldenstrøm J, Hörder M, Magid E, Strømme JH, Theodorsen L, Häkkinen M, Icén A. SCE Nordic α -amylase method selection and calibration study. A report by the Committee of Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry (SCE). Scand J Clin Lab Invest 1985; 45: 397-404.
- 7) Bergmeyer HU, Hörder M, Rej R. Approved recommendation of IFCC methods for the measurements of catalytic concentrations of enzymes. Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase (L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.1). J Clin Chem Clin Biochem 1986; 24: 497-510.
- 8) Bergmeyer HU, Hörder M, Rej R. Approved recommendation of IFCC methods for the measurements of catalytic concentrations of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase (L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.2). J Clin Chem Clin Biochem 1986; 24: 481-95.
- 9) Shaw LM, Strømme JH, London JL, Theodorsen L. IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 4. IFCC method for γ -glutamyltransferase, EC 2.3.2.2. J Clin Chem Clin Biochem 1983; 21: 633-46.
- 10) Tietz NW, Rinker AD, Shaw LM. IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 5. IFCC method for alkaline phosphatase (orthophosphoricmonoester phosphohydrolase, alkaline optimum, EC 3.1.3.1). Clin Chim Acta 1983; 135: 339-67F. J Clin Chem Clin Biochem 1983; 21: 731-48.
- 11) Hörder M, Elsner RC, Gerhard W, Mathieu M, Sampson EJ. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 7. IFCC method for creatine kinase (ATP: creatine N-phosphotransferase, EC 2.7.3.2). Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991; 29: 435-56. JIFCC 1989; 1: 130-9; JIFCC 1990; 2: 26-35; JIFCC 1990; 2: 80-3.
- 12) Franzini C, Cattozzo G, Ceriotti F, Ferrero CA. Measurement of Alkaline Phosphatase Activity in Serum with N-Methyl-D-Glucamine as a Buffer: Evaluation of the Method for Routine Use. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991; 29: 759-65.

- 13) Schmidt E, Henkel E, Klauke R, Lorentz K, Sonntag O, Stein W, Weidelmann G, Gerhardt W. Proposal of standard routine methods for the determination of enzyme catalytic activity concentrations in serum and plasma at 37°C. *Fresenius' J Anal Chem* 1990; 337: 145-7.
- 14) Bowers Jr GN, Bergmeyer HU, Hölder M, Moss DW. Approved recommendations on IFCC methods for the measurements of catalytic concentrations of enzymes. Part 1. General considerations concerning the determination of the catalytic concentration of an enzyme in the blood serum or plasma of man. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980; 18: 89-95.
- 15) Bais R, Philcox M. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 8. IFCC method for lactate dehydrogenase (L-lactate: NAD-oxidoreductase, EC 1.1.1.27). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 639-55.
- 16) Lorentz K. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 9. IFCC method for α -amylase (1,4-D-4-glucan 4-glucanohydrolase, EC 3.2.1.1). *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 185-203.
- 17) Moss DW. Enzyme reference materials. Their place in diagnostic enzymology. *JIFCC* 1994; 6: 6-9.
- 18) Müller MM. Reference materials: General aspects and IFCC strategy. *Clin Biochem* 1998; 31: 433-36.
- 19) Férand G, Edwards J, Kanno T, Lessinger JM, Moss DW, Schiele F, Tietz NW, Vassault A. Interassay calibration as a major contribution to the comparability of results in clinical enzymology. *Clin Biochem* 1998; 31: 489-94.
- 20) Férand G, Edwards J, Kanno T, Lessinger JM, Moss DW, Schiele F, Tietz NW, Vassault A. Validation of an enzyme calibrator – An IFCC guideline. *Clin Biochem* 1998; 31: 495-500.
- 21) Breaudière JP, Vassault A, Amsellem L, Pourci ML, Thieu-Phung H, Bailly M. Criteria for Establishing a Standardized Method for Determining Alkaline Phosphatase Activity in Human Serum. *Clin Chem* 1977; 23: 2263-74.

Vitamin K i plasma – en aktuell analyse?

GAUT GADEHOLT

Klinisk kjemisk avdeling, Rikshospitalet, N-0027 OSLO

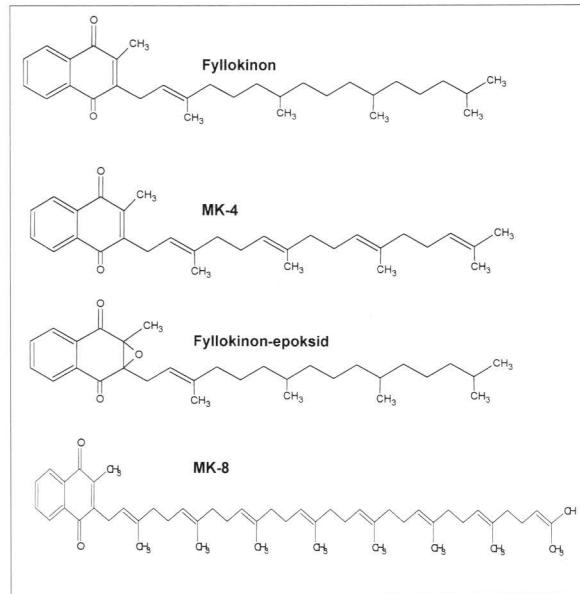
Dansken Henrik Dam identifiserte to fettløselige kostfaktorer som kunne oppheve blødningsforstyrrelser hos høns, og kalte dem vitamin K₁ og K₂ (1, 2). I den praktiske hverdag brukes protrombintid eller lignende analyser som en kvalitativ test for K-vitamineffekt *in vivo*. Normal protrombintid tolkes dithen at det ikke foreligger mangel (3).

Kjemi

Vitamin K₁ kalles fyllokinon; i legemidler går det under navnet fytomenadion eller fytonadion. Det består av en naftokinonring og en 20-karbonatoms isoprenoid sidekjede som bare har dobbeltbinding i 2'-posisjon (fytan-sidekjede) (Figur 1). I høyere planter er fyllokinon assosiert med klorofyll og inngår i fotosyntese-apparatet. Vitamin K₂ har siden vist seg å være en familie av substanser. Alle har naftokinonringen; sidekjeden inneholder fra 4 til 13 isopren-enheter (polypropenylsidekjede). Denne gruppen kalles menakinoner, MK-4 til MK-13. Vitamin K₃ (menadion) mangler sidekjede og er vitaminmessig inaktivt, men kan omdannes *in vivo* til MK-4, også kalt menatetronon (4). Menakinonene dannes av bakterier, i fermentering av matvarer og i tarmkanalen (5). Dams opprinnelige vitamin K₂ var antagelig MK-6 (6). Animalsk fett, solsikkeolje og maisolje har lavt innhold av fyllokinon; soyaolje, rapsolje og olivenolje har høyt. K-vitamin-innholdet i slankepulvere er ikke kjent, men er sannsynligvis lavt.

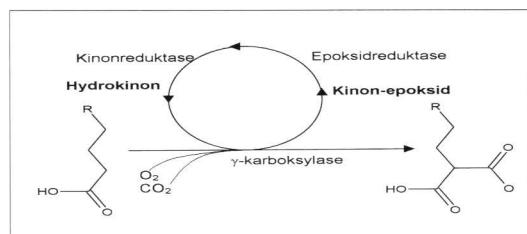
Biokjemisk funksjon av K-vitamin

Vitamin K er en redokskatalysator. I dyr medvirker det ved overføring av CO₂ til sidekjeden i peptidbundet glutamat (Glu) i spesielle regioner av ferdiglagede polypeptidkjeder (Figur 2). Når karboksylglutamat (Gla) er dannet på alle de aktuelle stedene (Glu er blitt til Gla), kan proteinene binde kalsium. De mest kjente Gla-proteinene er koagulasjonsproteinene faktor II, VII, IX, X, og protein C og protein S, samt benproteinene osteokalsin og



Kjemisk struktur av K-vitaminer.

Fyllokinon (Vitamin K₁) og menakonon 4, som er biologisk aktivt; fyllokinon-epoksid som akkumulerer i plasma og vev ved warfarinbehandling, og menakonon 8, som finnes i lever, men som har usikker biologisk betydning.



K-vitaminets katalytiske effekt.

Karboksylering av sidekjeden i peptidbundet glutamat forbruker CO₂ og molekylært oksygen. Hydroquinonet av epoksidet deltar i prosessen. I prosessen dannes epoksidet av vitamin K. Vitaminet må regenereres av en egen epoksidreduktase, som hemmes av warfarin slik at det inaktive epoksidet akkumulerer.

matrix-Gla-protein (MGP), som også finnes i andre organer. I prosessen oksideres K-vitaminet til epoksidet og må regenereres av en egen epoksidreduktase som hemmes av warfarin. Dette er grunnlaget for warfarins antikoagulerende virkninger. Hvis det er funksjonelt underskudd av vitamin K, enten på grunn av utilstrekkelig diett eller på grunn av behandling med warfarin, synes syntesen av peptidkjedene å foregå med normal hastighet, mens karboksyleringsgraden av peptidkjedene vil synke, og man kan finne underkarboksylyerte koagulasjonsfaktorer (PIVKA- proteiner) og underkarboksylyrt osteokalsin i plasma (7).

Funksjon av Gla-proteiner utenfor koagulasjonssystemet

Matrix-Gla-protein synes å hemme forkalkning av brusk og blodkar, idet mus som har fått inaktivert genet for MGP, dør av arteriekalkninger (8). Osteokalsin, som utgjør en betydelig andel av non-kollagen-proteinet i knokkelvev, synes å ha en regulatorfunksjon for bendannelse (9). Fremdeles synes funksjonen av og sammenspillet mellom de forskjellige komponentene i dannelsen av ben å være uavklart. Klinisk ser man imidlertid at tilførsel av vitamin K₁ normaliserer karboksyleringsgraden av osteokalsin i plasma hos kvinnelige toppidrettsutøvere med amenoré, selv om protrombin-tiden er normal (10), og at høye doser av MK-4 øker mineraliseringsgraden i skjelett som er avkalket på grunn av inaktivitet (11). Det er også vist at warfarinbehandling og K-vitaminmangel øker kalsiumtapet i urin, og at tilførsel av vitamin K senker kalsiumtapet i urin hos de personer som taper mest kalsium i urinen (12).

Måling av K-vitamin

Analysemетодen for Vitamin K₁ er væskekromatografisk. Én mulig metode er: Plasma felles med etanol og ekstraheres med heksan. Etter inndamping og oppløsning settes ekstraktet på C₁₈-ekstraksjonskolonner og renses med forskjellige løsningsmidler før det elueres og inndampes på nyt. Til slutt løses ekstraktet i mobilfase og kromatograferes på en C₁₈-kolonne. K-vitamin reduseres til det sterkt fluorescerende hydrokinon ved passasje gjennom en kolonne pakket med metallisk sink og måles fluorimetrisk. Deteksjonsgrensen synes å ligge ved omtrent 50 pikomol per liter (13).

K-vitamin-nivåer hos friske

Det er eksperimentelle holdepunkter for at benvevets forsyning av K-vitaminer kan være utilstrekkelig selv om leveren har tilstrekkelig forsyning til å holde koagulasjonsfaktorene normale (14). Det er ikke etablert noe referanseområde for fyllokinon i plasma hos friske personer, eller noen nedre grense for akseptabelt plasmanivå for adekvat forsyning av knokkelvev. Dog er det i flere nyere artikler målt verdier omkring 1 nanomol per liter hos friske personer. Halveringstiden i plasma synes å være omkring 2 døgn (15). Det er holdepunkter for årstidsvariasjoner (16) og store regionale forskjeller basert på mat-tradisjoner. I Japan er inntaket av K₂-vitaminer høyere enn i Vesten på grunn av stort forbruk av fermenterte matvarer, deriblant natto (fermenterte soyabønner) (17). Det synes å være en viss overgang mellom K₁ og MK-4 *in vivo* (4). Farmakokinetikken av MK-4 synes ukjent. Den funksjonelle betydningen av de høyere menakinonene er også ufullstendig kjent, spesielt menakinonene som produseres ved bakteriell aktivitet i tarmen. Det kan synes som om deres betydning for kroppens K-vitaminforsyning kan ha vært overvurdert, og at organismens behov bare dekkes fullt ut hvis det er tilstrekkelig tilførsel i det daglige kosthold.

K-vitamin-nivåer ved sykdom

Det er vist at kvinner med alvorlig osteoporose og osteoporotiske frakter, har lavere fyllokinon i plasma enn en aldersmatchet kontrollgruppe (18). Det er også vist at K-vitamintilskudd kan øke karboksyleringsgraden av osteokalsin i plasma og dermed normalisere en biokjemisk markør for patologisk benmetabolisme (19). Endelig er det vist at nyresviktpasienter med osteomalaci og sekundær hyperparathyreoidisme hadde lavere fyllokinonninnhold i plasma enn nyresviktpasienter som ikke hadde denne komplikasjonen. Grensen for frakter lå i dette materialet ved ca. 1 nanomol fyllokinon per liter. Ingen av de 10 pasientene med mer enn 2,2 nmol/liter hadde hyperparathyreoidisme. Halvparten (45%) med verdier mellom 1,0 og 2,2 nmol hadde forhøyet PTH, mens PTH var forhøyet hos 71% av pasientene med mindre enn 1,0 nmol/liter (20). Det er foreløpig ikke tilgjengelig data som viser klinisk effekt av tilskudd av fyllokinon til slike pasienter.

Klinisk nytte av K-vitamin-målinger i plasma

Fyllokinon (og eventuelt MK-4) synes å ha så kort halveringstid at måling i plasma bare kan brukes som indikator på inntaket de siste få døgn. De høyere menakinonene har lengre levetid i organismen, men mindre fullstendig absorpsjon, og en annen fordeling både i organer og intracellulært. Nivåene i plasma er lavere enn for fyllokinon. Nivåene av menakinoner vil være enda vanskeligere å tolke enn nivåer av fyllokinon. Forskjellige organer har forskjellige nivåer av K-vitaminer, først og fremst fyllokinon og MK-4, og mønsteret av K-vitaminer varierer også (21). Dette øker vanskeligheten med å tolke målinger. Måling av fyllokinon kan likevel være til nytte som grunnlag for å gi kostholdsråd eller tilskudd til personer som synes å være i en risikogruppe for å utvikle osteoporose eller osteomalaci. Aktuelle grupper er nyresviktpasienter, pasienter som har negativ kalsiumbalanse på grunn av høy kalsiumutskillelse i urin, personer som er spesielt lite fysisk aktive, og toppidrettsutøvere og slankere som lever på spesielt fettfattige dietter gjennom lang tid. Mye arbeid gjenstår før K-vitamin-tilførselen i nordisk kosthold er tilstrekkelig utredet. Det er allikevel grunn til å mistenke at den bedrøvelige tilstanden vedrørende osteoporose kan ha sammenheng med mangel på vitamin K, spesielt fyllokinon. Men det er fortsatt ingen grunn til å glemme at D-vitamin og kalsium er helt nødvendige for normal oppbygging og vedlikehold av mineralinnholdet i knokkelvev hos både barn, kvinner og menn. K-vitaminanalyse i plasma er ennå ikke klar for rutinebruk, men den vil ha betydelig forskningsmessig interesse i tiden fremover.

Litteratur

1. Dam H. The antihaemorrhagic vitamin of the chick: occurrence and chemical nature. *Nature* 1935; 135: 652-3.
2. Dam H. Vitamin K, its chemistry and physiology. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1942; 2: 285-324.
3. Koonsvitsky BP, Berry DA, Jones MB et al. Olestra affects serum concentrations of alpha-tocopherol and carotenoids but not vitamin D or vitamin K status in free living subjects. *J Nutr* 1997; 127(8suppl): 1636S-45S.
4. Thijssen HHW, Drittij-Reijnders MJ, Fischer MAJG. Phylloquinone and menaquinone-4 distribution in rats: Synthesis rather than uptake determines menaquinone-4 organ concentrations. *J Nutr* 1996; 126: 537-43.
5. Shearer MJ, Bach A, Kohlmeier M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. *J Nutr* 1996; 126: 1181S-6S
6. Suttie JW. The importance of menaquinones in human nutrition. *Ann Rev Nutr* 1995; 15: 399-417.
7. Ferland G. The vitamin K-dependent proteins: an update. *Nutrition rev* 1998; 56: 223-30.
8. Luo G, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix Gla protein. *Nature* 1997; 386: 78-81.
9. DUCY P, Desbois C, Boyce B, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 1996; 382: 448-52.
10. Craciun AM, Wolf J, Knapen MHJ, Brouns F, Vermeer C. Improved bone metabolism in female elite athletes after vitamin K supplementation. *Int J Sports Med* 1998; 19: 479-84.
11. Sato Y, Honda Y, Kuno K, Oizumi K. Menatetrenone ameliorates osteopenia in disuse-affected limbs of vitamin D- and K-deficient stroke patients. *Bone* 1998; 23: 291-6.
12. Jie K-S G, Gijsbers BLMG, Knapen MHJ, Hamulyák K, Frank HL, Vermeer C. Effects of vitamin K and oral anticoagulants on urinary calcium excretion. *Brit J Haematol* 1993; 83: 100-4.
13. Davidson KW, Sadowski JA. Determination of vitamin K compounds in plasma or serum by high-performance liquid chromatography using postcolumn chemical reduction and fluorimetric detection. *Methods Enzymol* 1997; 282: 408-21.
14. Kohlmeier M, Salomon A, Saupe J, Shearer MJ. Transport of vitamin K to bone in humans. *J Nutr* 1996; 126: 1192S-6S.
15. Ferland G, Sadowski JA, O'Brien ME. Dietary induced subclinical vitamin K deficiency in normal human subjects. *J Clin Invest* 1993; 91: 1761-8.
16. Booth SL, Sokoll LJ, O'Brien ME, Tucker K, Dawson-Hughes B, Sadowski JA. Assessment of dietary phylloquinone intake and vitamin K status in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 832-41.
17. Hosoi T. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1996; 33: 240-4.
18. Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas PD. Circulating levels of vitamins K₁ and K₂ decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Mineral Res* 1993; 8: 1241-5.
19. Sokoll LJ, Booth SL, Davidson KW, Dallal GE, Sadowski JA. Diurnal variation in total and undercarboxylated osteocalcin: Influence of increased dietary phylloquinone. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 447-52.
20. Kohlmeyer M, Saupe J, Shearer MJ, Schaefer K, Asmus G. Bone health of adult haemodialysis patients is related to vitamin K status. *Kidney International* 1997; 51: 1218-21.
21. Thijssen HHW, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K status in human tissues: tissue-specific accumulation of phylloquinone and menaquinone-4. *Brit J Nutr* 1996; 75: 121-7.

Vårdprogram för thyreoideacancer: klinisk-kemiska analyser vid tumör utgående från follikelceller

SVANTE JANSSON¹ OCH GÖRAN LINDSTEDT²

¹Institutionen för de kirurgiska disciplinerna (Avdelningen för kirurgi) och ²Institutionen för laboratoriemedicin (Avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin), Göteborgs Universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg

Sammanfattning. Blodprover från patienter med thyreoideacancer utgående från follikelceller bör analyseras med avseende på thyreoglobulin i serum och antikroppar mot thyreoglobulin i serum. Mätningarna bör kompletteras med TSH och ev. andra komponenter eftersom koncentrationen av thyreoglobulin i viss mån återspeglar stimuleringen av cellerna (gäller såväl normalförhållanden som benigna thyreoidesjukdomar och flera cancerformer). Mätning såväl av thyreoglobulin som av antikroppar mot thyreoglobulin är svår och stora skillnader kan ses mellan skilda metoder. Laboratorieläkaren bör vara medveten om de interferenser som kan förekomma med den använda metodiken och bör informera de patientansvariga läkarna om dem.

Uppföljningen av patienterna måste ske på ett systematiskt sätt med god kontroll av ev. TSH-suppressiv behandling. Ett vårdprogram håller på att utarbetas inom den västsvenska regionen, och den intresserade är välkommen att ta del av det, likaså mottar vi gärna synpunkter på dess utformning.

Inför ökningen av det regionala samarbetet inom sjukvården i den västsvenska regionen som träder i kraft vid årsskiftet 1998/1999 har ett arbete påbörjats att formulera ett gemensamt vårdprogram för patienter med thyreoideacancer. Vid ett sammanträde 4 december 1998 mellan ett 30-tal läkare (företrädare för endokrin kirurgi, otorhinolaryngologi, cytologi, patologi, onkologi och klinisk kemi) och IT-ansvariga från Onkologiskt centrum

diskuterades frågor kring klassifikation av thyreoideacancer och riktlinjer för diagnostik, behandling och uppföljning av patienter med sådan cancer. Här följer synpunkter på de kliniskt kemiska aspekterna av cancer utgående från sköldkörtelns follikelceller.

Tumörmarkör för dessa celler är thyreoglobulin. Det finns omfattande erfarenheter från de nordiska länderna från undersökningar av thyreoglobulins biokemi och patofysiologi. Som exempel kan nämnas avhandlingar av Ulla Feldt-Rasmussen i Odense resp. Köpenhamn (1), Ulla-Britt Ericsson i Malmö (2) och Gertrud Berg i Göteborg (3).

Problemen med thyreoglobulinmätningar är förhållandevis väldefinierade. Det ter sig emellertid viktigt att i större utsträckning än tidigare följa serumkoncentrationerna av antikroppar mot thyreoglobulin, vilka således får betraktas som kompletterande markörer hos patienter med thyreoideacancer.

Vi avser inte att här gå in på tumörer utgående från C-cellerna, dvs. medullär thyreoideacancer, utan hänvisar till en tidigare artikel i denna tidskrift (4).

Thyreoglobulin i thyreoides folliklar

Thyreoglobulin är en homodimer med molekylmassa 660 kDa, som efter translationen modifieras under passagen till, i och efter Golgiapparaten, bl. a. genom glykosylering och jodinering (5). Härigenom uppstår flera isoformer. Syntesen sker i thyreoides follikelceller varefter proteinet transporteras in i follikellumen ("exocytos"). Jodinering sker vid det apikala follikelcellmembranet genom

inverkan av thyreoperoxidat, väteperoxid och jodid, varvid specifika tyrosinrester omvandlas till fr. a. dijodtyrosinderivat (normalt mindre mängd monoiodtyrosinderivat), vilka kopplas till varandra genom bildning av proteinbundet tetrajodtyronin, T4 (och en mindre mängd bundet 3,5,3'-trijodtyronin, T3). En större andel T3 bildas om det föreligger intrathyreoidal jodbrist som vid bristande jodidintag, ökad jodomsättning, ökade jodförluster och behandling med thyreostatica.

Vid stimulering av follikelcellens TSH-receptor (genom TSH eller antikroppar mot TSH-receptorn) sker endocytos av thyreoglobulin följd av proteolytisk nedbrytning ledande till frisättning av T4 och en normalt ringa mängd T3.

Viktigt att notera är alltså att

- syntesen av jodinerat thyreoglobulin är distinkt skild från nedbrytningen
 - thyreoglobulin är en makromolekylär intra- och intercellulär upplagringsform för thyreoideahormon, som degraderas före frisättningen av thyreoideahormon.

Som nämnts bildas flera isoformer av thyreoglobulin. Ytterligare heterogenitet av immunreaktivt thyreoglobulin i follikelcellerna uppstår som följd av närvaren av mellanstadier vid nedbrytningen av thyreoglobulin i samband med frisättningen av thyreoideahormon.

Jämfört med metabolismen i normala follikelceller kan förändringar i tumörceller av intresse i detta sammanhang vara

- nedsatt upptag av jodid och/eller nedsatt jodinering av thyreoglobulin (dvs. nedsatt retention av jodid i körteln). Detta kan leda till nedsatt diagnostisk sensitivitet av undersökning med helikroppsscanning

• nedsatt kapacitet för syntes av thyreoglobulin, ev. ledande till nedsatt diagnostisk sensitivitet av thyreoglobulin i serum som tumörmarkör

• abnormala exocytos- och endocytosmekanismer.

Thyreoglobulin från tumörer kan förete än mer uttalad strukturell heterogenitet än normalt. Detta kan vara en förklaring till att thyreoglobulin i serum från cancerpatienter kan förete immunkemiska skillnader jämfört med serum från patienter med annan thyreoidesjukdom (6).

Läckage av thyreoglobulin och -fragment till blodbanan

Läckage av thyreoglobulin och fragment av thyreoglobulin till extracellulärvätskan sker normalt i ringa omfattning. $T_{1/2}$ i blodbanan har uppmäts till normalt 2,3 - 6 dygn. Eliminationen har ansetts ske via levern.

Läckaget ökar från thyreoidakörteln

- vid ökad cellmassa
- vid ökad stimulering av TSH-receptorn
- vid nedsatt cellintegritet, ex. vid inflammation, efter organskada inkl. finnålsaspiration och operativt trauma, vid tumörförekomst.

Koncentrationen av thyreoglobulin i blodbanan korrelerar således till graden av TSH-receptorstimulering, och suppression av TSH-insöndringen leder till påtaglig sänkning av koncentrationen.

Cirkulerande thyreoglobulin har ansetts uppvisa immunologiska skillnader jämfört med vävnadsbundet thyreoglobulin (7), vilket är en möjlig förklaring till att skilda metoder för mätning av thyreoglobulin i serum ger skilda resultat även om en och samma kalibrator används.

Läckage av thyreoperoxidat till blodbanan

Thyreoperoxidat har påvisats i serum från patienter efter thyreoidakirurgi, efter behandling av Graves' sjukdom med $[^{131}\text{I}]$ jodid samt hos patienter med thyreoidacancer. I en undersökning av cancerpatienter fann man emellertid ingen korrelation mellan koncentrationerna av thyreoglobulin och thyreoperoxidat, ej heller att mätning av thyreoperoxidat hade något värde som indikator på tumörmassa (8).

Antikroppar mot thyreoglobulin och -fragment

Thyreoglobulin kan liksom dess fragment inducera antikroppar med vitt skilda specificiter. Antikropparna har beskrivits förekomma hos

- c:a 10% av normalbefolningen
- 25% av patienter med thyreoidacancer (9).

Prevalenssiffrorna är emellertid i hög grad beroende på vilken metodik som används för mätning. Det är också en klar könsskillnad med högre prevalens hos kvinnor. Detta är en av förklaringarna, men inte den enda, till att cancerfallen har högre prevalens av antikroppar - thyreoidacancer är nämligen c:a 3 gånger vanligare hos kvinnor än hos män. Även antikroppar mot thyreoperoxidat

är vanligare hos thyreоideacancerpatienter än hos normala.

Antikroppar mot thyreoglobulin kan förväntas bilda komplex med thyreoglobulin i blodbanan, rimligen ledande till ökad eliminationshastighet från blodbanan. Antikroppar mot thyreoglobulin-fragment kan dessutom ge upphov till interferens vid mätning av såväl thyreoglobulin som thyreоideahormoner, resulterande i falskt höga eller falskt låga värden beroende på metodik.

Antikropparnas potentiella effekter på koncentrationen av thyreoglobulin är således

- *In vivo - effekter*

Ökad eliminationshastighet av thyreoglobulin efter komplexbindning och elimination från blodbanan

- *In vitro - effekter*

Interferens vid mätningen av thyreoglobulin.

Antikroppsformedlad interferens vid mätning av thyreoglobulin

Antikroppar mot thyreoglobulin kan interferera vid mätningen av thyreoglobulin (sammanfattat i ref. 9). Oftast - men inte alltid (10) - leder detta till sänkta värden med immunometriska metoder (IMA), medan kompetitiv radioimmunoassay (RIA) oftare ger falskt höga mätvärden. RIA-värden är således som regel högre än IMA-värden. I en nyligen publicerad undersökning av Spencer et al. (9) sågs påtaglig sådan skillnad mellan RIA-värden och IMA-värden i 2/3 av fallen av thyreоideacancer som hade cirkulerande antikroppar mot thyreoglobulin. De såg också en viss korrelation, om än dålig, mellan antikroppskoncentrationen och graden av diskrepans mellan dessa två typer av mätvärden. Viktigt att notera är alltså att hög antikroppskoncentration kan föreligga utan att påtaglig metodpåverkan ses, liksom att påtaglig påverkan kan föreligga även vid låga antikropps-koncentration. Vi själva och andra (10) har liknande erfarenheter.

Vid en undersökning av 4 serumprover utan påvisbara antikroppar mot thyreoglobulin tillsattes 5 prover med skilda koncentrationer av antikroppar (11). Intressant nog sågs med RIA hur

- ett och samma prov innehållande thyreoglobulin gav påtagligt varierande mätvärden efter tillsats av de 5 skilda antikroppshaltiga proverna, från sänkning med 25% till mer än fördubbling av mätvärdena

- ett och samma antikroppshaltiga prov påverkade mätvärdena för thyreoglobulin i skild utsträckning för de 4 thyreoglobulinproverna.

Det föreligger således en högst påtaglig inter-individuell variation av den antikroppsformedlade interferensen. I vilken utsträckning en och samma individ under årens lopp påverkas i varierande grad av de endogena antikropparna är inte känt, oss veterligt.

Vid en jämförelse mellan två RIA-metoder iakttog Schaad et al. (10) att en av dem gav påtagligt höga värden för några cancerpatienter medan den andra metoden, liksom IRMA, inte kunde påvisa thyreoglobulin. Patienterna bedömdes vara friska. Betydelsen av långtidsuppföljning av patienter med isolerad ökning av thyreoglobulinkoncentrationen, dvs. övriga undersökningsresultat inklusive helkroppsscanning gav negativa resultat, betonas dock av Black och Sheppard (12).

För att avgöra om ett lågt IMA-värde är falskt lågt på grund av interferens användes som regel recovery-prövning. En känd mängd thyreoglobulin sättes då till en del av provet, varefter mätning görs i prov utan resp. med tillsatt substans. Normalt anges återvinningen (recovery) till >70-80%. Vid en studie av 6 patientprover med hög thyreoglobulinkoncentration iaktogs regelmässigt en sänkning av såväl IMA-värdena som av återvinning när stigande mängder av ett antikroppshaltigt serum tillsattes (10). Validiteten av recovery-prövning har dock ifrågasatts av Spencer-gruppen, som iakttog diskordans mellan RIA- och IMA-värden också i en betydande andel av prover med normal återvinning. Mekanismerna för att recovery-mätningen blir "falskt normal" har föreslagits vara bl.a. att renat thyreoglobulin från thyreоideavvävd inte kan förutsättas vara immunkemiskt identiskt med provets thyreoglobulin (se ovan). Vidare ifrågasätts om inkubationsbetingelserna vid dessa mätningar är adekvata (9, 13). Riktigheten vid recovery-mätningen påverkas sannolikt också av den immunreaktiva heterogeniteten av de endogena antikropparna mot thyreoglobulin.

Det har funnits en strävan att utveckla mätmetoder för thyreoglobulin vilka inte påverkas av antikroppar mot thyreoglobulin (14). Man får då inte glömma bort att oavsett om metoden påverkas av antikroppar mot thyreoglobulin, risk kan föreligga för påverkan *in vivo* (se ovan). Av detta

skäl bör mätning av thyreoglobulin kompletteras med mätning av antikroppar mot thyreoglobulin, även om recovery-mätning görs vid thyreoglobulinmätningen.

Mätning av antikroppar mot thyreoglobulin i serum

Stora skillnader mellan mätvärdena föreligger för skilda metoder (9, 15), och skillnad kan ses även om samma kalibrator används. Även detektionsgränserna kan skilja mellan metoder. Agglutinationsmetoder har konkluderats ha acceptabelt hög detektionsgräns jämfört med ligandmetoder och bör därför inte längre användas (9).

Mätning av thyreoglobulin i serum

Skilda metoder för mätning av thyreoglobulin i serum ger skilda resultat på grund av

- skillnader i standardisering inkl. standardens stabilitet
- skillnader i antiserumspecificiteteter
- skillnader i påverkan från antikroppar mot thyreoglobulin (16-19).

Införandet av en gemensam kalibrator (19, 20) reducerar skillnaderna mellan mätvärdena för skilda metoder men betydande skillnader kvarstår.

Immunometriska metoder ersätter efter hand RIA av flera skäl, som högre stabilitet av reagenserna, lägre detektionsgräns, kortare inkubationstid, större mätintervall och ökade möjligheter för automatisering. Dock föreligger ökad risk för

- high-dose hook effect (dvs. falskt låga mätvärden hos patient med massiv tumörbörd)
- för påverkan av heterofila antikroppar (dvs. falskt höga mätvärden).

Erfarenhetsmässigt är thyreoglobulin en av de komponenter vid externa kvalitetskontrollprogram för peptider/proteiner som uppvisar den högsta interlaboratorievariationen, huvudsakligen som följd av metodskillnader.

Klinisk betydelse av mätningar av thyreoglobulin och antikroppar mot thyreoglobulin

Koncentrationen av thyreoglobulin i serum korrelerar till massan av thyreoideavävnad, dess grad av stimulering samt dess integritet, som nämnts ovan. Efter radikal thyreidektomi hos individer utan tumörsjukdom förväntas avsaknad av mätbar koncentration.

För högt differentierade tumörer föreligger det god korrelation mellan koncentration av thyreoglobulin i serum och tumörbörd. Förutsatt thyreoglobulinet inte till väsentlig del kommer från normal thyreoideavävnad. Även för antikroppar mot thyreoglobulin ses låga värden hos patienter som framgångsrikt behandlats för thyreoidacancer (9, 21-23). Detta talar för att båda komponenterna bör mätas vid uppföljningen av dessa patienter.

Den preoperativa koncentrationen av *thyreoglobulin i serum* påverkas av

- tumörbördan
- tumörens differentieringsgrad
- tumörcellernas påverkan genom TSH-receptorstimulering (19, 24)
- mängden normal thyreoidavävnad, dess integritet och grad av TSH-receptorstimulering
- eventuella antikroppar mot thyreoglobulin.

Den preoperativa koncentrationen av thyreoglobulin har således i sig ett ringa prognostiskt värde. Postoperativt anses mätningen ha hög diagnostisk sensitivitet för kvarvarande thyreoglobulinproducerande vävnad, framför allt om den stimuleras med TSH. Detta har av tradition skett genom utsättning av tyroxinbehandling ledande till ökad insöndring av TSH. Detta gäller för såväl normal som malign vävnad, se nedan.

Det är emellertid oklart vilken roll mängden av kvarvarande normal thyreoidavävnad spelar för tolkningen av mätvärdena när det gäller patienter, som längre tid erhållit suppressiv tyroxinbehandling.

Faktorerna som påverkar koncentrationen av *antikroppar mot thyreoglobulin i serum* är mindre väl kända. Sannolikt är de mest betydelsefulla faktorerna

- individuell reaktivitet
- graden av antigenstimulering

Det ter sig rimligt att föreslå att mätning av antikroppar bör göras såväl preoperativt som efter behandlingen. Vid bedömningen av uppföljningsvärdena bör hänsyn tas till

- möjligheten att såväl det operativa ingreppet som [¹³¹I]jodidbehandlingens temporärt kan öka den antigena stimuleringen ledande till (temporärt) ökad antikropps Koncentration (23)
- att förhöjd antikropps Koncentration vid lång-tidsuppföljning kan återspegla fortsatt antigen stimulering, dvs. närvaro av thyreoglobulinprodu-

rande vävnad

- att tyroxinbehandling i suppressionsdos minskar frisättning av thyreoglobulin ledande till minskad antigenstimulering. Sänkning av antikropps-koncentration kan alltså hypotetiskt tänkas förekomma även vid kvarvarande normal eller neoplastisk thyreoideavävnad.

Komplex litteratur

Som antyts ovan är litteraturen omfattande när det gäller mätning av thyreoglobulin som tumörmarkör. Resultaten är delvis motstridiga när det gäller den diagnostiska sensitiviteten av mätningarna, exempelvis när ref. 12, 19 och 24 jämförs med ref. 25. Detta gör att kraven måste ställas höga när det gäller redovisningen av metoderna och deras egenskaper, såväl analytisk princip, kalibrering och utförande som imprecision, beslutsgränser och hälsorelaterade referensintervall. Så kan man exempelvis inte värdera slutsatserna i ref. 25 eftersom arbetet saknar adekvat beskrivning av mätningarna av thyreoglobulin och antikroppar.

Strategier för användning av mätningarna

En aktuell översikt ger förslag till uppläggnings av behandling och uppföljning av patienter med thyreoideacancer (26). Thyreoglobulinmätningens diagnostiska egenskaper (sensitivitet, specificitet, prediktiva värden) sammanfattas i ref. 18.

Det planerade vårdprogrammet avser att i detalj beskriva hur mätningarna avses användas i den västsvenska regionen som komplement till den kliniska uppföljningen och övriga laboratorieundersökningar som helkroppsscanning och ultraljudsundersökning. Intresserade är välkomna att ta del av programmet. Önskvärt är givetvis att patienterna med dessa förhållandevis ovanliga tumörformer får optimal diagnostik och behandling, och vi tar gärna emot synpunkter på hur vi bäst når detta mål.

Det är för patienten synnerligen krävande att genomföra undersökning med helkroppsscanning, och samtidig provtagning för thyreoglobulinmätning i serum, vilken kräver att den TSH-suppressiva behandlingen sätts ut sedan byte först skett från tyroxin- till 3,5,3'- trijodtyroninbehandling (24). Situationen blir annorlunda när humant rekombinant TSH blir allmänt tillgängligt.

Med tanke på den mångfald faktorer, som kan påverka mätvärdena för båda komponenterna (thyreoglobulin resp. antikroppar), är det viktigt att provtagning för mätningarna görs systematiskt på ett sådant sätt att såväl absolutvärden som ev. förändringar i mätvärdena ligger till grund för tolkningen av resultaten, och att ev. behandling med L-tyroxin sker på standardiserat sätt. Vid varje tillfälle bör också mätning göras av TSH-koncentrationen. Laboratorieläkaren måste vara medveten om de potentiella felkällor, som kan vara förknippade med de aktuella metoderna som ev. high-dose hook-effekt och interferens av antikroppar (ligandspecifika antikroppar, heterofila antikroppar), och bör informera patientansvariga läkare om dem i fall där sådan interferens kan misstänkas. Angivelse av använd metodik bör åtfölja mätvärdena för att underlätta bedömningen av dem. Metodbyte under uppföljningen av patienter med thyreoideacancer bör undvikas närmest möjligt.

Nya diagnostiska möjligheter

Rekombinant humant TSH

Som nämnts ovan kan rekombinant humant TSH i en framtid användas för att stimulera TSH-känsliga celler och mäta de ev. ökade koncentrationerna av thyreoglobulin. Den omständliga och för patienten krävande proceduren att öka den endogena TSH-insöndringen behöver då inte tillgripas.

Mätning av thyreoglobulin mRNA i blod

På senare tid har metoder utvecklats för att påvisa, och kanske också kvantitera, messenger RNA (mRNA) i celler, exempelvis från blod (27-30). Metoden bygger på RT-PCR-teknik. Den är idag inte allmänt tillgänglig men det finns anledning att noga följa utvecklingen i fältet.

Referenser

1. Feldt-Rasmussen U. Serum thyroglobulin and thyreoglobulin autoantibodies in thyroid diseases: pathogenic and diagnostic aspects [Akademisk avhandling]. Odense: Odense universitet 1983. (se även Allergy 1983;38:369-87).
2. Ericsson UB. Thyroglobulin and thyroglobulin autoantibodies. Methodological and clinical studies [Akademisk avhandling]. Malmö: Lunds Universitet 1984.
3. Berg G. The structure of the thyroglobulin molecule: an electron microscopic study of the specific proteins of the thyroid gland [Akademisk avhandling]. Göte-

borg: Göteborgs Universitet 1975.

4. Tisell LE, Jansson S, Nilsson O, Lundberg PA, Lindstedt G. Sen diagnos av ärflig medullär thyreodeacancer. *Klinisk Kemi i Norden* 1997;9(2):35-43.

5. Spencer CA. Thyroglobulin. I Braverman LW, Utiger RD (red.). Werner and Ingbar's The thyroid. 7th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven 1995:406-415.

6. Heilig B, Hüfner M, Dörken B, Schmidt-Gayk H. Increased heterogeneity of serum thyroglobulin in thyroid cancer patients as determined by monoclonal antibodies. *Klin Wochenschr* 1986;64:776-80.

7. Schulz R, Bethäuser H, Stempka L, Heilig B, Moll A, Hüfner M. Evidence for immunological differences between circulating and thyroid tissue-derived thyroglobulin in men. *Eur J Clin Invest* 1989;19:459-63.

8. Ozata M, Bayhan H, Bingöl N, Dündar S, Beyhan Z, Corakci A, Gundogan MA. Sequential changes in serum thyroid peroxidase following radioiodine therapy of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3634-8.

9. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, LoPresti S, Nicolloff JT. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1121-7.

10. Schaadt B, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen B, Torring H, Foder B, Jorgensen K, Hansen HS. Assessment of the influence of thyroglobulin (Tg) autoantibodies and other interfering factors on the use of serum Tg as tumor marker in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 1995;5:165-70.

11. Black EG, Hoffenberg R. Should one measure serum thyroglobulin in the presence of anti-thyroglobulin antibodies? *Clin Endocrinol* 1983;19:597-601.

12. Black EG, Sheppard MC. Serum thyroglobulin measurements in thyroid cancer: evaluation of 'false' positive results. *Clin Endocrinol* 1991;35:519-20.

13. Spencer CA. Recoveries cannot be used to authenticate thyroglobulin (Tg) measurements when sera contain Tg autoantibodies. *Clin Chem* 1996;42:661-3.

14. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Marinó M, Manetti L, Pacini F, Centoni R, Pinchera A. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:468-72.

15. Feldt-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. *Clin Chem* 1996;42:160-3.

16. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endo-*

crinol Metab Clin North Am 1995;24:841-63.

17. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin Chem* 1996;42:164-73.

18. Sapin R, Schlienger JL. Ambiguités des dosages de thyroglobuline. *Ann Biol Clin* 1998;56: 41-7.

19. Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 1998;138:249-52.

20. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P et al. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 1st part: Assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity. *Ann Biol Clin* 1996;54:337-42.

21. Pacini F, Mariotti S, Fornica N, Elisei R, Anelli S, Capotori E, Pinchera A. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol* 1988;119:373-80.

22. Rubello D, Casara D, Girelli ME, Piccolo M, Busnardo B. Clinical meaning of circulating antithyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 1992;33:1478-80.

23. Kumar A, Shah DH, Shrihari U, Dandekar SR, Vijayan U, Sharma SM. Significance of anti-thyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 1994;4:199-202.

24. Ross DS. Long-term management of differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:719-26.

25. Roelants V, De Nayer P, Bouckaert A, Beckers C. The predictive value of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:722-7.

26. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *New Engl J Med* 1998;338:297-306.

27. Arturi F, Russo D, Giuffrida D et al. Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1638-41.

28. Tallini G, Ghossein RA, Emanuel J et al. Detection of thyroglobulin, thyroid peroxidase, and RET/PTC1 mRNA transcripts in the peripheral blood of patients with thyroid disease. *J Clin Oncol* 1998;16:1158-66.

29. Ringel MD, Ladenson PW, Levine MA. Molecular diagnosis of residual and recurrent thyroid cancer by amplification of thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4435-42.

30. Haber RS. The diagnosis of recurrent thyroid cancer - a new approach [Editorial]. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4189-90.

Möteskalender

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

email: ilkka.penttila@uku.fi

Möten i Danmark

6.5. – 7.5. 1999

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

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

Möten i Finland

25.3. – 26.3. 1999

Vårmötet av Föreningen för Klinisk Kemi i Finland med Föreningen för Allmänläkarna, Fiskartorpet, Helsingfors

Information: Dr. Pirjo Ketola, Raahe Sjukhus,
fax: +358,8,2991591

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-mail: 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,
email: jyrki.heinamaki@helsinki.fi

4.10. – 5.10. 1999

Laboratoriemeedin 1999, Marina Congress Center, Helsingfors

Information: Sekreterare Anne Teittinen,
tel/fax: +358,9,1552632

Möten i Norge

28.4. – 30.4. 1999

Etterutdannelseskurs nr 37 i Klinisk Kjemi, Scandic Hotel, Ålesund.

Koagulasjonsanalyser og med spesiell vekt på overgang til INR.

Information: Avdelningsoverlege Kåre Michelsen, Sentrallaboratoriet, Sentralsjukehuset i Møre og Romsdal, 6026 Ålesund

Möten i Sverige

18.3.-19.3. 1999

Användarmöte i hematologi, Arlandastad

Information: kristoffer.hellsing@equalis.se

15.4.-16.4. 1999

Användarmöte för proteinanalyser, Sigtuna

Information: kristoffer.hellsing@equalis.se

21.4. – 23.4. 1999

Svensk Förening för klinisk kemis Vårmöte, Göteborg

Information: Ammie Fredholm, fax: +46,31,827610,
Ammie.Fredholm@ss.gu.se

26.4.-27.4. 1999

Användarmöte för allmän klinisk kemiska analyser, Arlandastad

Information: kristoffer.hellsing@equalis.se

19.9.-10.9. 1999

Användarmöte i endokrinologi, Sigtuna

Information: kristoffer.hellsing@equalis.se

NFKK:s styrelse

Ordförande: Ebba Nexø

Klinisk biokemisk afdeling, Århus Universitetshospital, DK-8000 ÅRHUS C
Tel: +45 8949 3 82, Fax: +45 8949 3060, E-mail: ene@post9.tele.dk

Sekreterare: Holger Jon Møller

Klinisk biokemisk afdeling, Århus Amtssygehus, DK-8000 ÅRHUS C
Tel: +45 8949 7309, Fax: +45 8949 3060, E-mail: holger.moeller@aas.auh.dk

DANMARK Steen Sørensen

Klinisk biokemisk afdeling, Hvidovre Hospital, DK-2650 HVIDOVRE
Tel: +45 363 223 08, Fax: +45 3675 0977 E-mail: steen.sørensen@hh.hosp.dk

Palle Wang

Centrallaboratoriet, Kolding Sygehus, DK-6000 KOLDING
Tel +45 7550 8722 (6030), Fax +45 7552 2814, E-mail: pwa@imbmed.ou.dk

FINLAND

Päivi Laitinen

Univeritetcentralsjukhus, End. Lab., Kajaanitie 50-, FIN-90220 ULEÅBORG
Tel: +358 8 315 447 74, Fax: +358 8 315 201 1

Marjaana Elffolk

United Laboratories, POB 222, FIN-00381 HELSINGFORS,
Tel: +358 9 506 052 1 Fax: +358 9 506 054 1,
Email: marjaana.elffolk@yhtyneetlaboratoriot.fi

ISLAND

Elin Olafsdottir

Klinisk Kemisk Afdeling, Landspitalinn, IS-101 REYKJAVIK
Tel: +354 560 183 8, Fax: +354 560 181 0

Leifur Franzson

Klinisk Kemisk laboratorie, Borgarspitalinn, IS-108 REYKJAVIK
Tel: +354 525 148 5 Fax: +354 525 147 2, Email: leifurfr@shr.is

NORGE

Petter Urdal

Klinisk kjemisk avdeling, Ullevål sykehus, N-0407 OSLO
Tel: +47 221 196 42, Fax: +47 221 181 89, Email: petteru@iokss.uio.no

Kristian Bjerve

Avdeling for Klinisk Kjemi, Regionsykehuset i Trondheim, N-7006 TRONDHEIM
Tel +47 739 983 27, Fax: +47 739 979 67, E-mail: kristian.bjerve@medisin.ntnu.no

SVERIGE

Gunnar Skude

Avd. för klinisk kemi, Länssjukhuset, S-301 85 HALMSTAD
Tel: +46 35 13 18 10 Fax: +46 35 13 18 20

Per Simonsson

Klin. kem. avd., Universitetssjukhuset MAS, S-205 02 MALMÖ
Tel: +46 40 33 66 23, Fax: +46 403 362 86, Email: per.simonsson@klkemi.mas.lu.se

Innehåll i Klinisk Kemi i Norden

Volym 10, 1998

Artiklar och meddelanden

- NQLM, Nordic Committee for External Quality Assurance Programmes in Laboratory Medicine. 1/6
Dansk Institut for Ekstern Kvalitetssikring for Sygehuslaboratorier, DEKS . Adam Uldall. 1/7
Labquality – kvalitetskontroll i Finland. 1/9
External Quality Assurance in Icelandic Clinical Chemistry Laboratories. Elin Olafsdottir. 1/10
Ekstern kvalitetsvurdering inne Klinisk Kjemi i Norge. Heidi Steensland. 1/11
NOKLUS og FOKLUS. Sverre Sandberg. 1/12
EQUALIS – extern kvalitetssäkring inom laboratoriemedicin i Sverige. Kristoffer Hellsing. 1/14
Y2k – år 2000-problemet. Palle Wang. 1/25
Statistisk kvalitetskontroll – bruker vi de riktige kontrollreglene? Arne Åsberg, Marthe W. Aune, Kristian S. Bjerve, Kirsti Brechan, Harald M. Johnsen, Karen Anne Nordvik, Kristine B. Solem. 3/89
A computerized system for notifying of drug effects on laboratory tests. Jari Forsström, Timo Takala, Marita Kailajärvi, Paula Grönroos, Kerttu Irlja. 3/94
Felles nordiske referanseområder for vanlige klinisk kjemiske parametre. Peter Felding, Pål Rustad. 4/113
Overgang til IFCC metoder for enzymene Alkalisk fosfatase (ALP), Laktat dehydrogenase (LH) og Amylase ved laboratorier i Norden. Liv Theodorsen, Axel Brock, Isleifur Olafsson, Raija Puukka, Gunnar Skude. 4/117
Vitamin K i plasma – en aktuell analyse? Gaut Gadeholt. 4/124
Vårdprogram för thyreoideacancer: klinisk-kemiska analyser vid tumör utgående från follikelceller. Svante Jansson, Göran Lindstedt. 4/127

Bokanmälan

- Blödning och blodpropp. (Birger Åstedt). Recensent: Jørgen Jespersen. 1/29
Handbook of clinical automation, robotics and automation. (Gerald J. Kost). Recensent: Per Simonsen. 1/30
Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin (Per Olov Ganrot, Anders Grubb, Johan Stenflo red). Recensent: Kari Pulkki. 1/31.

Debatt

- Klinisk biokemi på vej... Mogens Hørder. 1/21

Fallbeskrivning

- Fall av dyspne. Göran Lindstedt, Claes-Håkan Bergh, Kenneth Caidahl, Per-Arne Lundberg, Thomas Wallén. 3/77

Från NFKK:s styrelse

- Nytt fra Styret. Tor-Arne Hagve 1/4, 2/40
Nyt fra NFKK. Ebba Nexø. 3/74, 4/110
Jeg mener og håper. Tor-Arne Hagve. 3/75
Utlýsing av "Nordisk fond for klinisk kjemi". 1/5

The Rosan database. 2/65

Nordfond. 4/111

NFKK:s styrelse. 4/134

Innehållsförteckning

Innehåll i KKN volym 10, 1998. 4/135

Kongresser och möten

Möteskalender. 1/34, 2/66, 3/100, 4/133

Trender och smartness i Turku. Per Simonsson. 3/84

27. kongress i klinisk kjemi. 4/112

Medisinsk publicering

Statistiske vurderinger ved endring av analysemetode. Lars Mørkrid. 2/59

Nordiska kurser

Clinical biochemistry and molecular medicine in current oncology. 1/27

Nordiska kurser: Kvalitetssäkring, statistik och informationsteknologi. 3/98

Nya tekniker

Kapillär elektroforese i klinisk kjemi. Katje B. Presto Elgstoen, Egil Jellum. 2/41

Produktnyt

1/33, 3/99

Projektarbete

P-Angiotensin II – en metodesammenligning. N.A. Klitgaard, K. Pedersen. 1/16

NFKK på Internet. Sverre Landaas. 1/20

Symposierapport

"Hur skall vi utreda vitamin B12-brist?". Göran Lindstedt, Pia Burman, Anders Lindgren, Lennart Persson, Karsten Rasmussen, Jörn Schneede, Birgitta Swolin. 2/54

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 Sørensen, Hvidovre och Palle Wang, Kolding; från Finland: Marjaana Ellfolk, Helsingfors och Päivi Laitinen, Uleåborg; från Island Leifur Franzson, Reykjavik och Elin Olafsdottir, Reykjavik; från Norge: Kristian Bjerke, Trondheim 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 tillsammans med en text, som gör tabellen självförklarande.

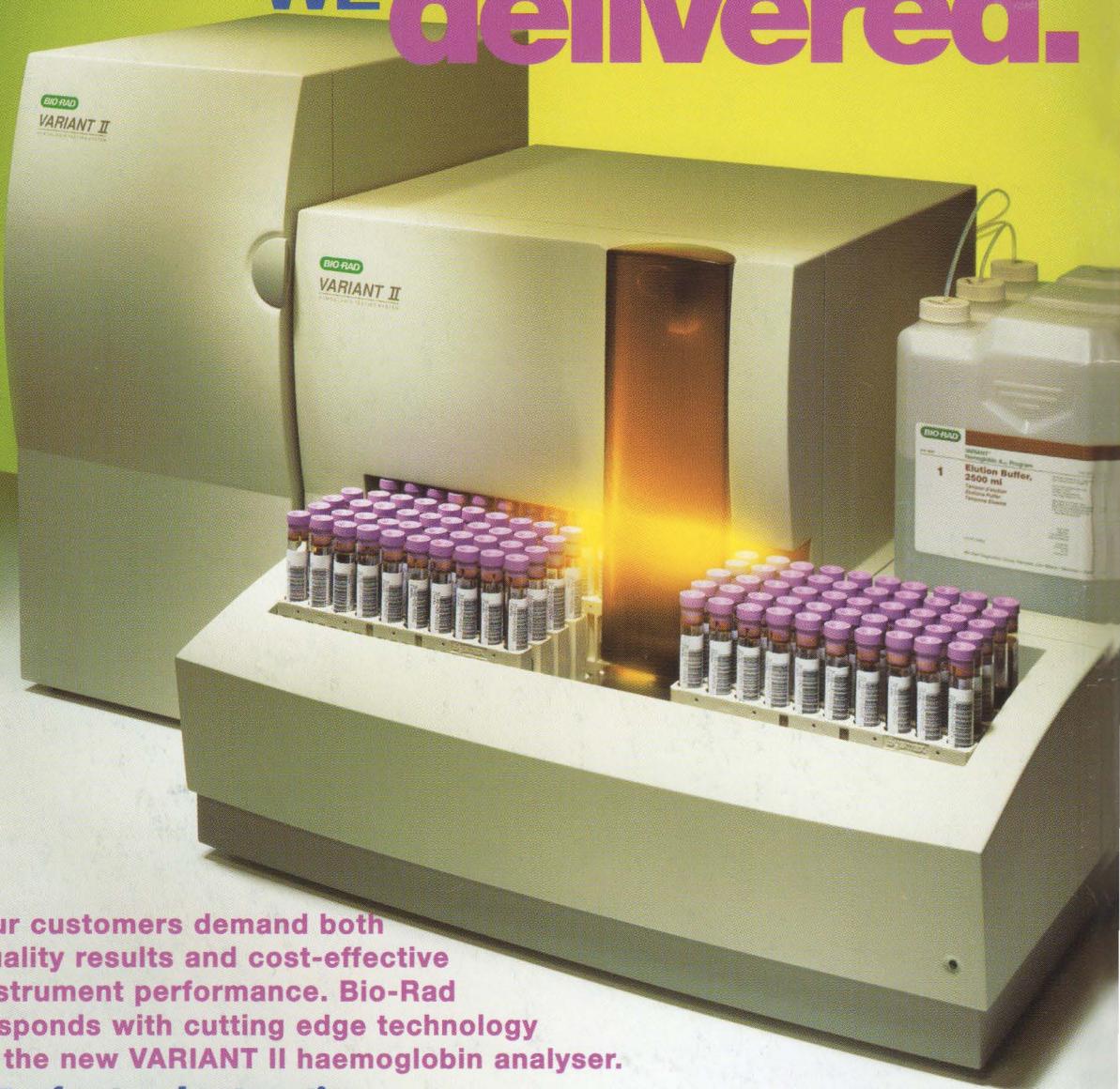
Figurer måste vara av tekniskt god kvalitet med text och symboler tillräckligt stora för att tåla förminskning. Till varje figur skrives en förklarande text.

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

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

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

YOU ASKED FOR IT, WE delivered.



Our customers demand both quality results and cost-effective instrument performance. Bio-Rad responds with cutting edge technology in the new VARIANT II haemoglobin analyser.

- front-end automation
- fast, accurate results
- easy maintenance

Contact your local Bio-Rad office for further information, or visit our website: www.bio-rad.com.

BIO-RAD

*Bio-Rad
Laboratories*

Clinical
Diagnostics Group

Sweden: Bio-Rad Laboratories AB, Box 1097, S-172 22 Sundbyberg **NEW Tel: 46-8-55 51 27 00**

Denmark: Bio-Rad Laboratories, Symbion Science Park, Fruebjergvej 3, DK-2100 Kobenhavn **Tel: 45-39 17 99 47**

Finland: Bio-Rad Laboratories, Pihatornä 1A, SF-02240 Espoo **Tel: 358-9-804 22 00**

Norway: Bio-Rad Laboratories, Johan Scharffenbergs vei 91, N-0694 Oslo **Tel: 47-22 74 18 70**