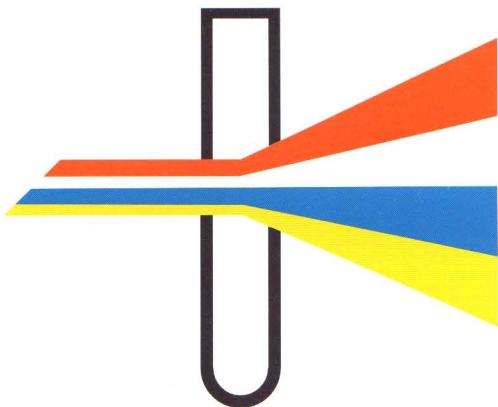


# Klinisk Kemi i Norden

*Tidskrift för Nordisk Förening för Klinisk Kemi*



**Nr 3, vol. 11  
1999**

## INNEHÅLL

- 37 Redaktionellt  
39 Nyt fra NFKK  
40 Kongressen i Bergen juni 2000  
41 Kollegialt nyt  
42 Henrik Olesen æresmedlem  
43 Fra kaos til standardisering i laboratoriemedicin  
50 Föreningen för klinisk kemi Finland  
54 Nytt från isländska sällskapet för laboratoriemedicin  
56 SKUP  
60 Utprøvinger i regi av SKUP  
60 Rosan Update  
61 INR i Danmark  
67 Transferrinreceptorer vid järnbrist  
72 *Bokanmälan: Laboratory Techniques in Thrombosis*

## 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

### Norge

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

### 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

### 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

### Finland

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

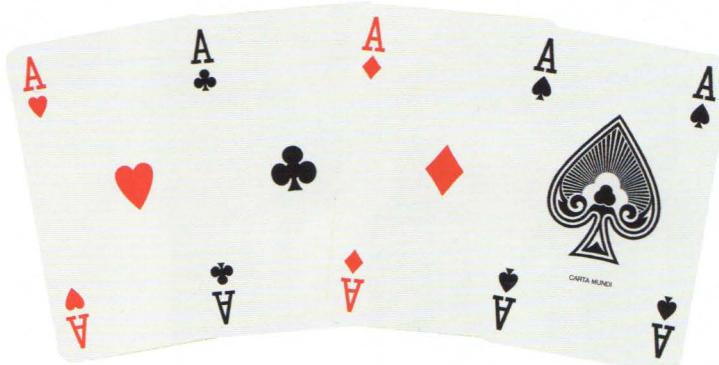
*Omslaget:* Naturen söker sig ofta från kaos till någon form av standardisering. Bilden med anledning av Rene Dybkaers artikel sid. 43. Bild tagen av KH vid ett av redaktörsmötena för KKN i Island augusti 1995.

### Island

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

# 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

NY

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

#### DISTRIBUSJON:

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



SIGH! AT THIS  
RATE I NEED  
ADVIA 1650 FAST.



ADVIA® is a complete laboratory system. We're talking about radically increasing the efficiency of the entire operation, producing 1650 tests an hour. Furthermore, operator input is significantly reduced. ADVIA® is the intelligent choice for the future, providing endless opportunities for further developing operations.

Call us if you would like to know more.

Bayer



Danmark: +45 45 23 50 00

Finland: +358 98 87 887

Norge: +47 670 68 600

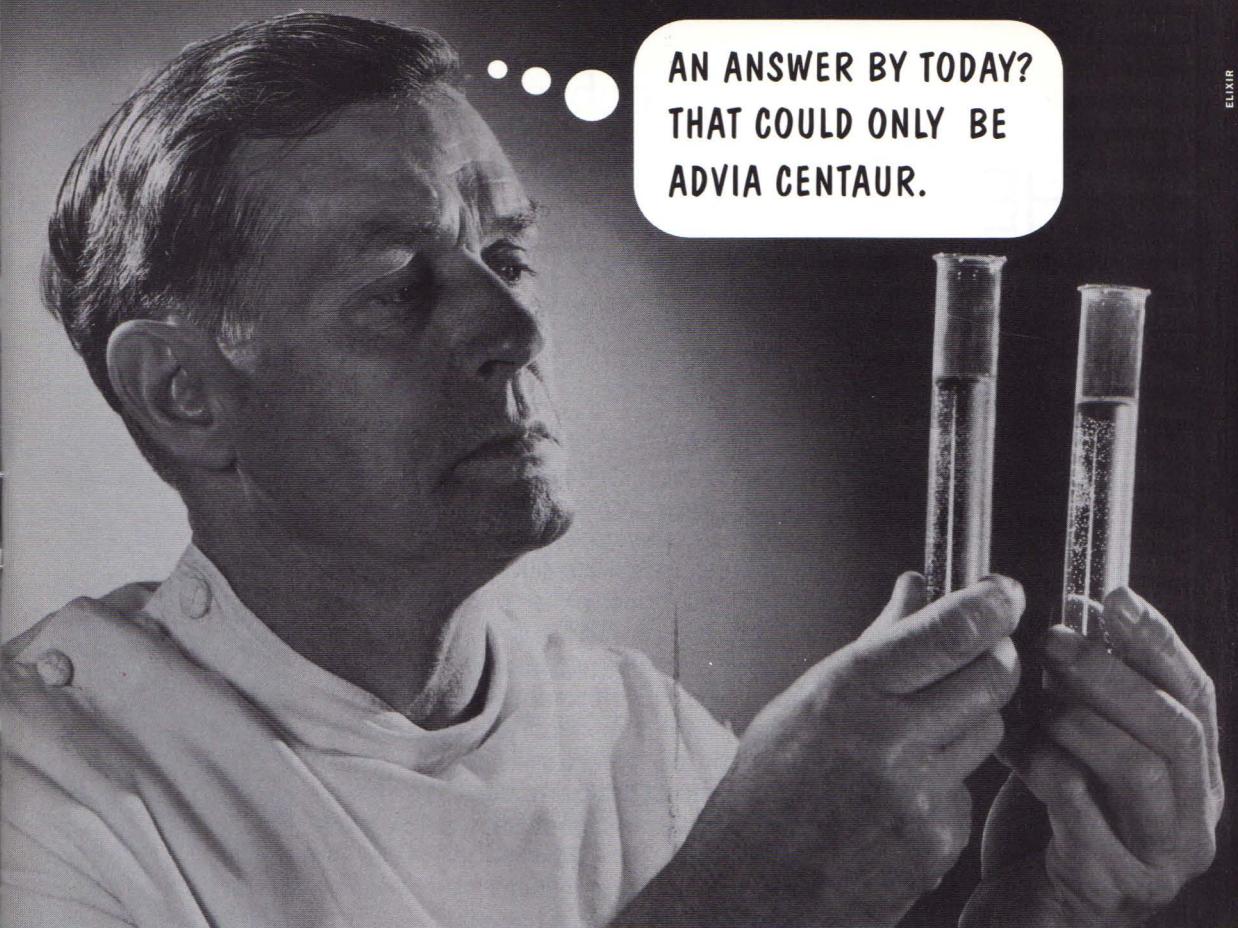
Sverige: +46 31 83 98 00



One decision. A lifetime of choices.

**ADVIA 1650**  
CHEMISTRY SYSTEM

AN ANSWER BY TODAY?  
THAT COULD ONLY BE  
ADVIA CENTAUR.



ADVIA® Centaur™ is by far the quickest immunoassay system. Test results are often required immediately. An external automated system working together with the lab can increase productivity even when the workload is heavy. ADVIA® Centaur™ is unique in every respect, providing endless opportunities for the future.

Call us if you would like to know more.



Danmark: +45 45 23 50 00  
Finland: +358 98 87 887  
Norge: +47 670 68 600  
Sverige: +46 31 83 98 00



**ADVIA® Centaur™**  
IMMUNOASSAY SYSTEM

# THE ASTRUP PRIZE 2000

DKK 100,000



The board of the Poul Astrup Foundation, in cooperation with the Danish Society for Clinical Chemistry, arranges a prize competition to reward contemporary Nordic research work related to the field of clinical chemistry. The competition takes place every second year in connection with the Nordic Congress of Clinical Chemistry.

Researchers or research groups in Scandinavia are requested to submit anonymously an abstract of a recent scientific work with a maximum length of 1,000 words and not more than two illustrations. The work must not have been published before in its present form. Abstracts and a letter stating the name of the author(s), which must be received by February 15, 2000 at the latest, should be addressed to:

Mr. Carl C. Holbek, Scientific Advisor  
Radiometer Medical A/S  
Åkandevej 21  
DK-2700 Brønshøj  
Denmark

Approximately on April 1, 2000, a Nordic prize committee will select up to five of the submitted contributions, to be presented by the authors at the 27th Nordic Congress of Clinical Chemistry, Bergen, Norway, June 5-9, 2000. The speakers will be reimbursed for all expenses related to congress participation, travelling (within Scandinavia), and accommodation. Research groups are, therefore, kindly requested to name one representative of the group to present the group's work. The individual presentation should not exceed twenty minutes and will be followed by a free discussion.

The five works presented are planned to be published as a supplement to *The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*.

Based on the scientific value of the paper, and the quality of its oral presentation, the prize committee will award a first prize of DKK 60,000.00, a second prize of DKK 25,000.00; the other three works will be awarded DKK 5,000.00 each.

# Klinisk Kemi i Norden

Nr 3, volym 11, 1999

REDAKTIONELLT

KRISTOFFER HELLSING

Det blir inte alltid som man tänkt. När jag i förra numret lovade att lämna som huvudredaktör, lovade jag tyvärr för mycket. Enligt NFKK:s styrelses beslut kommer Tor-Arne Hagve att ta över som huvudredaktör från årsskiftet. Det innebär att om jag nu klarat av 1980- och 1990-talen, så får han väl klara 2000- och 2010-talen. I övrigt kommer flera andra av redaktionsgruppen att bytas ut inom kort, vi vill bara ge Tor-Arne tid att komma in i jobbet. Gruppen, vars sammansättning varit närmast helt oförändrad från starten fortsätter alltså sitt värv än ett tag.

Vi träffades vid ett redaktörsmöte i Uppsala i juli 1999 och lade då grunden för de kommande numren. Detta lyckades så väl att vi fått ett antal manuskript överstående till nästa nummer samt att vi lyckats få ovanligt många annonsörer intresse-rade. Det kanns gott för den närmaste framtiden.

Från DSKK fortsätter kaos-utvecklingen från föregående nummer av KKN, denna gång i form



av ett härligt och intresseväckande manuskript från René Dybkaer. Detta med kaos är inget nytt för mig personligen. Här råder kaos. Min leukemi som hållit sig ganska beskedlig ett tag vill åter visa ett av sina ansikten. Därv har vi fått en fördröjning av detta nummer på några veckor, vilket jag beklagar.

De tidigare utlovade bidragen från Finlands och Islands föreningar kommer nu. Samt en massa annat spännande och intressant.

Så nu kommer den – KKN . Ovanligt välmatad och innehållsrik. Håll till godt !

# AutoDELFIA™ arbetar även när resten av labbet vilar

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

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



## Några egenskaper hos AutoDELFIA™

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

### Finland

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

### Danmark

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

### Norge

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

### Sverige

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

**wallac**

# Nyt fra NFKK

EBBA NEXØ



En fuldtallig styrelse for NFKK fik en forsmag på alt det. Bergen kan *byde* på ved sit møde 28.-29. august 1999.

Vi så *byen* i strålende solskin og hørte kongreskomiteens planer for den XXVII Nordiske Kongres i Klinisk Kemi 4.-8. juni 2000. Nu varer det ikke længe, før vi alle modtager invitation til kongressen.

Men styrelsen havde også andre punkter på dagsordenen. Blandt andet drøftede vi mange aspekter vedrørende kommunikation og uddannelse.

## Tor-Arne Hagve blev udpeget som ny chefredaktør for KKN

KKNsnuværende chefredaktør Kristoffer Hellsing slipper med udgangen af år 1999 tøjlerne for det tidsskrift, han til stor glæde for os alle har skabt og givet sin nuværende form. Alle styrets medlemmer udtrykte en varm tak til Kristoffer, men der er næppe tvivl om, at vi bedst kan takke Kristoffer for hans store indsats ved også fremover at benytte KKN til gensidig orientering og uddannelse inden for det klinisk biokemiske område. Styret er overbevist om, at der med udpegning af Tor-Arne Hagve som Kristoffer Hellsings efterfølger er skabt de bedste muligheder for dette. Samtidig er det en stor glæde, at Kristoffer fortsætter i redaktionskomiteen.

## Styrkelse af SICLI gennem udgivelse af temanumre

SICLI er som alle videnskabelige tidsskrifter helt afhængig af manuskripttilgangen. Forudsætningen for også fremover at have et skandinavisk tidsskrift for laboratoriemedicin er derfor, at vi alle benytter SICLI til publikation af gode videnskabelige arbejder. Kun derigennem kan SICLI opretholde såvel manuskripttilgang som impactfaktor. SICLIs redaktion arbejder løbende aktivt for at forbedre tidsskriftet. Det gælder for eksempel praktiske forhold omkring review-processens længde. Herudover vil redaktionen proaktivt søge at få skabt mindst et temanummer om året. Aktuelt arbejdes der bl.a. med et temanummer om porfyri.

NFKK støtter nordisk samarbejde med andre lande NFKK har en stor interesse i at styrke internationalt samarbejde, bl.a. med de baltiske nabolande. Styret besluttede på sit sidste møde at sådanne samarbejder bedst kunne fremmes fra de enkelte nordiske lande og nedlagde på denne baggrund sin Baltikum-komite. Styret er derfor på nuværende tidspunkt helt afhængig af, at de enkelte lande igangsætter initiativer. Selvom NFKK på nuværende tidspunkt ikke har mulighed for at støtte sådanne initiativer økonomisk, ser NFKK meget gerne konkrete projektforslag fra medlemmer og nationale foreninger, der på anden måde måtte ønske NFKKs støtte.

## NFKKs hjemmeside <http://e.lio.se/nfkk/index.htm>

Takket være en stor indsats fra Elvar Theodorsson er NFKKs hjemmeside nu en realitet. Hjemmesiden indeholder allerede nu mange gode oplysninger og links. Vi håber mange vil gå på opdagelse og også komme med inspiration til eventuelt yderligere oplysninger, man gerne vil kunne finde på dette sted. På opfordring fra Elvar Theodorsson besluttede styret, at redaktions-komiteen for KKN fremover også får ansvaret for NFKKs hjemmeside. Elvar Theodorsson og i nødvendigt omfang de nationale webmasters vil tage sig af de praktiske forhold.

## Specialistkompetence i klinisk biokemi - forskelle og ligheder mellem de nordiske lande

Alle de nordiske lande har formaliserede speciallægeuddannelser inden for klinisk biokemi, men kun Finland har en formaliseret uddannelse for andre akademiske grupper. Mange udfordringer tegner sig vedrørende den fremtidige uddannelse. Det gælder dimensionering, rekruttering og udformning af uddannelseskrav - med eller uden eksamen. Dette og andre aspekter af NFKKs arbejde vil tåle præsenteret ved NFKKs workshop på den XXVII Nordiske Kongres i Klinisk Kemi i Bergen 4.-8. juni 2000. Vi håber at mange vil deltagte også i denne del af kongressen.

# LABORATORY MEDICINE 2000

## XXVII Nordiske kongress i klinisk kjemi

**4. – 8. juni 1999 i Bergen**

Forberedelsene til den første nordiske kongress i klinisk kjemi i det neste årtusen, er nå i full gang. Vårt mål er å tilby et bredt og spennende faglig program og samtidig la deltagerne få oppleve Bergen på sitt vakreste i juni neste år. Bergen er utpekt til Europeisk Kulturbyrå 2000, og det vil derfor bli et mangfoldig og variert kulturtildelning i byen samtidig med at kongressen finner sted. Kongressen starter med "welcome party" og mottagelse ved Bergen kommune søndag den 4. juni. Det faglige program foregår i Grieghallen kongressenter som ligger i sentrum av Bergen. Programmet som går fra mandag den 5. juni til lunch torsdag den 8. juni, organiseres i form av plenumforelesninger, symposier, workshops og posters. Vi har fått bekreftet at David Bruns, redaktør i Clinical Chemistry og Kari Stefansson, leder av de Code prosjektet i Island vil holde hver sin plenumforelesning. Symposiene vil inneholde inviterte forelesninger og forelesninger fra utvalgte abstrakts. Gjennom symposier og workshops vil vi gi en oversikt over bredden i klinisk kjemi med vekt på nye trender og utvikling i faget. Av tema kan nevnes: Nye analysemетодer i klinisk kjemi; Evidensbasert laboratoriemedisin og systematiske oversikter i laboratoriemedisin; Nye trender i automatisert hematologi; Oksygenradikaler, antioksidanter og sykdom; Nye analyser ved diagnostikk av hjertesykdom; nye trender i diagnostikk av hyperlipoproteinemi; Nye trender i utvikling og diagnostikk ved diabetes mellitus. I tillegg vil det bli tatt opp tema som handler om kvalitetskontroll, laboratoriemedisin i primærhelsetjenesten, terapeutisk drug monitorering, inflammation, endokrinologi og geneteknologi. Tradisjonelle tema som Astrup-konkurransen, informasjon fra Nordisk forening for klinisk kjemi og firma-workshops vil selvsagt bli en del av programmet.

Det sosiale programmet vil følge tradisjonen

med mottagelse, utflykt til Oksen strandsted i skjærgården utenfor Bergen og bankett. I tillegg vil det bli rike muligheter til å delta i kulturelle aktiviteter i Bergen og omegn og vi vil legge opp til et stort og innholdsrikt ledsagerprogram.

Hovedkomiteen består av Rune J. Ulvik (president), Mikael Farstad (generalsekretær), Sverre Sandberg (leder av den vitenskapelige komite), Ebba Nexø (NFKK) og Sverre Martsein (Norsk selskap for klinisk kjemi).

Den Vitenskapelige komite ledes av Sverre Sandberg og består i øvrig af Tor-Arne Hagve, Peter Kierulf, Gørjan Lindstedt, Ebba Nexø, Isleifur Olafsson og Pirrho Vihko.

For at kongressen skal bli vellykket, er det viktig med stor deltagelse fra alle de nordiske land. Vi håper derfor at mange vil komme til Bergen og fremfor alt håper vi at mange vil sende abstrakts og delta aktivt i det faglige program.

SAS har gitt et meget gunstig og konkurranse-dyktig tilbud på flybilletter innen norden. Reiseutgifter bør derfor ikke bli noe stort hinder for å delta. Vi på vår side vil gjøre alt vi kan for å skape en god ramme omkring kongressen og sørge for at dere får en minnerik opplevelse fra en levende by med en over tusen år gammel historie som handels- og sjøfartsby og Norges ansikt mot vest.

Vi vil i de kommende nummer av klinisk Kemi i Norden gi informasjon og opplysninger om kongressen.

Invitasjon vil bli sendt ut i løpet av september og vi vil også opprette en egen hjemmeside for kongressen på internett.

Allerede nå vil vi opplyse at tidssfrist for innsendelse av abstrakts er 1. februar 2000 og frist for påmelding til kongressen er 15. mars 2000.

**HJERTELIG VELKOMMEN TIL BERGEN I JUNI 2000.**

## Kollegialt nyt

Ansvarig: Ebba Nexø, Århus, fax +45 89 49 30 60

Med dette nummer af Klinisk Kemi i Norden introduceres en ny rubrik. Rubrikkens aktualitet er helt afhængig af indspil fra jer alle. Kender I til kollegiale nyheder, som kan have almen interesse, kan relevante oplysninger sendes til det nationale medlem af redaktionskomitéen for Klinisk Kemi i Norden.

### Rapportörer från Danmark Ebba Nexø och Steen Sørensen, formand for DSKK

**Holger J. Møller** er blevet speciallæge i klinisk biokemi. Han er uddannet fra Århus Universitetshospital og er nu 1. reservelæge ved Randers Centralsygehus. Forskningsmæssigt har han arbejdet med metoder til karakterisering og analyse af proteoglykaner (ph.d. 1997). Han har været sekretær først for DSKK (1995-1999) og nu for NFKK (1998 - ).

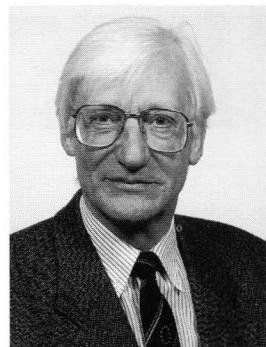
**Jesper Clausager Madsen** er blevet speciallæge i klinisk biokemi. Han er uddannet fra H:S Hvidovre Hospital og er nu 1. reservelæge ved Klinisk biokemisk afdeling, Roskilde Amts Sygehus Køge. Forskningsmæssigt har han arbejdet med stimulationsundersøgelser af para-

thyreoidea og har skrevet ph.d- afhandling om parathyreoidasekretionen ved kronisk nyresvigt.

**Torben F. Ørntoft**, overlæge, dr.med., Klinisk Biokemisk Afdeling, SKS, Århus Universitets-hospital har fået tildelt et 5-årigt ekstraordinært klinisk professorat i molekylær cancer diagnostik. Hovedforskningsfeltet er epitheliale癌. Metodologisk satses bl.a. på array teknologi.

Overlæge, dr.med. **Finn Cilius Nielsen**, Klinisk Biokemisk Afdeling, HS, Rigshospitalet har fået tildelt et 5-årigt Hallas Møller forskningslektorat. Hans forskningsfelt er fordeling og metabolisering af mRNA og nykarakteriserede antageligt onkoførtale proteiner af stor betydning for dette.

# Henrik A. Olesen er udnævnt som æresmedlem af Dansk Selskab for Klinisk Kemi



Henrik Olesen

Født 13. september 1928 i Belgien. Fik medicinsk embedseksamen fra Københavns Universitet i 1955 og blev specialist i klinisk kemi i 1966. Var overlæge ved Klinisk Kemisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, København, i perioden 1969-1976 og fra 1976-1998 overlæge ved Klinisk Kemisk, senere Klinisk Biokemisk Afdeling på Rigshospitalet i København. Blev i 1979 æresmedlem af det finske medicinske selskab. I perioden 1971-1975 formand for Dansk Selskab for Klinisk Kemi. Medlem af IUPAC Commission on Quantities and Units (1985-1995; formand fra 1989). Medlem af IFCC Committee on Nomenclature, Properties and Units (1988-1995; formand fra 1989). Formand for CEN/TC251/WG 2 Healthcare Terminology, Semantics and Knowledge Bases fra 1991 til 1997.

Henrik A. Olesen er udnævnt som æresmedlem af Dansk Selskab for Klinisk Kemi.

Ved selskabets generalforsamling foråret 1999 blev Henrik A. Olesen enstemmigt udnævnt som æresmedlem. Begivenheden blev markeret under festlige former i forbindelse med Den Danske Kongres for Klinisk Biokemi i Esbjerg april 1999.

Henrik Olesen har i de sidste ca. 10 haft visionær betydning for mange aspekter af vores fag. I 70'erne var han med til at fastslå specialet som værende forskningstungt, dels med egne bidrag, og dels ved opbygningen af forskningsaktiviteter på Bispebjerg Hospital (sammen med Per Lous). To af fagets nuværende professorer i Danmark J. F. Rehfeld og Ebba Nexø har startet karrieren i dette laboratorium.

Henrik Olesen har spillet en aktiv rolle i DSKK og medvirket til, at det er blevet et stærkt videnskabeligt selskab. Han var formand i perioden 1971-1975 og spillede en stor rolle i forbindelse med

IFCC-kongressen i København 1972.

Som alle andre kliniske biokemikere i 70'erne var Henrik Olesen optaget af kvalitetssikring, bl.a. via omfattende undervisningsaktivitet af tredjelandes kolleger, dels i København, dels i ulande. Hans interesse for harmonisering sluttede imidlertid ikke med den analytiske kvalitetssikring, men fortsatte med udarbejdelsen af klinisk kemisk kompendium, et kompendium der i høj grad har været med til at synliggøre faget og de personer, der arbejder med klinisk kemi. Kompendiet blev udgivet første gang i 1979, og tredjeudgaven er nu under udarbejdelse til præsentation på internet hjemmeside: [www.labinfo.dk](http://www.labinfo.dk).

Også ved næste skridt på kvalitetssikringsvejen har Henrik Olesen været i front. Han fik tidligt akkrediteret laboratoriet for dopinganalyser på Rigshospitalet. Han spillede en særdeles aktiv rolle i den tidlige udviklingsfase af det, vi i dag alle kender som laboratorie edb-systemet LABKA. Som en fortsættelse af dette arbejde har han igennem de sidste mange år været optaget af at sikre os et sprogbrug, så vi inden for laboratorieområdet entydigt kan vide, hvilke analyser vi taler om. Arbejdet er fortsat også efter Henrik Olesens pensionering. Han er som noget unikt blevet ansat som specialekonsulent med henblik på at harmonisere kodeskemaer og syntax for de laboratoriemedicinske specialer.

Det har været karakteristisk for Henrik Olesen, at han hele vejen igennem har været igangsætter. Når et projekt har været på skinner, har Henrik Olesen givet plads for unge medarbejdere, og han er selv gået i gang med at løse nye og ofte helt andre problemer inden for vores fag.

# Fra kaos til standardisering i laboratoriemedicin

RENÉ DYBKÆR,

Afdeling for standardisering i laboratoriemedicin H:S Kommunehospitalet, DK-1399 København K

Modificeret fra foredrag i symposium om klinisk biokemi - Fra kaos til videnskabsbaseret adfærd ved 4. Danske Kongres i Klinisk Biokemi

## KAOS

### Religiøs myte

Ordet „kaos“ er græsk, beslægtet med „at gabe“ og „et mægtigt tomrum“, og religionsfilosofisk var betydningen Det oprindelige uformede, uordnede mørke - ubestemmeligt tidløst, ukønnet, men uendelig frugtbart. Fertiliteten viste sig - ifølge Hesiodos' Theogoni (ca 700 f.Kr.) - ved at kaos dannede Natten (Nyx), Mørket (Erebos), og Jorden (Gé, Gaia) (1).

Oldægyptens forestilling om kaos var et mørkt og stille, bundløst vand, kaldet Nun, hvorfra skaberne Amun-Ra steg op (2).

Israelitterne havde tilsyneladende intet før Bereshit: „I begyndelsen skabte Gud Himmelten og Jorden“ (3), og hverken Buddha eller Mohammad synes at have haft forestillinger om et kaos.

Kinesernes Dao de jing, der tilskrives Laozi (561-479 f.Kr.), omtaler kaos, hùn dùn, universets primordiale tilstand og uden orden; heri dannes ‚noget‘, der kan betragtes som hele verdens moder og kaldes ‚Vejen‘ (4).

Vor Nordiske mytologi nævner Ginnungagab mellem Niflheim's isnende broer i Nord og Muspelheim's glohede ild i Syd (5). Det beskrives i Völven's spådom, efter Finnur Jónsson (cit. 6).

I tiders morgen  
var intet til  
ej sand eller sør  
eller svale bølger.  
Der fandtes ej Jord,  
eller himmel foroven,  
der var Ginnungagab,  
af græs var det intet.

Sammenfattende giver mytologierne

ingen anelse om hvad der er hvad,  
ingen anelse om hvad,  
ingen anelse,  
ingen ane,  
kort sagt: „ingen“, men ikke nødvendigvis „intet“.

### Fysisk myte

Kosmogenetikernes spekulationer om kaos knytter sig især til situationen før „Det store Brag“<sup>1</sup>. Det er ganske vist at såfremt systemets termodynamiske temperatur overstiger den Planck'ske grænse på  $10^{32}$  K, opløses alt stof. I så tilfælde fandtes (måske) kun identiske strenge i et ti-dimensionalt abstrakt hav, hvor sondringen mellem rumtid og stof var udflydende, og hvor vor fysiks love ikke gjaldt. Det virker beroligende, at allerede efter en millionedel sekund dannedes elektroner, myoner, neutrinoer, og fotoner. (Man erindrer Bibliae ”Og Gud sagde: Bliv Lys, og der blev Lys. Og Gud saae, at Lyset var godt: da skildte Gud Lyset fra Mørket.“ (3).)

### Fysisk forudsigelighed

Med fundamentalistisk reduktionistisk iver har astrologer, astronomer, fysikere, kemikere, og biologer gennem århunderder søgt at beskrive universets processer, fra de submikroskopiske til de intergalaktiske. Intellektuelle giganter formulerede teorier og ubøjelige ligninger, der skulle samordne iagttagne fænomener: René Descartes (1596-1650) med sin mekaniske naturopfattelse, Isaac Newton (1642-1727) med tyngdeloven, Pierre Simon Laplace (1749-1827) inden for gravitationsastrono-

1 Denne oversættelse af ‚The Big Bang‘ undgår konnotationer om en moderat størrelse og en human aktivitet som ‚Det store Knald‘ kunne have.

mi, og Albert Einstein (1879-1955) med relativitetsterorier og kvanteteori - alt i determinismens ærinde,

$$E = m \cdot c^2$$

### Fysisk uforudsigelighed

Ved denne nationale kongres kan nævnes, at tre Danske, hver på sin tid og baggrund, indså, at de vedtagne forklaringer var utilstrækkelige simplifikationer. Først Tyge Brahe (1546-1601), da han ved Himmelens nåde observerede Stella Nova den 11. November 1572 og indså, at stjernehimmelen ikke var uforanderlig. Dernæst Niels Steensen (1648-1686), der ud fra naturhistoriske og anatomiske studier fik et pragmatisk, dynamisk, og holistisk syn på verden; det var dog næppe årsagen til hans senere katolske helgenkåring. Endelig Niels Bohr (1885-1962), der grundlagde kvantmekanikken, som begrænser årsagsbeskrivelsen og tillader uforudsigelighed.

### Fysisk kaos

Den klassiske fysik er velegnet til beskrivelsen af lineære systemer, men de udgør et specialområde, hvis matematik kommer til kort ved åbne, komplekse og ulineære, dynamiske systemer, der er meget hyppigere. Velkendte eksempler på disse er et trelegeme system og turbulent strømning. Her hersker fysisk kaos; ikke fordi disse systemer i sig selv er indeterministiske, for udgangsbetingelserne bestemmer den fremtidige opførsel, men disse betingelser kan ikke specificeres godt nok. Desuden medfører Bohr's komplementaritetsprincip, at selve undersøgelsen af et fænomen ændrer dette på ukorrigbar vis. Holisme er en nødvendighed.

Vigtigt er imidlertid, at et kaotisk system kan fremvise uforudsigelige quasi-identiske tilstande.

### Matematisk kaos

Fysikkens univers og laboratorieundersøgelser har ikke interesseret den (såkaldt) rene matematiker. Hjerne, papir, blyant, og viskelæder har kun langsomt tilladt hjælp fra computerens beregning og grafik, der tillader en eksperimentel matematik.

Pionererne var matematikeren Jules Henri Poincaré (1854-1912) og klimaforskeren Edward Norton Lorenz (1917-), der viste, at ikke-lineære systemer er følsomme over for små ændringer i udgangsbetingelserne - den såkaldte sommerfugle-

effekt. Sammen med geometeren Benoît B. Mandelbrot (1924-) og fysikeren Mitchell Feigenbaum (1944-) beskrev disse kaologer begreber som "mærkelig attraktor", "selvreferens", "selvsimilitet", "selvorganisation", "universalkonstant" og "fraktal". De matematiske kaologer viste, at simple deterministiske systemer kan frembringe kompleksitet. Et velkendt eksempel er Mandelbrot-mængden, der nærmest er blevet et symbol på den tværfaglige disciplin "kaos", også kaldet 'ikke-lineær dynamik'.

### Biologisk kaos

Det kan ikke undre, at også biologiske fænomener kan beskrives kaosteoretisk, og at ikke-lineære processer med feed-back kan opvise fleksibilitet, styring, og udvikling. Eksempler er immunsystems funktion, epidemiers forløb, Cheyne-Stoke's respiration, impulsdannelse i hjertet, produktion af hormoner, og bronkietræets fordeling. Kaotiske systemer er en af betingelserne for sundhed og udvikling.

### Definition af kaos

Som afslutning på disse strejftog i kaos (7, 8, 9, 10) skal citeres en tankevækkende definition af begrebet:

physical system governed over any small region by a large number of ill-conditioned equations whose coefficients vary from point to point within the region whose boundaries are also unstable. The system is indeterminate at any one point and tends to develop quasi-stable regional sub-systems, although the mean parameters over the system as a whole are determined (12).

## STANDARDISERING

### Baggrund for standardisering

Da de kaotiske sider af den personlige, sociale, og globale tilværelse er ukære for mange, prøver vi at mindske uforudsigelighed ved besværgelser, vaner, traditioner, regler, og love. Slige former for standardisering, der er baseret på observation og følgende klassificering, synes inherente i højere dyrskab. Vi ønsker en god del tryghed og forudsigelighed i en lavforudsigelig tilværelse. Vi stræber efter struktur, forenkling, eventuelt forklaring - selv uden bevis.

Således også i vor herlige paramedicinske di-

sciplin - hvad den end kaldes. Dens fundamentale funktion og vigtighed kundgjordes af Kong Christiern den Anden's (1481-1559) livlæge Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, selvkaldt Paracelsus (1493-1541): 'Kemien afslører hemmelighederne ved behandling, fysiologi, og patologi. Uden kemien famler vi i mørke.' (12).

Hermed til det andet element i det foreliggende binære emne: Standardiseringens indflydelse på vort arbejde.

### Definition af standardisering

Det kan indledningsvis være nyttigt at citere den mest autoritative definition, dvs. den som angives af Den Internationale Organisation for Standardisering (ISO) og Den Internationale Elektrotekniske Kommission (IEC) (13):

activity of establishing, with regard to actual or potential problems, provisions for common and repeated use, aimed at the achievement of the optimum degree of order in a given context og med "provisions" menes normative dokumenter.

### Standardiseringsorganisationer

Blandt de mange internationale standardproduce-

rende organisationer rager to op i vort felt, Den Internationale Organisation for Standardisering (ISO) og Den Europæiske Standardiseringsorganisation (CEN) (Tabel 1), men også de 'elektriske' analoger Den Internationale Elektrotekniske Kommission (IEC) og Den Europæiske Standardiseringsorganisation for Elektroteknik (CENELEC) har relevans. De nationale standardiseringsorganer, såsom Dansk Standard (DS) (Tabel 1), sikrer dels en dialog mellem nationale brugere og de internationale strukturer, dels financiering af ekspertdeltagelse i de internationale grupper, og endelig produktion af nationale standarder.

### Hovedprincipper for standardiseringsarbejde

Igangsættelse af projekter sker fra standardiseringsorganisationen selv, fra enkeltpersoner, og fra nationale og internationale virksomheder, brancheorganisationer, faglige organisationer, og styrelser.

Under alle omstændigheder baseres internationalt standardiseringsarbejde på

- åbenhed, dvs. alle interesserter kan deltage;
- frivillighed, men efter et regelsæt;
- konsensus, dvs. størst mulig grad af enighed og ingen modstand mod væsentlige punkter.

Medlemmerne af en teknisk komité (TC) eller

**Tabel 1.** Nøgletal for standardiseringsorganisationer 1998

Emne	ISO	CEN	DS
Grundlæggelse	1947	1961	1926
Hjemsted	Genève	Bruxelles	København
Nationale medlemmer	131	19	1
Afstemning	1 per land	vægtet	udvalgs-
Vedtagelse	2/3 ja <sup>1</sup>	71 % ja	konsensus <sup>2</sup>
Gyldighed og standard	frivillig	→ national	national
Tekniske komitéer (TC)	185	274	662
Arbejdsgrupper (WG)	1987	1471	
Arbejdsgruppemedlemmer <sup>3</sup>	30 000	25 000	6 000
Tilgængelige standarder <sup>4</sup>	11 950	4 720	10 250
Standardproduktion	1 058	944	2 000
Omsætning	150 MCHF	1 028 MBEF	124 MDKK
Laboratoriemedicinsk TC	TC 212 Clinical laboratory	TC 140 In vitro diagnostic	S 260 In vitro diagnostisk
	testing and in vitro diagnostic	medical devices	udstyr
	test systems,		
	12 dokumenter	22 dokumenter	

Data er hovedsageligt indhentet fra de respektive årsberetninger.

<sup>1</sup> blandt aktivt deltagende lande i TC, og ikke over 1/4 ej blandt ISO medlemmer

<sup>2</sup> Ved nationale dokumenter

<sup>3</sup> Een ekspert kan dække flere medlemskaber.

<sup>4</sup> Omfatter også Tekniske rapporter og Vejledninger.

subkomité (SC) repræsenterer deres respektive nationale standardiseringorganisation, mens medlemmer af arbejdsgrupper (WG) er uafhængige eksperter, som dog gør klogt i at referere til det professionelle og nationale bagland.

Den formelle process ved fremstilling af en standard varierer i nogen grad med organisationen, men omfatter principielt (hos ISO)

- præliminært arbejdsemne (PWI),
  - nyt arbejdsemneforslag (NP),
  - arbejds(gruppe)udkast (WD)
- inden for 6 måneder fra accept af projekt,
- komitéudkast (CD)
- inden for 18 måneder i alt,
- høringsudkast (DIS),
  - afstemningsversion (FDIS)
- inden for 3 år i alt,
- International Standard (ISO).

Der er detaljerede regler for udformning af teksten, høringsvarenes behandling, og varighed af hvert stadi. Ved siden af Internationale standarder kan udvikles Tekniske rapporter (TR) og Vejledninger (Guides). Nogle internationale organisationer har iøvrigt bilaterale overenskomster om proceduren ved behandling af emner af fælles interesse, således at dobbeltarbejde undgås - for CEN-ISO benævnes dokumentet 'Wien-aftalen'.

## Standardisering i laboratoriemedicin

### *Historiske tiltag*

Tidlige standardiseringer hænger sammen med forklaringer på sygdomspatogenese og -klassifikation. Hippokrates fra Kos (ca. 460 - ca. 377 f.Kr.) baseerde sin uroskopiske diagnostik på de fire væsker blod, slim, gul galde, og sort galde. Paracelsus svor til svovl, kviksølv, og salt. (Idag har vi World Health Organization's (WHO) Internationale Klassifikation af Sygdomme (ICD), som er en kompliceret simplificering, der næppe fremmer en holistisk betragtning, men givetvis standardiserer.)

Siden vort oprindeligt individuelle, sengekantsbundne fag i begyndelsen af forrige århundrede blev tiltagende institutionaliseret - for nu igen at få en stigende, komplementær decentraliseret komponent - og siden det teknisk muliges kunst er steget enormt, er der et betydeligt substrat for standardiseringstiltag.

Det er da også en kendsgerning, at vort laboratorieliv er indspundet i mere eller mindre obliga-

toriske regler, forordninger, love, direktiver, og standarder - hvorvel vi i dagligdagen næppe tænker meget over de deraf følgende fordele og ulemper.

Ikke alle disse tekster kan behandles her, og således undlades omtale af generelle krav til bygninger, uddannelse, og sociale forhold.

### *Certificering og akkreditering*

Driften af et medicinsk laboratorium kan som enhver anden virksomhed generelt indrettes efter ISO 9000 familien af standarder om tredjeparts certificering af et kvalitetsstyringssystem til opnåelse af et selvdefineret kvalitetsniveau. En mere krævende anerkendelse er tredjepartsakkreditering af, at laboratoriet har tilstrækkelig teknisk og professional kompetence til de foreliggende opgaver, hidtil ifølge ISO/IEC Guide 25 eller CEN's EN 45001, der nu amalgameres i ISO/IEC 17025. Standarder til såvel certificering som akkreditering er blevet fuldstændig restrukturerede og forventes at udkomme i år 2000. Yderligere arbejder ISO/TC 212 på en standard (15189) specielt beregnet for medicinske laboratorier. Vejledning til fremstilling af den altid krævede kvalitetshåndbog fås i ISO/IEC Guide 49 og et fagspecialiseret Nordisk forslag (14).

### *Udstyr og kvalitetssikring*

Der findes et utal af standarder fra ISO, IEC, CEN, og CENELEC, der anbefaler eller kræver særlig udformning og funktion af alle mulige slags laboratorieudstyr fra reagensglas til computere. Særligt bør fremhæves, at Europa-Parlamentets og Rådets Direktiv 98/79/EF om medicinsk udstyr til in vitro diagnostik (1998-10-27) med tilhørende hjælpemidler inklusive reagenser stiller betydelige krav til fabrikanten om udstyrets konstruktion, produktion, sikkerhed, og funktion.

Specifikation af Direktivets såkaldt væsentlige krav sker i en række CEN standarder udarbejdet i TC 140 (Tabel 2). Hertil kommer ISO standarder fra TC 212, der kan fokusere mere på brugernes behov, og vejledninger fra ISO/REMCO om referencematerialer og deres anvendelse (ISO Guide 30 til 35), samt fra ISO/CASCO om EQA (ISO/IEC Guide 43-1).

**Tabel 2.** Standarder vedrørende in vitro diagnostisk udstyr

Emne	Nummer:år
<b>CEN/TC 140</b>	
Mærkning af og information om reagenser til professionelt brug hjemmebrug	EN 375:1993 <sup>1</sup> EN 376:1993 <sup>1</sup>
Mærkning af og information om reagenser til biologisk farvning	EN 12376:1999 <sup>2</sup>
Mærkning af instrumenter	EN 1658:1997
Brugermanual til professionelt brug hjemmebrug	EN 591:1995 <sup>1</sup> EN 592:1995 <sup>1</sup>
Generelle krav til hjemmebrugsudstyr	udkast N 327
Retningslinier for brug af EN 29001/EN 46001 og EN 29002/EN 46002 i industrien	EN 928:1995
Engangsbeholdere til veneblodprøver	diskussion
Engangsbeholdere til ikke-blodprøver	diskussion
Transportemballage for prøver	EN 829:1996
Kulturmedier i mikrobiologi, terminologi	EN 1659:1997
Ydeevnekriterier for kulturmedier	EN 12322:1999
Ydeevnebedømmelse	udkast N 314
Stabilitetsprøvning	udkast N 347
Statistisk stikprøveudtagning til godkendelse	WG udkast
Reduktion af infektionsrisiko	WG udkast
Præsentation af referencemåleprocedurer	EN 12286:1998 <sup>2</sup>
Beskrivelse af referencematerialer	EN 12287:1999 <sup>2</sup>
Sporbarhed af værdier på kalibratorer og kontrolmaterialer	udkast N 355 <sup>2</sup>
Sporbarhed af værdier for katalytisk koncentration på kalibratorer og kontrolmaterialer	udkast N 356 <sup>2</sup>
Brug af EQA til overvågning af udstyr	udkast N 385
<b>ISO/TC 212</b>	
Kvalitetsstyring i medicinske laboratorier	ISO/DIS 15189 <sup>3</sup>
Sikkerhed i medicinske laboratorier	ISO/DIS 15190
Krav til referencemålelaboratorier	ISO/DIS 15195 <sup>3</sup>
Fastsættelse af analytiske ydeevnespecifikationer	ISO/CD 15196
Ydeevnekriterier for udstyr til blodglucosemonitorering	ISO/CD 15197 <sup>3</sup>
Validering af producentens anbefalinger om brugerens kvalitetskontrol	ISO/CD 15198
Specifikationer for hjemmebrugsudstyr til antikoagulationsmonitorering	diskussion

<sup>1</sup> Under revision<sup>2</sup> Også i ISO/TC 212<sup>3</sup> Også i CEN/TC 140

Forkortelser: CD Komitéudkast, DIS Udkast til International Standard, EN Europæisk Standard, N refererer til pågældende tekniske komité (TC), WG Arbejdsgruppe

### Måling

Den præanalytiske forberedelse af patienten og prøvetagning er beskrevet i IFCC rekommendationer, og der findes IFCC procedurer for katalytisk koncentration af nogle enzymer og ICSH procedurer for visse hematologiske kvantitetstyper. Iøvrigt har Skandinavisk tradition ikke været

præget af standardmetoder som i Centraleuropa. Med enkelte undtagelser er den globale tendens at specificere krav til ydeevne uanset procedurens princip, metode, og udstyr, jvf. ISO/CD 15196 om fastsættelse af ydeevnespecifikationer, hvor Skotske og Skandinaviske ideer har haft afgørende indflydelse.

## **Basale emner**

Der eksisterer et stort antal standarder og rekommendationer vedrørende basale, teoretisk betonede emner med praktisk anvendelighed også inden for laboratoriemedicinen. Her skal kun henvises til nogle få (Tabel 3), og det skal inderømmes, at udvalget er personligt og derfor næppe optimalt, men det viser dog noget om mulighedernes spændvidde. Teksterne behandler forskellige sider af den standardiserede struktur for en egenskab og dens resultat.

System—

Komponent;  
egenskabsart  
(procedure)  
= tal  
enhed  
(udvidet usikkerhed)  
(referenceinterval)

Som bekendt kan kun egenskaber, der kan anvende en differens- eller ratioskala, udtrykkes i enheder, mens dette ikke gælder ved nominal- eller ordinalskala. Som et eksempel på stræben efter ratioskalaen kan nævnes, at CEN (15) betrag-

ter det som et gennembrud, at miljøvidenskaben (i CEN/TC 264 Air quality) inden for olfactometrien med human næse som måleinstrument er enedes om en

### **European Odour Unit**

amount of odorant evaporated into 1 cubic metre of neutral gas at standard conditions which elicits a physiological response (the detection threshold) from a panel equivalent to that elicited by one EROM

Man enedes desuden om en reference odorant, og til yderligere oplysning defineres

European Reference Odour Mass

### **EROM**

equivalent to 123 neutral gas to produce a concentration of 0.040

En dimensionsanalyse kan næppe gennemføres.

## **Andre kilder**

Der kunne nemt opregnes mange flere relevante dokumenter fra dusinet af omtalte organisationer. I tilgift er der andre aktører, dels internationale såsom European co-operation for Accreditation (EA - et successivt amalgam af WECC, WELAC,

**Tabel 3.** Udvalgte dokumenter vedrørende basale emner

### Metrologisk vokabular

BIPM & al. International vocabulary of basic and general terms in metrology, 1993,  
på Dansk DS 2344

### Egenskaber og enheder

Quantities and units. ISO Standards Handbook, 1993

IUPAC/IFCC Compendium of terminology and nomenclature of properties in clinical laboratory sciences, 1995

IUPAC/IFCC Properties and units in the clinical laboratory sciences, 1995;  
i mere end ti dele

### Måleusikkerhed

BIPM & al. Guide to the expression of uncertainty in measurement, 1993; Draft EURACHEM/CITAC Guide,  
Quantifying uncertainty in analytical measurement, 1999

### Biologiske referenceværdier

IFCC rekommendationer 1986-

### Medicinsk informatik og telematik

Kvantitetstypestruktur ENV 1614:1995

Resultatstruktur prENV 12435:1996-06

Rapportstruktur ENV 1613:1997

### Statistiske metoder til kvalitetskontrol

Statistical methods for quality control. ISO Standards Handbook, vol 1 og 2, 1995

<sup>1</sup>Denne oversættelse af 'The Big Bang' undgår konnotationer om en moderat størrelse og en human aktivitet som 'Det store Knald' kunne have.

EAC, og EAL), dels nationale som fx Deutsches Institut für Normung e.V. (DIN) og National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) i USA. Enhver vil kunne øge listen ud fra sin baggrund og behov. Hertil kommer, at også personlige og ad hoc-gruppers bidrag kan være i det mindste kimen til standardisering.

## KONKLUSION

Standardiserede dokumenter er oftest et udtryk for en stor og lang arbejdsindsats af kyndige mennesker, der søger konsensus inden for vanskelige fagområder. Teksterne indeholder et væld af nyttefulde oplysninger, omend de kan være delvis inkruserede i formalia. Tilmed bliver fx en ISO-standard genundersøgt efter fem år for at sikre, at budskabet stadig er relevant.

På spørsmålet, om der er styrke i standardisering, må svaret blive „ja“.

Standardiseringens evne til at skabe lineære betingelser i visse områder af et system er ikke ensbetydende med en generel sejr over kaos. For det første er effekten partiel, for det andet gælder Murphy's lov stadig: 'Når noget kan gå galt, vil det gå galt'. Desuden er liv og udvikling beroende på kaotiske processer med en vis orden i uordenen. Men standardisering kan medvirke til at gøre os til bedre kaospiloter.

## Referencer

1. Hjortsø L. Græsk mytologi. København: Gyldendal, 1987.
2. Harris G. Guder og faraoner fra Ægyptens mytologi. [København]: Hernov's forlag, 1993.
3. Biblia, det er: den gandske Hellige Skrifts Bøger, efter den i Aaret 1699 udgangne Huus= og Reyse=Bibel. København: Kongel. Vaisenhuses Bogtrykkerie, 1802.
4. Andersen P, Heilesen S, Mølhav B. Kinesiske religioner og livsformer. København: Nordisk Forlag A/S, 1990.
5. Saxtorph N. Nordiske gude- og heltesagn. Viborg: Sesam, 1998.
6. Bæksted A. Nordiske guder og helte. København: Politikens Forlag, 1992.
7. Gleick J. Kaos - En ny videnskabs tilbliven. København: Nysyn-Munksgaard, 1989.
8. Davies P. Det kreative kaos. Nye opdagelser om naturens orden og ordenen. Haslev: Nordisk Bogproduktion A/S, 1990.
9. Gregersen NH, Nielsen AW, editors. Kaos og kausalitet. Om kaos-teorien og dens betydning for filosofi og teologi. Aarhus: Aarhus Universitetsforlag, 1992.
10. Colding-Jørgensen M. Kaos og ikke-elefanter. Et indblik i kaosforskningens hemmeligheder. København: Fremad, 1998.
11. Glenn JR, Littler GH. Dictionary of mathematics. London: Harper & Row, 1984.
12. Kolthoff IM. Development of analytical chemistry as a scientific discipline. In: Kolthoff IM, Elving PJ, editors. Treatise on analytical chemistry, Part 1, Theory and practice, 2nd ed. vol 1. New York: Interscience, 1978.
13. ISO/IEC. Standardization and related activities - General vocabulary. ISO/IEC Guide 2. Geneva: ISO/IEC, 1996.
14. Dybkaer R, Jordal R, Jørgensen PJ, Hansson P, Hjelm M, Kaihola H-L, et al. A quality manual for the clinical laboratory including the elements of a quality system. Proposed guidelines. Scand J Clin Lab Invest 1993;53 Suppl 212:60-84.
15. CEN. Newsletter. Brussels:CEN, 1998-12; 7(6):2-3.

# Suomen Kliinisen kemian yhdistys r.y. - Föreningen för klinisk kemi i Finland r.f. inför 2000-talet

PÄIVI LAITINEN, ordförande

Suomen kliinisen kemian yhdistys r.y. - Föreningen för klinisk kemi i Finland r.f. har fungerat i över 50 år som en vetenskaplig förening för både läkare och kemister intresserade av klinisk kemi. Enligt stadgarna är föreningens uppgift också att beförra den praktiska och teoretiska utvecklingen av klinisk kemi i Finland. Antalet medlemmar har vuxit ända till 1990-talet. I slutet av föreningens första egentliga verksamhetsår, 1947, var antalet medlemmar 33. År 1998 hade föreningen 471 medlemmar, av vilka 62 var pensionerade. Därtill har föreningen på 90-talet haft ett 20-tal understödande medlemmar.

## Specialistutbildning och fortbildning

Undervisning för blivande specialläkare i klinisk kemi och för sjukhuskemister ordnas nuförtiden av universitetet. Alla 5 universitet med medicinska fakulteter dvs. Helsingfors, Åbo, Tammerfors, Kuopio och Uleåborg, har undervisning (inkl. utbildningstjänster) för specialläkare i klinisk kemi. Universitetet i Helsingfors och Kuopio arrangerar undervisning även för sjukhuskemister. Förutom det praktiska arbetet i sjukhusets utbildningstjänst behövs det också teoretisk undervisning (t.ex. kurser, symposier etc.). Den medicinska specialistutbildningen förändras strukturellt under åren 1998-2000, då antalet specialiteter halveras från 92 till 46 för den europeiska harmoniseringens skull. Klinisk kemi skall dock bevaras som sin egen specialitet.

Föreningen har en roll i utbildningen och fortbildningen av både läkare och kemister genom att den ordnar kortare kurser eller utbildningsdagar som lämpar sig som teoretisk undervisning. I regel ordnas årligen två utbildningstillfällen. Utbildningsdagarnas program är oftast vetenskapliga, men föreläsningarna kan också beröra vardagliga tema inom laboratorieverksamheten. Utbildnings-

dagarna har vanligtvis varit populära. Sedan många år tillbaka har höstens utbildningsdagar ordnats ombord på färjan i samband med besöket till Riksstämmman och utställningen i Stockholm. Föreningen ordnar också gruppresa till utländska kongresser som brukar locka mängder av medlemmar som deltagare.

Föreningen har hittills ordnat 6 skandinaviska och internationella kongresser varav två stora på 1990-talet. Den europeiska kongressen i klinisk kemi gick av stapeln år 1995 i Tammerfors med 1700 deltagare. Den XXVI nordiska kongressen med 930 deltagare från 29 länder ordnades i Åbo ifjol. Kongresspråket var engelska, vilket torde ha inverkat på det stora antalet deltagare utanför Skandinavien.

## Kvalitetssäkring

Föreningen har varit aktiv i befrämjandet av kvalitetssäkringsverksamheten i klinisk kemi ända från 1966. Verksamheten överfördes sedermera till Labquality-bolaget, som grundades på föreningens initiativ år 1971. Labquality är nuförtiden väl etablerat även internationellt och verksamheten omfattar förutom klinisk kemi även hematologi, mikrobiologi, klinisk fysiologi, nuklearmedicin, serologi och virologi, cytogenetik och histopatologi inklusive cytologi. Föreningens medlemmar tar aktivt del i arbetet i Labqualitys olika utskott och verkar som sakkunniga i olika specialprogram arrangerade av Labquality.

## Akkreditering

I Finland har man diskuterat akkreditering enligt EN 45001 och ISO Guide 25 och dess fördelar och nackdelar ända från 1990-talets början. Akkrediteringsprocessen fick fart i mitten av 1990-talet och det finns nu ett 20-tal laboratorier akkrediterade inom klinisk kemi, och några är ackredi-

terade även inom klinisk mikrobiologi, histopatologi och cytogenetik. Flera av föreningens medlemmar är verksamma som tekniska experter för FINAS (Finnish Accreditation Service).

### **Publiceringsverksamhet**

Föreningen publicerar sin egen tidskrift, KlinLab, med 6 nummer årligen. Tidskriften innehåller artiklar inom laboratoriemedicin. Tidskriften har också en viktig roll som informationsblad till medlemmarna angående föreningens olika aktiviteter. Vi har också utkommit med tre internationella nummer. Senaste internationella numret "Clinical Chemistry in Finland towards the New Millennium" utkom till den nordiska kongressen i Åbo. Numret innehöll artiklar om forskning, produktutveckling och industri inom olika områden av klinisk kemi.

### **Internationellt samarbete**

Föreningen är mycket aktiv i internationella sammanhang och vi sätter stort värde på det internationella samarbetet. Föreningen är medlem i alla relevanta organisationer inom branschen (IFCC, NFKK, FESCC, ECLM, EC4, IUPAC). Våra representanter fungerar som ordförande och medlemmar i flera av IFCC:s arbetsgrupper och kommittéer. Föreningen tar ställning till internationella avtal, föreskrifter och rekommendationer rörande branschens verksamhet och förmedlar information om dessa till finska myndigheter.

Föreningen deltar aktivt även i EC4:s verksamhet, där registreringen av kliniska kemister inom

EU är en speciellt viktig fråga. Föreningen har grundat en egen registreringsskommitté, som behandlar ansökningarna till European Clinical Chemist innan EC4 fattar det sluttgiltiga beslutet om registrering. I dags dato finns 12 registrerade kliniska kemister och några ansökningar har lämnats i för behandling.

FKKF har långa traditioner även i samarbetet med föreningarna i Ungern och Estland. Samarbetet har blivit livligare alltsedan de samhälleliga förhållandena i Öst-Europa förändrats. Föreningen har varit med om EU:s samarbetsprojekt TEMPUS vars syfte var att utveckla undervisningen i laboratoriemedicin vid Dorpat (Tartu) universitet (åren 1994-1997).

I augusti 1998 ordnades en baltisk kongress i klinisk kemi i Dorpat. Vår egen arbetsgrupp för samarbetet i Baltikum deltog i arrangemangen. Som bäst funderar man på sätt att vidareutveckla samarbetet genom nya arbetsformer.

### **Sammanfattning**

Enligt stadgarna är FKKF:s syfte att fungera som en sammanbindande länk mellan läkare och kemister intresserade av klinisk kemi samt befrämja den praktiska och teoretiska utvecklingen av klinisk kemi i Finland. För detta ändamål ordnar föreningen regelbundet utbildnings- och fortbildningstillfällen. Vi ordnar också gruppresa för medlemmarna till internationella kongresser. Den internationella verksamheten i olika organisationer, som IFCC och FESCC, har blivit allt viktigare de senaste åren.

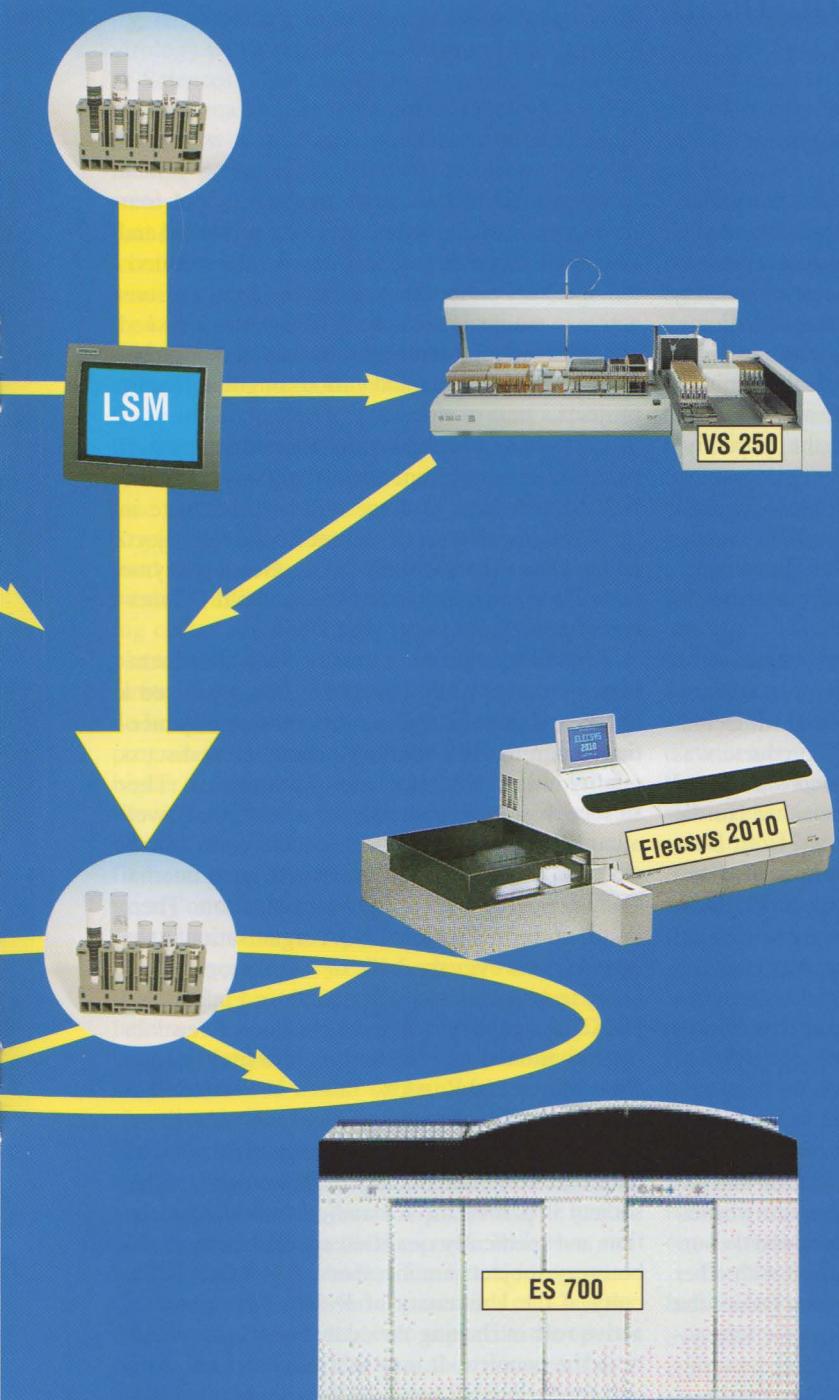
# Konsolidering och Integrering

ALAT  
 Albumin  
 Albumin, låggradig  
 Amfetamin  
 Ammoniak  
 $\alpha$  Amylas  
 $\alpha$  Amylas, pankreas-isoenzym  
 Antitrombin III  
 $\alpha$  1-Antitrypsin  
 Apolipoprotein A1  
 Apolipoprotein B  
 Apolipoprotein Lp(a)  
 ASAT  
 Barbiturater  
 Bensodiazepiner  
 Bikarbonat  
 Bilirubin  
 Bilirubin, konjugerat  
 Calcium  
 Cannabis  
 Ceruloplasmin  
 CK  
 CK-MB kat.  
 CRP  
 D-dimer  
 Digitoxin  
 Digoxin  
 Etanol  
 Fencyklidin  
 Fenobarbital  
 Fenytoin  
 Ferritin  
 Fibrinogen  
 Folat  
 Fosfat  
 Fosfatas, alkalisk  
 Fosfatas, alkalisk, skelett-  
 isoenzym  
 Fosfatas, sur  
 Fosfatas, sur, tartrathämbar  
 Fruktosamin  
 Gentamicin  
 Glukos  
 GT  
 Haptoglobin  
 HbA1c  
 Immunglobulin A  
 Immunglobulin G  
 Immunglobulin M  
 Immunglobulin, lätt kedja,  
 kappa  
 Immunglobulin, lätt kedja,  
 lambda  
 Järn

Järnbindande kapacitet, omättad  
 Kalium  
 Karbamazepin  
 Klorid  
 Kokain  
 Kolesterol  
 Kolesterol, HDL-fraktion  
 Kolesterol, LDL-fraktion  
 Kolinesteras  
 Komplement, C3  
 Komplement, C4  
 Kreatinin  
 Laktat  
 LD  
 LD1, isoenzym  
 Lipas  
 LSD  
 Magnesium  
 Metadon  
 $\alpha$  1-Mikroglobulin  
 $\beta$  2-Mikroglobulin  
 Myoglobin  
 Natrium  
 Opiater  
 Orosomukoid  
 Propoxifen  
 Protein C akt.  
 Protein, tot.  
 Reumatoidfaktor  
 Salicylat  
 anti-Streptolysin O  
 Teofyllin  
 Tobramycin  
 Transferrin  
 Transferrin, kolhydratbrist  
 Transtyretin  
 Triglycerid  
 Urat  
 Urea  
 Valproat  
 Vitamin B12



# 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-  
oxidás  
Vitamin B12  
Östradiol

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



Diagnostics

• Elecsys • ES • Elecsys • ES

# Nytt från det isländska sällskapet för laboratoriemedicin

News from the Icelandic Society for Laboratory Medicine

ELIN ÓLAFSDÓTTIR

The Icelandic Society for Clinical Chemistry, Haematology and Clinical Physiology was founded in July 1978. It celebrated its 20th anniversary in spring 1998 by changing the name of the society to the Icelandic Society for Laboratory Medicine. Membership is open to all persons working or having worked in laboratories of clinical chemistry, haematology or clinical physiology and who have completed a specialist training in the respective disciplines. They may hold university degrees in medicine, biochemistry, molecular biology, pharmacology, physiology or other disciplines that the society accepts. Presently the society has a membership of 32 and 70 % of those have a degree in medicine.

In September 1998 the society organised a Nordic course in Reykjavik, as part of the celebrations, titled Clinical Biochemistry and Molecular Medicine in Current Oncology. The course was advertised as "*Nordisk forskar symposium*" and we had three participants from the other Nordic countries, one from Sweden and two from Denmark. Nine Icelandic speakers were invited and five speakers from abroad, two from the England, two from the United States and one from Finland. The course attracted altogether 45 participants and was well received. It was mainly financed by the Icelandic Society with some support from Nordfond that we hereby wish to acknowledge with sincere thanks.

The major goal of the Society is to strengthen the standing of Laboratory Medicine in Iceland by having an open forum for communication and debate amongst the members, by participating in scientific meetings and organising educational courses either on our own or in cooperation with other medical disciplines. Another important task of the Icelandic Society is to encourage active interaction with sister societies in neighbouring countries especially the Nordic countries, the most productive one being the participation in NFKK, KKN and NQLM.

Open meetings are held regularly, about four times a year, where varied topics are presented and discussed. Speakers are at times members or invited speakers either from abroad or local persons active in medical research. A Newsletter is issued annually to keep members informed about the activities of the Society and various ongoing Nordic projects.

Last spring four Icelandic laboratories participated in an interference study organised by the NQLM and three of those will be participate in the Common Nordic Reference Values project. Iceland has a representative in the Nordic enzyme committee and hopes to implement the IFCC methods for enzymes in the year 2000.

A quality control committee, with four members, working within the society has organised a number of sporadic QC surveys followed by meetings open to all laboratory personnel to discuss quality issues within Icelandic laboratories. These meetings have generally been extremely well attended and their aim was to increase the awareness and point to the importance of good internal QC practices as well as EQA participation. There is still no formal national EQA organisation in the country, however the bulk of EQA programmes being used come from Labquality in Finland and DEKS also supplies some programmes. A few labs have continued their subscription to programmes from Murex and Randox.

Many of the common political and educational aspects of the laboratory disciplines are dealt with under the Icelandic Society of Pathologists. That society is part of the Icelandic Medical Association and medically qualified specialists in all laboratory subjects are members. The Medical Faculty at the University of Iceland also plays an active role in shaping the educational environment in the country. It may at times be rather difficult to distinguish between the role of the different bodies or how they exert their influence since the same individuals are actively working towards

common goals under several different "umbrellas".

At the millennium the five now independent laboratories at Landspítalinn in clinical biochemistry, haematology, immunology, bacteriology and virology will merge into the Institute of Laboratory Sciences. The management structure is to be changed making the laboratories financially independent, with increased administrative and policy making power in the hands of the laboratory directors. The institute will however continue to be part of the Hospital Organisation and the physical locations are to be the same. Similar financial alterations are to take place at the Clinical Chemistry Laboratory at the Reykjavik Hospital.

Specialist training programmes in the laboratory disciplines have been under development for some and at present it is possible to start a specialist training in several laboratory disciplines and spend the first half of the training period in Iceland and complete the training elsewhere. The Royal College of Pathologists in London has issued a statement saying the laboratories at Landspítalinn fulfill the U.K. requirements for a training center and encourage young doctors to complete the second half of their training period in the United Kingdom. The majority of young doctors do however choose to participate in a full training programme abroad. Structured programmes for higher academic degrees, both MSc and PhD, are now offered in many subjects within the Medical Faculty. Several students, both medically qualified and people with degrees in biology, biochemistry or related subjects are participating in these studies.

Two important issues that concern all medically qualified people in Iceland as well as the population as a whole have been much publicised, discussed and debated in recent months. One is the bill on a centralised health sector database that was passed after heated debates both in and outside Parliament (Althingi) last year. The object is to authorise the creation and operation of a centralised database of non-personally identifiable health data derived from medical records, both new and reaching some time back. The licence for operation will be granted for a maximum of 12 years and a special committee is to supervise the operation of the database. Health authorities are to have access to statistical information from the database for health reports, planning and policymaking. This is a commercial enterprise and is still hotly

debated. The other issue of great importance to the medical profession, is a bill that has been introduced in Parliament, regarding research and storage involving human biological samples (materials). This bill is not directly connected to the centralised database but it concerns everyone working with human biological materials, whether the material was sampled for diagnostic or scientific purposes.

About three years ago a new company, deCODE genetics, based in Reykjavik was founded. The company was launched with \$12 million provided by foreign venture capital investors and it is conducting research into the inherited causes of common diseases. Together with pharmaceutical companies and health-care institutions, deCODE aims to utilize its research to develop new methods for identifying, treating and preventing diseases. The company claims that a population-based approach will, more rapidly and more specifically, identify genes involved in certain diseases, allowing the company and its corporate partners to move quickly to target validation, screening and drug development. The addition of the Icelandic centralised health sector database, which is currently under negotiation between deCODE genetics and the Ministry of Health, will give the company another distinct advantage over its international competitors when it comes to analyzing the interplay between genes, environment, disease, treatment and outcome. This young company with over 250 employees has broadened the scope of biomedical research in Iceland and acted as a stimulant in both research and education.

In the past number of years medical research activities within the University, the hospitals, and in private research institutions like the Icelandic Heart Association and the Icelandic Cancer Society have been growing, getting more funding, attracting more students and in general showing greater prosperity than ever. The increased research activities have stimulated the clinical chemistry environment and may in due course influence the way our discipline will evolve in the near future.

The Nordic Congress in Clinical Chemistry will be held in Reykjavik in August 2002, there is however the Bergen Congress still to come so we will wait until after that to bid you welcome to Reykjavik.

# SKUP

## SKANDINAVISK UTPRØVING AV LABORATORIEUTSTYR FOR PRIMÆRHELSETJENESTEN

Etablering av SKUP og igangsetting av de første evalueringene

Sverre Sandberg<sup>1</sup>, Kristoffer Hellsing<sup>2</sup>, Poul J. Jørgensen<sup>3</sup>, Arne Mårtensson<sup>2</sup> og Grete Monsen<sup>1</sup>

1NOKLUS, Seksjon for Allmennmedisin, Universitetet i Bergen N-5009 Bergen, 2EQUALIS, Box 977, S-751 09 Uppsala, Sverige; 3Afdeling KKA, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense, Danmark.

### Sammendrag

En viktig faktor for å sikre god analysekvalitet er bruk av hensiktsmessig laboratorieutstyr. Brukerne kan bare velge det mest hensiktsmessige utstyret om de har tilgang til objektiv informasjon om kvalitet og brukervennlighet. Derfor er det viktig at utstyret blir evaluert på en objektiv måte, dvs. at det bl.a. også evalueres under de betingelser det reelt sett skal brukes.

Dette var noe av bakgrunnen for at Skandinavisk utprøving av laboratorieutstyr i primærhelsetjenesten, SKUP, ble startet høsten 1997.

SKUP har som mål og fremskaffe objektiv og uavhengig informasjon om kvalitet og brukervennlighet av laboratorieutstyr for legekontor utenfor sykehus. SKUP er et samarbeid mellom NOKLUS, EQUALIS og laboratoriemedisin/primærhelsetjeneste i Danmark. Det er etablert et sekretariat knyttet til NOKLUS i Norge og koordinatører i Danmark og Sverige.

SKUPs personal finansieres med midler fra de respektive land, mens selve utprøvingene finansieres av utstyrssleverandørene. Det er holdt kurs for 21 utprøvere i de tre skandinaviske land, og enkelte utprøvninger er avsluttet, noen er i gang og flere er under planlegging. For utstyrssleverandører er det en mulighet for å få utført utprøvninger på en standardisert måte i hele Skandinavia. For brukerne vil det være en mulighet for å skaffe seg lett tilgjengelig objektiv informasjon om utstyr, og for helsepolitiske myndigheter vil det være mulig å skaffe seg oversikt over det utstyr (og den kvalitet dette har) som til enhver tid befinner seg på markedet. SKUP vil antakelig spille en betydningsfull rolle når nå det nye direktivet for in vitro diagnostika blir implementert.

### Bakgrunn

På det skandinaviske markedet eksisterer det i dag en rekke forskjellige instrumenter til bruk utenfor sykehus. Det kan f.eks nevnes at bare til hemoglobinnålning finnes der over 60 forskjellige typer instrumenter på norske legekontor [1]. I Skandinavia har det ikke vært noen instans som skal godkjenne eller evaluere tester/laboratorieutstyr som skal markedsføres.

Laboratorieutstyr blir ofte sendt ut på markedet uten å ha vært prøvd under forhold utstyret i realiteten vil bli brukt under. Det finnes ofte mange, mindre, lokale utprøvninger der resultatene kan være vanskelige å tolke. Kjøperen av laboratorieutstyr har liten mulighet for å orientere seg i markedet, og hun/han er på mange måter prisgitt tilfeldig informasjon ofte distribuert av instrument/test-leverandøren. Det har vært et sterkt ønske fra brukerne av slikt utstyr at de skal kunne henvende seg et sted der det finnes objektiv informasjon om utstyret. For å kunne gi slik informasjon, er det viktig å ha solide og relevante undersøkelser å støtte seg til.

I England vurderes en del instrumenter av Medical Device Directorate og NHS Procurement Directorate, men det etterlyses en fast ordning for instrumentevaluering [2]. I Skandinavia fantes ingen ordning for instrumentevaluering. I Sverige ble det etterlyst en "erfarenhetsbank" som kan ha opplysinger om ulike instrumenter [3].

Dette er bakgrunnen for at NOKLUS, EQUALIS og laboratoriemedisin/primærhelsetjeneste i Danmark gikk sammen om å etablere Skandinavisk utprøving av laboratorieutstyr for primærhelsetjenesten, SKUP.

## **Skandinavisk Utprøving av laboratorieutstyr for Primærhelsetjenesten – SKUP**

SKUP ble opprettet høsten 1997 etter initiativ fra fagmiljø og helsepolitiske myndigheter i Norge, Sverige og Danmark. I løpet av 1998 ble det foretatt ansettelsesamt distribuert en informasjonsbrosjyre (i henholdsvis dansk, svensk og norsk versjon) til legekontor, utstyrssleverandører og til Helsepolitiske myndigheter i de tre land. SKUP-organisasjonen ble omtalt i fagtidsskrift.

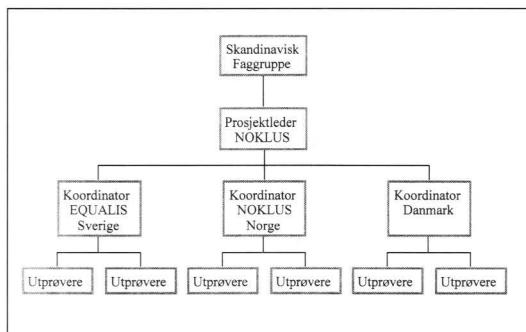
### **Mål for SKUP**

SKUP har som mål å fremkaffe objektiv og uavhengig informasjon om kvalitet og brukervennlighet av laboratorieutstyr for legekontor utenfor sykehus. En betydelig del av denne informasjonen vil bli fremkaffet ved organisering av egne utprøvinger.

SKUP vil distribuere opplysninger om laboratorieutstyr til legekontor, laboratoriemedisinske råd, laboratoriekonsulenter og helsepolitiske myndigheter. Resultater fra utprøvingene vil også kunne publiseres og bli lagt ut på internett.

### **Skandinavisk samarbeid**

SKUP er et samarbeid mellom Norge, Sverige og Danmark og blir ledet av en skandinavisk faggruppe. Sekretariatet og prosjektleddelse er lagt til Norsk senter for kvalitetssikring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (NOKLUS) i Bergen. Det er engasjert koordinatorer ved EQUALIS i Sverige og ved Avdeling KKA i Odense, Danmark. Fordelene med å ha en skandinavisk organisasjon er at vi vil få en større profesjonell tyngde og at det blir mer interessant for leverandører av laboratorieutstyr å benytte ordningen. Den organisatoriske modell er skissert nedenfor.



### **Økonomi**

Hver koordinator lønnes med midler bevilget i det enkelte land. I Norge tildeles pengene fra Kvalitetssikringsfond III, opprettet etter avtale mellom Den norske legeforening, Kommunenes Sentralforbund og Sosial- og helsedepartementet. I Sverige finansieres virksomheten innenfor budsjettetrammen av EQUALIS, og i Danmark får en kvalitetssikringsmidler fra enkelte amter. SKUP vil organisere utprøvinger av laboratorieutstyr. Disse utprøvingene finansieres av leverandører av laboratorieutstyr. På sikt er det meningen at ordningen skal kunne bli selvfinansierende.

### **Oppgavene til SKUP kan summarisk deles i fire: Registrering av allerede eksisterende informasjon om laboratorieutstyr.**

Dette kan dreie seg om rapporter (f.eks. fra eksterne kvalitetssikring) og publisert materiale, samt informasjon vedrørende kvalitet og brukervennlighet av utstyr som kan brukes i legepraksis utenfor sykehus. Ut fra dette kan faggruppen evaluere i hvilken grad skandinaviske utprøvinger er nødvendige. Svært ofte er instrumentene ikke undersøkt i den virkelighet de skal brukes, nemlig i legepraksis utenfor sykehus. I slike tilfeller kan det bli aktuelt å organisere utprøvinger.

### **Organisering av utprøvinger av laboratorieutstyr**

Instrumentene vil bli evaluert etter en mål som er utarbeidet [4]. Malen består av en preanalytisk del der fysiske og praktiske forhold omkring instrumentet blir vurdert, deretter følger en del som omhandler utprøving på et stort laboratorium. Her blir bl.a. presisjon, korrelasjon og interferens undersøkt. Til sist kommer den viktige delen der utstyret blir prøvd ut under de betingelser det skal brukes under - nemlig i primærhelsetjenesten. Her vil også presisjon og korrelasjon bli undersøkt. I tillegg vil det bli innhentet verdifull informasjon om hvordan utstyret kan fungere i en travel hverdag. Det viser seg at man svært ofte finner en annen kvalitet på utstyret når det prøves ut i primærhelsetjenesten sammenlignet med det man finner ved utprøvinger i sykehusmiljø.

Høsten 1998 ble det med støtte fra Nordfond holdt et to dagers kurs for 21 deltakere fra Norge, Sverige og Danmark. Disse representerer 21 labo-

ratorier som har sagt seg villige til å evaluere laboratorieutstyr og test-kitt til selvkost. I fremtiden vil dette kontaktnettet utvides.

På kurset ble det gitt detaljert opplæring i hvordan en utprøving skal foregå. Det optimale vil være å ha samme slags utprøvinger i de tre landene for deretter å kunne samle inn tre uavhengige datasett. Dette vil imidlertid variere noe avhengig av hvilket utstyr som skal undersøkes. Utprøvingene blir koordinert av sekretariatet.

#### Etablering av en database.

Sekretariatet vil etablere en database med opplysninger om laboratorieutstyr. Databasen skal inneholde referanser til alt som er skrevet om instrumentene samt basiskarakteristika ved det enkelte instrument og viktige opplysninger fra egne utprøvinger angående instrumentets analysekvalitet og brukervennlighet. Det er forventet at databasen vil bli operativ i løpet av 2000.

#### Distribuering av opplysninger om det enkelte laboratorieutstyr.

En viktig oppgave vil være å videreforsmide informasjon til de som er interessert i det. Dette vil spesielt være legekontor, laboratoriekonsulenter, laboratoriemedisinske råd og myndigheter. Leger overleses med informasjon. Det er derfor viktig at den informasjon SKUP tilbyr dem, gir rimelig enkle svar på de spørsmål de stiller seg: Er kvaliteten på utstyret godt nok? Er instrumentet robust nok? Hvor lang tid tar det å analysere prøvene? Hva koster reagenser og instrument og hvor mye vil det offentlige refundere? Brukere kan henvende seg til SKUP for å få denne informasjonen.

Leverandører av laboratorieutstyr vil få egne rapporter. Andre kan få kjøpe disse rapportene. Resultater vil også kunne publiseres og bli lagt ut på internett. Sammendrag av utprøvingene vil kunne publiseres i Klinisk Kemi i Norden, samt i legeforeningenes tidsskrift og primærhelsetjenestens tidsskrift i Skandinavia.

#### Hvordan vil en typisk utprøving foregå?

#### Instrumenter som allerede er på markedet.

SKUP får henvendelser om utprøving fra leverandører og instrumentbrukere. SKUP tar også kontakt med leverandører for å høre om de er interesserte i utprøvinger. Henvendelsene vil komme til

SKUP-koordinatorene i de ulike land. Disse tar så kontakt med prosjektleder og faggruppen for å vurdere muligheten for en felles skandinavisk utprøving. Et foreløpig prisoverslag vil bli gitt leverandøren.

Det vil så bli holdt et møte mellom SKUP, de som skal utføre evalueringen samt utstyrslverandøren. Her blir man i detalj enige om utprøvingsprotokoll, referansemetode, pris, kontrakt etc. Etter det er inngått avtale om hvordan utprøvingen skal foregå, er den offentlig kjent.

Selv utprøvingen blir så foretatt av personer som har deltatt på et kurs slik at utprøvingene er standardiserte uansett hvor de blir utført. Koordinatoren i det aktuelle land holder løpende kontakt med utprøverne.

En første evaluatingsrapport blir skrevet av utøverne sammen med koordinatoren. En foreløpig rapport blir sammenfattet av prosjektleder og blir gjennomgått av faggruppen.

Denne rapporten leveres til utstyrslverandøren som nå har anledning til å kommentere rapporten. Disse kommentarene vil bli diskutert i SKUP og rapporten vil evt. kunne bli endret etter innspill fra utstyrslverandøren. En ny rapport blir så sendt utstyrslverandøren. Hvis denne fremdeles ønsker å kommentere rapporten, vil kommentarene bli lagt som et vedlegg til rapporten sammen med responsen fra SKUP. Rapporten er nå offentlig og kan bli publisert på internet eller i vitenskapelige tidsskrift.

#### Instrumenter som ikke er på markedet

Det vil svært ofte være ønskelig å få utført en "pre-market" evaluering av et instrument. I et slikt tilfelle avviker opplegget noe sammenliknet med det som er skissert ovenfor. Utprøvingen vil ikke være offentlig kjent, dvs. SKUP vil ikke kunne fortelle om at det foregår en utprøving med mindre leverandøren er interessert i dette. Rapporten vil bli skrevet og kommentert slik som ovenfor, men den vil ikke være offentlig tilgjengelig. Det betyr at resultatene ikke vil bli lagt ut i en database eller publisert på annen måte. Dersom leverandøren imidlertid bestemmer seg for å markedsføre instrumentet / testkittet, vil rapporten kunne offentliggjøres.

## Akkreditering

Det er tatt kontakt med de skandinaviske akkrediteringsorganisasjonene som har sagt seg villige, som et ledd i en SKUP utprøving, å vurdere om det er mulig å få akkreditert bruken av det aktuelle instrument eller testkitt. En slik vurdering kan inn-gå som en del av den utprøvingen som avtales mellom SKUP og utstyrslverandørene.

## Forholdet mellom SKUP og det nye direktivet for in vitro diagnostika

Det nye direktivet setter krav til utstyrslverandørene om hvilken dokumentasjon de må kunne fremvise før instrumentet / testkittet kan bli markedsført i EU. Krav til dokumentasjon, og hvem som skal godkjenne denne, varierer betydelig avhengig av hvilke analyser det er dreier seg om.

SKUP vil sannsynligvis spille en betydelig rolle når det gjelder å være produsenten behjelplig med å skaffe den dokumentasjon som er nødvendig før lansering i EU området.

Dette vil da dreie seg om såkalt "pre-marketing" utprøvinger som ikke er offentlige. I et møte i den Nordiske prosjektgruppe for IVD standardisering i mai 1999, ble det understreket at SKUP burde kunne utføre slikt arbeid. Det vil da også være aktuelt med utprøvinger av større utstyr og SKUP vil vurdere om en også skal gå inn på det området.

Når det gjelder "post-marketing surveillance" er det uklart hvordan den skal foregå. Det er mulig at SKUP sammen med organisasjonene for eksternt kvalitetskontroll kan spille en rolle her.

## Status for utprøvinger i SKUP

SKUP har fått en svært positiv mottakelse blant brukere og utstyrslverandører. Brukerne er interesserte i å få objektiv, lett tilgjengelig informasjon om instrumenter og testkitt, og utstyrslverandører er glade for å kunne henvende seg et sted for å få organisert utprøvinger både på sykehushslaboratorier og i primærhelsetjenesten på en standardisert måte. De praktiske utprøvingene ble startet opp våren 1998. SKUP er nå ferdig med en utprøving av flere nye glukoseinstrumenter og en urinstrummel. Vi holder på å ferdigstille rapporter om

NycoCard HbA1c og DCA 2000 for HbA1c. En rekke andre utprøvinger er under forberedelse, også en del "pre-market" utprøvinger.

## Hvor er SKUP om fem år?

Det er svært positivt at man innen de skandinaviske lands fagmiljø var enige om at det var behov for en SKUP-organisasjon. Det er derfor viktig å få integrert hele det laboratoriemedisinske miljø i den aktivitet SKUP driver. Dersom dette lykkes vil SKUP kunne tjene både brukerne, instrumentleverandørene og de helsepolitiske myndigheter. SKUP vil etterhvert bygge opp en database over alle de instrumenter som lanseres på det skandinaviske markedet. Dette vil være den standardiserte formen å formidle informasjon om instrumentene på.

SKUP vil antakelig spille en rolle når det gjelder å fremstaffe den dokumentasjon utstyrslverandører trenger før lansering av instrumenter og testkitt.

SKUP vil sannsynligvis også drive utprøving av annet utstyr enn det som er beregnet for primærhelsetjenesten. Allerede nå drives det utprøving av POC-instrumenter (point of care instrumenter), og det vil være en glidende overgang til det å ta på seg større utprøvingsoppgaver.

I Norge har NOKLUS drevet en del utprøvinger av utstyr for egenmåling av blodsukker. Utprøvingene har vært foretatt både på laboratoriet og blandt diabetikere. Dette vil sannsynligvis være en stor og viktig oppgave for SKUP i samarbeid med helsepolitiske myndigheter og diabetesorganisasjonene i Skandinavia.

Alt dette krever imidlertid at SKUP etablerer tett kontakt med ekspertisen i det skandinaviske fagmiljøet slik at utprøvinger foretaes der hvor ekspertisen til enhver tid befinner seg.

## Referanser

1. Sandberg S, Christensen NG, Jevnaker M, Thue G, Klovning A. Analysekvalitet av hemoglobin og glukose i legepraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 115: 25-9.
2. Hobbs R. Near patient testing in primary care. Offers better patient management but needs proper evaluation and quality control. Brit Med J 1996; 312: 263-4.
3. Hellsing K, Berqvist Y, Eman-Falkenson M, Falck G, Hovelius B, Lind L, Tryding N. Samarbe för kvalitetsutveckling i primärhärvård: Nya laboratorier blir Seqlas "förlängda arm". Läkartidningen 1996; 93: 547-9.
4. Christensen NG, Monsen G, Sandberg S. Utpøring av analyseinstrumenter. En veileitung spesielt beregnet for utprøving av instrumenter for primærhelsetjenesten. 1977; Alma Mater Forlag, Bergen.

## Utprovinger i regi av SKUP

Opplysninger om utprøvingene kan fås ved henvendelse til de aktuelle firma eller hos SKUP.

Utprovingsrapporter kan kjøpes hos SKUP for kr. 250,-

Instrument/testkit	Firma	Utprovning	Kommentar	Rapport
Uriscan <i>Urinstrimmel</i>	Perivita/ Yeongdong	Prelanseringsevaluering	Urinstrimmen er markedsført i Norge. SKUP-utprøving er ikke utført	April -98
Precision Plus Electrode <i>Glukose</i>	MediSense/ Abbott	SKUP-utprøving	Precision Plus Electrode kalles nå Gen 2b	Oktober -98
Gen 2b Elektrode <i>Glukose</i>	MediSense/ Abbott	Tilleggsutprøving	Korrelasjon mot fullblodsreferanse	Mai -99
NycoCard <i>HbA1c</i>	Nycomed	SKUP-utprøvig	Ferdig april -99	Juni -99 Til høring hos Nycomed
DCA 2000 <i>HbA1c</i>	Bayer	SKUP-utprøving	Ferdig april -99	Juli -99 Til høring hos Bayer
Accucheck Plus <i>Glukose</i>	Roche	SKUP-utprøving	Utprovlingen er beregnet ferdig i løpet av august -99	I løpet av høsten -99
QuikRead <i>CRP</i>	Orion Diagnostica	SKUP-utprøving	Oppstart august -99	I løpet av høsten -99
*	*	Prelanseringsevaluering	Instrumentet er ikke markedsført i Skandinavia pt	Blir ikke gitt ut
*	*	SKUP-utprøving Ble stoppet	Skal ikke markedsføres i Skandinavia i nåværende form	Blir ikke gitt ut
*	*	4 nye SKUP-utprøvinger	Under planlegging for høsten -99	

---

## ROSAN UPDATE

IVAN BRANDSLUND

Rosan på Internet (rosan.org) blev åbnet 98 og reklameret for på den nordiske kongres i Turku i juni 98.

Dette gav et boom i antal søgninger, med 500 sider per måned som mean og max. 650 per måned.

Det sidste år har der været i alt 3.100 søgninger, over 90% i dagarbejdstiden, over 95% fra de 5 nordiske lande, men også både nabolande og Argentina, Hong Kong, Korea og Sydafrika er repræsenteret.

Lige nu er der 10-12 søgninger på basen per dag.

Vi kan konkludere, at basen bliver brugt, MEN:

**Alt for få tilmelder nye analyser til basen**  
selom det er let: prøv selv at gå ind!

Der er kommet under 10 forslag til manglende analyser på basen.

OPRÅB: Hvis du har en sjælden analyse i dit laboratorium, så vær venlig

1) at søge den på ROSAN

2) hvis den er efterlyst eller ikke er der: udfyld formularen direkte via Internet

3) tryk på send knappen

**så enkelt er det** – alle felter behøver ikke udfyldes, blot de felter, hvor du har relevante data.

PS: Rosan kan fås som diskette med indbygget database, hvor egne analyser kan lægges ind sammen med Rosans – og opdatering kan ske via Internet, uden at egne sjældne analyser ændres. Bestil hos Rosan sekretariatet via Internet (pris 2.500 kr.).

# Implementation and Standardisation Problems of International Normalised Ratio in Anticoagulation Therapy in Denmark

KARIN KYNDE,

Department of Clinical Biochemistry, Roskilde County Hospital, DK-4000 Roskilde, Denmark.

## INTRODUCTION

In view of the increasing need for monitoring anticoagulation therapy the International Committee on Thrombosis and Haemostasis and the International Committee for Standardisation in Haematology in 1985 recommended the use of the new unit, called the International Normalised Ratio, abbreviated INR, as an expression for the activity of coagulation factors II+VII+X or the prothrombin time.

The use of the INR calculation allowed correlation with the recommended levels for treatment of patients in anticoagulation therapy and should overcome the problems in comparing the results reported by different laboratories, independent of the source of thromboplastins in the reagents of the various test kits.

The Committee on Analytical Quality under The Danish Society of Clinical Chemistry introduced regularly extern quality assessment schemes on coagulation in 1989, and found an extremely high interlaboratory variation of the prothrombin time. Measured in arbitrary units it demonstrated a coefficient of variation (CV) of about 20%.

Implementation of the INR calculation in the beginning of the nineties clearly demonstrated, that INR-normalisation of the prothrombin time itself was not a sufficient tool for reducing the large interlaboratory variation. Furthermore, marked differences among the various commercial test kits were observed, indicating divergence among different sources of thromboplastins resulting in different INR levels.

The reasons for the observed discrepancies seem to be due to the International Sensitivity Index, abbreviated ISI, values of the thromboplastin reagents used by the laboratories. However, even laboratories using the same reagent had a consider-

able variation, indicating that other factors, such as the choice of normal plasma and type of coagulometer, play an important role.

This stressed the need for each laboratory to determination the ISI-value of the thromboplastin used in the local analytical system. The recommended way of establishing a local ISI value using samples from 20 normal persons and 60 persons in stable anticoagulation therapy will mean an unacceptable workload for each laboratory.

## METHODS AND MATERIALS

In an effort to overcome the problems of the standardisation, the Committee on Analytical Quality under Danish Society of Clinical Chemistry in 1992 introduced a tool in form of a national reference plasma, the so-called ISI calibrator with an assigned INR value. This calibrator should be used for determine the ISI value of the reagent in use to the local setup of the test.

The choice of the material for calibration purpose or control material is critical. Lyophilised material, normally used by the manufactures of test kits, seems unsuitable for calibration or external quality assessment schemes due to matrix effects. Thus, fresh frozen pooled material was chosen.

## ISI Calibrator

The first Danish ISI calibrator was a liquid, fresh frozen pooled plasma preparation from 20 voluntary patients in stable anticoagulation therapy giving their consent. Two hundred ml of blood were drawn from each patient in siliconised glass tubes containing trisodium citrate 3.8 w/v%. The tubes were centrifuged within one hour at 3000 G for 15 minutes. Each plasma sample was checked for anti-HIV, HbsAg and anti-HCV. Plasma was pooled in

a bottle of plastic and dispensed in cryotubes of 1 ml. All tubes containing plasma pool were frozen simultaneously and stored at 80 °C.

In order to establish a reference value of the ISI calibrator, the preparation was tested by The Thrombosis and Haemostasis Research Unit in Leiden, The Nederlands. It was tested by manual technique against four international reference preparations of thromboplastins, BCT/099 (human plain), OBT/79 (bovine combined), RBT/79 (rabbit plain) and CRM 149R (rabbit plain). There were some discrepancies in the values related to reference materials of different species. The mean INR values found with the four materials were respectively 2.54, 2.77, 2.48 and 2.62.

A mean reference value of 2.60 INR was adopted. This value was fairly close to the consensus value of 2.47 INR obtained by preliminary testing in 26 Danish laboratories.

The first national ISI calibrator has been replaced with subsequently preparation, the first time in 1994 and the second time in 1996 with the 3rd. national ISI calibrator, which is still in use.

The later calibrators are produced and assigned with values in the same manner as the first, i.e. the mean value obtained by testing against international reference preparations of thromboplastins and compared with the previous calibrator. The present calibrator is intended to be used when a laboratory changes their reagent batch or shifts to another coagulameter. A 4th. ISI calibrator is now in preparation and will be available in the autumn of 1999.

### Determination of local ISI value

The ISI calibrator and the mean normal plasma coagulation time (MNPT) are used to calculate the ISI value of the thromboplastin reagent in the local analytical setup of the prothrombin time.

Using the assigned INR value of the ISI calibrator, the method for the practical use of the calibrator to establish the ISI value of local analytical system is derived from the following equation:  $ISI = \log INR_{Cal} \times (1/\log PT\ ratio)$ , where  $INR_{Cal}$  is INR value of the calibrator and  $PT\ ratio$  is equal to coagulation time of the calibrator divided by MNPT.

### Normal Plasma Calibrator

The expression of prothrombin time in INR values is based on the coagulation time of normal plasmas. Additionally the mean normal prothrombin time has to be used in the recalculation of the local ISI value. However, many laboratories do not use a sufficient number of fresh normal samples to determine MNPT.

A normal plasma calibrator was introduced to the Danish laboratories as a further improvement of the standardisation in order to replace the different commercial and local preparations of plasma pools. The Danish normal calibrator is a pooled plasma preparation from 40 healthy persons without medication, 20 male and 20 females. The collection, virus testing and storing of blood followed the same lines of direction which was used for the collection and storing of the ISI calibrator.

The Danish normal calibrator was designated with a "consensus" value of 1.00 INR, and for a non-anticoagulation purpose a value of 1.00 arbitrary units. The normal calibrator is intending to be used as an alternative way to determine the mean normal prothrombin time and simultaneously with the ISI calibrator for calculating the local ISI value of the reagent in use. It can also be used as 100% activity reference plasma when expressing the prothrombin time in arbitrary units as a part of a "Liver Profile".

The frozen normal calibrator has recently been tested by The Thrombosis and Haemostasis Research Unit in Leiden, The Nederlands. It was tested against three international reference preparations of thromboplastins, rTF/95 (human recombinant), OBT/79 (bovine combined) and CRM 149S (rabbit plain). The INR value was found to 0.98 with a CV of 3.1%. The calculation was referring to an MNPT determined by use of fresh plasma from a normal Dutch population.

### Extern quality assessment materials

External quality assessment schemes on coagulation tests in Denmark go back to 1989. Liquid frozen materials at four INR levels are used. All materials are tested for anti-HIV, HbsAg, anti-HCV and dispensed in cryotubes and frozen at -80 °C. The program takes place five times a year and includes eight coagulation parameters besides the prothrombin time. Level 1 is unmodified plasma

from normal persons without medication. Level 2 is unmodified plasma from patients in stable anti-coagulation therapy. Level 3, moderate reduced level, is plasma from normal persons diluted 1+1 with human albumin 5%. Level 4 is plasma from normal persons with an in vitro admixture of heparin 0.4 to 0.8 IU/ml.

### Distribution of frozen materials

The calibrators and control material are distributed from the Danish Institute for External Quality Assurance for Hospital Laboratories, abbreviated DEKS, which is a further extension of the Committee on Analytical Quality.

The calibrators are distributed to the Danish laboratories on request and the control materials are sent 3 times in the first half-year and 2 times in the last. The materials are shipped in Styrofoam containing solid carbondioxid.

## RESULTS

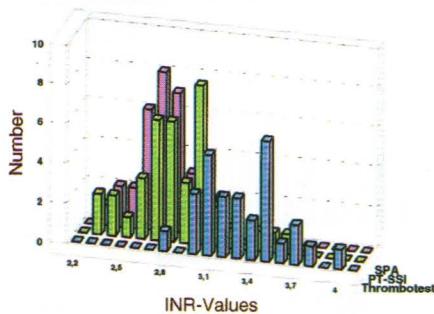
### Steps of standardisation

The results of the extern quality assessment schemes in 1992 demonstrated, that changing the expression of anticoagulation treatment from arbitrary units to INR values decreased the coefficient of variation, but only from 20% to about 12%.

Furthermore it demonstrated a distinct difference in the mean values obtained by the various thromboplastin reagents in use (Figure 1).

**Figure 1.**

Variation of INR values for the most used methods in Denmark in 1992.



All methods: MEAN= 2.95, N=100, CV=12.2%

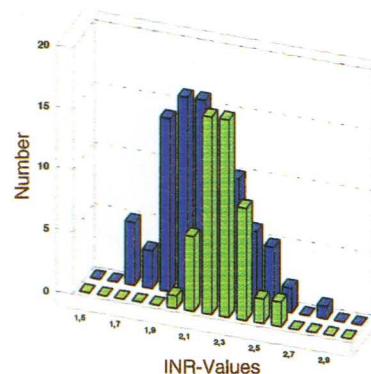
Pink bars: SPA, Stago France, Mean=2.74, N=35, CV=7.1%  
Green bars: PT-SSI, Nycomed, Norway, Mean=2.85, N=37, CV=10.5%

Blue bars: Thrombotest, Nycomed Norway, Mean=3.34, N=28, CV=8.4%

Figure 2 shows the effect of a recalculation according to the 1st. Danish ISI calibrator on a control plasma at anticoagulation level. Using the ISI values stated by the manufacturers of the thromboplastin reagents the interlaboratory variation was 10.9%. With the recalculated ISI values, the CV decreased to 5.1%. In spite of the remarkable effect on the interlaboratory variation the recalculation had only a small effect on the overall mean value, which increased from 2.18 to 2.33 INR. This effect apparently differs with the various kind of reagents (Figure 3). The recalculation did not alter the mean value of the Nycotest (Nycomed,

**Figure 2.**

Effect of recalculation according to the Danish ISI calibrator. INR-Results of a control plasma at anticoagulation level



Blue bars: Manufacturers ISI-values, Mean=2.18, N=86, CV=10.9%  
Green bars: Danish ISI-Calibrator, Mean=2.33, N=52, CV=5.1%

**Figure 3.**

The Effect of the Danish ISI-Calibrator on Laboratory Mean values and CV's of a control plasma from a patient in anticoagulation therapy						
	Laboratories using ISI values from the Manufacturers			Laboratories using Danish ISI-Calibrator		
	Mean	N	CV%	Mean	N	CV%
<b>Nycotest</b>	2.30	21	10.3	2.33	26	4.6
<b>SPA, Stago</b>	2.05	21	3.9	2.33	15	4.3
<b>Thrombotest</b>	2.26	17	9.1	2.41	6	6.2
<b>Normotest</b>	1.99	17	11.4	2.26	5	7.9
<b>All Reagents</b>	2.18	86	10.9	2.33	52	5.1

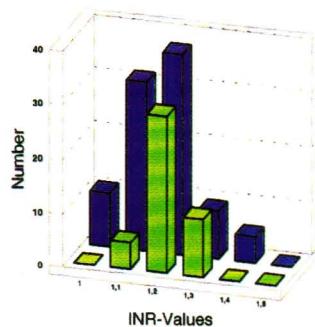
Norway), but only of the three other reagents in use, SPA from Stago in France, Thrombotest and Normotest both produced by Nycomed, Norway.

The same picture was seen by using a control plasma at the moderate reduced level, where the overall interlaboratory variation decreased from 8.0% to 4.8% (Figure 4).

The first steps of standardisation in Denmark were found to have a positive effect on each of the three control levels, normal level, moderate reduced level and the anticoagulation level. The change from arbitrary units to INR values reduced the variation from between 17 and 24% to about 12%

**Figure 4.**

*Effect of recalculation according to the Danish ISI calibrator. INR-Results of a control plasma at moderate reduced level.*



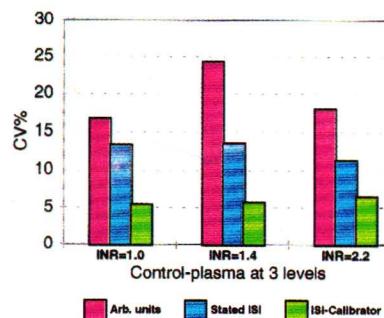
Blue bars: Manufacturers ISI-values, Mean=1.22, N=90, CV=8.0%

Green bars: Danish ISI-Calibrator, Mean=1.27, N=45, CV=4.8%

using the ISI values stated by manufacturers of the thromboplastin reagents. Introduction of the Danish ISI calibrator further more reduced the CV to the level 5-7% (Figure 5).

**Figure 5.**

*Effect of standardisation on the interlaboratory variation for control plasmas at three levels.*



The initiative of replacing the different commercial and local preparations of normal plasma pools with the Danish normal plasma calibrator did not have much effect on the INR values. This might not be surprising as the local calculated ISI value already is adjusted by the used mean normal prothrombin time. Only the interlaboratory variation of the prothrombin time expressed in arbitrary units was reduced from the level 17-24% to about 12%.

### Testing of the Danish model in the others Nordic Countries

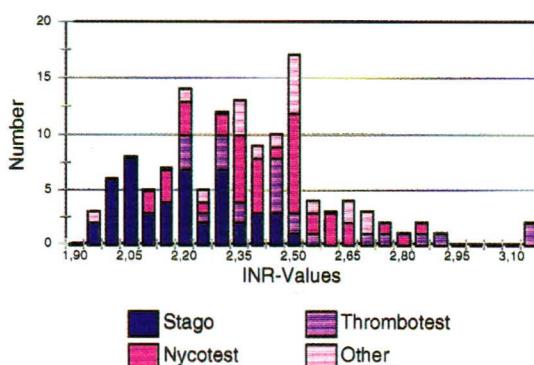
The model of the Danish standardisation has been tested in all the Nordic Countries. In November 1993 the Danish Committee invited the Nordic laboratories to participate in an external quality assessment scheme with incorporation of the Danish calibrators.

One hundred and thirty-one laboratories from Norway, Sweden, Finland, Iceland and Denmark agreed to participate in the survey. The reagents in use reflected the distribution observed in Denmark and the results of the scheme confirmed the effect of this model of calibration.

Figure 6 and 7 shows the distributions of the

**Figure 6.**

*Scandinavian EQAS, INR values of frozen control plasma with ISI-values stated by the manufacturers of test kits.*

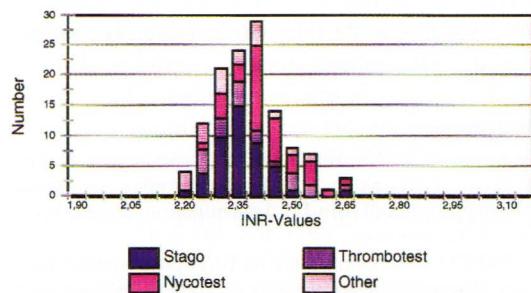


All methods: Mean=2.34 INR, N=130, CV=10.5%

INR values for a fresh frozen control plasma at the therapeutic level with and without recalculation of ISI. It was possible to reduce the interlaboratory CV with 50% by recalculating the ISI values stated by the manufacturers according to the Da-

**Figure 7.**

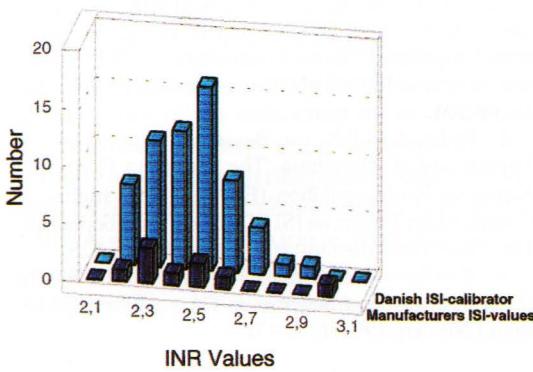
Scandinavian EQAS, INR values of frozen control plasma after recalculation with the Danish ISI calibrator.



All methods: Mean=2.36 INR, N=124, CV=3.9%

**Figure 8.**

Danish EQAS, Nov. 1998, on coagulation factors II+VII+X at anticoagulation level.



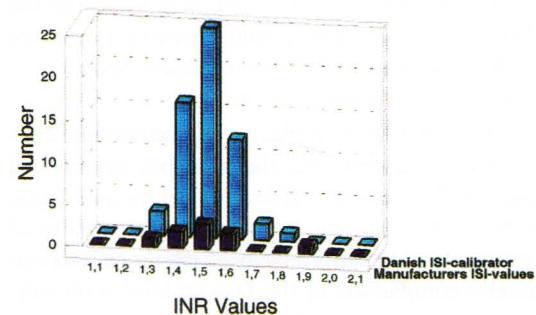
All methods: Mean=2.44 INR, N=69, CV= 6.5%

nish model. The mean value of the fresh frozen plasma was not altered but the variation decreased from 10.5% to 3.9%.

Additionally the survey included a freeze dried plasma sample at the therapeutic level, but it was shown, that it was not possible to reduce the variation of this material by recalculating the ISI value.

**Figure 9.**

Danish EQAS, Nov. 1998, on coagulation factors II+VII+X at moderate reduced level.



All methods: Mean=1.50 INR, N=68, CV=7.0%

### Comparing of laboratories using the calibration model with those using another way of calibration

Figure 8 and 9 shows the distribution of INR values obtained with frozen control plasma at the anticoagulation level and the moderate reduced level respectively, found at the Danish quality assessment scheme in November 1998. Those laboratories who have chosen to adopt the ISI values stated by the manufacturers of test kits or use another kind of calibration seems to fit very well with the users of the Danish ISI recalculation model. Only a few outliers were seen.

### DISCUSSION

The calibration model was met with general approval in Denmark. It is an easy way for the laboratories, even the small ones, to establish a reliable ISI value in the local set up of the test.

Until now only fresh frozen plasma have been found suitable for the purpose. A two-points calibration has been used, one calibrator at the therapeutic level and one at the normal level. Eighty-seven percent of all laboratories in Denmark use the ISI calibrator and 72% use the normal calibrator. Twenty-eight of the laboratories have chosen to continue with their own normal plasma or a commercial freeze dried normal plasma. This indicates that some manufacturers of reagents are providing their customers with ISI values of the thromboplastins valid for the coagulometers in use.

The precision of the prothrombin time has been stable through the years since introducing of the

first ISI calibrator. The interlaboratory variation at both the therapeutical and the moderate reduced level has been within the interval 4 -8 %.

The accuracy of levels obtained by use of the ISI calibrator is questionable because the stated INR value of the calibrators is established by only one reference laboratory. In order not to change the Danish level by replacing of one national calibrator with a new one, the level has been tested against the previous calibrators before use. There is agreement among the currently three national calibrators. No shifts have been observed. Occasionally comparison of the Danish level with calibration according to the test kit manufactures has shown that it fit very well with their average.

We do not have much knowledge of the situation at the high dose level, due to that only freeze dried control materials have been tested. We have not yet been able to establish a calibrator at a high INR level.

The plan for improvement of the standardisation in Denmark is replacement of the present ISI calibrator not with one but with two frozen pools of plasma, one at the therapeutical level 2-3 INR and one at a higher level, hopefully about 4 INR. The last pool is planned to be collected from patients with artificial heart valves.

## CONCLUSION

It has been possible to produce a stable calibrator without matrix effects and create a model for calculation of local ISI values of thromboplastins from various species used in the prothrombin time.

The calibrators are stable for several years stored at -80 °C. It is possible to ship the frozen plasma materials stored on dry ice to laboratories all over Denmark.

The recalibration of ISI values of thromboplastin reagents used in the local setup of the prothrombin time has had a profound effect. The overall interlaboratory variation in Danish extern quality schemes has been reduced to approximately 6 percent without altering the mean level of the INR values.

## Acknowledgements

Thanks are due to Dr. A.M.H.P. van Besselaar, Leiden, the Netherlands for testing the Danish calibrators against the international reference preparations of thromboplastins.

## References

- L. Poller, A.M.P.H. van Besselaar, J. Jespersen, A. Tripodi and H. Houghton. The effect of sample size on fresh plasma thromboplastin ISI determination. *British Journal of Haematology*. 1999; 105: 655-663.
- WHO Expert Committee on Biological Standardisation. Requirements for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy. The prothrombin time, 1998, section 3.
- L. Poller, T.W. Barrowcliffe, A.M.P.H. van Besselaar, J. Jespersen, A. Tripodi and H. Houghton. The European Concerted Action on Anticoagulation (ECAA). Evaluation of a Set of Lyophilized Plasmas to Establish the Normal Prothrombin Time for Coagulometer Systems. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998; 79: 122-128.
- L. Poller, T.W. Barrowcliffe, A.M.P.H. van Besselaar, J. Jespersen, A. Tripodi and H. Houghton. Minimum Lyophilized Plasma Requirement for ISI Calibration. *American Journal of Clinical Pathology*. 1998; 109, 2: 196-204.
- L. Poller, A.M.P.H. van Besselaar, J. Jespersen, A. Tripodi and H. Houghton. The European Concerted Action on Anticoagulation (ECAA). Field studies of Coagulometer Effects on ISI of ECAA Thromboplastins. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998; 80: 615-623.
- K. Kynde and E. Raabo. The first Nordic Extern Quality Assessment Scheme on Coagulation. *Klinisk kemi i Norden*. 1994; 6, 2: 43-46.

# Transferrinreceptor i serum som markör av järnbrist

KARI PUNNONEN,

Biträdande överläkare, KYS, klinisk kemi, PB 1777, 70211 Kuopio

## Järnbristanemi och anemi i samband med en kronisk sjukdom

Bland den finska befolkningen är järnbristanemi och anemi i samband med en kronisk sjukdom två mest allmänna anemier (1). Reducering av järnförrådet och järnbristanemi är vanligtvis en följd av kronisk blodbrist. Med anemi i samband med en kronisk sjukdom menar man anemi som är en följd av infektions- och inflammationstillstånd eller en följd av cancersjukdomar. Vid undersökning av en anemipatient och i anemidiagnostik strävar man till att i första hand urskilja järnbristanemi från den sk. sekundäranemin i samband med en kronisk sjukdom. Utredandet av orsaken till anemi är viktigt, för man har kunnat påvisa, att i bakgrundens av järnbristanemi hos vuxna ligger ofta en elakartad tumor i magtarmkanalen. Anemiseringen är då en följd av lokal blödning, antingen från magsäckens eller tarmens område, vilket småningom leder till en reducera av järnförråden. Hos kvinnor kan anemisering och järnbrist vara en följd av exceptionellt riktig menstruationsblödning. Evaluering av järnbalansen hos barn är betydligt komplicerad, ty barnens järnbalans är beroende av bl.a. tillväxthastigheten och pubertetens början (2), och det är uppenbart, att man hade användning av en mer specifik järnbristmarkör också vid utredandet av barnanemier.

Vid utredandet av järnbalansen hör serumets järn-, transferrin- och ferritinbestämningar till de mest använda laboratorieundersökningarna. Med hjälp av dessa är det ändå inte möjligt att i alla enskilda fall pålitligt påvisa en reducera av järnförråden och skilja mellan järnbristanemi och anemi vid kronisk sjukdom. Järnhalten i serum är reducerad både hos järnbristanemipatienter och hos patienter vilkas anemi är förknippad med den krokska grundsjukdomen. Transferrin är en sk. akut-

fasprotein och dess koncentration sjunker i infektions- och inflammationstillstånd. Serumets ferritin sjunker vid järnbrist, men vid infektions- och inflammationstillstånd stiger det, vilket ofta betydligt försvarar diagnostiken av järnbrist. Tolkning av serumets ferritinbestämningar är problematiskt speciellt gällande patienter som befinner sig mellan referensområdets nedre gräns (varierar i allmänhet mellan 10 och 15 µg/l) och enligt kalkyl den bästa gränsen för beslutsfattande (beroende på patientmaterial ca 30-60 µg/l) (3). En betydande del av anemipatienter har i samband med järnbristanemi ferritinkoncentrationen ännu på referenceområdet, och för dessa patienter är diagnosställandet utan benmärgsundersökning rätt så svårt (4,5). På grund av de problem som uppkommer i samband med tolkningen av dagens järnbalansmarkörer har det funnits behov av bättre järnbrist-påvisande laboratorieundersökningar.

## TRANSFERRINRECEPTORNS STRUKTUR OCH BIOLOGI

I benmärgen behövs järn till hemoglobinsyntesen, och järnet transportereras i blodomloppet bundet till transferrin. Järnets och transferrinets komplex flyttar sig till erytrocyternas förstadier med hjälp av cellytans transferrinreceptorer. Cellytans TfR är en ca. 190 kD glykoprotein med dimerstruktur. Den består av två underenheter, vilka är 95 kD. När erytrocyterna mognar lösgörs receptordelen som befinner sig utanför cellmembranen och förs till blodomloppet. Serumets TfR är en 85 kD monomer underhet av cellytans TfR. Den saknar cellytans TfR:s 100 första aminosyror (AS) (se fig.). I blodomloppet är TfR huvudsakligen bunden till transferrin. Järnbrist ökar TfR-halten i erytrocyternas förstadier, vilket medför att i samband med

## TRANSFERRINRECEPTOR

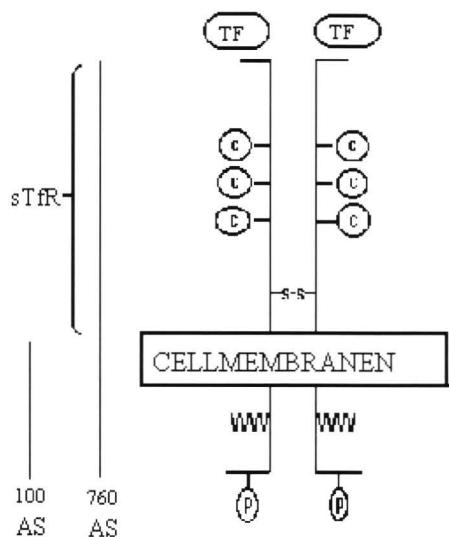


Fig 1. Cellytans transferrinreceptor är en dimer som är uppbyggd av två likadana underenheter. Den sträcker sig genom cellmembranen. Receptorns båda underenheter kan binda en transferrin-molekyl (TF). När erytrocyterna mognar lösgörs receptordelen som befinner sig utanför cellmembranen och förs till blodomloppet (S-TfR).

järnbrist stiger serumets receptorhalter betydligt (6-8). Det har påvisats, att infektioner eller inflammationstillstånd inte nämnvärt påverkar TfR-halterna. Förhöjda TfR-halter kan uppstå vid akuta leukemier. Även tillväxten av kroppens erytrocytmassa vid hemolytiska tillstånd höjer serumets TfR-koncentration (8,9).

### S-TfR-BESTÄMNINGAR

För bestämning av halten av lösligt TfR används vanligen serum. TfR halten i serum (några mg) är betydligt högre än ferritin halten (mg). Man har kunnat påvisa att serumets TfR (S-TfR) är tämligen stabilt och fast provet utsätts t.ex. för tining och djupfrysning upprepade gånger, påverkar detta inte avsevärt de mätbara koncentrationerna. Det djupfrysta provet kan förvaras minst flera månader vid -20° C. Kommersiellt finns det att få analysmetoder av ett antal olika producenter. De flesta är sk. immunoenzymatiska metoder. Resultat-

nivån varierar något mellan olika metoder, och det finns ingen internationell standardisering. Vid tolkning av resultat skall därför beaktas den analysmetod som har använts. Nyligen har det kommit ut på marknaden metodtillämpningar som passar också till klinisk kemiska analytatorer (10). Dessa nya tillämpningar möjliggör arbetets automatisering och även en betydlig sänkning av kostnader. De lämpar sig även för sjukhuslaboratoriers analytatorer och möjliggör en omfattande användning av TfR-bestämningar i patientarbetet.

### TfR-BESTÄMNINGARS KLINISKA TILLÄMPNINGAR

Mellan män och kvinnor har man tillsvidare inte kunnat påvisa betydande skillnader i TfR-halten, vilket gör att samma referensgränser kan användas som tolkningsgrund både för män och kvinnor. Små barn (t.ex. 3-4 år) har litet högre koncentrationer än vuxna. Ett flertal nyligen gjorda undersökningar har påvisat att höjning av S-TfR-halten över referensområdets övre gräns tyder pålitligt på järnbrist (5). Tolkning av S-TfR-resultat underlättas märkbart av att varken infektions- eller inflammationstillstånd påverkar betydligt på koncentrationerna. Speciellt det faktum att S-TfR-bestämningarnas gräns för beslutsfattandet och referensområdets övre gräns ligger nära varandra underlättar tolkningen. Med hjälp av benmärgens järnfärgning kan man pålitligt försäkra sig om järnförrådens minskning. Benmärgsundersökningen är både en snabb och pålitlig metod, men man kan anta, att i vissa fall kan kostnaderna, eventuellt till och med bristen på provtagningsteknik eller instrument i praktiken leda till att benmärgsundersökning inte kan genomföras fast det skulle finnas medicinska grunder. Minskning av järnförråden kan uppenbarligen påvisas med hjälp av S-TfR-bestämning nästan lika pålitligt som med benmärgens järnfärgning. Ifall man i samband med patientens anemiundersökning kan begränsa frågeställningen till att skilja emellan järnbristanemi och sekundäranemi kan det tänkas att TfR-bestämning i vissa fall kunde ersätta benmärgsundersökningen. Med hjälp av andra undersökningar bör hematologiska maligniteter och hemolytiska tillstånd uteslutas, då även i anslutning till dessa kan S-TfR

Tabell 1. Kort sammanfattning av de förändringar som sker i S-TfR i olika tillstånd:

0 = påverkar inte

↑ = förhöjd

↓ = sänkt

Aplastisk anemi	↓
Infektioner, inflammationer	0
Icke-hematologiska maligniteter	0
Järnförrådens minskning	↑↑
Hemolys	↑↑
Lymfomer	↑
Akut leukemi	↑

stiga (8,9). Tabell 1. visar en kort sammanfattning av de förändringar som sker i S-TfR i olika tillstånd.

#### FRAMTIDSVISION

Med hjälp av serumets TfR-bestämningar kan klarläggandet av anemins orsak göras ännu mera pålitligt. Höjd S-TfR-koncentration påvisar synnerligen pålitligt att patientens järnförråd har minskat. S-TfR-bestämning som en del av de stora analysatorernas analysval i klinisk kemi möjliggör en effektiv användning av TfR-bestämning både på sjukhus och inom öppen hälsovård.

#### LITTERATURFÖRTECKNING

- Cook JD. Iron-deficiency anaemia. Baillieres Clin Haematol 1994;7:787-804.
- Kivivuori SM, Anttila R, Viinikka L, Pesonen K, Siimes MA. Serum transferrin receptor for assessment of iron status in healthy prepubertal and early pubertal boys. Pediatr Res 1993;34:297-299.
- Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, Mcilroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron deficiency anemia: an overview. J Gen Intern Med 1992;7:145-153.
- Punnonen K, Irlala K, Rajamäki A. Iron-deficiency anemia is associated with high concentrations of transferrin receptor in serum. Clin Chem 1994;40:774-776.
- Punnonen K, Irlala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in diagnosis of iron-deficiency. Blood 1997;89:1052-1057.
- Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, Cook JD. The clinical measurement of serum transferrin receptor. J Lab Clin Med 1989;114:368-377.
- Cazzola M, Beguin Y. New tools for clinical evaluation of erythron function in man. Br J Haematol 1992;80:278-284.
- Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. Annu Rev Med 1993;44:63-74.
- Beguin Y, Lampertz S, De Groote D, Igot D, Malaise M, Fillet G. Soluble CD23 and other receptors (CD4, CD8, CD25, CD71) in serum of patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 1993;7:2019-2025.
- Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Majuri R, Hänninen V, Irlala K. Automated immunoturbidimetric method for measuring serum transferrin receptor. Clin Chem, in press



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





**ABBOTT**  
Diagnostics Division

FAX#:

DENMARK, ABBOTT LABORATORIES A/S: +45 39 77 01 99.  
NORWAY, ABBOTT NORGE AS: +47 66 98 37 60.  
SWEDEN, ABBOTT SCANDINAVIA AB: +46 (0)8 546 568 00.  
FINLAND, ABBOTT OY DIAGNOSTICS DIVISION: +358(0) 9 7518 4150.

**Not surprisingly,**

**smaller**

**speed**

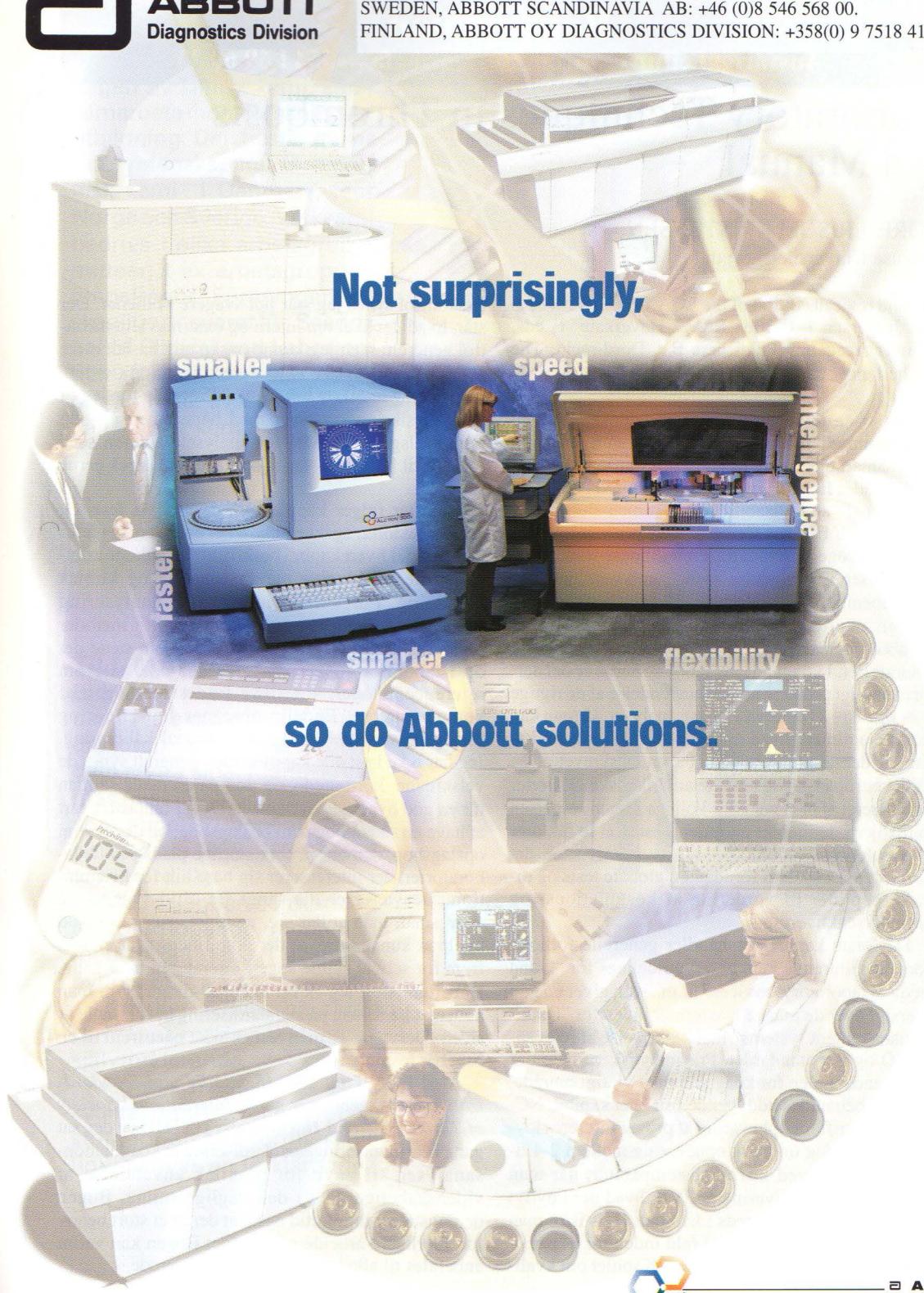
**faster!**

**intelligence**

**smarter**

**flexibility**

**so do Abbott solutions.**



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



**Abbott**  
**CLINICAL CHEMISTRY**

*Put Our Commitment to the Test*

**ABBOTT DIAGNOSTICS**  
A DIVISION OF ABBOTT LABORATORIES INC.

## Laboratory Techniques in Thrombosis – a Manual

SØREN RISOM KRISTENSEN

Odense Universitetshospital

Second revised edition of the ECA T Assay Procedures. Jespersen J, Bertina RM & Haverkate F, eds. Kluwer Academic Publishers BV, Dordrecht, The Netherlands.

Bogen er en revideret og udvidet udgave af bogen med samme titel, der udkom i 1991, som resultatet af et samarbejde mellem en række europæiske eksperter under ECA T (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities). Sammen-slutningen, der støttes af EU, har som et af dens prisværdige formål at forsøge at standardisere og højne standarden af analyser i forbindelse med tromboseudredning. Tromboemboliske sygdomme udgør en betydelig del af den samlede morbiditet, og udredning af trombosepatienter har sin plads på de fleste større laboratorier. I koagulations-laboratorierne er det derfor et dagligt problem at sikre anvendelse af de rigtige tests og sikre kvaliteten af disse analyser, så man kan rådgive optimalt, hvad der også slås fast i første kapitel af denne glimrende bog, som er skrevet af en række europæiske og enkelte amerikanske eksperter og redigeret af bl.a. vor gode kollega Jørgen Jespersen fra Esbjerg. Indholdet omfatter næsten al le faktorer i koagulations-, antikoagulationssystemet samt det fibrinolytiske system foruden de globale tests og diverse peptider til vurdering af koagulations- og fibrinolyseaktivering.

De første kapitler omhandler generelle forhold. Først et glimrende kapitel om guidelines for "Good medical laboratory services" m.m., som giver en god oversigt over de mange nye termer inden for "Quality management systems" incl beskrivelse af relevante ISO og EN standarder. Præanalytisk variation er ikke mindst inden for koagulation et vigtigt område, og dette behandles uddybende i sit eget kapitel. NCCLS' forskrift for opbevaring af prøver refereres loyalt; det kan dog undre at opbevaring mellem 2-4 timer anbefales ved køleskabstemperatur, når man kender til kuldeaktivering af FVII, hvad der i øvrigt beskribes nøje andetsteds i kapitlet. Hvis ikke man udfører analysen straks (i al fald inden for et par timer), ville jeg altid fryse prøven. Kapitlet om kvali-

tetskontrol synes jeg står lidt svagere i billedet. Der står, hvad der skal om intern og extern kvalitetskontrol generelt; men jeg kunne ønske mig en lidt mere detaljeret beskrivelse af analytisk variation (within, between og total) og lidt mere raffinerede forslag til kvalitetssikringssystemer med både advarsels- og omkørselsgrænser. Mål for analysekvaliteten set i forhold til biologisk variation havde jeg også gerne set..

Herefter følger kapitler om de globale tests og enkelte faktorer, og ikke mindst her er bogen særdeles værdifuld. I hvert kapitel beskrives den enkelte komponent/test inklusive patofysiologisk og klinisk betydning. Forskellige metoder til analysering vurderes og fremgangsmåde ved enkelte metoder beskrives så detaljeret, at man straks kan sætte det op i laboratoriet. Desværre er der ikke tale om referencemetoder, som ikke findes for nogen af komponenterne. Endelig opregnes fejl-kilder og forsøg på standardisering/international kalibrering. Jeg har ikke læst alle kapitler, men generelt synes de velskrevne: kortfattede, og dog på en måde så man får en god oversigt over emnet. Det er fantastisk raret at have en sådan bog som opslagsbog, og det er som opslagsbog, den bør få sin naturlige plads på alle laboratorier, der interesserer sig bare lidt for koagulation. Desværre er der langt fra altid svar på de spørgsmål, man stiller sig, men det er også en god hjælp at kunne læse, at der ikke findes svar endnu, frem for selv at skulle søge i litteraturen hver gang. Håbefuld tænkte jeg fx op under D-dimer, som man påbegyndte forsøg på standardisering af for nogle år siden. Desværre er man fortsat ikke nået frem til en brugbar løsning.

Med ECA T og SSC (*Scientific and Standardization Sub-committees under International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*) er der sat gang i harmonisering/standardisering af koagulationsanalyser, til gavn for praktisk anvendelse af videnskabelige data i den daglige rutine. Bogen demonstrerer imidlertid også, at der er et stort behov for yderligere arbejde på området. Bogen kan varmt anbefales til alle koagulationsinteresserede.

## **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 MANUSKRIFTFÖRFATTARE**

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

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

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

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

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

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

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

-Knowledge and experience gives the right solution-

Increase efficiency...  
Increase quality...  
Decrease cost...



-One of today's most powerful systems for Clinical Chemistry-

**DEVELOPED IN CLOSE RELATION WITH SWEDISH HOSPITALS**

Continuously following customer demands. Our solution is the laboratory solution.

**FOCUSED ON FLOW**

Developed to increase efficiency. Supports a high throughput of samples in the laboratory.

**LOW COSTS FOR ADMINISTRATION AND MANAGEMENT**

The Windows NT Server solution reduces the administration cost considerably. No expensive consultants or special employees needed, the laboratory staff handles everything.

**EXTREMELY RELIABLE**

The laboratory never rests and our system is proved to be extremely reliable.

**WILNOR IS A RELIABLE LIMS/LIS SUPPLIER**

More than 300 laboratories in 9 different countries. A safe supplier with good support is as important as the system itself.



---

Landerigränden 4, 223 55 LUND, Sweden. Tel +46 46 32 54 00. Fax: +46 46 12 24 84  
Borganäsvägen 34, 784 33 BÖRLÄNGE, Sweden. Tel: +46 243 21 76 00. Fax: +46 243 21 76 01  
Hörnäkersvägen 10, BOX 128, 183 22 TÄBY, Sweden. Tel: +46 8 630 06 57. Fax: +46 46 12 24 84  
Beyerbachstraße 5, 658 30 Kriftel, Germany. Tel +49 6192 97 19 00. Fax +49 6192 412 90