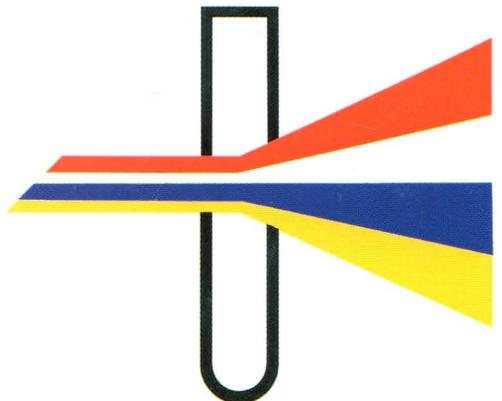


Klinisk Kjemi i Norden

Tidsskrift for Nordisk Forening for Klinisk Kjemi



Nr 1, vol. 12, 2000



INNHold

- 4 Redaksjonelt
- 5 Nyt fra Styret
- 6 Om å hoppe etter Wirkola
- 7 Medisinske konsekvenser av falskt normala TSH-värden
- 13 Kongressen i Bergen
- 17 Peer review – omstridt system med få alternativer
- 23 Prosessorientert utvelgelsesmetode av laboratorieinstrumenter etter objektive kriterier
- 28 Individuell dosering av azathioprin og merkaptopurin
– basert på genotyping og måling av aktive metabolitter
- 34 HBA1C på DCA 2000 fra Bayer
- 36 Møteskalender

Redaksjonskomiteen for Klinisk Kjemi i Norden:

Hovedredaktør: Tor-Arne Hagve

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

Island Cand.Pharm. Leifur Franzson
Klinisk kemisk afdeling
Borgarspitalinn Fossvogi
IS-108 Reykjavik
Telefon: +354 5251485
Telefaks +354 5251472
E-post: leifurfr@shr.is

Danmark Overlæge Palle Wang
Afdelng KKA
Odense universitetshospital
DK 5000-Odense C
Telefon: +45 65411683
Telefaks: +45 65411911
E-post: palle.wang@ouh.fyns-amt.dk

Norge Overlege Tor-Arne Hagve
Klinisk-kjemisk avdeling
Rikshospitalet
Pilestredet 32
N-0027 Oslo
Telefon: +47 22867052
Telefaks: +47 22867029

Finland Professor Ilkka Penttilä
Avdelningen för klinisk-kemi
Kuopio unversitetscentralsjukhus
SF-702 10 Kuopio
Telefon: 358 17173150
Telefaks: 358 17173200
E-post: ilkka.penttila@uku.fi

Forsidebildet: Bildet viser St. Cosmas og St. Damianus som undersøker urin. Disse to skytthelgener hadde (har?) til oppgave å beskytte leger, farmasøyter og kjemikere. Et ansvarsområde som gir assosiasjoner til Stein Bergans artikkel om betydning av monitorering av serumkonsentrasjoner av medikamenter. Sagnet sier at Cosmas og Damianus var tvillingbrødre fra Arabia som virket som leger, men uten å ta betalt av sine pasienter. De fikk tilnavnet «de pengeløse». Og ble helgener.

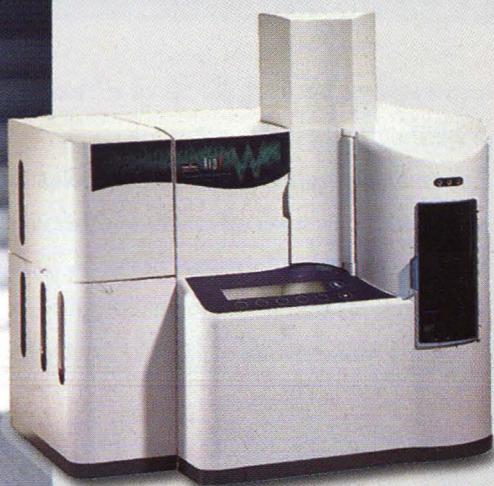
Nytt system för snabb hjärtinfarktdiagnos

Snabba, kvantitativa och pålitliga svar för helblod, serum eller plasma

WALLAC

AiO!™

- Helautomatiserad
- Stor kapacitet
- Lättanvänd
- "Continuous access"
- Torra reagens, färdiga att använda



www.perkinelmer.com



AiO! is a trademark of PerkinElmer, Inc.

PerkinElmer Life Sciences

Danmark
Wallac Danmark
Gydevang 30
DK-3450 Allerød
tel: +45 481 69 000
fax: +45 481 46 000

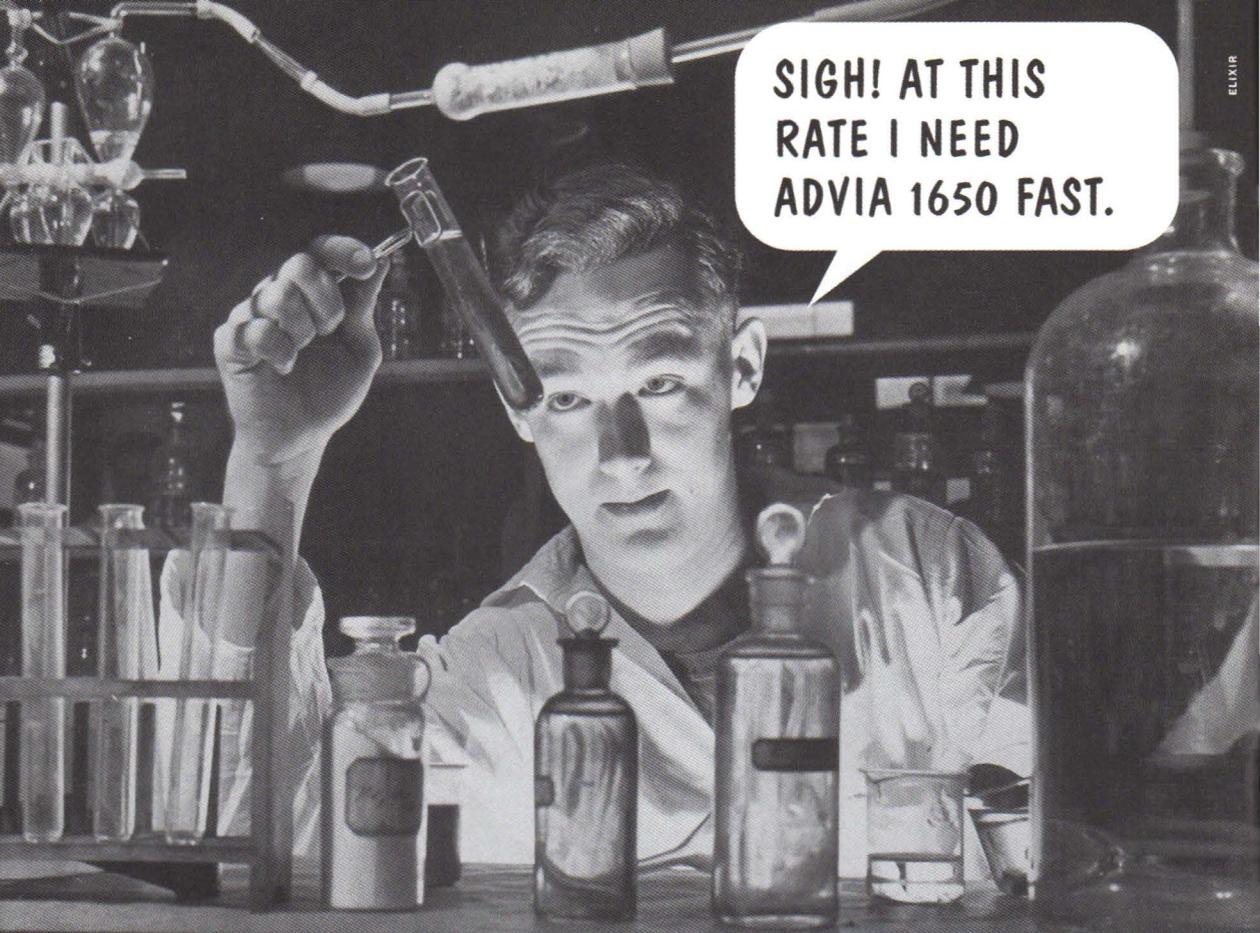
Finland
Wallac Finland Oy
PL 10
20101 Turku
tel: +385 (0)2 267 8111
fax: +385 (0)2 267 8305

Norge
Wallac Norge AS
Gerdrums vei 12
N-0486 Oslo
tel: +47 22 587 550
fax: +47 22 587 560

Sverige
Wallac Sverige
Oxfordhuset
S-194 81 Upplands Väsby
tel: +46 (0)8 590 797 00
fax: +46 (0)8 590 797 10


PerkinElmer™
life sciences.

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.

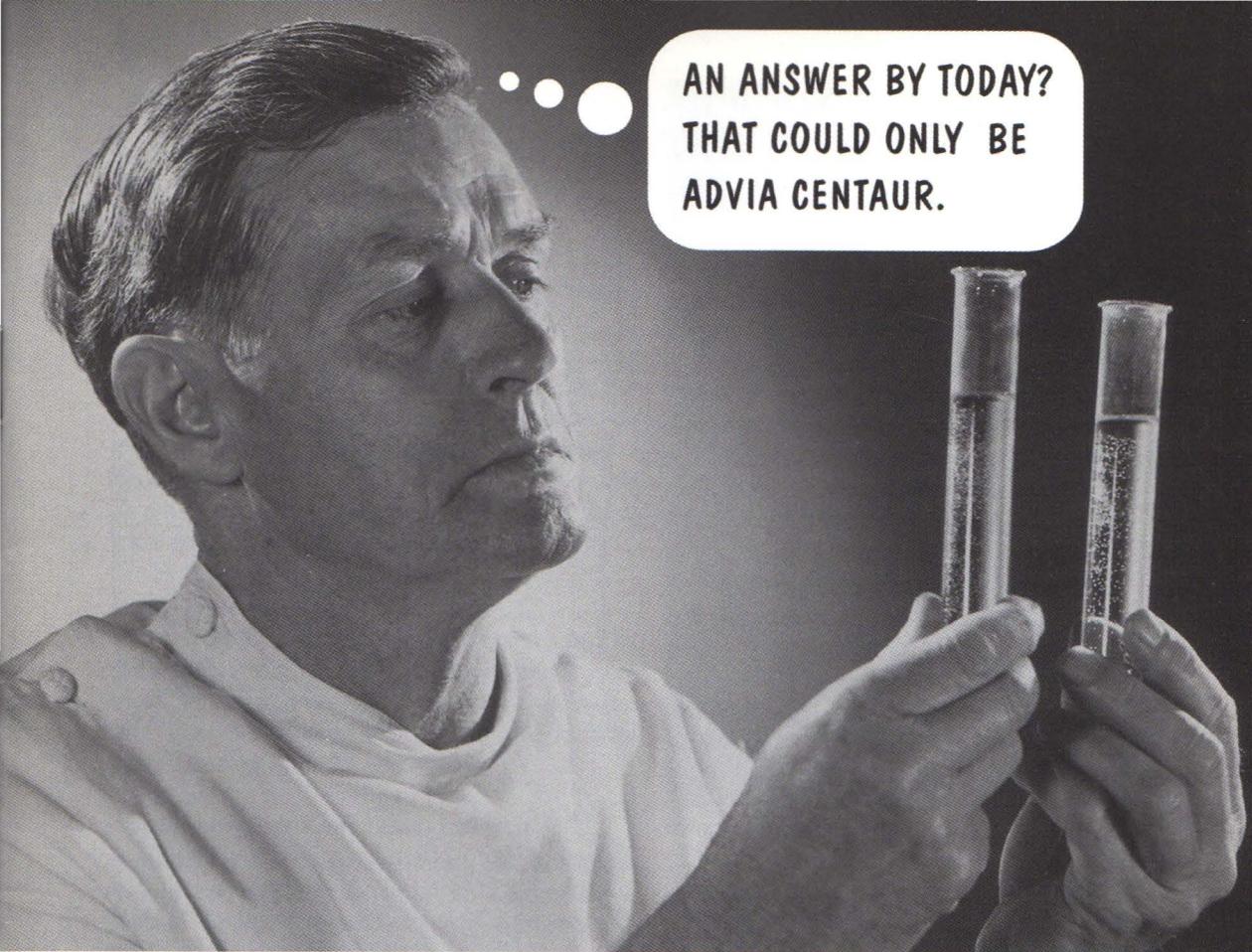


One decision. A lifetime of choices.



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

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

Klinisk Kjemi i Norden

Nr 1, volum 12, 2000

REDAKSJONELT

Det blir som det har vært

Bare få dager før dette heftet går i trykk har vi fått den sørgelig meddelelse at Kristoffer Hellsing har gått bort. Kristoffers bortgang er et tap for hele det nordiske fagmiljøet, ikke minst for alle som har arbeidet nært sammen med han. Vi føler med hans hustru Inger og hele hans familie.

Uten Kristoffer blir redaksjonen veldig alene, uten drivkraften som har holdt det hele i gang. Vi trenger tid til å finne ut hvordan vi skal klare oss uten han, og å finne ut hvordan vi skal formidle hva han har betydd for oss.

Slik som dette ble altså det første nummer av Klinisk Kjemi i Norden i 2000. I stoff, form og lay-out er det ikke veldig forskjellig fra de 38 heftene som ble utgitt i forrige århundre. Det er dog to forskjeller; hovedredaksjonen er flyttet fra Uppsala til Oslo og, kanskje mest synlig, det har kommet en "j" i navnet. Bare tiden vil vise hvilke endringer som ellers vil komme. For endringer vil det bli i takt med den utviklingen som skjer i fagmiljøet. Men, akkurat nå ser vi ingen grunn til å endre redaksjonell strategi og rutiner i forhold til tidligere. Det blir som det har vært. Den enkelte redaktør vil fortsatt ha ansvar for stoff fra sitt land og for en del faste spalter. Hovedredaksjonen vil ha ansvar for heftenes sammensetning og lay-out, for trykking og distribusjon, samt annonse-akvisisjon og økonomioppfølging. Tone Omland (Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet) er ansatt som sekretær og vil ta seg av mye av det praktiske arbeidet i hovedredaksjonen.



Vi har aldri hatt mange manuskripter på lager i Klinisk Kjemi i Norden. Og det er vel riktig og naturlig for et et tidsskrift som kommer ut bare fire ganger i året. Ulempen er imidlertid at med uforutsigbar manuskript-tilgang kan det til tider være vanskelig å få ut heftene til riktig tid. Til dette heftet hadde vi for bare noen få uker siden kun få sider trykkeferdig stoff. Med innsats fra hele redaksjonen ble en del forfattere forespurt om bidrag, ikke minst artikler vi visste var under utarbeidelse. Andre oppgaver ble åpenbart lagt til side og heftet kommer nesten i tide. Takk til alle bidragsytere.

Innholdsfortegnelse viser hva det ble til. Jeg er spesielt fornøyd med at Gøran Lindsteds "Fallbeskrivelse" er tilbake i spalten etter fravær i de siste heftene. Jeg håper det kommer mange flere fra hans hånd, og håper også at det kommer interessante kasuistikker fra andre miljøer. Det burde være mye å ta av.

Vi regner med at neste nummer av KKN kommer i juni, men sannsynligvis ikke tidsnok til Nordisk kongress.

Vi møtes i Bergen

Tor-Arne Hagve

Nyt fra NFKK

EBBA NEXØ

NFKKs vedtægter fra 1993 er under revision

Sprog

I de nuværende vedtægter understreges, at et af de nordiske sprog skal anvendes i NFKK. Det har vist sig uhensigtsmæssigt ved styrets møder, og det vil derfor være ønskeligt, at der også i vedtægterne åbnes mulighed for, at man kan anvende engelsk, hvis dette er nødvendigt for at sikre en god, gensidig kommunikation.

Valgperiodens længde

På nuværende tidspunkt er valgperioden 3 år. Det skal drøftes, om en 4-årig valgperiode vil være mere hensigtsmæssig, således at formandsskifte vil kunne kombineres med en af de nordiske kongresser for klinisk kemi.

NFKKs økonomi

Økonomien stammer dels fra de enkelte landes bidrag og dels fra de nordiske kongresser. I forbindelse med vedtægtsændringerne skal det drøftes, om bidragene fra de enkelte lande skal øges fra det nuværende niveau på 6 CHF.

I vedtægterne fremgår det, at 40% af et eventuelt overskud fra de nordiske kongresser tilfalder NFKK.

Desværre har der vist sig at være behov for regler i forbindelse med underskud for disse kongresser. Det skal derfor overvejes, om reglen skal være, at NFKK kan dække op til 40% af et kongresunderskud i henhold til en konkret ansøgning.

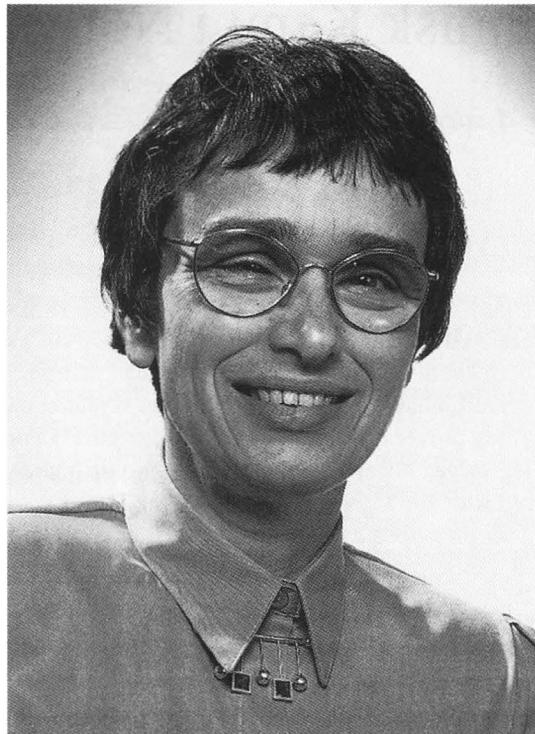
Styremøde i Bergen 4. juni 2000

Vedtægtsændringer

Styret vil på sit møde i forbindelse med den nordiske kongres i Bergen tage stilling til ændringer i vedtægterne.

NORDFOND

Af andre emner på dagsordenen kan nævnes, at styret vil uddele midler fra NORDFOND (se opslag i KKN nr. 4, vol 11, 1999).



Workshop - «Debat om uddannelse»

Også i løbet af kongressen vil NFKK være «synlig» ved styrets workshop «Debat om uddannelse», hvor en række indlæg vil blive fulgt af en diskussion mellem yngre og ældre kolleger i specialet.

NYT om NAVNE

Aqqaluk Manasse Karl Petersen, 1. reservelæge, Klinisk biokemisk afdeling, Rigshospitalet: Speciallæge i klinisk biokemi

Thomas Schiøler, 1. reservelæge, Klinisk biokemisk afdeling, Amtssygehuset i Gentofte: Speciallæge i klinisk biokemi

Tone Cappelen, Klinisk kjemisk afdeling, Sentralsygehuset i Akershus, 1474, Nordbyhagen, Norge, er blitt godkjent specialist i klinisk kjemi.

Rajinder K. Midha, Oslo Politikammer, P.B. 8101 Dep, 0032 Oslo, Norge, er blitt godkjent specialist i klinisk kjemi.

På gensyn i Bergen

Om å hoppe etter Wirkola

TOR-ARNE HAGVE

Bjørn Wirkola var i midten av 60-åra den flinkeste skihopperen i verden. Hoppene hans var så perfekte at det "å hoppe etter Wirkola" måtte bli et antiklimaks, og et begrep. Leseren skjønner nå at jeg prøver å si noe om det "å følge etter". For jeg følger etter Kristoffer Hellsing som hovedredaktør for Klinisk Kjemi i Norden. Det er som å stå på toppen av hoppbakken med lang vei ned til sletta, med mulighet for dårlig sikt og vindkuler fra siden, og med noe angst for dommernes poengsetting. Jeg er ikke veldig engstelig for ovarenet. Kristoffer har laget et tydelig spor som vil være lett å følge. Det er bare å sette utfor, finne stillingen, holde balansen og la det stå til. Jeg tror også at tilsatsen på hoppkanten kan bli rimelig vellykket. Jeg er tent på dette hoppet og skal yte mitt beste for å legge grunnlaget for et

bra svev. Derimot er jeg mer engstelig for stilen i svevet. Det har i alle år pågått diskusjoner om hva som er riktig stil for et skihopp. Da Bjørn Wirkola hoppet skulle man ligge fremover over skiene med strak kropp, armene langs siden og nesa på skituppene. Det var før Bokløv-stilen med skiene i V-form hvilket angivelig gjør det mulig å hoppe lengre. Rent estetisk mener jeg at det er et hav av forskjell mellom Bokløvs sprikende flaksing og Wirkolas elegante svev. Selv etter mange års opplæring av Kristoffer kan det bli vanskelig å følge opp hans kombinasjon av Wirkolas stil og lengde. Nedslaget er en viktig del av et hopp og betyr mye når det deles ut poeng. Heldigvis er det lenge til mitt nedslag skal vurderes opp mot mesterens stødige og kontrollerte bakke-kjenning.



Fallbeskrivning

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

Medicinska konsekvenser av falskt normala TSH-värden

Expertgruppen för endokrinologi inom EQUALIS
Göran Lindstedt¹, Rolf Ekman², Per Fernlund³,
Rosanne Forberg⁴, Anders Isaksson⁵

EQUALIS

Kristoffer Hellsing⁶, Lena Hård⁶

Thyreoidaeenheten vid Sahlgrenska universitetssjukhuset

Gertrud Berg⁷, Ernst Nyström⁸

¹Avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg; ²Avdelningen för psykiatri och neurokemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal, Mölndal; ³Klinisk kemisk avdelning, Universitetssjukhuset MAS, Malmö; ⁴Kemiska laboratoriet, Centrallasaret, Västerås; ⁵Kliniskt kemiska laboratoriet, Universitetssjukhuset i Lund; ⁶EQUALIS, Uppsala; ⁷Avdelningen för onkologi och ⁸Institutionen för invärtesmedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

Med utgångspunkt från ett utredningsfall i EQUALIS' regi (9909A) diskuteras de medicinska konsekvenserna av TSH-värden som blivit falskt normala som följd av analytisk interferens. Patienten är en 24-årig kvinna med 1 års anamnes på symptom som vid tyreotoxikos. Vid primärlaboratoriet hade man funnit höga värden för fritt T4 och T3, däremot normala TSH-värden. EQUALIS-utredningen visade att i Sverige endast ett diagnostikaföretags TSH-reagenser föredde känslighet för interferens i det aktuella fallet, sannolikt som följd av heterofila antikroppar. Övriga metoder visade suppresserad TSH-insöndring. Även om interferens vid immunkemisk analys på grund av heterofila antikroppar är välkänd sedan lång tid tillbaka diskuteras den alltjämt i litteraturen. Vi konkluderar att det krävs ökad observans rörande sådan interferens såväl vid de kliniska laboratorierna som hos patientvårdande läkare.

Inledning och fallpresentation

Inom EQUALIS (External Quality Assurance in Laboratory Medicine in Sweden) har vi sedan några år distribuerat prover från enskilda patienter parallellt med det externa kvalitetssäkringsprogrammet inom endokrinologi (1). Det har huvudsakligen rört sig om patienter med misstänkt tyreoidaefunktionsrubbing, där utredningsfynden varit svårtolkade och/eller kontroversiella, och där en bredare metodpanel bedömts kunna underlätta diagnostiken. Samtidigt ger detta program en möjlighet att förbättra den kliniskt kemiska laboratoriediagnostiken vid oklara fall genom de öppna diskussionerna inom användargruppen (nu ca. 35 laboratorier i Sverige). Genom det nära samarbetet mellan laboratorium och klinik har de diagnostiska laboratoriernas roll i sjukvården kunnat belysas på ett sätt som vi tidigare inte haft möjlighet till.

Den aktuella patientens prov analyserades i början av 1999, och vi har nu genom uppföljningen av detta fall efter insatt behandling fått anledning att diskutera betydelsen av adekvat laboratoriediagnostik vid Graves' sjukdom. I artikeln beskriver vi först

- patientens sjukhistoria och den initiala kliniska och laboratoriemässiga utredningen
- resultaten från mätningarna vid laboratorierna i EQUALIS-programmet och ger några av de kommentarer expertgruppen då hade till mätvärdena
- den vidare utredningen och dess resultat, samt behandlingen.

Därefter diskuteras

- den differentialdiagnostiska problematiken och konsekvenserna av de felaktiga mätvärdena, i första hand för patienten själv
- den analytiska interferensen ur litteraturens perspektiv.

Anamnes och förstahandsutredningar

Patienten är en 24-årig kvinna som nyligen börjat arbeta som lärare. Hon hade sedan en längre tid haft hjärtklappning vid ansträngning. Hon hade känt sig varm och darrig, ibland haft svårt att sova, och känt sig trött. Problemen tillskrevs en pressad studiesituation. På grund av övervikt hade hon flera gånger - förgäves - försökt att banta. Tvärtom hade hon gått upp i vikt med 10 kg (aktuell vikt 83 kg). Mor har också tendens till hjärtklappning. Ingen sköldkörtelsjukdom är känd i familjen (patienten har 3 syskon). I övrigt framkom intet medicinskt av intresse. Inga läkemedel, ej rökare.

Läkaren vid medicinmottagningen (ett sjukhus utanför Göteborgsområdet) iakttog lätt struma med jämn förstoring, samt exoftalmus. Hjärtrytmen var regelbunden, puls 100 slag/min. Blodtrycket var 160/80 mm Hg.

Av intresse var följande mätvärden från den kliniskt kemiska undersökningen, vilka citeras direkt från patientjournalen vid den aktuella medicinmottagningen (inga referensintervall angavs):

TSH-S (mIU/	1.33
Total-T4	61.2
T3 (nmol/L)	4.7

Utformningen av denna presentation av mätvärden är givetvis inte acceptabel - men förekom likafullt! Värdena får väl tolkas så att patienten hade kraftigt förhöjt fritt T4 (61 pmol/L), konkordant förhöjt totalt T3 (4,7 nmol/L) men normalt TSH (1,3 mU/L).

Fynden föranledde telefonkonsultation, därefter remiss till Thyreoideaenheten i Göteborg.

Mätvärden från EQUALIS'

- programmets deltagare, med kommentarer

Vid Thyreoideaenheten togs omgående prover för distribution inom EQUALIS' endokrinologi-program. Samtidigt med provet skickades följande information och frågeställning: "Denna patient är en 24-årig kvinna med 1 års anamnes på symptom som vid thyreotoxikos. Vid primärsjukhuset hade man funnit höga värden för fritt T4 och T3, däremot normala TSH-värden. Föreligger tecken till thyreoidea-funktionsrubning och/eller analytisk interferens?"

Det totala antalet laboratorier var 35. En varierande del av laboratorierna genomförde de skilda

hormonmätningarna. Från expertgruppens sammanställning av mätvärdena och kommentarerna till dem citeras följande:

S-TSH och S-TSH-30

Av 35 laboratorier som redovisade TSH-värden angav flertalet "supprimerat" TSH-värde (3 laboratorier angav dock så pass hög gräns som 0,10 mU/L).

Tio laboratorier angav emellertid att TSH inte var "supprimerat." Åtta laboratorier använde Abbott AxSym och redovisade 0,16 - 2,4 mU/L, dvs. en faktor på 15 mellan lägsta och högsta värdena med en och samma metod [medelvärde 0,7 mU/L (CV 90%) efter trunkering av ett outlier-värde]. Två laboratorier använde Abbott IMx och redovisade värdena 0,26 resp. 0,53 mU/L.

S-T4 fritt och S-T4

Samtliga värden för fritt T4 (n=35) och T4 (n=7) var mycket höga och i många fall över högsta kalibratorn.

S-T3 fritt och S-T3

S-T3 fritt 35 pmol/L (CV 36%)
S-T3 5,7 nmol/L (CV 15 %)

KOMMENTARER FRÅN LABORATORIENA OCH FRÅN EXPERTGRUPPEN

Bedömning av mätvärdena

Av 35 laboratorier som lämnat mätvärden hade 12 laboratorier gjort den korrekta bedömningen att patienten hade mätvärden som vid thyreotoxikos, och flertalet föreslog mätning av TSH-receptor-bindande immunglobuliner för att bekräfta diagnosen Graves' sjukdom. TRH-belastning föreslogs av 2 laboratorier; vi anser dock inte att denna undersökning är indicerad i ett fall som detta.

Från 17 laboratorier erhöles inga kommentarer.

Falskt normala TSH-värden

Från 3 av de 10 laboratorier som använde en metod som gav falskt normala TSH-värden framhölls möjligheten av analytisk interferens, varav ett laboratorium föreslog ny analys efter tillsats av hämmare av heterofila antikroppar.

Ett laboratorium av de 10 med falskt normala TSH-värden kommenterade att de anamnestiska fynden av högt fritt T4 men normalt TSH nu hade bekräftats samt framförde möjligheten av diagnosen factitia.

Sammanfattningsvis redovisades i detta fall av Graves´ sjukdom låga TSH-värden, motsvarande supprimerad TSH-insöndring, med samtliga metoder utom två från ett och samma företag. Av de 10 laboratorierna som använde en metod resulterande i falskt normalt TSH-värde var det 3 som misstänkte analytisk interferens, varav 1 föreslog den adekvata laboratoriemässiga åtgärden, dvs. först pröva effekten av tillsats av hämmare av heterofila antikroppar.

Fortsatt utredning och behandling vid Thyreoideaenheten

Utredningsresultaten vid Thyreoideaenheten kan sammanfattas som följer:

- Hormonvärden som vid thyreotoxikos, dvs. kraftigt förhöjt T4 (fritt), opåvisbart TSH (0,003 resp. 0,002 mU/L vid två tillfällen) och klart förhöjt totalt T3.
- Måttligt förhöjd koncentration av antikroppar mot TSH-receptorn, 19 U/L (<9), talande för Graves´ sjukdom, dvs. att patienten hade hyperthyreos (= ökad produktion av thyreoideahormon). Däremot kunde antikroppar inte påvisas mot thyreoperoxidas (som i ca. 1/3 av fallen med Graves´ sjukdom).
- Kraftigt förhöjt upptag av radiojodid, 78% av given aktivitet. Detta utesluter destruktionstyreoidit (exempelvis subakut tyreoidit) som orsak till patientens thyreotoxikos, och utgör ytterligare stöd för att patientens thyreotoxikos var betingad av hyperthyreos.
- Ett jämnt ökat upptag vid scintigrafi med radioaktivt perteknetat, förenligt med Graves´ sjukdom snarare än Plummer´s sjukdom eller autonomt(a) adenom.
- Ögonkonsult samt datortomografi av orbitae påvisade lätt exoftalmus samt påverkan på enstaka ögonmuskler, förenligt med endokrin oftalmopati.

Diagnosen Graves´ sjukdom var därmed klar. Patientens systoliska hypertoni är väl förenlig med thyreotoxikos. Medan viktsförlust är ett klassiskt tecken på thyreotoxikos kan viktsökning, möjligen som följd av markant ökad aptit, ses hos enstaka patienter framför allt inom pediatriken.

Patienten erhåller nu behandling med thyreostatika.

Diskussion

Fallet ger oss anledning till några reflexioner, dels om det aktuella fallet, dels implikationerna för kliniskt kemisk laboratorieverksamhet i allmänhet.

Differentialdiagnostiska alternativ efter den initiala utredningen

Fyndet av höga mätvärden för thyreoideahormoner (fria och totala) men normala TSH-värden kan ha flera orsaker. Tabell 1 ger de alternativ som läkaren stod inför efter den initiala utredningen:

Tabell 1. Differentialdiagnostiska alternativ vid fynd av höga mätvärden för thyreoideahormoner men normala TSH-värden.

Biologiska orsaker

Överproduktion av TSH (2)

TSH-producerande hypofystrumör

Biologisk adaptation till nedsatt thyreoideahormonkänslighet

Thyreoidahormonresistens

Thyreotoxicosis factitia med intermittent T4-tillförsel

Analytiska orsaker

Interferens vid thyreoideahormonmätningarna

Interferens vid TSH-mätningen

Heterofila antikroppar

Anti-TSH-antikroppar (3)

Det är väl förståeligt att patienten i detta läge remitteras till specialklinik för klarläggande av diagnosen. Även om anamnes och kliniska undersökningsfynd talade för Graves´ sjukdom kunde observationer som patientens viktsutveckling tala för andra diagnostiska alternativ.

Konsekvenserna av de falskt normala TSH-värdena

Fel diagnos efter den första laboratorieutredningen. Den patientvårdande läkaren leddes in på fel spår som följd av att TSH-mätningen givit felaktigt resultat. Patienten inremitterades till regionsjukhuset för omedelbar utredning, eftersom diagnosen var oklar och patienten uppfattades som svårt sjuk. Ett ytterligare problem var att mätvärdet för fritt T4 angavs som totalt T4. En adekvat utredning hade kunnat göras på plats om laboratoriet haft en tillfredsställande metod för TSH-mätningen, alternativt haft en laboratorieorganisation som upptäckt och åtgärdat den analytiska interferensen.

Fördröjd diagnos. Patienten hade visserligen haft sina symptom en längre tid, möjligen upp till 1 år, men fyndet av påtagligt höga värden för fritt T4 hos en ung patient gjorde det angeläget att snarast möjligt få klarhet rörande diagnos och lämplig behandling. Behandlingen blev emellertid fördröjd på grund av de diagnostiska oklarheterna.

Ökad oro. Graves' sjukdom är visserligen en sjukdom som i de allra flesta fall kan behandlas effektivt. I enstaka fall är konsekvenserna av sjukdomen emellertid mycket svåra. Symptom och tecken kan uppkomma från flera skilda organsystem, men neuropsykiatriska symptom och beteendestörningar (4), samt kardiovaskulära manifestationer (5), är kanske mest allvarliga. Många patienter är mycket starkt påverkade av sin sjukdom, än mer i ett fall som detta där diagnosen blir fördröjd på grund av misstanken om en potentiellt allvarligare sjukdom.

Ökade kostnader. Tillgång till en säker metod för TSH-bestämning hade gjort att patientens diagnos kunnat klarläggas omgående sedan patienten sökt sin primärvårdsläkare. Remiss till regionsjukhuset ledde till ökade kostnader för patient och samhälle.

Behov av observans rörande TSH-mätning vid uppföljningen. På grund av interferens är uppenbarligen den använda TSH-metoden inte användbar för mätning av prover från denna patient, såvida inte tillsats görs av exempelvis immunglobuliner från djur för att hämma interferensen. Alternativt bör proverna skickas till laboratorium med bättre metodologi.

TSH i serum som enda förstahandsanalys vid misstanke på tyreoida-funktionsrubbnig
Fallet aktualiserar risken att enbart använda TSH-mätning som förstahandsanalys vid förmodad tyreoida-rubbnig om laboratoriet använder en metod som är känslig för interferens från heterofila antikroppar. Det kan i detta sammanhang nämnas att vi tidigare skickat ett prov från en euthyreoid patient med TSH-koncentration omkring 2 mU/L, som (för oss) var känd för att ha höga koncentrationer av heterofila antikroppar [patient 9645 (6)]. En metod från samma reagensleverantör som i det aktuella fallet gav också då falskt högt TSH-värde (omkring 50 mU/L).

TSH i serum: flertalet metoder är pålitliga

Erfarenheterna från undersökningarna av utredningsfall inom EQUALIS är att mätningen av TSH har hög tillförlitlighet med de metoder som diagnostikaindustrin erbjuder, med ovan nämnda undantag. Den enda interferens som vi känner till regelmässigt kan förväntas ge svärvärderade resultat är antikroppar mot TSH. Ett sådant utredningsfall [patient 9738 (7)], hade den mest uttalade graden av interferens som hittills är känd, bedömt från litteraturen. Det enklaste sättet att avslöja dessa fall torde vara mätning av antikroppar mot TSH-receptorn med kompetitiv immunkemisk metod, då erhållet mätvärde blir långt under nollkalibratorn.

Med tillgång till säkra metoder för TSH-mätning kan vi också säkrare än tidigare klarlägga komplexiteten av TSH-insöndringens reglering i hälsa och sjukdom, viktig att känna till vid utredningen av misstänkt tyreoida-funktionsrubbnig (8).

TSH-bestämningen är alltså som regel den bland tyreoida-analyserna som mest sällan störs av interferens. Metoderna för T4 (fritt) och T3 (fritt) ger betydligt oftare felaktiga värden på grund av interferens. En av orsakerna kan vara den höga prevalensen av tyreoidasjukdomar. Sådana sjukdomar, ofta av autoimmun natur, förefaller ofta ge upphov till antikroppar mot thyroglobulin och dess nedbrytningsprodukter, vilka kan interferera med mätningarna av fria tyreoida-hormoner (och ibland även av totala hormoner).

Interferens vid immunkemiska mätningar

Interferens från heterofila antikroppar vid immunkemiska mätningar är känd sedan länge (9). Anders Carlströms grupp vid Danderyds sjukhus visade tidigt effekten på en kompetitiv metod för TSH-mätning (10). Boscatos och medarbetarens arbeten är klassiker inom detta område (11, 12). Tumörmarkörer som α -fetoprotein (13) och hCG (14) har kanske ådragit sig särskilt intresse mot bakgrunden av de ibland drastiska felbehandlingar som varit följden av de felaktiga mätvärdena. För mer ovanliga analyser, som mätning av erythropoietin (15), har ibland den metodologiska utvecklingen inte kommit så långt som för mätningarna av TSH och parathormon. Att problemet fortfarande är aktuellt visas också av artiklar och korrespondens i *Clinical Chemistry* under förra året (16-19).

En viktig uppgift för laboratoriet är att informera patientvårdande läkare om begränsningarna i våra analytiska metoder, exempelvis från interferens, och klargöra hur misstänkt interferens i enskilda patientfall kan utredas. Basal undervisning i dessa frågor bör ges under läkarnas grundutbildning.

Hur hanteras informationen om analytisk interferens?

Som nämnts ovan finns risk för att informationen om interferens vid TSH-mätningen med den vid primärsjukhuset använda metoden inte blir tillgänglig vid patientens uppföljning, med risk för felbehandling och/eller att recidiv inte upptäcks. Analytisk interferens kan dokumenteras på skilda sätt, som

- anmärkning i laboratedatabasen när patientens mätvärden presenteras, antingen av thyreoideahormonrelaterade mätningar eller vid generell datapresentation
- i journalen som en generell anmärkning eller i daganteckningsform, beroende uppläggnings av patientjournalssystemet.

Är klinisk kemi en del av sjukvården?

Frågan om behovet av kvalitetssäkrad medicinsk ledning av kliniskt kemiska laboratorier har på senare år blivit allt mer aktuell. Mot bakgrunden av det aktuella fallet kan man diskutera vilket som är mest allvarligt

- att erhålla falskt normala/falskt höga TSH-värden
- att, av laboratorier som deltar i den nationella kvalitetssäkringen, många som använde metoder känsliga för TSH-interferens inte reagerat på de avvikande fynden i ett konsultfall som detta.

Vi menar att vi i utredningen av detta patientfall ser ytterligare stöd för uppfattningen (1) att det kliniskt kemiska laboratoriet bör betraktas som en integrerad del av sjukvården och inte en från den övriga sjukvården fristående, separat enhet.

Slutsatser

Trots att interferens från exempelvis heterofila antikroppar vid immunkemiska mätningar är välkänd sedan länge finns det fortfarande metoder på marknaden, även för TSH-mätning, där risken för interferens är en realitet.

Det kliniskt kemiska laboratoriet måste ha en organisation som i största möjliga utsträckning kan upptäcka och åtgärda problem av det slag vi här diskuterar. Det är viktigt att laboratoriet i största möjliga utsträckning väljer metoder som visats vara pålitliga och kommer från erkänt pålitliga reagensleverantörer (20). Det kan också vara av värde att följa de åtgärder som vidtas mot företag inom diagnostikaindustrin av tillsynsmyndigheter som Food and Drug Administration (FDA) i USA (21, 22).

Att tänka på

- Enstaka patienter har i blodet substanser som kan interferera med immunkemiska mätningar.
- Skilda immunkemiska mätmetoder för en och samma komponent kan förete skillnader i känslighet för sådan analytisk interferens.
- Skilda diagnostikaföretag förete skillnader i förmåga att producera diagnostiska reagenssatsar med hämmare av vanligen förekommande analytiska interferenter, och att kvalitetssäkra sina reagenser. Insikter hos laboratoriets företrädare i dessa frågor är viktigt för patientsäkerheten.
- Förståelse hos laboratoriernas företrädare för de medicinska konsekvenserna av felaktiga mätvärden är viktig, liksom lyhördhet för patientvårdande läkares synpunkter på diagnostiskt oklara fall.
- Organisationen av kliniskt kemiska laboratorier bör tillförsäkra att patientrelaterad analytisk interferens så långt det är möjligt upptäcks, åtgärdas och dokumenteras.
- Betydelsen av god kommunikation mellan klinik och laboratorium kan inte nog betonas.

Referenser

1. Lindstedt G, Ekman R, Fernlund P, Forberg R, Lindblad B, Hellsing K, Nyström E. Kan man lita på laboratoriet? Ökat behov av patientrelaterad kvalitetssäkring. *Läkartidningen* 1999;96:4028-31.
2. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the national institutes of health. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:476-86.
3. Sapin R, d'Herbomez M, Schlienger JL, Wemeau JL. Anti-thyrotropin antibody interference in thyrotropin assays. *Clin Chem* 1998;44:2557-9.
4. Whybrow PC. Behavioral and psychiatric aspects of thyrotoxicosis. I Braverman LW, Utiger RD. Werner and Ingbar's *The thyroid*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1995:607-15.
5. Klein I, Levey GS. The cardiovascular system in thyrotoxicosis. I Braverman LW, Utiger RD. Werner and Ingbar's *The thyroid*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1995:607-15.
6. Lindstedt G, Ekman R, Fernlund P, Forberg R, Lindblad B, Hellsing K, Nyström E. Medicinsk kvalitetssäkring i klinisk kemi: thyreoideadiagnostiska aspekter. Uppsala: EQUALIS 1997:1-14.
7. Lindstedt G, Ekman R, Fernlund P, Forberg R, Lindblad B, Hellsing K, Nyström E. Användarmöte i endokrinologi i Göteborg 10 - 11 september 1998. Patientprovskontroller september 1997 - september 1998. Uppsala: EQUALIS 1998:1-9.
8. Lindstedt G, Berg G, Nyström E. Förhöjt TSH-värde skall alltid utredas. *Läkartidningen* 1999;96:1734-5.
9. Weber TH, Käpyaho KI, Tanner P. Endogenous interference in immunoassays in clinical chemistry. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50(suppl 201):77-82.
10. Hedenborg G, Pettersson T, Carlström A. Heterophilic antibodies causing falsely raised thyroid-stimulating hormone result. *Lancet*; 1979;ii:755.
11. Boscatto LM, Egan G, Stuart MC. Covert cross-reactants in a two-site immunoassay studied with monoclonal antibodies. *Anal Biochem* 1985;146:393-401.
12. Nahm MH, Hoffman JW. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. *Clin Chem* 1990;36:829.
13. Stierner U, Lindstedt G. Kemoterapiresistent förhöjning av -fetoproteinkoncentrationen i serum efter operation för testikelcancer. *Klinisk Kemi i Norden* 1995;2:53-7.
14. Cole LA, Rinne KM, Shahabi S, Omrani A. False-positive hCG assay results leading to unnecessary surgery and chemotherapy and needless occurrences of diabetes and coma. *Clin Chem* 1999;45:313-4.
15. Lindstedt G, Lundberg PA. Are current methods of measurement of erythropoietin (EPO) in human plasma or serum adequate for the diagnosis of polycythemia vera and the assessment of EPO deficiency? [Editorial Review]. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:441-58.
16. Kaplan IV, Levinson SS. When is a heterophile antibody not a heterophile antibody? When it is an antibody against a specific immunogen. *Clin Chem* 1999;45:616-8.
17. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem* 1999;45:942-56.
18. Frost SJ. More on heterophile and human antianimal antibodies. *Clin Chem* 1999;45:2042.
19. Levinson SS, Kaplan IV. More on heterophile and human antianimal antibodies: response. *Clin Chem* 1999;45:2042-3.
20. Ekman R, Fernlund P, Forberg R, Isaksson A, Lindstedt G, Hellsing K, Hård L, Nyström E. Kan laboratorierna lita på diagnostikaföretagen? *Läkartidningen*. Accepterat 2000.
21. Center for Devices and Radiological Health (CDRH) Home Page. FDA Home Page. Abbott Consent Decree Information. <http://www.fda.gov/cdrh/ocd/abbott.html>
22. U.S. Food and Drug Administration. Warning letters. FDA's Electronic Freedom of Information Reading Room. <http://www.fda.gov/foi/warning.htm>

Det vitenskapelige programmet ved Den nordiske kongressen i Bergen

Selvsagt er Bergen en fin by, selvsagt regner vi med at det blir et flott sosialt program, åpningsseremoni og bankett og selvsagt regner vi med at solen skinner.

Men det er jo ikke bare derfor du kommer til Bergen. Vi håper at det mest spennende blir det vitenskapelige programmet, muligheten for nye impulser, muligheten til å diskutere analytiske, politiske og kliniske aspekter ved laboratorieanalyser.

Programmet er snart ferdig og en foreløpig oversikt over plenarforelesninger samt symposier og work-shops følger nedenfor. Programmet vil hele tiden holdes oppdatert på <http://www.uib.no/med/lkb/kongr.html>

		Søndag 4.	Mandag 5.	Tirsdag 6.	Onsdag 7	Torsdag 8.
9 – 9:45	Plenarfor.		P1	P2	P3	P4
10:30 – 12:45	Symposier/ workshops		S1 S2 F1	S5 S6 W1	W2 S9 F3	S12 S13 W4
12:45 – 14:45	Lunch/ Exhibition		POSTERS	POSTERS	POSTERS	
14:45 – 17:00	Symposier/ workshop	Registrering	S3 S4	S7 S8 F2	S10 S11 W3	
Evening		Åpn.seremoni	Firma	Båttur	Banquet	

Plenarforelesninger

P1

Laboratory analyses required to monitor gene therapy patients.

Monday 9 - 9:45

Seppo Ylä-Herttua

P2

Practical aspects of total quality management in laboratory medicine

Tuesday 9:00 - 9:45

Henk MJ Goldschmidt

P3

Scientific publication and laboratory medicine - an editor's view

Wednesday 9:00 - 9:45

David Bruns

P4

DeCODE-Genetics and impact for clinical biochemistry

Thursday 9:00 - 9:45

Kari Stefansson

Symposier

S01

Cell biology and inflammation

Monday 10:30 - 12:45

Chair: Peter Kierulf

Co-chair: Göran Hansson

Terje Espevik

TNF α - The switch between life or death.

Roger Lijnen

Metalloproteinases - pawing the way

Göran Hansson

Cytokines in atherosclerosis - friends or foes?

Per Brandtzæg

Inflammatory bowel disease - from patient problems back to basic

S02

Homocysteine and methylmalonic acid in laboratory diagnosis and risk assessment

Monday 10:30 - 12:45

Chair: Per Magne Ueland

Helga Refsum

Assessment of plasma total homocysteine.

Per Magne Ueland

Novel aspects of homocysteine as a cardiovascular risk factor.

Jørn Schneede

Diagnosis and follow-up of cobalamin deficiency by determination of methylmalonic acid and homocysteine.

Karsten Rasmussen

Inter- and intra-individual variation of plasma homocysteine and methylmalonic acid and effects of pre-analytical variables.

Jan Møller

The results for 1999 of the Nordic quality assessment program for homocysteine and methylmalonic acid.

S03

Astrup forelesningene

Monday 14:45 - 17:00

Chair: Carl C. Holbæk

S04

New trends in automated haematology

Monday 14:45 - 17:00

Chair: Marthe Wedø Aune

Co-chair: Sverre Sandberg

Marthe Wedø Aune

Introduction

Luc van Hove

Automated immunohaematology

Birgitta Swohlin

Standardisation and accreditation of the white blood cell differential count and morphology

Marthe Wedø Aune and Sverre Sandberg

Postanalytical quality assurance

Giuseppe d'Onofrio

Assessment of erythropoiesis with special emphasis on rhuEpo doping detection in athletes.

S05

Evidence based laboratory medicine and systematic reviewing in laboratory medicine

Tuesday 10:30 - 12:45

Chair: Sverre Sandberg

Sverre Sandberg

What is evidence based medicine and systematic reviewing?

Atle Klovning

How to perform an evidence based literature search in laboratory medicine.

Andrea Rita Horvath

What is the evidence for the role of thyroid function tests in monitoring patients on thyroxine for primary hypothyroidism?

Tadashi Kawai

High sensitive CRP measurements in neonatal infections and in atherosclerosis.

Wytze P. Oosterhuis

An overview of systematic reviews in laboratory medicine.

S06

Genetic polymorphism of gonadotrophins and gonadotrophin receptors: functional and clinical significance

Tuesday 10:30 - 12:45

Chair: Göran Lindstedt

S07

Oxygen radicals and disease

Tuesday 14:45 - 17:00

Chair: Rune Ulvik

Rune Ulvik

Metals and oxygen radicals - a dangerous combination.

Stephan Marklund

Amyotrophic lateral sclerosis and mutations in the Cu Zn-superoxide dismutase.

S08

Application of analytical quality specifications to traceability, method validation and control

Tuesday 14:45 - 17:00

Chair: Per Hyltoft Petersen

Co-chair: Sverre Sandberg

Per Hyltoft Petersen

Basic principles for estimation of analytical quality specifications based on clinical outcome and biological variation

Linda Thienpont

Reference methods and traceability in relation to quality specifications

Dietmar Stöckl

Validation of field methods and external control in relation to quality specifications

Kristian Linnet

Design of internal control according to quality specifications

S09**Newer trends in the evaluation of hyperlipoproteinaemias**

Wednesday 10:30 - 12:45

Chair: Peter Nilsson-Ehle

Co-chair: Anne Tybjaerg-Hansen

Terje Pedersen

Hyperlipoproteinemia as part of a cardiovascular risk profile: rationale for international and national guidelines

Peter Nilsson-Ehle

Hyperlipoproteinemia as part of a cardiovascular risk profile: rationale for international and national guidelines

Seppo Ylä-Herttualla

Oxidized LDL and its clinical relevance

Anne Tybjærg-Hansen

Gene aberrations in hyperlipoproteinemia

S10**New analyses in the evaluation of heart failure**

Wednesday 14:45 - 17:00

Chair: Christian Hall

Co-chair: Oddvar Stokke

Heikki Ruskoaho

Natriuretic peptides. What, when and how?

Christian Hall

Natriuretic peptides as markers of cardiac function

Henrik Holmström

Application of natriuretic peptide measurements in pediatric cardiology

Theresa A McDonagh

Should we use natriuretic peptide measurements to screen for asymptomatic heart failure?

S11**Laboratory medicine in primary health care**

Wednesday 14:45 - 17:00

Chair: Nils Tryding

Co-chair: Sverre Sandberg

Sverre Sandberg

Quality assurance of test requesting, test analysing and interpretation of test results in primary health care.

Ivan Brandslund

The use of CRP in primary health care, clinical, organisational and economical aspects.

Geir Thue

Helicobacter pylori: Medical decisions based on different test results.

Siri Fauli

Helicobacter Pylori: Economical consequences of medical decisions.

Nils Tryding

Towards optimal use of clinical chemistry in primary care – experiences from Sweden

S12**Managing the changes in laboratory medicine**

Thursday 10:30 - 12:45

Chair: Risto Heikkinen

Ian Wilkinson

Change in the field - change in the mind

Torben Ørntoft

Managing basic research within a routine laboratory

Michael Mayer

Laboratory alliance era - Time for improved presentation of test results

Øyvind Fylling Jensen

Managing technology change in a service laboratory

Risto Heikkinen

Expected and realized financial benefits of consolidation and mergers

S13**Diabetes**

Thursday 10:30 - 12:45

Chair: Jan-Olof Jeppson

Jan-Olof Jeppson

Biochemical basis of HbA1c and its clinical utility

Leif Groop

Genetic complexity of diabetes

Per Fernlund

Autoimmune markers

Knut Borch-Johnsen

The epidemic of type 2 diabetes: Diagnostic, therapeutical and public health challenges

Workshops

W1

Coagulation - evaluation of the patient with increased risk of thrombosis

Tuesday 10:30 - 12:45

Chair: Sam Schulman

Ulrich Abildgaard

Trombofili og venøs tromboembolisme

Sam Schulman

Biokjemiske riskfaktorer för recidiverande venös tromboembolism

Finn Strekerud

Soluble fibrin og d-dimer hos pasienter med akutt trombose sykdom og DIC

Margita Eriksson

Biokemiska riskfaktorer för hjärtinfarkt - finns en könsskilnad?

W2

Reference intervals

Wednesday 10:30 - 12:45

Chair: Pål Rustad

Pål Rustad

Nordiske referanseintervaller i klinisk kjemi - prosjektplan

Ari Lahti

Databehandling: Eksklusjonskriterier for data basert på analysekvalitet og patologiske verdier.

Lone Jørgensen

Bestemmelse av referanseintervaller for

P-Glukose.

Peter Felding

Noen foreløpige resultater.

Per Hyltoft Petersen

Kvalitetskriterier for å benytte felles referanseområder

W3

Nordisk forening for klinisk kjemi (NFKK)

Wednesday 14:45 - 17:00

Chair: Ebba Nexø

Co-chair: Sverre Marstein

Ebba Nexø

Introduksjon

Holger Møller

Utdannelse i Norden

Steen Sørensen

Hvem optages på utdannelsen?

Elvar Theodorsson

Balance mellem forskning, klinik og laboratoriearbejde

Britta Landin

Erfaring med eksamen

Per Simonsson

Diskusjon

W4

Hvem skal utføre DNA diagnostiske metoder, medisinsk genetisk avdelinger eller klinisk kjemiske avdelinger

Thursday 10:30 - 12:45

Chair: Finn Cilius Nielsen

Co-chair: Eli Anne Kvittingen

Innlegg ved

Finn Cilius Nielsen

Aarno Palotie

Ulf Kristoffersen

Eli Anne Kvittingen

Wouter van Solinge

Jens F. Rehfeld

Peer review

– omstridt system med få alternativer

MAGNE NYLENNÅ

Tidsskrift for Den norske lægeforening, Postboks 1152 Sentrum, N-0107 Oslo, Norge. E-post: magne.nylenna@legeforeningen.no

Nesten alle vitenskapelige tidsskrifter lar eksterne eksperter vurdere manuskriptene før det avgjøres om en artikkel skal publiseres eller ei. Slik peer review er innført mer av pragmatiske enn prinsipielle grunner og praktiseres ulikt i ulike tidsskrifter. De senere år er det satset mye på en vitenskapelig evaluering av ordningen, og det arbeides systematisk med forbedringer.

Peer review-systemet er med på å demokratisere vitenskapelig publisering. Selv om systemet har sine åpenbare svakheter, er det som med demokratiet for øvrig: det er vanskelig å tenke seg bedre alternativer.

Et av de sikreste kjennetegn ved et vitenskapelig tidsskrift er et system for kvalitetssikring av manuskriptene før publisering. Vanligvis foregår dette ved at manuskriptet sendes til en eller flere personer utenfor redaksjonen som skal gjennomgå og kommentere det. Dette systemet kalles på engelsk 'peer review'. Språklig indikerer dette at vurderingen foretas av en jevnbyrdig, en likemann (peer = "an equal, of the same rank, value, quality, ability etc." (1)). I virkeligheten foretas vurderingen som regel av en ekspert med særlig kompetanse og kyndighet på det aktuelle området. Mens 'peer review' brukes som engelskspråklig betegnelse på selve vurderingsprosessen, kalles den personen som foretar vurderingen gjerne "referee, assessor, reviewer, consultant, or adviser" (2). På norsk brukes henholdsvis faglig vurdering og vurderer.

Historikk

En manuskriptvurdering av eksterne eksperter fant tidvis sted allerede i de første vitenskapelige tidsskriftene som ble etablert (3). Men de neste 300 årene ble ordningen brukt usystematisk, og det er først etter Den annen verdenskrig at peer



review er blitt etablert som et fast system i de aller fleste tidsskrifter (4). Introduksjonen av dagens system skjedde ofte tilfeldig og først og fremst av pragmatiske grunner. Hensikten var primært ikke å sikre kvaliteten av de vitenskapelige artikler, men heller å løse praktiske problemer i de tidsskriftredaksjoner som mottok flere manuskripter enn de hadde kapasitet til å trykke (4). Redaktører som er tvunget til å velge blant et økende antall manuskripter har behov for råd, og slike råd kunne blant annet faglige konsulenter utenfor redaksjonen gi (4).

Peer review-systemets moderne historie er bare 15 år og karakteriseres av forsøk på å beskrive og evaluere ordningen med vitenskapelige metoder. Den tidligere redaktøren av *British Medical Journal*, Stephen Lock, publiserte i 1985 den første boken om peer review i medisinske tidsskrifter (2). Året etter ble den første internasjonale konferansen om emnet annonsert (5), og *The First International Congress on Peer Review in Biomedical Publication* ble arrangert i 1989. Senere er det holdt ytterligere to slike konferanser og tre spesialutgaver av *JAMA* som er utgitt i etterkant av disse konferansene, inneholder mye dokumentasjon om ordningen (6-8). En systematisk gjennomgang av den vitenskapelige litteratur om peer review-systemet i medisinske tidsskrifter avdekker 146 originalartikler, hvorav 22 beskriver prospektive studier (9).

Realizing Concepts

Roche Diagnostics is a global company with unrivalled resources and the broadest product portfolio for the serum work area a



Together with you, our customers, we are dedicated to analyze and optimize the optimization of your Laboratory. We can develop individual concepts for consolidation and integration of workstations. Furthermore, we are committed in the realization of your ideas and concepts.

Beside Realizing Concepts Together for your Laboratory, we also offer solutions and concepts for early identification, prevention and diagnosis of disease ... enabling you to deliver superior services with maximum care cost-effectiveness.



Diagnosics

Together

ces in people and technologies
and molecular diagnostics.



ize the individual needs for the
concepts together, based on
we are committed to help you

rganisation, Roche provides
ion, treatment and monitoring
n optimum Integrated Health

**Roche Diagnostics
Scandinavia AB**

Postadress
Box 147
SE-161 26 Bromma
Sweden

Besöksadress
Karlsbodavägen 30
Tel +46-8-404 88 00
Fax +46-8-98 44 42

Utbredelsen av Internett, elektronisk publisering og elektronisk kommunikasjon åpner nye perspektiver også for peer review (10).

Dagens situasjon

Kunnskapen om hvordan peer review-systemet egentlig praktiseres av medisinske tidsskrifter i dag er begrenset. Eksplisitte beskrivelser av rutiner og regler for peer review finnes bare i halvparten av alle tidsskrifter som er indeksert i Medline (11). En spørreundersøkelse blant redaktørene av 293 tidsskrifter innen dermatologi, nevrologi, ortopedi og øre-, nese- og halssykdommer viste at gjennomsnittlig to av tre publiserte artikler hadde gjennomgått en eller annen form for peer review. Så å si alle spontant innsendte originalartikler hadde gjennomgått en slik vurdering, mens andelen var lavere for oversiktsartikler og langt lavere for bestilte bidrag.

Hva gjør en vurderer?

De faglige vurdererne som gjennomgår og kommenterer et manuskript fatter ikke beslutninger. De er kun rådgivere overfor redaksjonen, og det er i siste instans redaktøren som bestemmer om et manuskript skal publiseres eller ikke. Vurdererne blir vanligvis bedt om å uttale seg om artikkelens originalitet, kvalitet og relevans for det tidsskriftet den er innsendt til, og om å komme med en anbefaling om manuskriptet bør refuseres eller aksepteres for publisering, eventuelt etter omarbeidelse.

Den vanlige saksgangen for et manuskript er at det først klassifiseres og registreres i redaksjonen. Avhengig av tidsskriftets størrelse og ressurser varierer så veien videre. I de største medisinske tidsskriftene med flere fulltidsansatte redaktører leses gjerne manuskriptene grundig i redaksjonen, og en stor andel av manuskriptene avvises på bakgrunn av denne vurderingen (12). En rask tilbakemelding fra et slikt tidsskrift betyr som regel dårlige nyheter for forfatteren. De fleste tidsskrifter, i særdeleshet spesialtidsskrifter, har imidlertid deltidsredaktører som ikke har kapasitet til en slik grundig manuskriptvurdering i første omgang.

De tidsskrifter som har flere redaktører, vil ha et system for fordeling av manuskripter mellom seg, og vanligvis vil den redaktøren som får ansvaret for behandlingen av et manuskript, også være den som velger vurderer(e). Redaktøren

leser i neste omgang både manuskriptet og de eksterne vurderinger som er gjort av det, og treffer en beslutning om manuskriptets skjebne, eventuelt i samråd med andre i redaksjonen, kanskje også i et mer formelt manuskriptmøte der alle anbefalte manuskripter veies opp mot hverandre og den spalteplass som er tilgjengelig. Dersom konklusjonen er en anbefaling om revisjon, kan det bli aktuelt med en ny runde hos eksterne vurderere etter omarbeidelse.

De fleste tidsskrifter har utarbeidet en instruks for sine vurderere og et skjema som den som gjør vurderingen blir bedt om å følge. De aller fleste vurderere foretrekker å bruke et slikt skjema som blant annet fungerer som en sjekklister for å sikre at de ulike aspekter virkelig blir gjennomgått. En spørreundersøkelse blant 156 vurderere i Norge, Sverige og Danmark viste at 89% ønsket en strukturert veiledning, og vurderingsskjemaer ble satt størst pris på av de minst erfarne vurdererne (13).

En skikkelig vurdering av et manuskript tar tid. Ulike undersøkelser viser at vurdererne bruker gjennomsnittlig 1,4 til 2,4 timer per manuskript (14). Likevel er det uvanlig at de blir betalt for arbeidet. Kun noen av de største (og mest velstående) tidsskrifter honorerer sine vurderere, i blant i form av boksjekker eller prisreduksjon på tidsskriftabonnement. De største tidsskriftene gjør gjerne forespørsler til potensielle vurderere før manuskriptene sendes ut for vurdering, mens mindre tidsskrifter ikke har kapasitet til dette og sender selve manuskriptet ut sammen med anmodningen. To eller tre ukers frist for oppdraget er det vanlige, men denne fristen overskrides ofte – til merarbeid og forsinkelse for redaksjonen og til ergrelse for forfatteren.

Valg av vurderere

Tidsskriftene har også ulik praksis når det gjelder antall eksterne vurderere og hvordan utvelgelsen av disse skjer. Det vanligste er å velge to vurderere, gjerne med litt ulik bakgrunn for oppgaven. Valget av nettopp to personer er en pragmatisk balanse mellom behovet for en viss bredde i vurderingene og de begrensede ressurser enhver redaksjon har til rådighet (15). Uansett antall vurderinger vil redaksjonen aldri "telle stemmer" når utfallet avgjøres. Det er alvoret i de svakheter som påvises og de innvendinger som reises, som betyr mest.

De beste vurderingene gjøres ikke nødvendig-

vis av de mest erfarne innen et fagfelt. De få systematiske undersøkelser som er gjort på dette området, tyder på at de mest samvittighetsfulle og grundige vurdererne er relativt unge kolleger (under 40 år) som er godt teoretisk skolerte (særlig i epidemiologi og statistikk), arbeider ved velrenommerte institusjoner og gjerne er personlig kjente av redaktøren (15, 16).

Mange tidsskrifter har omfattende registre over mulige vurderere og noen evaluerer også systematisk kvaliteten av de vurderinger som gjøres. Som ellers i livet fører en god innsats gjerne til at man blir spurt igjen. Gjennomsnittsvurdereren får oppdrag fra 4-5 ulike tidsskrifter (14).

Selve utvelgelsen av vurderere er for øvrig et av de minst undersøkte og dårligst kartlagte elementer i hele peer review-prosessen.

Åpen eller anonym vurdering?

Vanligvis er forfatterens identitet kjent av vurdererne, mens vurdererne er anonyme overfor forfatteren. Det er imidlertid gjort en rekke forsøk med maskering av forfatternavnene for å se om dette påvirker kvaliteten av vurderingene (15). Hensikten er blant annet å forhindre at berømte forfattere eller forfattere fra kjente institusjoner tilgodesees. I praksis er det vanskelig å foreta slike maskeringer fordi vurdererne ofte vet hvem som arbeider med ulike forskningsprosjekter og fordi institusjoner og forskningsmiljøer kan avsløres av mange detaljer i et manuskript.

Tilsvarende er det foreslått å avdekke vurderernes identitet overfor forfatterne ved å be dem signere sine vurderinger i et håp om at dette i høyere grad skal ansvarliggjøre den enkelte og øke kvaliteten av vurderingene.

I virkeligheten synes verken en maskering av forfatterne eller en identifisering av vurdererne å bety noe for kvaliteten av de vurderingene som gjøres (17-19).

Styrker og svakheter

All vurdering av manuskripter er i virkeligheten en høyst subjektiv virksomhet. I en vitenskapelig verden som tilstreber objektivitet er det i seg selv et problem.

Det vanskeligste ved å evaluere peer review-systemet er å finne egnede kriterier for kvaliteten av en medisinsk artikkel og derved et verktøy for å måle effekten av hele vurderingsprosessen (20).

Målet er selvsagt at peer review skal høyne kvaliteten på det som publiseres. De fleste redaktører opplever at eksterne vurderinger gjør den redaksjonelle behandlingen av manuskripter enklere, og er takknemlige for den hjelp som de faglige vurdererne gir. Derfor bruker de ordningen. Et forsøk fra Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde viser at 98 lesere som ble presentert for 50 artikler, vurderte 14 av 23 kvalitetskriterier som forbedret etter en peer review-prosess (21). Synet blant forfatterne er noe mer blandet. En undersøkelse fra Journal of Clinical Anesthesia viste, ikke overraskende, at forfattere som fikk sine manuskripter akseptert, var langt mer tilfreds med peer review-prosessen enn de som fikk sine manuskripter refusert (22).

Peer review forsinket utvilsomt publiseringen, og ordningen er kritisert både for å være kostbar og byråkratisk. Noen kritikere hevder dessuten at systemet kan hindre viktig informasjon i å nå leserne, og at nytenkning og innovasjoner er særlig utsatt (23). Det er påvist en rekke bias i peer review-prosessen, og den viktigste er kanskje vurderernes tendens til å prioritere artikler med et positivt funn (24). Foruten å hindre forfattere av såkalte negative undersøkelser i å få sine arbeider publisert, kan dette også skape betydelige skjevheter i den totale "kunnskapsbanken" og føre til at legemidler og behandlingsmetoder blir anbefalt på tvilsomt grunnlag. Av særlig interesse for nordiske forfattere er en mulig diskriminering på geografisk og språklig grunnlag (24). En sammenlikning av vurderingene av det samme manuskriptet på henholdsvis et skandinavisk språk og engelsk viste at vurdererne anså den engelske versjonen å være av høyere vitenskapelige kvalitet enn den skandinaviske (25).

Fremtiden

Organiseringen og gjennomføringen av peer review-systemet i vitenskapelige tidsskrifter har vært påfallende uendret gjennom flere hundre år. Sannsynligvis står større endringer for døren, i hvert fall av tre grunner:

Før det første har de siste ti års forskning på peer review avdekket en rekke mangler ved systemet (6-8). Problemet er at vi nå har bedre dokumentasjon for ordningens svakheter enn dens styrke (26).

For det andre går den alminnelige utvikling i retning av stadig mer åpenhet både i samfunnet som sådan og i medisinske fagmiljøer. Hemmelighetskremmeri er ikke lenger akseptert, og noen tidsskrifter har av denne grunn begynt å identifisere vurderere overfor forfattere og planlegger også å bekjentgjøre overfor leserne hvem som har vært med på å vurdere en artikkel (27).

For det tredje kan moderne informasjonsteknologi være i ferd med å revolusjonere all vitenskapelig publisering. På Internett gjelder ikke lenger argumentet om begrenset spalteplass når en artikkel skal refuseres. Dessuten planlegges flere nettsteder der forfatterne kan publisere sine arbeider uten noen form for forhåndsvurdering.

Kanskje blir fremtidens peer review åpen, og slik at alle som ønsker det, kan komme med kritiske kommentarer som knyttes til en elektronisk versjon av allerede publiserte artikler?

Litteratur

1. Webster's New Twentieth Century Dictionary. Second Edition. New York: Simon & Schuster, 1983.
2. Lock S. A difficult balance. Editorial peer review in medicine. London: The Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1985.
3. Kronick DA. Peer review in 18th-century scientific journalism. JAMA 1990;263:1321-2.
4. Burnham JC. The evolution of editorial peer review. JAMA 1990;263:1323-9.
5. Rennie D. Guarding the guardians: a conference on editorial peer review. JAMA 1986;256:2391-2.
6. Guarding the guardians. Research on editorial peer review. JAMA 1990;263:1317-441.
7. The Second International Congress on Peer Review in Biomedical Publication. JAMA 1994;272:79-174.
8. The Third Congress on Biomedical Peer Review. JAMA 1998;280:203-306.
9. Overbeke J. The state of evidence: what we know and what we don't know about journal peer review. I: Godlee F, Jefferson T, red. Peer review in health sciences. London:BMJ Books,1999:32-44.
10. Bingham C. Peer review on the Internet: are there faster, fairer, more effective methods of peer review? I: Godlee F, Jefferson T, red. Peer review in health sciences. London:BMJ Books,1999:205-23.
11. Colaianni LA. Peer review in journals indexed in Index Medicus. JAMA 1994;272:156-8.
12. Weller AC. Editorial peer review in US medical journals. JAMA 1990;263:1344-7.
13. Nylenna M, Riis P, Karlsson Y. Are refereeing forms helpful? A study among medical referees in Denmark, Norway and Sweden. European Science Editing 1995; Juni (no. 55):3-5.
14. Nylenna M. What do referees actually do? Eur J Anaesthesiol 1997;14:118-21.
15. Fletcher RH, Fletcher SW. The effectiveness of editorial peer review. I: Godlee F, Jefferson T, red. Peer review in health sciences. London:BMJ Books,1999:45-56.
16. Black N, van Rooyen S, Godlee F, Smith R, Evans S. What makes a good reviewer and a good review for a general medical journal? JAMA 1998;280:231-3.
17. van Rooyen S, Godlee F, Evans S, Smith R, Black N. Effect of blinding and unmasking on the quality of peer review. JAMA 1998;280:234-7.
18. Godlee F, Gale CR, Martyn CN. Effect on the quality of peer review of blinding reviewers and asking them to sign their reports. JAMA 1998;280:237-40.
19. van Rooyen S, Godlee F, Evans S, Black N, Smith R. Effect of open peer review on quality of reviews and on reviewers' recommendations: a randomised trial. BMJ 1999;318:23-7.
20. Goldbeck-Wood S. Evidence on peer review – scientific quality control or smokescreen? BMJ 1999;318:44-5.
21. Pierie J-PEN, Walvoort HC, Overbeke AJPM. Readers evaluation of effect of peer review and editing on quality of articles in the Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Lancet 1996;348:1480-3.
22. Sweitzer BJ, Cullen DJ. How well does a journal's peer review process function? JAMA 1994;272:152-3.
23. Horrobin DF. The philosophical basis of peer review and the suppression of innovation. JAMA 1990;263:1438-41.
24. Godlee F, Dickersin K. Bias, subjectivity, chance, and conflict of interest in editorial decisions. I: Godlee F, Jefferson T, red. Peer review in health sciences. London:BMJ Books,1999:57-78.
25. Nylenna M, Riis P, Karlsson Y. Multiple blinded reviews of the same two manuscripts. Effects of referee characteristics and publication language. JAMA 1994;272:149-51.
26. Smith R. Peer review: reform or revolution? BMJ 1997;315:759-60.
27. Smith R. Opening up BMJ peer review. BMJ 1999;318:44-5.

Proessorientert utvelgelsesmetode av laboratorieinstrumenter etter objektive kriterier

SIGRID E.S. HØISTAD OG OLAUG LISET NILSEN
DR. FÜRST MEDISINSKE LABORATORIUM, OSLO

En objektiv utvelgelsesmetode ved nyan-skaffelser er beskrevet. Målsetningen er å forankre beslutninger i hele bedriftsorganisasjonen og sikre framdrift i en evaluering. Dessuten er metoden egnet som beslutningsverktøy for styringsgrupper, ledergrupper og lignende.

Fürst Medisinsk Laboratorium er Norges største klinisk kjemiske laboratorium. Det ble grunnlagt i 1950 og er privat eid. Det mottas ca. 650 000 pasientprøver i året. Dette utgjør drøyt 5 000 000 analyser. Laboratoriet var det første klinisk kjemiske laboratorium i Norge som ble akkreditert ifølge NS-EN 45001, og det arbeides etter GLP - prinsipper.

Rekvirentene kommer hovedsakelig fra primærhelsetjenesten. Det vil si at for våre rekvi-renter fungerer laboratoriet som "Primærhelsetjenestens Sentrallaboratorium".

Bakgrunn

For å opprettholde denne funksjonen og for å tilfredsstille rekvirentenes behov må laboratoriet være åpen for de forandringer som skjer i markedet. Samtidig må driften av laboratoriet forberede seg på de varslede endringer i rammevilkårene for medisinske laboratorier. Et viktig ledd i denne prosessen er å vurdere behovet for nye analysemaskiner som tilfredstiller dagens og morgendagens krav.

Innen laboratoriedrift har hovedtrenden de siste årene vært konsolidering. Alternativene det har vært fokusert på har vært kombinasjonsmodeller fram mot total automasjon eller modulære løsninger. Endringene er drevet fram av krav om økt drift-sikkerhet, økt kvalitet i prøvesvarene, kortere responstid, lavere ressursbruk og reduserte kostnader.

For ca. 3 år siden ble maskinene for klinisk kjemi og immunoassay ved Fürst vurdert til så gamle at de snart ikke tilfredstilte dagens krav; f.eks år 2000 problematikken.

En prosess for å finne erstatninger ble startet i slutten av 1997 da signaler fra leverandørene for-

talte at en ny generasjon instrumenter var på vei. Etter interne vurderinger og studier av andre store laboratorier valgte Fürst Medisinsk Laboratorium å gå inn for et konsept som skulle bygge på modu-lære løsninger.

Metode

Ved vurdering av store systemer til immunoassay og klinisk kjemi, var det ønskelig med en evaluering som skulle være objektiv, kunne åpne for nye leverandører, være forankret i hele laboratorieor-ganisasjonen og bedriftens strategi samt illustrere totaløkonomien i de ulike maskinkonseptene.

Fürst valgte da å benytte en proessorientert utvelgelsesmetode. Hensikten med dette var at arbeidsmetoden skulle tilfredstille våre evaluerings-krav, gi oss en dokumentasjon for valgene og være lett forståelig i hele laboratoriets organisasjon.

Metoden er delt i 4 hovedfaser :

- Fase 1. Kartlegging av aktuelle produsenter og hva de har eller snart skal lansere av maskiner, som kan være aktuelle for vårt laboratorium.
- Fase 2. Utarbeidelse av detaljerte kravspesifikasjoner som er forankret i krav og behov fra alle avdelinger og utprøving av de aktuelle maskinene i laboratoriet.
- Fase 3. Evaluering og vektlegging av alle de teore-tiske og praktiske opplysningene som kommer frem og valg av leverandør.
- Fase 4. Forhandlinger, beslutning og kontrakt-inngåelse.

FASE 1, KARTLEGGING

Det ble utarbeidet et spørreskjema som vesentlig omhandlet instrumentenes funksjonalitet, reper-toar og lanseringstidspunkt. Disse ble utdelt ved den norske leverandørutstillingen, Lab.97. Hen-sikten var å starte prosessen på et bredt plan, for å få med mest mulig av det som da var i markedet. Responsten på spørreskjemaet var god, og ved

svarfristens utløp hadde vi mange opplysninger både om instrumenter for immunoassay og for klinisk kjemi. Opplysningene ble så systematisert i tabeller slik at de kunne sammenlignes. Systematiseringen sammen med en vektlegging på noen basiskrav angående kapasitet og repertoar, reduserte antall instrumenter det var aktuelt å gå videre med. Leverandørene for de aktuelle instrumentene ble kontaktet for ytterligere presentasjon. Det ble gjort på Medica 97, hvor representanter for brukerne og administrasjonen deltok.

Prosessen hadde nå gitt oss tilstrekkelige kunnskaper om hva markedet kunne tilby, slik at antall instrumenter kunne reduseres til 2-3 for hvert fagområde.

FASE 2, UTPRØVING/UTARBEIDELSE AV KRAVSPESIFIKASJON

De gjenstående leverandørene ble kontaktet. Alle var interessert i å utplassere instrumenter hos oss for utprøving.

Instrumentene ble utplassert og vår testing la spesielt vekt på 3 ting.

- Funksjonalitet i forhold til laboratoriets behov
- Metodekvalitet
- Kapasitet i forhold til de analyser vi ønsket å kjøre på instrumentet

I denne fasen av vurderingen er det imidlertid viktig å få frem det helhetlige behovet i laboratoriet og de krav og ønsker de forskjellige avdelingene har i forhold til de nye instrumentene.

Det ble derfor utarbeidet to detaljerte kravspesifikasjoner, en for immunoassay-maskiner og en for klinisk kjemi-maskiner. Her ble innholdet forankret i både logistikk-, IT-, analyse- og økonomiavdelingen.

En slik kravspesifikasjon kan for eksempel inneholde følgende punkter:

- Tekniske krav
- Funksjonalitet
- Opplæring
- Tilleggsfunksjoner (utvikling, fleksibilitet, o.l.)
- Service/support
- Implementeringsplan
- Leverandør
- Referanser
- Priser og andre merkantile forhold

Alle disse punktene kan da igjen deles opp i mer konkrete krav/ønsker. Se fig 1.

1. TEKNISKE KRAV

Nr.	Krav/ønsker det skal svares på	
1.1	KVALITET OG DRIFTSIKKERHET	
1.1.1	Optimal teknisk kvalitet	
	Oppfyller systemet de tekniske kravspesifikasjonene produsenten dokumenterer ?	
1.1.2	Driftssikkerhet	
	Er systemet solid og driftsikkert ?	←
	Hva er erfaringene med ustabilitet og driftstans ?	←
1.2	METODEKVALITET	
1.2.1	Hva er funksjonell sensitivitet på metodene ?	←
1.2.2	Hva er metodenes presisjon og hvordan er den beregnet ?	←
1.2.3	Oppgi metodenes riktighet og hvorfor ?	
1.2.4	Gir metodeinformasjonen opplysninger om interferensproblematikk og sporbarhet ?	
	O.S.V.	

Innholdet i kravspesifikasjonen brukes gjennomgående i hele evalueringen.

Fig. 1

Under utarbeidelsen ble det også fastsatt hvor stor betydning hver av punktene skulle ha i den endelige sluttvurderingen, da angitt i relativ %. Det er viktig at en slik vektlegging gjenspeiler en vurdering fra alle de avdelinger som var med å utforme kravspesifikasjonen. Se fig. 2.

Overføres oppsummeringstabell 2 (fig. 5)

Evalueringsområder

Evalueringsområder	Relativ vekt i %
1. Tekniske krav	20 %
1.1 Kvalitet/driftssikkerhet	
1.2 Metodekvalitet	
1.3 Vann/waste	
2. Funksjonalitet	27 %
2.1 Provehåndtering	
2.2 Kapasitet	
2.3 Reagenser	
2.4 Kalibrering	
2.5 Vedlikehold	
2.6 Software	
3. Opplæring	5 %
4. Tilleggsfunksjoner	6 %
5. Service og support	20 %
6. Implementering	5 %
7. Leverandøren	5 %
8. Referanser	2 %
9. Pris	10 %
Totalt	100 %

Fig. 2

Det ble sendt ut en forespørsel til de aktuelle leverandørene. Her skulle de svare på punktene i kravspesifikasjonen og gi et tilbud på maskiner

Overføres til
evalueringsstabell
fig. 4

Svarene fra leverandørene
graderes
ut fra hvordan de dekker
krav/ønsker
i kravspesifikasjonen.

1. TEKNISKE KRAV

Dekning	Nr.	Krav/ønsker det skal svares på	Meget bra = 3	Tilfredstil- lende = 2	Mindre tilfreds- stillende = 3	Diskvalifi- sierende = 0
	1.1	KVALITET OG DRIFTSIKKERHET				
2	1.1.1	Optimal teknisk kvalitet Oppfyller systemet de tekniske kravspesifikasjonene produsenten dokumenterer ?	Kravene til teknisk kvalitet er bra	Kravene til kvalitet og driftsikkerhet er tilfredstillende.	Kravene til teknisk kvalitet og driftsikkerhet er mindre tilfredstillende.	Tilfredstiller ikke Furst's krav.
2	1.1.2	Driftsikkerhet Er systemet solid og driftsikkert ? Hva er erfaringene med ustabilitet og driftstans ?	Driftsikkerhet og soliditet oppfylles. Ingen tekniske problemer ved utprøvingen. Systemet virker teknisk meget solid.	Det er avdekket noen tekniske problemer under utprøvingen.	Fleire tekniske feil som krevde mye resurser.	
	1.2	METODEKVALITET				
3	1.2.1	Hva er funksjonens presisjon på metodene ?	Analysene har god presisjon og akseptabel funksjonell sensitivitet.	Metodekvaliteten er tilfredstillende, men oppfyller ikke alle krav til presisjon og riktighet.	Kaliteten på metodene er noe varierende.	Tilfredstiller ikke Furst's krav.
3	1.2.2	Hva er metodenes presisjon og hvordan er den beregnet ?	Metodeprinsippene er godt dokumentert.	Funksjonell sensitivitet er tilfredstillende.	Krav til presisjon og riktighet oppfylles i liten grad.	
3	1.2.3	Oppgi metodenes riktighet og hvortor ?				
2	1.2.4	Gir metodeinformasjonen opplysninger om interferensproblematikk og sporbarhet ?				
		O.S.V.				

Fig. 3

og reagenser der vi hadde definert omfanget. For dette ble det satt en klar tilbudsfrist.

Internt ble det arbeidet videre med å utarbeide evalueringsmetoden. Man må på forhånd bestemme hvilke svar som kvalifiserer til meget bra, hva som er tilfredstillende, mindre tilfredstillende og diskvalifiserende. Disse 4 gradene ble satt som dekning fra 3, som "meget bra", til 0, som

"diskvalifiserende", i en kriterietabell. Se fig 3.

I tillegg ble det laget en evalueringsstabell der kravspesifikasjonen på nytt ble lagt til grunn. Hvert av evalueringsområdenes underpunkter vektet i en skala fra 1-3, utfra den betydning de ulike punktene i et evalueringsområde vurderes å ha. Objektiviteten sikres igjen ved at vurderingen og vektingen gjøres som en gruppeaktivitet. Se fig 4.

Evalueringstabell

Overføres
oppsummeringstabell 1
fig. 5

Fra fig. 3

1. Tekniske krav

1.1 Kvalitet og driftsikkerhet

Nr.	Vekt	Sum	Kravtekst	Dekning	Merknader
1	2	4	Optimal teknisk kvalitet	2	
2	2	4	Driftsikkerhet	2	
Max-score	12				
Oppnådd		8			

1.2 Metodekvalitet

Nr.	Vekt	Sum	Kravtekst	Dekning	Merknader
1	3	9	Funksjonell sensitivitet	3	
2	3	6	Presisjon	2	
3	3	9	Riktighet	3	
4	2	4	Interferens og sporbarhet	2	
			O.S.V.		

Fig. 4

FASE 3, EVALUERINGS-EN

Når svarene foreligger poengsettes disse (fig 3) etter hvordan de dekker de utarbeidede kriteriene. Betrachninger og usikkerheter noteres i meknadsfeltet i evalueringstabellen, fig 4. Poengene overføres også til evalueringstabellen, under "Dekning". Ved så å ta "vekt x dekning" får man en score for hvert punkt.. Denne føres under "Sum". Max-score regnes ut: "vekt x 3 "(= meget bra fra punkter i kriterietabellen). Total poengsum og max-score regnes så ut for hvert evalueringsområde.

Videre overføres disse scorene til "Oppsummeringstabell 1"- fig 5. Dekning i % beregnes for hvert av evalueringsområdene for hvert av instrumentene.

I Oppsummeringstabell 2 – fig.6 – er vektning i relativ % overført fra tabell over evalueringsområder i fig 2. Deknings% for et evalueringsområde overføres fra tabell i fig.5. Det endelige evalueringresultat "Deknings% av total" beregnes: "deknings% x relativ vekt/100 ", både for hvert evalueringsområde og totalt.

På denne måten oppnås sammenlignbare evalueringstall som gir en god førstehåndsvurdering av hvilke system som oppfyller våre krav. Evalueringen er imidlertid ikke fullstendig før merknadene fra evalueringstabellen også er gjennomgått og vurdert og helheten er diskutert i organisasjonen.

I tillegg til å å benytte denne evalueringsmetodikken, ble det gjort en lønnsomhetsanalyse der

Oppsummeringstabell 1					
Evalueringsovråde	Max-score	Instrument A		Instrument B	
		Oppnådd	Deknings-%	Oppnådd	Deknings-%
1. Tekniske krav	72	58	80,6	61,0	84,7
1.1 Kvalitet/drifisikkerhet	12	8	66,7	8	66,7
1.2 Metodekvalitet	42	34	81,0	39	92,9
1.3 Vann/waste	18	16	88,9	14	77,8
2. Funksjonalitet	150	117	78,0	120	80,0
2.1 Prøvehåndtering	24	22	91,7	22	91,7
2.2 Kapasitet	24	18	75,0	24	100,0
2.3 Reagenser	24	19	79,2	21	87,5
2.4 Kalibrering	18	16	88,9	12	66,7
2.5 Vedlikehold	21	18	85,7	12	57,1
2.6 Software	39	24	61,5	29	74,4
3. Opplæring	18	13	72,2	15	83,3
4. Tilleggsfunksjoner	15	12	80,0	12	80,0
5. Service og support	63	43	68,3	49	77,8
6. Implementering	18	14	77,8	18	100,0
7. Leverandøren	24	24	100,0	24	100,0
8. Referanser	18	14	77,8	16	88,9
9. Pris	15	12	80,0	15	100,0
Totalt	393	307		330	

Fig. 5

Fra fig. 2

Fra fig. 5

Evalueringsområde	Relativ vekt	Instrument A		Instrument B	
		Dekn% område	Dekn% av total	Dekn% område	Dekn% av total
1. Tekniske krav	20	80,6	16,1	84,7	16,9
2. Funksjonalitet	27	78	21,1	80	21,6
3. Opplæring	5	72,2	3,6	83,3	4,2
4. Tilleggsfunksjoner	6	80	4,8	80	4,8
5. Service og support	20	68,3	13,7	77,8	15,6
6. Implementering	5	77,8	3,9	100	5,0
7. Leverandøren	5	100	5,0	100	5,0
8. Referanser	2	77,8	1,6	88,9	1,8
9. Pris	10	80	8,0	100	10,0
Totalt	100		77,7		84,8

Fig. 6

det ble benyttet "Nåverdiberegning". Denne tar utgangspunkt i dagens situasjon og dagens drifts-kostnader. Differansen mellom disse kostnadene og kostnadene i det nye systemet føres opp sammen med eventuelle andre besparelser utfra tilbudet fra leverandøren og den bemanning som er nødvendig med det nye systemet. Videre listes alle kostnadene for implementering, ressursbruk samt finansieringskostnader.

Nåverdiberegningene kan f.eks gjøres for en periode på 5 år. Besparelsene ble for enkelthets skyld satt til det samme for hvert av årene, mens kostnadene ble regnet ut for hvert år. Beregningene tar også hensyn til inflasjon, pengeverdi og usikkerhet. Ved å legge inn kostnadene for forskjellige finansieringsordninger og rabatt-tilbud synliggjøres de økonomiske konsekvensene ved en anskaffelse.

FASE 4, FORHANDLING/BESLUTNING/KONTRAKT

På bakgrunn av denne prosessen kunne prosjektgruppen sende en dokumentert anbefaling til administrasjonen. Etter behandling i administrasjonen og i styret ble det innledet forhandlinger

med de aktuelle leverandørene for å komme fram til en endelig beslutning om hvilke instrument laboratoriet skulle anskaffe. I en slik prosess pågår forhandlingene helt til kontrakten er underskrevet.

Erfaringer

Å arbeide seg gjennom en prosess som den beskrevne, er et systematisk og til dels tidkrevende arbeid. I tillegg kan det ta noe tid å sette seg inn i hvordan "verktøyet" skal brukes og i hva det gir som beslutningsgrunnlag. Imidlertid er erfaringene ved Først Medisinsk Laboratorium så langt at prosessen både sikrer at alle vurderingspunkter tas med og at det finnes en dokumentasjon på alle vurderinger. Samtidig vil den forankringen som prosessen og dens vurderinger har i hele organisasjonen, gi en følelse av medbestemmelse og eierskap som igjen kan gi en gevinst når en ny maskin / et nytt system implementeres i rutinedriften.

Individuell dosering av azatioprin og merkaptopurin – basert på genotyping og måling av aktive metabolitter

STEIN BERGAN, KLINISK-KJEMISK AVDELING, RIKSHOSPITALET, OSLO

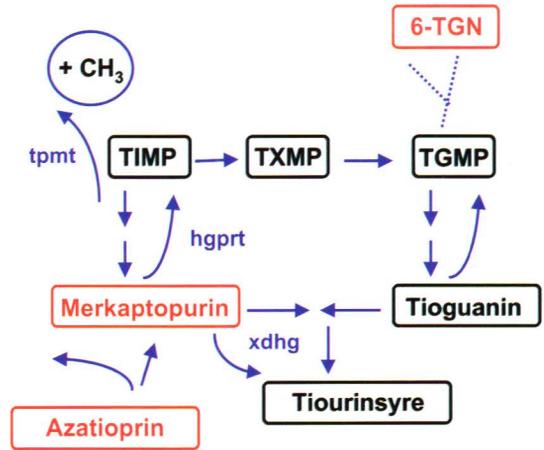
Innledning

Merkaptopurin ble syntetisert av Elion og Hitchings tidlig på 50-tallet, og medikamentet ble raskt tatt i bruk i behandlingen av leukemi. Forsøk på å utvikle medikamenter med gunstigere farmakokinetiske egenskaper resulterte blant annet i azatioprin, som ble tatt i bruk eksperimentelt og klinisk ved organtransplantasjon. Senere har disse medikamentene fått en rekke andre indikasjoner som inflammatorisk tarmsykdom, reumatoid artritt og andre autoimmune sykdommer. Tioguanin, som også er et metabolsk produkt av de to førstnevnte, har vært benyttet i kjemoterapi mot kreft. Disse medikamentene går under samlebetegnelsen tiopuriner.

Gjennom de første tiår har tiopurinene vært gitt i standarddosering, individualisert kun i forhold til kroppsvekt eller overflate. Med de forbedringer i analysemetodene som er beskrevet nedenfor, fikk man også en mer detaljert innsikt i disse medikamentenes farmakokinetikk og virkningsmekanisme. I de senere år har interessen vært fokusert på den variabilitet i farmakokinetikk og respons som tiopurinene oppviser, og på mulighetene for å utnytte denne kunnskap til en mer individualisert behandling med det mål å øke effekten og samtidig kontrollere og eventuelt redusere forekomsten av alvorlige bivirkninger.

Metabolisme av tiopuriner

Det er først og fremst historiske årsaker til at merkaptopurin og azatioprin brukes ved hver sine indikasjoner. Azatioprin omdannes raskt in vivo til merkaptopurin ved avspaltning av imidazolsidekjeden (se Fig. 1). Immunsuppressive effekter av azatioprins sidekjede er demonstrert in vitro, men dette har neppe betydning ved klinisk bruk. Tiopurinene skiller seg fra endogene puriner ved en sulfhydryl-gruppe som erstatter hydroksyl i posisjon 6. Metaboliseringen av tiopuriner følger



Tiopurin-metabolismen

Forenklet fremstilling av tiopurin-metabolismen, jfr. teksten. *xdhg*=xantindehydrogenase; *hgprt*=hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferase; *tpmt*=tiopurinmetyltransferase; 6-TGN=6-tioguanin-nukleotider; *TIMP*, *TXMP* og *TGMP* er henholdsvis tioinosin-, tioxantin- og tioguanin-monofosfat.

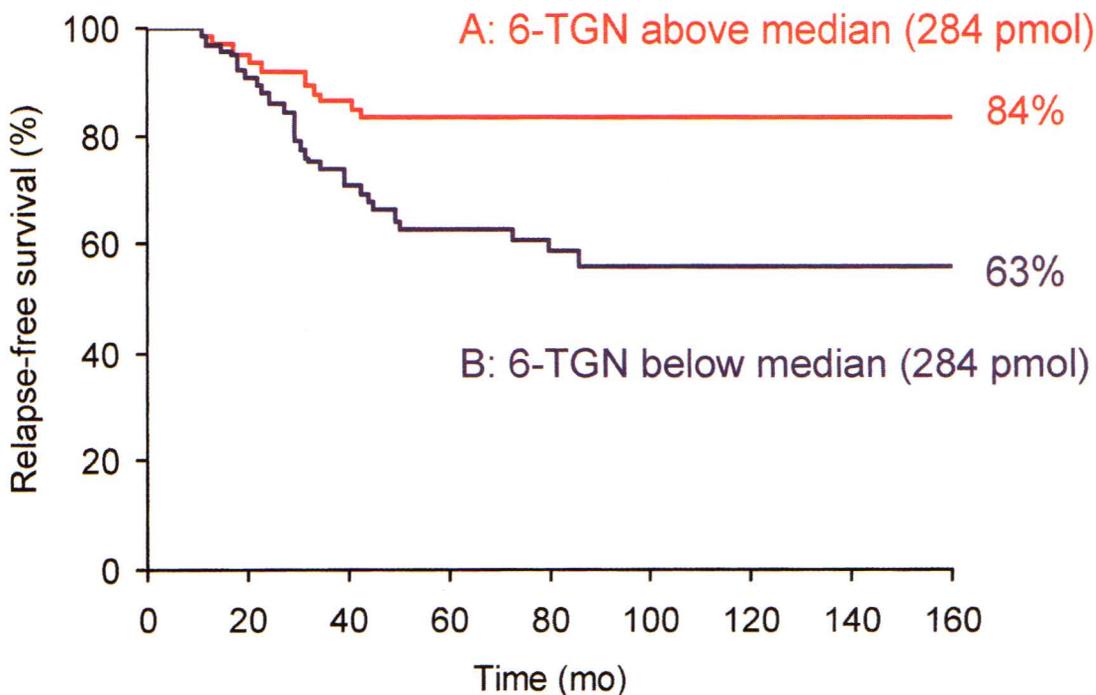
i stor grad de enzymatiske omsetningsveier for endogene puriner, som nedbrytning via xantindehydrogenase til tiourinsyre og dannelselse av 6-tioguanin-nukleotider (6-TGN) via flere enzymatiske trinn, slik det er antydnet i Figur 1. I tillegg kommer dannelsen av metyl-merkaptopurin (inkludert de korresponderende nukleosider og nukleotider) som katalyseres av tiopurin-metyltransferase (TPMT). For dette enzymet har man så langt ikke kunnet påvise noe endogent substrat.

Dersom én av de tre hovedveiene for metabolismering blokkeres helt eller delvis, kan man få økte konsentrasjoner av de andre metabolittene. Et eksempel er kombinasjonen av allopurinol (som hemmer xantindehydrogenase) og merkaptopurin, som gir svært høye 6-TGN-konsentra-

sjoner og påfølgende toksisitet hvis ikke merkaptopurin-dosen reduseres til ca. 25-35%. Andre medikamenter som kan interferere med tiopuriner, er mykofenolat som hemmer IMP-dehydrogenase og hydroksyurea som hemmer ribonukleotid-reduktase. Et spesielt, men illustrerende forhold er også pasienter med Lesch-Nyhan syndromet. Disse mangler enzymet hypoxantinguanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) og får ikke dannet 6-TGN, derfor er tiopurinene hverken toksiske eller effektive hos slike pasienter. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon øker nivået av 6-TGN i røde blodlegemer betydelig; dette er diskutert nedenfor under organtransplantasjon.

Fenotyping av TPMT-aktivitet har vist at metyleringskapasiteten er defekt (<5 units/ml pakkede erythrocytter, u/ml pRBC) hos 1 av 300 mens rundt 11% av kaukasere har intermediær metyleringskapasitet (5-10 u/ml pRBC). Genet for TPMT er nå karakterisert og klonet, og man har påvist genetisk polymorfisme i form av alleleler med ulike punktmutasjoner. Allelene TPMT*3B og 3C

inneholder hver sin punktmutasjon, mens TPMT*3A inneholder begge; i tillegg er det påvist andre varianter som resulterer i redusert enzymaktivitet. Mekanismen for denne reduksjon ser ut til å være sterkt forkortet halveringstid for TPMT-protein som er kodet av disse variantene. Hos individer som tidligere er fenotypet til defekt metyleringskapasitet fant man kun variant-alleler, homozygote eller sammensatt heterozygote for *3A, *3B, *3C, *2 eller *4. Individer med intermediær metyleringskapasitet var heterozygote og de med normal kapasitet var homozygote for villtypen. Blant de 25 norske individene i denne undersøkelsen fant man at de 5 med intermediær metyleringskapasitet var heterozygote (4 for *3A og én for *3C). De med normal metyleringskapasitet var homozygote for villtypen. Det er fortsatt et åpent spørsmål hvor genetisk homogen gruppen med normal metyleringskapasitet er. Siden man finner en viss korrelasjon innen beslektede individer, kan man spekulere i om det finnes genetiske faktorer som regulerer TPMT-aktivitet også innen denne gruppen (1).



Akutt lymfatisk leukemi. Residivfri overlevelse og 6-TGN konsentrasjon.

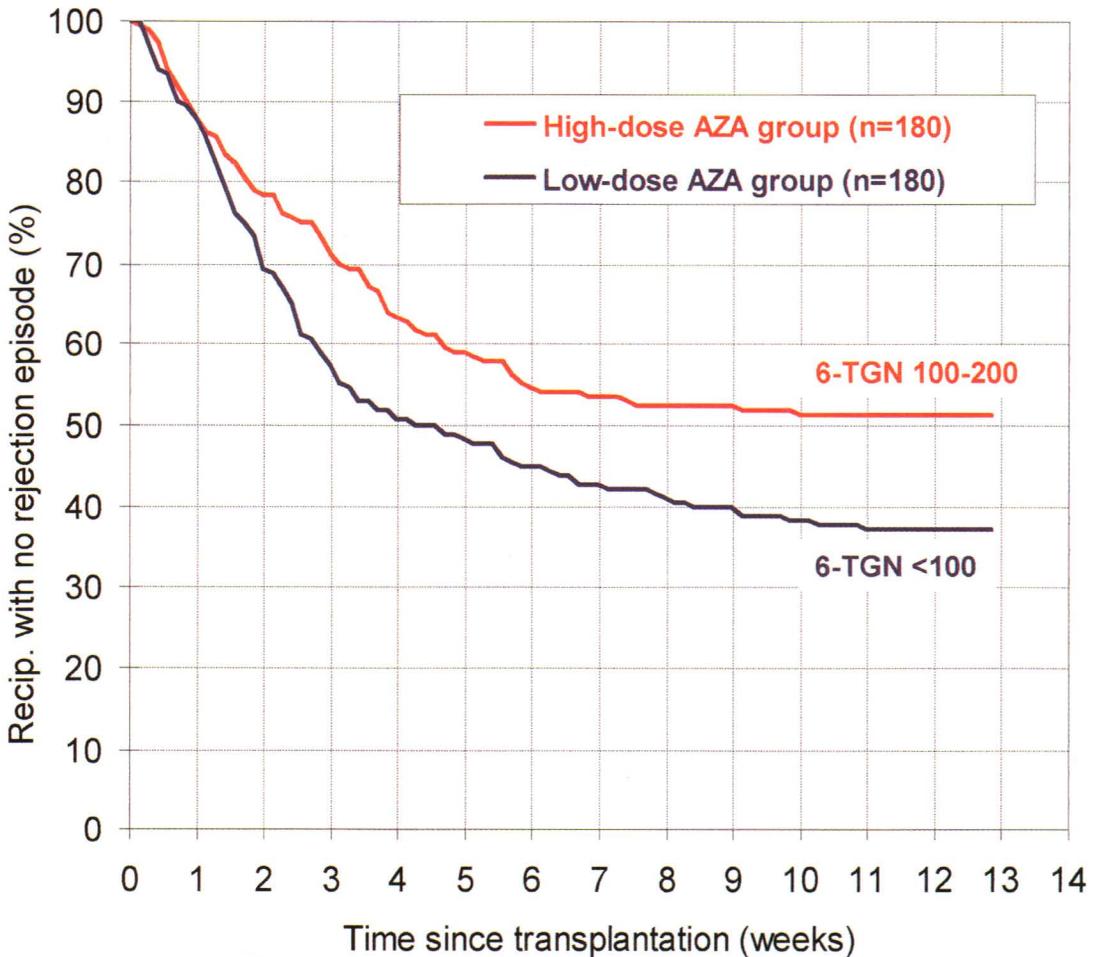
Kurvene viser andel pasienter med residivfri overlevelse fra diagnosetidspunktet for akutt lymfatisk leukemi, gruppert etter 6-TGN konsentrasjon over eller under median for hele gruppen (n=172). (Gjengitt etter (7)).

Forsøk in vitro har vist at TPMT kan hemmes av enkelte diuretika samt av benzosyrederivater som sulfasalazin og 5-aminosalisylsyre. Det har vist seg at slike interaksjoner i gitte situasjoner kan få klinisk effekt i form av økt 6-TGN og økt toksisitet. Omvendt har man i enkelte undersøkelser sett en økning i TPMT-aktiviteten (målt i erythrocytter) under merkaptopurin-behandling, uten at man umiddelbart kan forklare de biokjemiske mekanismer for en slik virkning.

Analysemetoder

6-TGN

De tidlige farmakokinetiske undersøkelser av tiopuriner var basert på måling av radioaktivitet etter inntak av isotopmerkede doser. Det er en rekke analytiske fremskritt som til sammen har dannet grunnlaget for tilstrekkelig spesifikke og sensitive analysemetoder for tiopuriner. De væskechromatografiske metoder (HPLC) er forbedret ved stort utvalg i pakkematerialer for kolonner og mer sensitive UV-detektorer for samtidig måling ved



Reduksjon av reaksjonsepisoder hos nyretransplanterte ved azatioprinbehandling monitorert etter 6-TGN konsentrasjoner

Andel pasienter uten reaksjonsepisode i ukene etter nyretransplantasjon. Gruppen med høydose azatioprin startet med 5 mg/kg og fikk doseringen styrt etter 6-TGN (mål: 100-200 pmol/8x10⁸ erythrocytter). Kontrollgruppen fikk standard azatioprin dosering (3mg/kg første dag, deretter 2 mg/kg en uke, videre 1 mg/kg). Begge grupper fikk også ciklosporin og prednisolon. Reduksjon i reaksjonsepisoder er statistisk signifikant (Gjengitt etter (10)).

flere bølgelengder. I tillegg til spesifikke ekstraksjonsmetoder har man tatt i bruk ditiotreitol og lignende midler som effektivt motvirker den dannelse av disulfider som tidligere var et stort problem ved denne type analyser. Instrumenteringen for HPLC er også utviklet til et nivå hvor man har muligheten for å kjøre analyser halvautomatisk i så store serier at denne type analyser kan etableres for større forskningsmateriale og i rutineanvendelse. En slik metode er utviklet av Lennard i Sheffield, og har vært benyttet i studier av leukemibehandlingen i England. Vi benytter samme analysemetode for prøver fra organtransplanterte, pasienter med inflammatorisk tarmsykdom etc. Metoden er relativt arbeidskrevende, men fordelene er at 6-TGN og metylert-merkaptopurin (nukleosider og -tider) analyseres simultant (2). Andre analysemetoder er også i bruk, og etter hvert som omfanget øker, ser man behovet for en internasjonal kvalitetskontroll, men så langt er dette ikke etablert.

Fenotyping av TPMT

Weinshilbouns metode er basert på at erytrocytter inkuberes med merkaptopurin og radioaktivt merket metyltdonor, S-adenosyl-metionin; deretter bestemmes mengden av merket metylmerkaptopurin (3). Alternativt kan man unngå bruk av radioaktivitet og bestemme det metylerte produkt ved HPLC.

Genotyping av TPMT

De hyppigste variant-alleler som gir redusert metyleringskapasitet for tiopuriner er identifisert, og kan bestemmes ved bruk av polymerasekjedereaksjon (PCR), og påfølgende sekvensering eller kutting med restriksjonsenzymmer og gelelektroforese av produktene (4, 5).

Individuell tilpasning og monitorering

Generelt

Löwhagen og Lindstedt har nylig gitt en oppdatert framstilling av sammenhengen mellom tiopurin-metabolismen og forekomsten av benmargshemming, og påpekt betydningen av TPMT genotyping og måling av 6-TGN for å forebygge de alvorligste bivirkningene (6). Ved bruk av de samme analysene har man muligheter for å individualisere denne type behandling på en slik måte at man også tar i bruk et ubenyttet terapeutisk potensiale hos disse medikamentene. I de følgende punkter er det

oppsummert hvilke analytiske tiltak som bør være aktuelle for individualisert tiopurinbehandling uavhengig av indikasjon. Ytterligere momenter som er aktuelle under de enkelte indikasjoner, er tatt opp i de påfølgende avsnitt.

- 1) TPMT-genotyping før eller ved oppstart av merkaptopurin- eller azatioprin-behandling. Pasienter med avvikende genotype (nedsatt eller manglende metyleringskapasitet) kan behandles med forsiktig startdose. Hvis dette undersøkes konsekvent, vil man med større trygghet kunne benytte høy startdose hos pasienter med normal metyleringskapasitet. Alternativ til dette kan være TPMT-fenotyping.
- 2) Måling av 6-TGN og metylert-merkaptopurin
 - for å identifisere pasienter med dårlig etterlevelse (non-compliance).
 - Analysen er velegnet til dette fordi den intracellulære konsentrasjon av 6-TGN endrer seg langsomt. Hvis rask metylering skulle være årsak til lav 6-TGN, vil det kunne avleses som høyere konsentrasjoner av metylert merkaptopurin. Gjentatte utelatelser eller reduksjon av doser vil vise seg ved at både 6-TGN og metylert merkaptopurin er lave. Analyse på dette grunnlag vil være spesielt viktig hvis man ikke ser den forventede respons på ordinerte doseøkninger.
 - for å sannsynliggjøre eller avkrefte mulige toksiske reaksjoner på tiopuriner, spesielt ved gjentatte analyser med konsentrasjonsøkning som en trend.
 - som aktiv monitorering (6-TGN-konsentrasjon). Måling av 6-TGN og påfølgende dosetitrering til et definert terapeutisk område eller som støtte for dosejustering i henhold til effektparameter. Se under de enkelte indikasjoner.

Akutt lymfatisk leukemi

Merkaptopurin er fortsatt en vesentlig komponent i behandling av akutt lymfatisk leukemi hos barn. Flere studier har vist at tilbakefall under vedlikeholdsbehandling forekommer hyppigere hos pasienter som har 6-TGN-konsentrasjoner under gruppens median (typisk i området 250-300 pmol/8x10⁸ erytrocytter) enn hos dem som har høyere konsentrasjon, jfr. Figur 2 (7). Lignende resultater er vist for kombinasjon av metotreksat-

konsentrasjon og 6-TGN (8). Dette kan imidlertid oppfattes som en indikator for pasienter som har tålt tilstrekkelig høye doser, og det foreligger så langt ikke prospektive studier som viser at dosejustering kun etter 6-TGN skulle gi bedre resultat enn bruk av maksimalt tolerabel dose (det vil si inntil en definert nedre grense av nøytrofile granulocytter). På den annen side vil 6-TGN-nivå, eventuelt sammen med metylert merkaptopurin, være et nyttig supplement når dosen titreres mot effekt på benmargen.

Man er også blitt økende oppmerksom på at manglende etterlevelse kan være et reelt problem, selv ved en sykdom med en slik alvorlighetsgrad som ALL. Nyere undersøkelser tyder på at 10-20% av pasientene kan ha en så dårlig etterlevelse (målt som lavt tablettinntak eller lave 6-TGN-verdier) at det kan ha betydning for prognosen. I så fall kan det være betydelig gevinst i å identifisere disse pasientene og bearbeide dem og deres pårørende for å bedre etterlevelsen.

Det er i vedlikeholdsbehandlingen av barn med ALL at de høyeste doser av tiopuriner benyttes. Dette er sannsynligvis forklaringen på at man ser leverpåvirkning hyppig i denne gruppen, men sjeldnere i andre pasientkategorier. Det er ikke avklart om avvikende leverfunksjonsprøver korrelerer med konsentrasjonen av 6-TGN.

Monitorering av merkaptopurin-behandling er ikke innarbeidet i de felles nordiske behandlingsprotokoller for ALL. Selv om det ikke finnes prospektive undersøkelser som entydig definerer et spesifikt terapeutisk område for denne behandlingen, burde konsekvensene av TPMT genotyping og påvisning av tilfeller med manglende etterlevelse være tilstrekkelig til at de nevnte analyser også vil gjøre nytte ved denne behandlingen. Eventuell sammenheng med leverbivirkninger bør undersøkes nærmere for denne gruppen.

Organtransplantasjon

Ved introduksjon av ciklosporin ble det gjort flere studier, blant annet i Skandinavia, som viste liten effekt når azatioprin ble brukt i tillegg til ciklosporin og prednisolon ved nyretransplantasjon. Forklaringen var sannsynligvis at standarddosen var for lav for de fleste, til tross for den toksisitet man så hos pasienter med (ikke erkjent) TPMT-defekt. I samarbeid med transplantasjonsav-

delingene gjennomførte vi studier som viste at høy serumkreatinin medførte kraftig stigning av 6-TGN og påfølgende toksisitet, noe som kompliserte tolkningen av behandlingseffekt ytterligere hos de nyretransplanterte (9). I påfølgende prospektive studier viste vi at høyere azatioprin-dosering fra transplantasjonsdagen, støttet med 6-TGN-analyser med 100-200 pmol/8x10⁸ erytrocytter som mål, ga reduksjon i antall rejeksjons-episoder sammenlignet med kontrollgruppen som fikk den vanlige azatioprin-dosering, se Figur 3 (10). Gruppen med høy dosering fikk gjennomsnittlig noe lavere antall nøytrofile granulocytter, vesentlig som kortvarige episoder og uten større alvorlighetsgrad.

Azatioprin er i den senere tid for en stor del erstattet av nyere immunsuppressiver som mykofenolatmofetil. Beklageligvis ble ikke monitorert azatioprinbehandling brukt i kontrollgruppene ved evaluering av mykofenolat. Azatioprin brukes fortsatt hos en betydelig populasjon av tidligere transplanterte og kan fortsatt ha betydning i undergrupper av transplanterte. Formodentlig vil medikamentet også beholde sin plass i de deler av verden hvor prisen forbyr en generell introduksjon av de nye immunsuppressiver.

Inflammatorisk tarmsykdom

Kliniske studier viser at effekten av azatioprin eller merkaptopurin ved Crohns sykdom hos mange pasienter først inntreffer etter 3-4 måneders behandling. En forklaring på dette kan være at det tar uker og måneder å nå likevektkonsentrasjon for 6-TGN når doseringen er lav fra start. En rekke studier har imidlertid vist at en betydelig andel pasienter med mild til moderat alvorlighetsgrad har god nytte av behandlingen. Dette har økt interessen for å individualisere doseringen av tiopuriner med 6-TGN-målinger også ved denne sykdommen, men så langt finnes noe sprikende resultater fra relativt små undersøkelser (11). Kompliserende faktorer kan være at man ikke har undersøkt biotilgjengeligheten tilstrekkelig hos denne spesielle pasientgruppen, og at det ikke er opplagt hvilken parenteral dosering som vil være effektiv. Dessuten inngår ofte aminosalisyl-forbindelser i behandlingen, og disse kan påvirke tiopurin-metabolismen via sin effekt på TPMT.

Reumatoid artritt og andre autoimmune sykdommer
Ved reumatoid artritt og en lang rekke andre indikasjoner hvor tiopuriner benyttes, foreligger det lite data om sammenhengen mellom aktive metabolitter, effekt og bivirkninger. Selv om man skal være forsiktig med å ekstrapolere den dokumentasjon som er nevnt i avsnittene ovenfor, bør man kunne bygge på de erfaringene som er gjort i forhold til toksisitet. Uansett indikasjon vil det være svært nyttig å kjenne TPMT-genotype ved behandlingsstart. Dersom man ikke har tilstrekkelig effekt, og vil øke dosen, bør dette være tryggere dersom man ser at 6-TGN-konsentrasjonen ligger lavt sammenlignet med de erfaringer man har fra andre indikasjoner.

Konklusjon

Med ny kunnskap om metabolisme, aktive metabolitter og virkningsmekanisme for azatioprin og merkaptopurin kan man identifisere pasienter som har høy risiko for alvorlige bivirkninger før eller ved start av behandlingen ved TPMT-genotyping. Med støtte av 6-TGN-analyser er det mulig å tilpasse og kontrollere doseringen individuelt, slik at man kan øke effekten og utnytte et større potensiale for azatioprin og merkaptopurin og ved enkelte indikasjoner kunne selektere tidligere de pasienter som har nytte av slik behandling. I behandlingen av barn og unge med akutt lymfatisk leukemi har man med disse analysemetoder muligheten for å identifisere pasienter som av ulike grunner ikke etterlever den ordinerte vedlikeholdsbehandling og dermed utsetter seg for større risiko for residiv.

Appendix

Praktiske forhold ved innsending av prøver:

TPMT-genotyping: helst 4 ml EDTA-blod (rekvirer «TPMT»)

6-TGN-analyse (inkluderer metylert-merkaptopurin): minst 2 ml heparin-blod (rekvirer «6-TGN»)

Prøvene fryses ikke og behøver ikke kjøles, men oppbevares og sendes ved romtemperatur.

Adresse for prøveinnsending: Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet, N-0027 Oslo, Norge

Kontaktperson: Stein Bergan, Klinisk-kjemisk avdeling, tlf. 23071082, e-mail: stein.bergan@rh.uio.no

Referanser

1. Ottermess D, Szumlanski C, Lennard L, et al. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 60.
2. Lennard L, Singleton HJ. High-performance liquid chromatographic assay of the methyl and nucleotide metabolites of 6-mercaptopurine: quantitation of red blood cell 6-thioguanine nucleotide, 6-thioinosinic acid and 6-methylmercaptopurine metabolites in a single sample. *J Chromatogr* 1992; 583: 83.
3. Weinshilboum RM, Raymond FA, Pazmiño PA. Human erythrocyte thiopurine methyltransferase: Radiochemical microassay and biochemical properties. *Clinica Chimica Acta* 1978; 85: 323.
4. Szumlanski C, Ottermess D, Her C, et al. Thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: Human gene cloning and characterization of a common polymorphism. *DNA Cell Biol* 1996; 15: 17.
5. Rootwelt, H. Klinisk-kjemisk avd., Rikshospitalet, Oslo. Personlig meddelelse (upublisert metode), mars 2000.
6. Lindstedt G, Löwhagen GB. Benmærgshämning efter azatioprin. Nya rön om gammalt läkemedel. *Läkartidningen* 2000; 97: 458.
7. Lilleyman JS, Lennard L. Mercaptopurine metabolism and risk of relapse in childhood lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1994; 343: 1188.
8. Schmiegelow K, Schroder H, Gustafsson G, et al. Risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia is related to RBC methotrexate and mercaptopurine metabolites during maintenance chemotherapy. *Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. J Clin Oncol* 1995; 13: 345.
9. Bergan S, Rugstad HE, Bental Ø, Stokke O. Monitoring of azathioprine treatment by determination of 6-thioguanine nucleotide concentrations in erythrocytes. *Transplantation* 1994; 58: 803.
10. Bergan S, Rugstad HE, Bental Ø, et al. Monitored high-dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 334.
11. Sandborn WJ. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 225: 92.

Prosjektarbeite

Ansvarig: Tor-Arne Hagve, Oslo, fax +47 22 86 70 29

HbA1c på DCA 2000 fra Bayer

SAMMENDRAG FRA EN UTPRØVING I REGI AV SKUP, 1999

Bakgrunn

DCA 2000 HbA1c er en kompakt immunoassay analysator for måling av HbA1c i humant fullblod. Det kan benyttes både kapillærblod og venøst blod, med eller uten antikoagulant (EDTA og heparin). Det trengs 1 µl blod til analysen, og svaret foreligger etter 6 minutter. Måleområdet er 2,5 – 14 % HbA1c.

Formål med undersøkelsen

Teste presisjonen på DCA 2000 HbA1c under kontrollerte forsøksbetingelser på et klinisk kjemisk laboratorium. Teste presisjonen på DCA 2000 HbA1c på to laboratorier i primærhelse-tjenesten. Undersøke riktighet ved sammenligning med en etablert HbA1c-metode. Undersøke om HbA1c-resultatet er avhengig av konsentrasjonen av total hemoglobin. Evaluere systemet med hensyn til brukervennlighet og pålitelighet.

Metode

Prinsippet for HbA1c-metoden på DCA 2000 er basert på hemming av en latex immuno-agglutinasjon. HbA1c måles ved hjelp av et spesifikt, monoklonalt antistoff, og verdiene tilsvare DCCT-nivå. Referansemålingene ble utført på Hitachi 917 fra Boehringer, med en Boehringer metode (kalt Tina-quant) og BM kalibratorer. Fra høsten -98 samsvarer HbA1c-verdier fra Boehringer-metoden med DCCT-nivå.

Innen-serie presisjon ble bestemt vha. 100 venøse prøver analysert i duplikat under kontrollerte forsøksbetingelser på Fürst Medisinsk Laboratorium. Prøvene ble reanalysert etter ett døgn for beregning av dag-til-dag presisjon. Målingenes riktighet ble bestemt ved sammenligning med en referansemåling. Ved avvik > 1,5 % HbA1c mellom metodene ble blodprøvene frosset ned for senere analyse av Hb-varianter. Total Hb i prøvene ble målt på Coulter STKS.

Innen-serie presisjon og riktighet ble også undersøkt på to legekantor, vha. ca. 40 venøse prøver på hvert sted.

Alle målinger på DCA 2000 ble utført med samme lot-nummer av test-kassetter. De tre DCA 2000 instrumentene var samkjørt hos Bayer før utprøvingen startet.

De tre utprøvsstedene fikk tilsendt ekstern kvalitetskontroll fra NOKLUS 08.03.99. Disse kontrollene er fasitbestemt hos dr. Cas Weykamp (Queen Beatrix hospital, Nederland), koordinator for European Reference Laboratory for glyco-hemoglobin (ERL).

Resultat

Under kontrollerte forsøksbetingelser er presisjonen (CV) innen serie og dag til dag variasjonen ca. 2%. Resultatet tilfredsstillende et krav om at analytisk upresisjon skal være < 1/2 CVintra-individuell.

På de to legekantorene er CV innen serie mellom 2,5 og 4%.

Det tolereres en forskjell mellom de to metodene på 6%. Denne toleransegrensen er basert på de to metodenes presisjon, men den er i tillegg sammenfallende med skillet mellom "akseptabel" og "dårlig" som benyttes av NOKLUS i bedømmelsen av resultater på ekstern kvalitetskontroll. Sammenligningen med den etablerte HbA1c-metoden på Fürst viser samme resultat under kontrollert forsøksbetingelser og på de to legekantorene.

Lave HbA1c-verdier (< 6% HbA1c) blir for lave på DCA 2000. Avviket fra referansemålingene er mer enn 6%.

For HbA1c-verdier mellom 7 og 10% ligger DCA 2000 systematisk høyere enn Tina-quant metoden. I dette området er forskjellen mellom metodene konstant og ca. 0,4% HbA1c.

For HbA1c-verdier > 10% samsvarer metodene bra.

DCA 2000 korrigerer korrekt for Hb-konsentrasjoner i området 10 til 17 g/dl Hb.

Evaluering av brukervennlighet

DCA 2000 er greit å betjene. Analysen utføres med kun 1 ml blod. Instrumentet er hygienisk å arbeide med, og det har få feilkilder. Folien som skal trekkes av på reagenskassetten før analyse-
ring kan enkelte ganger være hard å dra av. Det var ingen tekniske problemer i utprøvningsperioden.

Manualen er lett å slå opp i, og vedlikehold og feilsøking er godt forklart. Det finnes kontrollmateriale på normalt og abnormt HbA1c-nivå til intern kvalitetskontroll.

Konklusjon

DCA 2000 egner seg til desentralisert testing av HbA1c. Utført av trent laboratoriepersonale, har metoden en presisjon som tilfredsstillende analytiske mål for HbA1c-analysen.

For HbA1c-verdier < 6%, gir DCA 2000 for lave verdier i forhold til Tina-quant metoden.

I området mellom 7 og 10% HbA1c ligger DCA 2000 systematisk høyere enn referansemålingene. Ca 1/3 av resultatene faller utenfor en avviksgrense på $\pm 6\%$.

Kommentarer fra Bayer

Batchen av reagenskassetter som var i bruk i utprøvingen hadde noe dårligere presisjon enn tidligere batcher, men var innenfor grenser satt av Bayers kontrollavdelingen. Bayer vil legge om interne krav for godkjenning av batcher.

Bayer vil vurdere en recalibrering av HbA1c-metoden på DCA 2000 hvis ekstern kvalitetskontroll i tiden fremover bekrefter det påviste avvik fra DCCT-nivå.

Möteskalender

Ansvarig: Ilkka Penttilä, Kuopio, Finland, fax: +358,17,173200,
e-post: ilkka.penttila@uku.fi

Möten i Danmark

1.6. - 4. 6. 2000

Critical Care Testing in the New Millennium: The Integration of Point of Care Testing.

Marienlyst Hotel, Helsingør, Denmark.

Information: <http://www.aacc.org/meetings/default.stm>

23.6. - 24.6. 2000

Genetics and Atherosclerosis, Aarhus, Denmark; tel: +45,8949,7601, fax: +45,8949,7619.

Möten i Finland

30.6. - 3.7. 2000

High Density Lipoproteins and Atherosclerosis, Helsinki; tel: +358,9,4744258, fax: +358,9,4744,281

30.6. - 4.7. 2000

HDL Metabolism and Atherosclerosis (Satellite Meeting of the 12th International Symposium on Atherosclerosis, Stockholm, Sweden), Hanasaari Cultural Centre, Helsinki; fax: +358,9,4714012

13.9. - 14.9. 2000

Dagerna för biovetenskaper 2000, nytt och gammalt med Biotec2000 utställning, Helsingfors;

<http://uta.fi/imt/bioinfo/biobio/>

5.10. – 6.10.1 2000

Laboratoriemedicine och utställning 2000, Marina Congress Center, Helsingfors,

e-post: bioante@jttpalvelut.fi

Möten i Norge

4.6. - 8.6.2000

XXVII Nordiske kongress i klinisk kjemi, Bergen

Information: Kongressekretariat, Travel Planners of Scandinavia AS, Bergen, Norway, fax

+47,55,231768, e-post:harald.riisnaes@travel-planners.no, <http://www.uib.no/med/lkb/kongr.html>

Möten i Sverige

25.6. - 29.6. 2000

XII International Symposium on Atherosclerosis, Stockholm

Information: Bodil Olander, fax +46,8,7530283, email: bodil.olander@kem.ds.sll.se

30.6. - 1.7. 2000

Inflammation and Atherosclerosis, Göteborg, Sweden; fax: +46,3182,3762,

e-mail: eva.hurt@wlab.wall.gu.se

29.11. - 1.12. 2000

Riksstämman 2000, Göteborg

Information: Bodil Olander, fax +46,8,7530283, email: bodil.olander@kem.ds.sll.se

Nordisk Forening for Klinisk Kjemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i ulike arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskapelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJLCI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Kjemi i Norden, og står bak arrangering av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styret består av Ebba Nexø (leder) og Holger J. Møller (sekretær), samt fra Danmark: Steen Sørensen (Hvidovre) og Palle Wang (Kolding); fra Finland: Marjaana Ellfolk (Helsingfors) og Päivi Laitinen (Uleåborg); fra Island: Leifur Franzson (Reykjavik) og Elin Olafsdottir (Reykjavik); fra Norge Kristian Bjerve (Trondheim) og Petter Urdal (Oslo); fra Sverige: Per Simonsson (Malmö) og Gunnar Skude (Halmstad).

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

Til manuskriptforfattere

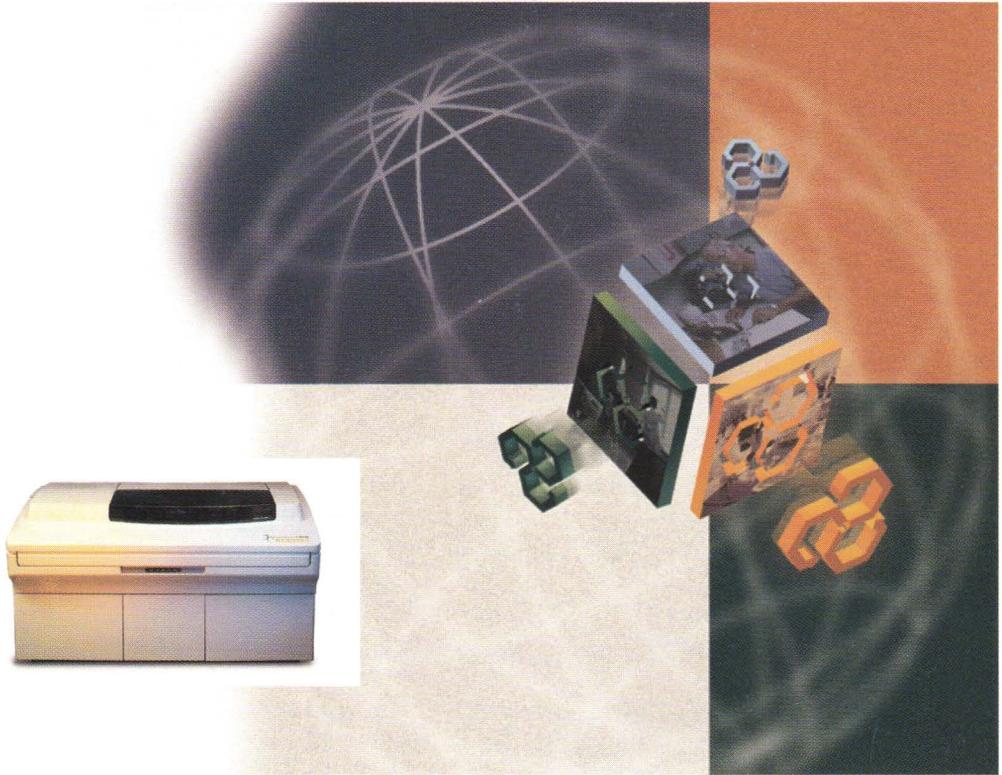
Bidrag til Klinisk Kjemi i Norden sendes i to eksemplarer samt en elektronisk versjon (E-mail eller på diskett) til den nasjonale redaktøren som er angitt på andre omslagside av heftet. Formen på manuskriptet skal være som beskrevet i Vancouver-avtalen (<http://www.etikkom.no/NEM/REK/vancouv.htm>). Meddelelser og korte innlegg skrives fortløpende, mens lengre artikler med fordel bør inndeles i avsnitt med en kort overskrift. Tabeller skrives på eget ark sammen med en tekst som gjør tabellen selvforklarende.

Figurer skal være av teknisk god kvalitet med tekst og symboler store nok til at figuren tåler forminskning. Til hver figur skal det finnes en forklarende tekst. Tabeller og figurer kan også med fordel sendes i elektronisk form.

Litteraturhenvisninger nummereres i den rekkefølge de angis i manuskript-teksten og skrives som i følgende eksempel (Vancouver-stil):

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

Det faglige innhold i de innsendte manuskripter vil ikke bli vurdert med referee-system. Redaksjonskomiteen vurderer imidlertid alle manuskripter innholdsmessig og redaksjonelt og foreslår eventuelle endringer.



 **Abbott**
CLINICAL CHEMISTRY



DENMARK: ABBOTT LABORATORIES, TEL. +45 39 77 00 00, NORWAY: ABBOTT NORGE AS, TEL. +47 815 59 920
SWEDEN: ABBOTT SCANDINAVIA, TEL. +46 (0)8 5465 6700, FINLAND: ABBOTT OY, TEL. +358 (0)9 7518 421