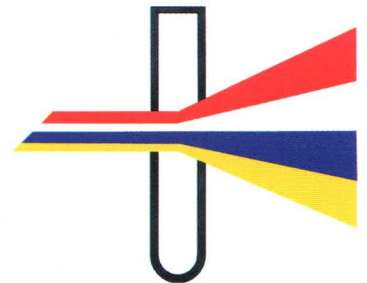


# Klinisk Kjemi i Norden

*Tidsskrift for Nordisk Forening for Klinisk Kjemi*



Nr 3, vol. 13, 2001

## INNHOLD

Noen ganger er det ålreit <i>Tor-Arne Hagve</i>	4
Nyt fra NFKK <i>Ebba Nexø</i>	4
Carl-Bertil Laurell in memoriam.	6
Fallbeskrivning: Trombocytopeni orsakad av legionärsjuka <i>Anders Larsson, Bo Nilsson, Mats Eriksson</i>	8
Diagnostisk osäkerhet och mätosäkerhet inom laboratoriemedicin <i>Elvar Theodorsson, Stein Norheim</i>	10
Bokanmeldelse: Callum G. Fraser: "Biological variation: From principles to practice" <i>Per Hyltoft Petersen</i>	15
Akkreditering av klinisk-kjemiske laboratorier i Norge: Samarbeid mellom fagmiljøer og akkrediteringsorganet. <i>Aud Frøysa Åsprang, Helge Erik Solberg</i>	18
Lightcycler er velegnet til kvantitering af specifikke DNA og RNA molekyler. <i>Boe Sandahl Sørensen, Ebba Nexø</i>	22
Prosjektarbeide: Protrombintid (TT-INR/Thrombotest) på Thrombotrack. <i>SKUP v/Grete Monsen</i>	25
Molecular Medicine 2002. <i>Isleifur Olafsson</i>	26
Diagnostik og behandling af vitamin B-12 mangel <i>Anne-Mette Hvas</i>	28
Astrup-prisen 2002	30
Møtekalender	31

*Forsidebilde: Bilden föreställer Laboratriken Britt Robsam-Mattsson vid en hålkortsstans som fanns i Uppsala i slutet av 60-talet och början av 70-talet. Ett Eppendorff flamsfotometer var kopplad med Technicon autoanalyserpumpar. Signalerna gick efter skrivare till hålkortsstans. I bakgrunden ses analysautomaten.*



# Angeläget

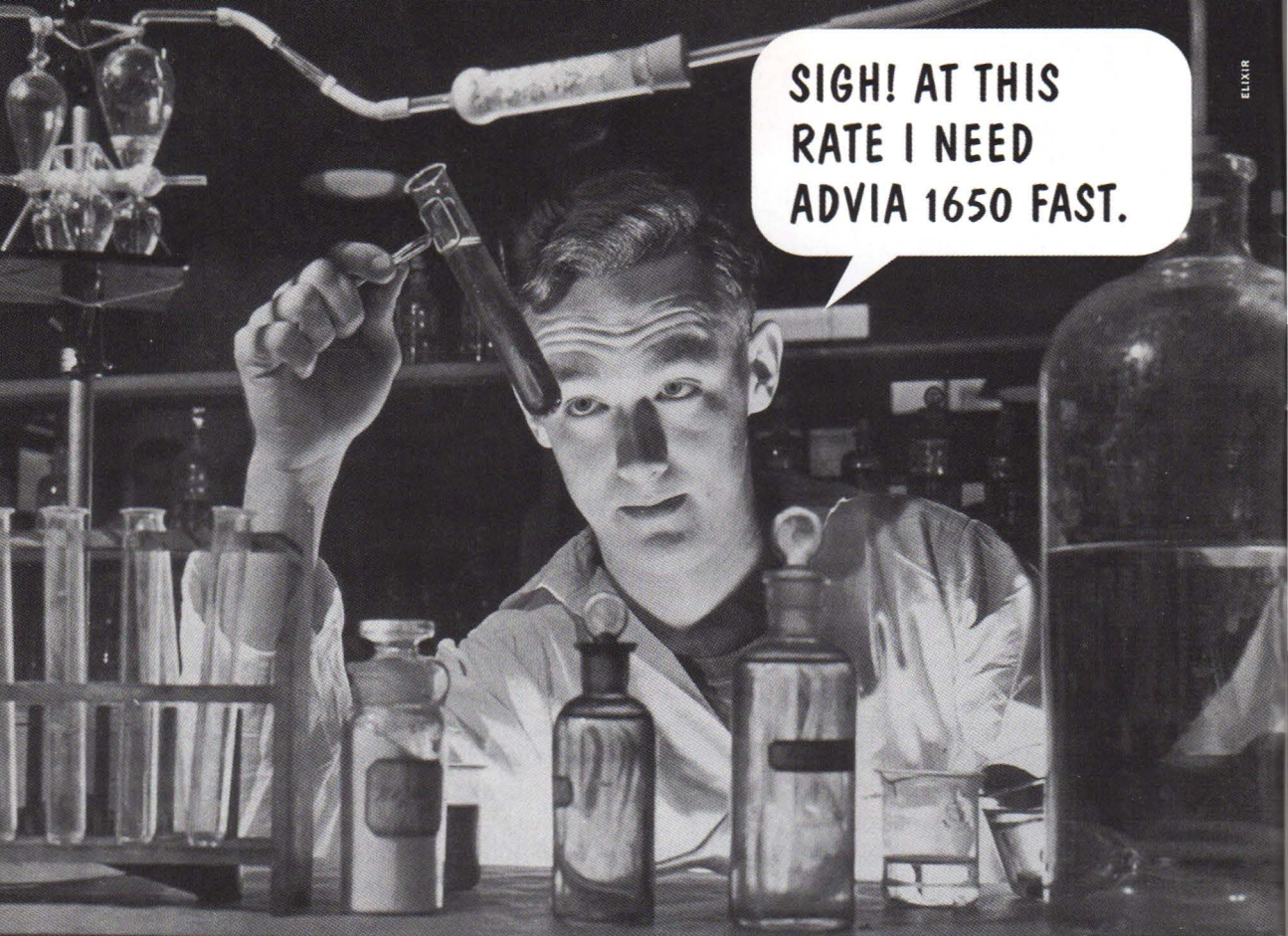
Cancer, infektioner och allergier är en ständig angelägenhet. Vi kom på idén att man med hjälp av artificiell intelligens och digital bildanalys kan rationalisera klassificeringen av blodceller, ett avgörande steg i diagnosen. Gränsen för vad som är möjligt flyttades ett steg framåt.

Nu är CellaVision ett medicinskt högteknologiskt företag med rötterna i Lund. Vi utvecklar system för dagens och framtidens sjukvård, baserade på automatiserad mikroskopi, databaser och självlärande programvara. Idag marknadsför vi produkterna DiffMaster™ och CellAtlas™ för laboratorier världen över. Läs mer om oss på vår hemsida [www.cellavision.com](http://www.cellavision.com)

CELLAVISION 

CellaVision AB Ideon 223 70 Lund tel 046-286 58 10 fax 046-286 58 18 [www.cellavision.com](http://www.cellavision.com)

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.



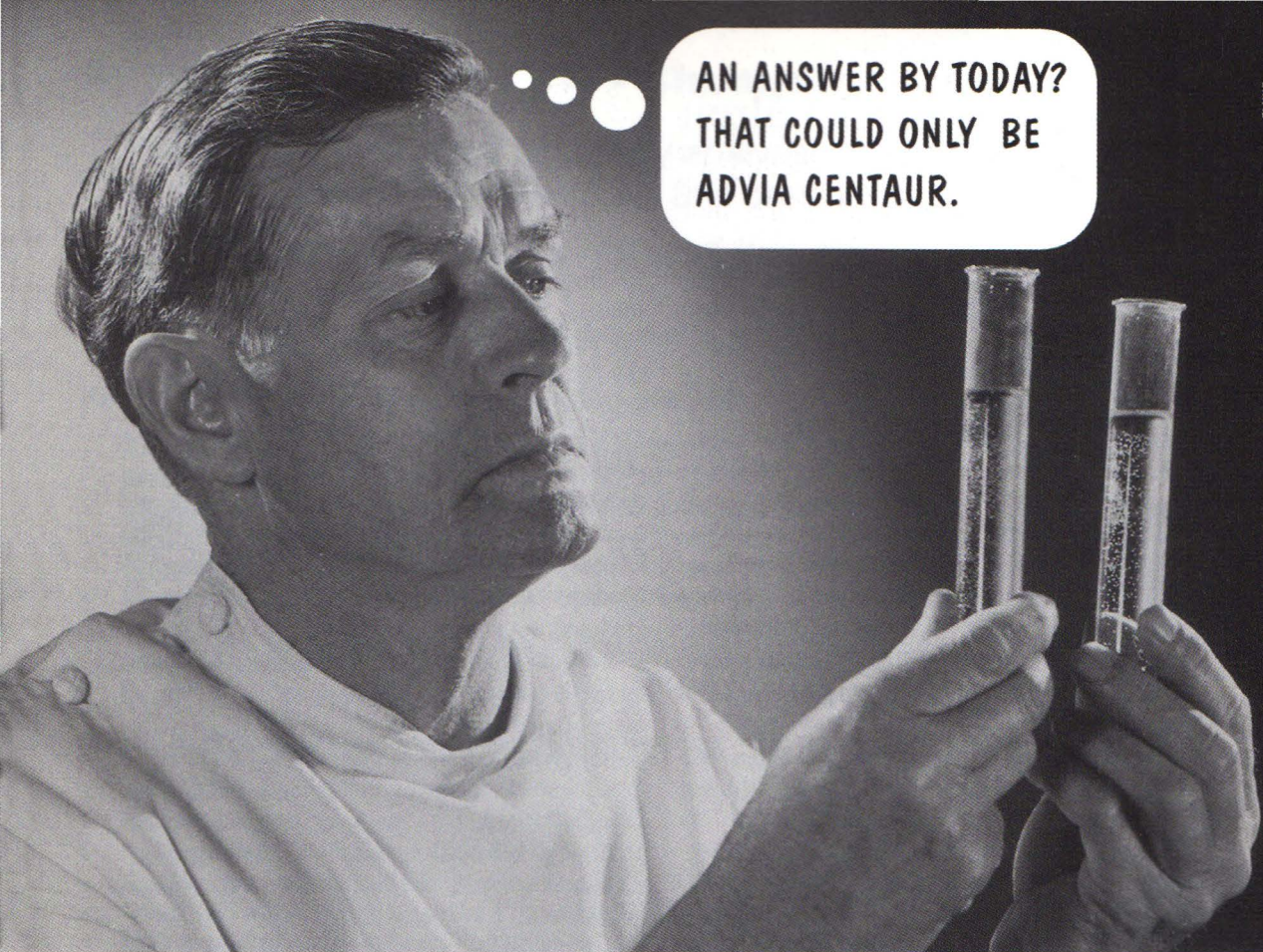
**One decision. A lifetime of choices.**

**Bayer** 

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

**ADVIA<sup>®</sup> 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 58 600  
Sverige: +46 31 83 98 00



**ADVIA® Centaur™**  
IMMUNOASSAY SYSTEM

# Noen ganger er det ålreit

TOR-ARNE HAGVE

Mens andre ganger er det ikke ålreit. For eksempel når Klinisk Kjemi i Norden sendes i trykk senere enn planlagt. Det som derimot var ålreit var redaktørmøtet i september i Århus. Redaktørmøtene er helt klar en forutsetning for, ja egentlig en livsnødvendig del av arbeidet i redaksjonen. Sammen tar vi frem entusiasmen, engasjementet og kreativiteten som resulterer i planene, ideene og visjonene. Vi vil i tiden fremover spesielt fokusere på følgende forhold:

**-Fallbeskrivning:** Gørán Lindstedt har i mange år, meget fortjenestefullt presentert en rekke velformulerte og faglig interessante fallbeskrivninger. Vi ønsker oss flere slike fra Gøráns hånd samtidig som vi inviterer alle kolleger til å bidra med sine spesielle kasus.

**-Nytt om navn:** Vi legger opp til å fange opp og videreformidle endringer i sentrale stillinger innen klinisk (bio)kjemi i de nordiske land.

**-Sammendrag av avhandlinger:** Vi planlegger å trykke sammendrag av nordiske doktorgradsavhandlinger med spesiell fokus på klinisk kjemi. Vi vil gjerne få innspill på slike avhandlinger.

**-Debatt:** Vi har en rekke ganger prøvd å få i

gang faglige diskusjoner i KKNs spalter, men uten helt å lykkes. Kanskje kommer heftene ut for sjeldent? Og kanskje passer debatter bedre inn i andre fora som f.eks Diskusjonsforum? Kanskje vi kan få en debatt om det?

**-Farger og figurer:** Vi kan i dag trykke figurer og farger uten ekstraomkostninger. Vi vil benytte oss mer av det.

**-Sangbok for klinisk kjemikere:** I forbindelse med Nordisk kongress i Torshavn i 1996 ble "Sangbok for klinisk kjemister" utgitt som supplement til KKN. Det arbeides nå med å gi ut en revidert utgave til Nordisk kongress på Island i august 2002.

Det kan ellers kort sies at driften av KKN går bra. Manuskripttilgang, annonsering og økonomi er god. Og det er jo ganske ålreit.



## Nyt fra NFKK

EBBA NEXØ

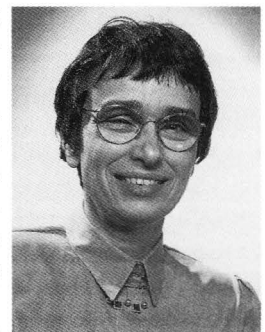
Hvordan udnytter vi bedst de mange informationer og prøver, der i forbindelse med refernceintervalgruppens arbejde er indsamlet og nu er ved at være klar til brug.

Det var et af emnerne på NFKKs styremøde i begyndelsen af september.

Refernceintervalgruppen har under ledelse af Pål Rustad, Norge indsamlet blodprøver og analyse-resultater fra referencepersoner i alle de nordiske lande. De mange data er ved at blive behandlet, og det forventes at vi vil høre meget mere om dette i forbindelse med den nordiske kongress på Island i august 2002.

En anden vigtig opgave indenfor refernceinterval-projektet ligger foran os. Hvordan kan vi sikre at så mange som mulig kan få glæde af den etablerede database og af de indsamlede blodprøver, den såkaldte biobank.

Det er NFKKs opgave at fastsætte og beskrive reglerne for den fortsatte udnyttelse af data og blodprøver. En interessant,



# SYNCHRON LX20 PRO - Chemistry Analyser



More than just a chemistry analyser - a complete system to improve both lab safety and productivity.

SYNCHRON LX20 PRO is a multichannel chemistry analyser which will improve your laboratory processes.

SYNCHRON LX20 PRO is the first step to laboratory automation.

## Key features which are unique on the market

- Rack centrifugation / rack loading of routine and STAT samples in a simple and efficient way
- Clot detection and correction - a prerequisite for autovalidation
- Closed Tube Sampling - reduces tedious work and removes risks of exposure to biohazards
- Serum Index using five wavelengths in one measurement

These features are necessary for process improvement and for laboratory automation.

## Other features which improves the process

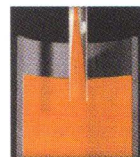
- No daily maintenance
- Extensive menu of ready-to-use reagents
- Possible to configure user methods
- Continuous sample and reagent loading capability
- Critical STAT answers for up to 11 tests in ONE minute - eg Na, K, Ca, Albumin and Creatinine
- Superior stability and high precision of electrodes



Closed tube sampling



Automation connectivity



Clot detection



Linear racks



### Sweden

Beckman Coulter AB  
Archimedesvägen 7, Box 11156 - SE-168 11 Bromma  
Tel. +46 8 564 85 900 - Fax +46 8 564 85 901  
[www.beckmancoulter.com](http://www.beckmancoulter.com)

### Denmark

RAMCON A/S  
132, Bregnerødvej - DK-3460 Birkerød  
Tel. +45 45 94 20 00 - Fax +45 45 94 20 02  
[www.ramcon.dk](http://www.ramcon.dk)

### Finland

ORDIOR Oy  
P.O.Box 86 / 10, Louhelantie - FIN-01601 Vantaa  
Tel. +35 09-530 8000 - Fax +35 09-530 80010  
[www.ordior.fi](http://www.ordior.fi)

### Norway

Dan Meszansky AS  
Postboks 4324 Nydalen - N-0402 Oslo  
Tel. +47 22 87 13 50 - Fax: +47 22 87 13 90  
[www.meszansky.no](http://www.meszansky.no)



men bestemt ikke nogen let opgave. NFKK vil arbejde med den konkrete problemstilling men vil samtidig stimulere til en mere bred drøftelse omkring biobanker.

Ved udnyttelsen af data og blodprøver fra referenceintervalprojektet skal der tages mange hensyn. Regler omkring databaser og biobanker fra de enkelte nordiske lande skal overholdes. Den fortsatte kvalitet af materialet skal sikres. Og det skal helst gøres enkelt og hurtigt at få adgang til data og prøver. Til løsning af denne opgave vil NFKK nedsætte et hurtigt arbejdende udvalg. Udvalgets oplæg vil blive drøftet på Styrets møde

i februar 2002, og forhåbentligvis vil der herefter ikke gå længe inden alle nordiske laboratorier får mulighed for at benytte det indsamlede materiale.

Den brede drøftelse omkring biobanker er også vigtig. Vi kunne alle ønske os at have en biobank, der til enhver tid indeholdt netop de prøver vi har behov for med henblik på at få fastlagt eksempelvis et referenceinterval for en ny komponent. Men hvad skal der til for at en sådan biobank kan etableres og hvilke muligheder er der indenfor rammerne af reglerne i de enkelte nordiske lande. Det vil blive emnet for NFKKs workshop ved den nordiske kongres på Island i august 2002.

## Carl-Bertil Laurell 1919-2001.

Professorn i klinisk kemi vid Universitetssjukhuset MAS i Malmö, Carl-Bertil Laurell, har alidit 82 år gammal.

Carl-Bertil Laurell började sitt livslånga arbete i den medicinska världen under 40-talet, samtidigt som den svenska naturvetenskapen inledde en guldålder. En kliniskt inriktad medicin fick då stöd av en explosionsartad utveckling inom biokemin. Nya metoder skapade möjlighet att ge kliniska observationer en vetenskaplig tolkning. Carl-Bertil var under flera decennier en nyckelperson i detta samarbete mellan klinik och laboratorium. Därmed skapade han den moderna svenska kliniska kemien och blev dess främste företrädare.

I sitt avhandlingsarbete från 1947 beskrev Carl-Bertil Laurell hur järn transporteras i blodet. Något senare renframställde han det järnbindande proteinet i blodplasma och gav det namnet transferrin, ett namn som slog igenom internationellt. Att förklara järnbristens kemiska mekanismer var det första av Carl-Bertils genombrott. De metoder som han utvecklade används fortfarande rutinemässigt världen över för att upptäcka järnbrist. Studierna av transferrin lade grunden till Carl-Bertil Laurells livslånga intresse för blodets

proteiner, deras funktion och den diagnostiska information som kemisk analys av dem kan erbjuda.

Carl-Bertil Laurell erbjöds 1954 att flytta till Malmö för att där bygga upp klinisk kemi. Under de följande 30 åren utvecklade han laboratoriet till ett av de ledande i klinisk kemi i norra Europa. Han var också mån om att föra ut kunskap om laboratorieanalyserna bland praktiskt verksamma läkare så att analyserna kunde utnyttjas på bästa sätt. «Laurells Klinisk Kemi i Praktisk Medicin», en läro- och uppslagsbok som nu utkommit i sju upplagor, är ett levande minne över Carl-Bertil.

Vid 1960-talets början visade Carl-Bertil Laurell att vissa patienter med lungemfysem har brist på blodproteinet antitrypsin. Även denna upptäckt har satt bestående spår i medicinen, då den var en förutsättning för att förklara orsaken till ärftlig emfysemsjukdomen. Han omsatte upptäckten i praktisk sjukvård genom att utföra familjeutredningar och storskalig undersökning av nyfödda som resulterade i förebyggande åtgärder. Carl-Bertils upptäckt har under årens lopp följts upp av flera medarbetare på laboratoriet och vid flera kliniker, något som gjort Malmö till ett centrum för studier av denna sjukdom.



Denna upptäckt stimulerade Carl-Bertil att utveckla nya metoder för bestämning av proteiner i blod, bland annat den s.k. Laurell elektroforesen. Teknikerna spreds över världen och var under ett par decennier standard på flertalet sjukhuslaboratorier. Dessa upptäckter gjorde att han under ett antal år var en av de tio mest citerade medicinska forskarna i världen, något som torde vara näst intill unikt i svensk medicinsk forskning.

Framgångarna till trots tyckte Carl-Bertil illa om rampljus i alla dess former och ville ogärna uppträda offentligt. Icke desto mindre drev en ovanligt starkt utvecklade plikt-känsla honom att stå upp för det han fann vara rätt, det må ha gällt den kliniska kemins utveckling eller kvalitet i forskningen. Omgivningen kunde uppleva honom som en krävande person. Vi som arbetat i hans närhet vet att bakom den kärva ytan dölde sig en tillbakadragen och ganska blyg person som visade stor faderlig omsorg om sina medarbetare.

Carl-Bertil Laurell fick i hög grad uppleva hur hans forskning snabbt fick genomslag i sjukvården. Han visade sin omgivning hur forskningens resultat kan påverka den sjuka människans villkor. Han fick ett flertal svenska och internationella utmärkelser under sitt aktiva liv och han var ledamot av Kungliga Vetenskapsakademien. Detta glädde honom säkert, men det som genom alla åren skänkte honom mest glädje och tillfredsställelse var att på nära håll leda och följa arbetet

på laboratoriet. Carl-Bertil lyssnade förtjust till nya idéer och glädde sig över medarbetarnas framgångar.

Avkoppling fick han med nu bortgångna hustru Anna-Brita och med barnen Ylva, Åsa, Anna, Martin, Fredrik och Tomas och deras familjer, särskilt under somrarna på Gräsö utanför Öregrund.

Även efter pensioneringen kom Carl-Bertil

Laurell i stort sett dagligen till sin arbetsplats och skrev eller gjorde experiment med egna händer, ja ända till dagen innan han gick bort. Arbetet skulle fullföljas och avslutas. Han var vid gott mod tills synen svek honom och omöjliggjorde det aktiva liv som var det enda han kunde tänka sig.

Det är sällan man får ynnesten att lära känna och arbeta med en stor människa. Vi som haft förmånen att ha fått känna Carl-Bertil minns honom med värme och tacksamhet.

Joyce Carlson,  
Björn Dahlbäck, Per

Fernlund, Anders Grubb, PO Ganrot, Jan-Olof Jeppsson, Hans Lilja, Johan Malm, Bertil Nosslin, Per Simonsson, Johan Stenflo, Ann-Kristin Öhlin

*Bidrag till Carl-Bertil minne emottages tacksamt till Stiftelsen för Medicinsk forskning, Lunds universitet, postgirot 156 50-5*

*För den som vil läsa Carl-Bertil's egna vetenskapliga memoarer rekommenderas «Om Utvecklingslinjer inom klinisk kemi under min Malmøperiod» som ha gav ut i 2000. Den kan beställas av Per Simonsson.*

# Fallbeskrivning

Ansvarlig: Anders Larsson. (anders.larsson@clm.uas.lul.se)

## Trombocytopeni orsakad av legionärsjuka

ANDERS LARSSON<sup>1</sup>, BO NILSSON<sup>2</sup> OCH MATS ERIKSSON<sup>3</sup>.

Avdelningen för Klinisk Kemi<sup>1</sup>, Avdelningen för Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin<sup>2</sup> samt Anestesi- och Intensivvårds-kliniken<sup>3</sup>, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

### Patient fall

En 73-årig man som vårdades på neurologkliniken på grund av tromboser i hjärnan (sinus sagittalis och sinus transversus). Han behandlades med heparin och warfarin på grund av en tromboserna och fick även steroider. Då han efter en tid utvecklade feber och hosta överfördes han till infektionsklinik för utredning och behandling. Fem dagar senare hade han utvecklat en allvarlig pneumoni med uttalad dyspnöe och ett PaO<sub>2</sub> på 6.3 kPa. Han överfördes till intensivvårdsavdelningen där han behandlades med bredspektru-

mantibiotika (inklusive erytromycin). Ett par dagar senare kunde man med fluorescerande antikroppar påvisa förekomst av *Legionella pneumophila* i trakealsekret. *Legionella pneumophila* antigen påvisades även i urin.

Patienten hade ett CRP 357 mg/l (referensvärde <10); LPK:  $3.3 \times 10^9/l$  (4.0-9.0); trombocytal:  $<10 \times 10^9/l$  (150-400); PK: 38% (70-130); anti-trombin III: 58% (80-120%), fibrinogen: 7.3 g/l (2,0-3,6) och APTT: 40 s (25-36). Patienten var mycket svår att syrsätta trots 100% syrgas och behandlades därför även med NO (upp till 40

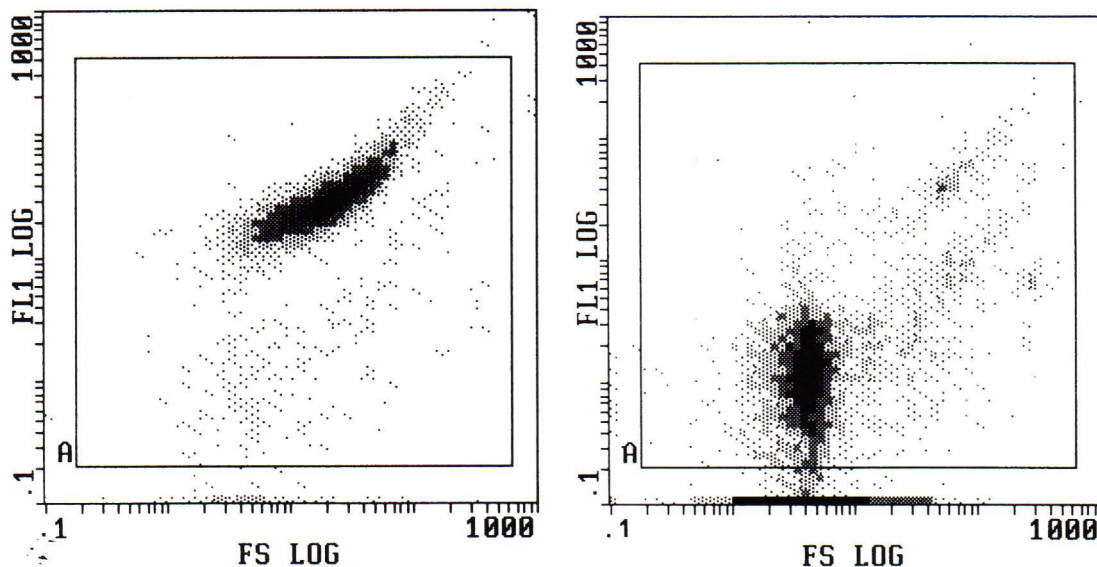


Fig. 1. Mikropartiklar från patienten (till höger) och från en icke-inficerad patient (till vänster). Trombocyter och mikropartiklar identifieras med hjälp av storlek (x-axel) och en fluorescerande anti-trombocyt antikropp (y-axel). I figuren till vänster ses nästan bara normalstora trombocyter som en distinkt grupp medan i högra figuren ses rikligt med mikropartiklar nedanför och något till vänster om den ursprungliga trombocytpopulationen.

PPM). PaO<sub>2</sub> var trots optimal respiratorisk terapi på ungefär 5 kPa. Patienten utvecklade också njursvikt och behandlades med central veno-venös haemofiltration (CVVH) och heparininfusion i samband med detta för att förhindra att filtren i CVVH apparaten täpptes igen pga koagulationsaktivering. Trots heparinbehandlingen med doser på upp till 90,000 enheter/dygn så steg ej APT-tiden över 40 sekunder och det var stora problem med trombotisering av filtren till CVVH apparaten.

Det var alltså en påtaglig diskrepans mellan trombocytvärde och kliniska bilden. På försök bytte man därför till lågmolekylärt heparin istället för heparin vilket medförde att man därefter ej behövde byta filtren på grund av trombotisering. Trots intensivvårdsbehandlingen försämrades patienten successivt och avled en vecka efter att han överförts till IVA på grund av pneumoni och dyspnoe.

## DISKUSSION

Detta är ett exempel på en patient som drabbats av Legionärsjuka med dödlig utgång. Sannolikt missas de flesta fall av Legionärsjuka varför det finns betydligt fler patienter än de som rapporteras. Legionärsjuka är en allvarlig form av lunginflammation. Den drabbar i första hand individer med nedsatt immunförsvaret men är mängden bakterier som inandats tillräckligt stor så kan även fullt friska individer utveckla legionärsjuka. Infektionen sprids via system som innehåller ljummet vatten och som kan bilda aerosoler (t.ex. vattenkranar, duschar, luftfuktare och bubbelbad). Aerosolen gör att bakterieinnehållande droppar kan nå ner i lungorna.

Lipopolysackarider från *L. pneumophila* aktiverar komplementsystemet via både den klassiska och alternativa vägen. Aktiveringen via den klassiska vägen kan induceras av antikroppar som normalt finns i serum hos friska individer men det finns också en antikroppsoberoende bindning av C1q till *L. pneumophila*. En annan möjlig aktiveringsväg är lectin vägen som via mannans binding lectin (MBL) känner igen kolhydrater på mikroorganismer. C3 deposition på bakterieytan kan även ske via den alternativa vägen i komplementsystemet. Att ha komplementfragment på bakterieytan är i regel negativt för bakterien eftersom detta i regel medför att bakterien tas upp av makrofager och bryts ner. För *L. pneumophila* är detta en viktig del i dess

förökning. Fagocytos av *L. pneumophila* skiljer sig från övrig fagocytos genom att upptaget sker via C3-receptorer och C3-fragment på membranytan och att fagosomerna som innehåller bakterien inte smälter ihop med lysosomer utan bakterien får möjlighet att föröka sig i dessa fagosomer och slutligen leder det till att cellen dör. Komplementaktivering ger upphov till kraftig mikropartikelbildning från trombocyter.

Dessa mikropartiklar är hemostatiskt mycket aktiva men de är för små för att man skall kunna mäta dem med de cellräknare som normalt finns på sjukhusen. Vi använde oss därför i stället av en flödescytometer och fluorescence märkta antikroppar mot hela trombocyter för att mäta förekomst av mikropartiklar. Patienter med höga nivåer av mikropartiklar har en bättre trombocytfunktion än vad som framgår av trombocytvärdet. Denna patient hade mycket höga nivåer av mikropartiklar (Figur 1) vilka var aktiverade och uttryckte fibrinogen, p-selektin och von Willebrand faktorer på ytan. Detta är förklaringen till att patienten hade en bättre trombocytfunktion än vad som framgick av trombocytvärdet. Trots mycket höga heparindoser så erhöles ingen förlängning av APT-tiden. Detta beror sannolikt också på trombocytaktiveringen och mikropartikelbildningen. Vid trombocytaktivering frisätts trombocytfaktor 4 (PF4) vilken binder sig till heparin och hämmar heparinets effekter. Mikropartiklarna erbjuder också en koagulationsaktiv yta vilken förkortar APT-tid och "dilute simplastin time" även i frånvaro av heparin. Bytet från heparin till lågmolekylärt heparin minskade trombotiseringen i CVVH filtren vilket talar för att lågmolekylärt heparin var effektivare att förhindra trombotiseringen. Detta skulle kunna bero på att lågmolekylärt heparin inte binder sig i samma grad till mikropartiklarna.

Analys av mikropartiklar med hjälp av flödescytometri kan vara ett värdefullt komplement till de vanliga trombocyträkningarna när man misstänker att patienten kan ha höga nivåer av mikropartiklar.

## Referenser

Larsson, A., Nilsson, B. and Eriksson, M. (1999) Thrombocytopenia and platelet microvesicle formation caused by Legionella pneumophila infection. *Thrombosis Research*, 96, 391-397.

# Diagnostisk osäkerhet och mätosäkerhet inom laboriemedicin

ELVAR THEODORSSON<sup>1,2</sup> OCH STEIN NORHEIM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboriemedicin Östergötland, Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping, Sverige

<sup>2</sup>BioData, Högalidsgatan 1, 582 45 Linköping, Sverige

## Abstrakt

Diagnostisk osäkerhet i samband med medicinsk användning av laboriemedicin är den samlade osäkerhet i diagnostiken förorsakad av alla variations- och misstagsorsaker med laboriemedicinskt orsakssammanhang. Enbart en del av den diagnostiska osäkerheten beror på mätosäkerhet. Begreppet mätosäkerhet fick sin nuvarande officiella betydelse i början av 1990-talet med publiceringen av det ISO dokumentet *Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM)*, som först nu börjar få en stor genomslagskraft inom alla verksamheter som sysslar med mätningar. Ibland framställs kärnan i GUM som det att man skall använda mer eller mindre oförståeliga matematiska och statistiska metoder för att beräkna mätosäkerheter. I grunden handlar essensen i GUM inom laboriemedicin i första hand om något mycket mer spännande och praktiskt – att förbättra sitt sätt att arbeta så att orsaker till systematisk avvikelse mellan mätmetoder elimineras och den totala variationen minimeras. Det är dessutom minst lika viktigt och att se till att all kliniskt relevant osäkerhet kommer diagnostikernas till kännedom så att den förbättrar kvaliteten i deras beslutsfattande. För att uppnå detta måste ansvariga inom laboriemedicin satsa mer på att minimera med pre- och post-analytiska misstag och variation i tillägg till det sedan länge högprioriterade arbetet med att minimera och följa upp den analytiska variationen.

## Mätosäkerhet för enskilda metoder inom kemiska laborier

Frågor rörande mätosäkerhet inom laborier i allmänhet är och har varit synnerligen aktuella under de senaste 10 åren och har kommit i skarpt läge inom laboriemedicin genom införandet av ISO standarderna 17025 och 15189. Vår nestor

inom nordisk klinisk kemi, Réne Dybkaer, har spelat en avgörande roll vid att utforma de internationella tankegångarna och begreppen ligger till grund för GUM. Vi vet inget bättre sätt att få en tydlig och saklig bild av frågeställningarna än att läsa hans publikationer (några finns med i referenslistan). De Bièvre, huvudredaktör för tidskriften *Accreditation and Quality Assurance* har själv skrivit flera artiklar i frågan och hans tidskrift har publicerat många artiklar inom området både ut allmän kemisk och laboriemedicinska synvinklar.

Kemiska laborier av olika slag (utanför sjukvården) har varit banbrytare för frågorna kring mätosäkerhet för enskilda ämnesmetoder, vilket inte minst framgår av flera viktiga internationella dokument som blivit accepterade och tillgängliga under senare tid, t ex *EURACHEM/CITAC Guide, Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement Second Edition, Final Draft: April 2000, Prepared by the EURACHEM Measurement Uncertainty Working Group in collaboration with members of CITAC, IAEA and AOAC International*. Detta värdefulla dokument (<http://www.vtt.fi/ket/eurachem/publications.htm>) ger anvisningar om beräkning av mätosäkerhet (och komponenter av denna) för enskilda mätmetoder.

Inom traditionella kemiska laborier finns de viktigaste orsakerna till mätosäkerheten i delar av varje mätprocess i sig. I dessa fall är det av stor betydelse att skatta mätosäkerheten för var och en av de delar som den individuella mätprocessen består av (t ex kalibrering, beräkning av resultat etc) som i de räkneexempel som finns med i flera appendix till ovannämnda dokument från Eurachem. Här kan Ischikawa/fiskbensdiagram vara hjälp i att upptäcka och skatta de olika variationsorsakerna.

3

### Mätosäkerhet inom laboratoriemedicin

GUM tillhandahåller grundbegrepp för mätosäkerhetsberäkningar som är de samma för alla typer av verksamheter och mätningar, t ex kemi, fysikalisk kemi, klinisk fysiologi, laboratoriemedicin etc. Den använder också samma grundbegrepp för kalibrering och provning. Även om grundbegreppen är och bör vara identiska, är de viktigaste orsakerna till mätosäkerhet olika inom kemiska laboratorier på ena sidan och inom laboratoriemedicin på den andra.

Nu när de nya ISO- standarderna 15189 och 17025 kräver mer omfattande uppföljning och rapportering av mätosäkerhet finns betydande risker att de största resurserna inom laboratoriemedicin satsas på den analytiska mätosäkerheten som ackrediteringsmyndigheterna har störst kompetens att bedöma, medan de medicinskt mest relevanta

orsakerna till diagnostisk osäkerhet (ofta medicinska och kundrelaterade orsaker) kommer i skymdan och får släppa till resurser till de medicinskt mindre betydelsefulla tekniska frågorna.

### Kemiska laboratorier vs laboratoriemedicinska laboratorier

Det primära målet för alla mätosäkerhetsberäkningar är att ge avnämarna av mätresultaten en för deras verksamhet optimal bild av den osäkerhet som finns i resultaten och därmed bättre klinisk relevans och kvalitet i de beslut som de fattar. Inom sjukvården är naturligtvis den viktigaste frågan om en sjukvårdsmässigt viktig ökning eller minskning av koncentrationer har ägt rum för en viss analys och en viss patient.

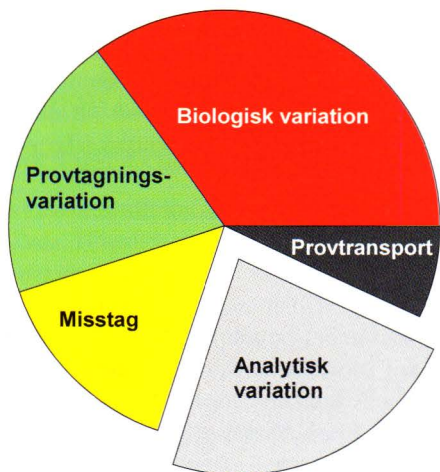
Kemiska och laboratoriemedicinska laboratorier skiljer sig på flera avgörande punkter:

### Några viktiga principiella och praktiska skillnader mellan kemiska laboratorier och laboratoriemedicin

	Laboratoriemedicin	Kemiska laboratorier
Reagens	Tillverkas som regel inom industrin	Beredes oftast i laboratoriet
Metodologier	In vitro diagnostiska metoder framtagna och optimerade av diagnostikaföretag	Metoder i enlighet med nationella eller internationella standarder
Mätinstrument	Designade, tillverkade och använda för ett speciellt spektrum av mätningar	Öppna, flexibla utrustningar
Antal metoder eller instrument	Samma patient och prov kan under sin diagnostikoch behandling möta ett stort antal mätmetoder och mätinstrument	Samma prov möter som regel en mätmetod eller mätinstrument
Svarstider	Av avgörande betydelse	Någon dag hit eller dit har ingen avgörande betydelse
Osäkerhet	Faktorer rangordnade från störst till minst som bidrar till den diagnostiska osäkerheten: 1. Biologisk variation 2. Provtagningsvariation 3. Misstag 4. Analytisk variation 5. Provtransport	I huvudsak relaterad till analytisk variation

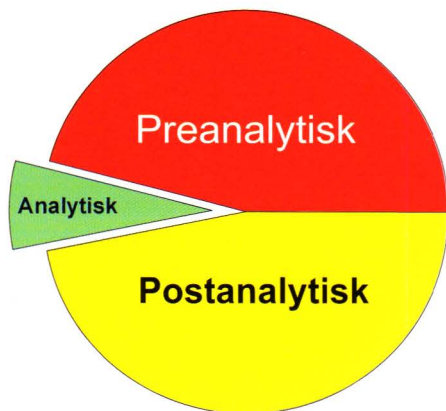
En stor andel av den diagnostiska osäkerheten för laboratoriemedicinska data finns i de pre- och postanalytiska faserna. Naturligtvis är situationen olika för olika komponenter. Bilden nedan bygger inte på några vetenskapliga data, utan har som

viktigaste syfte att illustrera att den del av den diagnostiska osäkerheten som beror på analytisk variation är bara en del bland flera av den totala diagnostiska osäkerheten.



En tänkt relation mellan vanliga orsaker till diagnostisk osäkerhet för laboriemedicinsk diagnostik i syftet att understryka att den analytiska osäkerheten är en av flera orsaker till diagnostiska osäkerhet.

Enligt Ross och Boone (1989) sker 46% av alla misstag i den preanalytiska fasen, 7% i den analytiska och 47% i den postanalytiska fasen. Plebani et al. 1997 kom till liknande slutsatser: 68%, 13% och 19%.



Misstag inom laboriemedicin – andel inom de tre skilda faserna av den laboriemedicinska processen (data från Ross och Boone 1989).

Pareto-principen (efter Vilfredo Pareto den italienska 1800-tals ekonomen) är välkänd inom allt kvalitetsarbete. Den rekommenderar att man koncentrerar kvalitetsarbetet i första hand på de 20%

av orsakerna som har störst praktiskt betydelse. När vi följer Pareto principen kommer vi med all sannolikhet till helt andra prioriteringar inom kliniska laboratorier än inom kemiska.

Det är enligt detta logiskt och nödvändigt att lägga ned en stor del av arbetet och resurserna på att informera de kliniskt aktiva om betydelsen av biologisk variation i den diagnostiska vardagen, och att tillsammans med klinikerna arbeta för att minimera variation i samband med provtagning, provtransport och rapportering av analysresultat.

Med begreppet *biologisk variation* menas den naturliga variation som finns för en viss komponent kring en homeostatisk koncentration hos en person. Med begreppet *provtagningsvariation* menas här den variation i koncentration av en komponent hos en individ som förorsakas av skillnader i förberedelse inför provtagning och skillnader i provtagningsmaterial och teknik. En praktiskt viktig forskning under senare år har kartlagt den *biologiska variationen* för många komponenter av klinisk betydelse (se t ex Ricós et al. 1999). För många komponenter är denna variation minst lika viktig som den analytiska variationen när man skall bedöma om en signifikant förändring i koncentrationerna har ägt rum. Rutiner måste således etableras för att räkna in den biologiska variationen för att skapa konfidens/ besluts- intervall för att bestämma om en signifikant förändring i koncentrationen hos en komponent har ägt rum hos en patient.

Frågan om *provtagningsvariationen* är svårare avseende mätning och uppföljning. Etablerandet av kloka, praktiska och tydliga rutiner är av avgörande betydelse samt att utbilda både provtagningspersonal och patienter i de rutiner som gäller. I detta fall är det viktigaste att vidta praktiska åtgärder för att minska variationen. Uppföljning med statistiska och numeriska metoder är inte teoretiskt eller praktiskt etablerade även om datoriserade metoder för delta check finns att tillgå i vissa organisationer.

I praktiken använder klinikerna upprepade provtagningar och mätningar när de upplever osäkerheter avseende användningen av laboriemedicinska resultat. Betydelsen av förbättrad laboriemedicinsk kvalitet i patientledet blev t ex uppenbar i Balticum när ny teknik tog över

efter "murens" fall. Antalet laboratorieanalyser minskade kraftigt i takt med att klinikerna fick ökad tilltro till resultaten när den diagnostiska osäkerheten minskade. Samma tankegångar och förhållningssätt styr med all säkerhet förhållningssätt i andra länder inklusive de Nordiska.

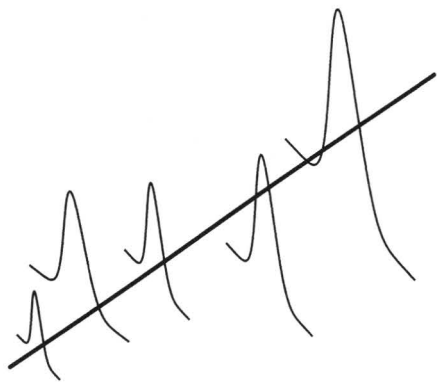
Ytterligare betydande orsaker till diagnostisk osäkerhet och mätosäkerhet inom laboratoriemedicin:

- Bristande förmåga hos modifierade och koncentrationsnivåinställda kontrollmaterial att göra de sanna koncentrationsnivåerna rättvisa. Inom organisationer som använder flera olika mätmetoder och mätinstrument leder detta till över-skattning av den totala mätosäkerheten inom organisationen. Det rimliga i detta fall är att antingen skall alla mätmetoder göras med samma lot/sats av reagens och med identiska apparater eller så ersätts modifierade och koncentrationsnivåinställda kontrollmaterial med naturliga patientprover där mätningarna skall resultera i samma koncentrationer oberoende av mätmetod eller mätinstrument. Mätosäkerhetsberäkning med stabiliserade och koncentrationsnivåställda material är enkla i praktiskt genomförande men skapar allvarliga begränsningar oavsett om detta sker inom ramen för extern eller intern kvalitetskontroll. Begränsningen förorsakas av de stabiliserade och nivåställda provernas matriseffekter och blir uppenbara om olika mätprinciper och mätinstrument används. Mätosäkerhetsberäkning och extern kvalitetskontroll har i årtionden praktiserats inom laboratoriemedicin. Som regel skickas stabiliserade och koncentrationsnivåställda kontrollprover från organisatören till de olika mätmetoderna/mätinstrumenten. Stabiliseringen och koncentrationsnivåställningen innebär vanligen att provets matris ändras till den grad att olika mätmetoder/ mätinstrument ger olika medelkoncentrationer även om samma metoder/ instrument i grunden är kalibrerade för att ge identiska medelkoncentrationer i färsk och oförändrade patientprover. För att kompensera för problemen med provmatrisen delar arrangörerna av program för extern kvalitetskontroll in användarna i grupper efter mätmetod/ mätinstrument så att resultaten inom varje grupp blir jämförbara. Situationen har varit

acceptabel så länge varje enskilt laboratorium var en oberoende enhet som inte nödvändigtvis behövde jämföra sina medelkoncentrationer med laboratorier och metoder i grannskapet och så länge en viss patient var hänvisad till en enda mätmetod/mätinstrument för mätningen av samma komponent. Dagens praktiska sjukvårdssituation innebär att en och samma patient får vård på ett eller flera sjukhus samt på en eller flera vårdcentraler eller privatläkarmottagningar i sin stad, stadsdel eller bygd. Primärvårds- och sjukhuslaboratoriemetoder ingår vanligen inte i samma grupp i det externa kontrollprogrammet, och det finns därför allt för sällan faktiska och praktiska möjligheter att jämföra dessa metoders riktighet.

- *Bristande samkalibrering av mätmetoder och mätinstrument.* Trots (och kanske på grund av) den snabba tekniska utvecklingen inom de laboratoriemedicinska mätmetoderna finns en uppsjö av olika mätmetoder och mätinstrument för att mäta de olika klinisk relevanta komponenterna. Vissa av dessa metoder lämpar sig bäst för högvolymanalyser på stora laboratorier. Andra lämpar sig bäst för mindre sjukhuslaboratorier medan ytterligare andra är optimala för patientnära laborerande på vårdcentraler, mottagningar eller hemma hos patienter. Det är långt ifrån säkert att det finns praktiska möjligheter att samordna alla dessa så att en och samma metod och apparatteknik kan användas i alla dessa situationer. I den faktiska sjukvårdssituationen är det därför avgörande att etablera rutiner för samkalibrering med hjälp av naturliga patientprover;
- *Icke-påkallade omkalibreringar av mätmetoderna.* Frekvent omkalibrering av mätmetoder och mätinstrument leder till ökad mätosäkerhet, och är bland de viktigaste orsakerna till den sam-lade mätosäkerheten inom laboratoriemedicin.

I vardagsjukvården ingår i samma beslutsunderlag mätningar gjorda med olika metoder hos skilda vårdgivare. Om mätmetoderna rapporterar olika koncentrationer i samma patientprover och har betydande skillnader i mätosäkerhet, kan det påverka sjukvårdens slutsatser menligt, till och med i den grad att slutresultatet skapar risker för patienterna.



*Betydelsen av variationen i förväntade medelvärden (t ex mellan omkalibreringar och reagensbyten för en viss metod eller mellan olika mätmetoder som inte är optimalt samkalibrerade) i relation till slumpvariationen*

### **Gaussfördelningen och mätosäkerhet**

Gauss (normal) fördelningen spelar för de flesta en avgörande roll när vi gör oss en bild av den "rena" mätosäkerhetens innersta väsen. Normalfördelningen uppfattas med all rätt som en slags naturlag – en fördelning som alla andra fördelningar närmar sig under givna förhållanden. Den roll som normalfördelningen spelar för den mentala bilden av mätosäkerhet och mätosäkerhetsberäkningar kan tyvärr också vara suboptimal, vilket jag hoppas följande begrepp och den allmänna uppfattningen om dem visar:

*Fel v s variation.* Det tankegods vi vanligen har med oss från utbildningen och läsning av statistisk litteratur beskriver Gausskurvans medelvärde som ett optimalt tillstånd och alla avvikelser från detta medelvärde som fel- mätfel. I vardagsspråket är fel något negativt och onödigt. Fel är således ett fullständigt missvisande begrepp när vi vill beskriva den naturliga variationen i mätningar av samma prov, och den mätosäkerhet dessa ger upphov till.

I en viss bestämd Gaussfördelning beskrivs hela variationen som variation från denna fördelnings medelvärde. Underförstått uppfattas således all möjlig variation som slumpvariation medan variationen i det förväntade medelvärdet glöms bort och/eller förträngs.

*Avvikelse från det förväntade medelvärdet* (som tidigare kallades tidigare systematiskt fel) spelar

en avgörande (ofta den största) roll i den totala kliniskt relevanta mätosäkerheten, men har inte alls fått den uppmärksamhet den förtjänar. Allra tydligast ser man det inom laboriemedicin när större delen av det arbete som vanligen satsas på att skatta mätosäkerheten satsas på att upptäcka slumpvariation. Speciellt beklagligt och skadligt för patienterna är det att betydelsen av bristande samkalibrering av mätmetoder och mätinstrument undervärderas.

I tidigare språkbruk kan man säga att slumpfe-len får all uppmärksamhet medan systematiska fe-len nedprioriteras. Som regel får man betydligt större effekt i arbetet att minska totala variationen inom en laboratorieorganisation med många metoder och mätinstrument om man satsar resurser på samkalibrering av mätmetoderna jämfört med att minska slumpvariationen inom varje metod i sig. Detta är en insikt som tyvärr ännu inte har fått det praktiska genomslag den förtjänar i kvalitetsarbetet inom laboriemedicin.

I patientledet är det ytterst de medicinska behoven att diagnostisera och följa upp behandlingsresultat som har betydelse. Att minimera alla delar i den diagnostiska osäkerheten är därför ett avgörande mål och ansvar för laboriemedicin. Det gäller för oss alla verksamma inom laboriemedicin att minska pre- och postanalytisk variation och fel tillsammans med våra kunder och med patienterna. Ytterligare bör vi satsa resurser på att förklara och att upplysa om den biologiska variationen. När alla delar i detta arbete har fått den uppmärksamhet och resurser de förtjänar bör vi minska den analytiska variationen både genom att minska avvikelser i förväntade medelvärden och slumpvariation.

### **Referenser**

BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (1993) Guide to the expression of uncertainty in measurement. ISO, Geneva

De Bièvre P. The key elements of traceability in chemical measurement: agreed or still under debate? *Accred Qual Assur* 2000;5:423-428.

De Bièvre P. Is not traceability about the link from value to value (anymore)? *Accred Qual Assur* 2000;5:171-172.

De Bièvre P. «Calibration»: a term (mis)used in

Fortsetter side 29



# Bog anmeldelse:

## Callum G. Fraser: «Biological variation: From principles to practice»

AACC Press 2001. 151 sider, ISBN 1-890883-49-2  
Pris: \$ 38 (AACC members \$ 30)

En velskrevet og veloplagt bog om biologisk variation og dens betydning i Klinisk Biokemi, skrevet af Callum Fraser, der mestrer både de teoretiske og praktiske aspekter af dette vigtige område. Han er i stand til at forklare de vanskelige teorier i et klart og forståeligt sprog, der kan få begynderen med, men også tilfredsstillende den mere drevne med velvalgte eksempler og fine detaljer baseret på egne erfaringer.

Basis for gennemgang af de mange aspekter af «biological variation» er variationen indenfor og mellem individer («within- and between-subject biological variation»), og det første kapitel handler netop om den biologiske variations natur og forskellige andre kilder til den variation, der er knyttet til måleresultaterne. Den fine gennemgang af eksperimentelt design for estimering af de biologiske varianskomponenter er ikke alene en opskrift på hvordan dette gøres optimalt, men også et værktøj for læseren af litteraturen om emnet til at vurdere kvaliteten af arbejderne, bl. a. med beskrivelse af hvordan man kan inspicere og vurdere data.

I kapitel 2 gives en grundig og forståelig gennemgang af metoderne til fastlæggelse af analytiske kvalitetsspecifikationer («quality goals, performance goals») baseret på biologisk variation, med beskrivelse af effekten af analytisk imprecision på variationen ved monitorering af både raske og patienter, og især bias' indvirkning på referenceintervaller. Der er også en overskuelig oversigt over den hierarkiske struktur af modeller til fastlæggelse af analytiske kvalitetsspecifikationer, og en klar beskrivelse af tre niveauer af analysekvalitet («optimum, desirable and minimum quality»).

Det tredje kapitel handler om serielle resultater

og tolkningen af observerede ændringer og «reference change values», RCV. Her er Callum Fraser rigtig i sit es, og vi får gennemgået formler og deres anvendelse på en måde, der gør det nemt selv at foretage samme og lignende beregninger i flere let forståelige eksempler, hvor man bl.a. kan udnytte formlerne til at finde den optimale imprecision eller fastlæggelse af sandsynlighedsniveauer. Desuden gives en gennemgang af fordele og ulemper ved brugen af RCV, samt eksempler på flere anvendelsesmuligheder.

I kapitel 4 får vi først en omhyggelig gennemgang af nomenklaturen fra «reference individuals» til «reference interval» og derefter en detaljeret beskrivelse af betydningen af forholdet mellem «within- og between-variation» i form af «index of individuality», II, og det vanskelige spørgsmål om anvendelse af «population based reference intervals». Callum Fraser mener ikke, at populationsbaserede referenceintervaller er særlig anvendelige når II er lav, men problemet er meget kompliceret og personligt ser jeg nu mere positivt på anvendelsen, selvom personrelaterede referenceintervaller selvfølgelig er at foretrække, når de findes.

Kapitel 5 angiver nogle andre anvendelser af data på biologisk variation og kapitel 6 giver en række forslag til fortsættelse og videre litteratur indenfor området. Endelig er der 2 store tabeller med data på biologisk variation for et stort antal komponenter og på analytiske kvalitetsspecifikationer.

Alt i alt en betydelig bog skrevet med engagement og med personlig indsigt i biologisk variation på en måde vi alle kan forstå. En bog som burde være håndbog for alle indenfor faget - ligesom klinikere vil kunne have stort udbytte af at læse den.

PER HYLTOFT PETERSEN

# Realizing Concepts

Integration

Sample Sorting

Centrifugation

Aliquotting

Sorting

Clinical  
Chemistry

Electro-  
lytes

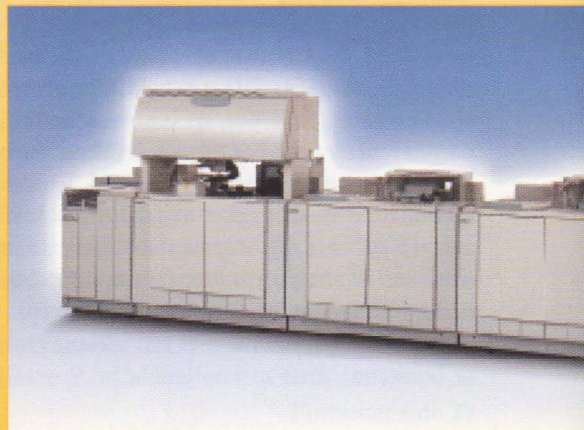
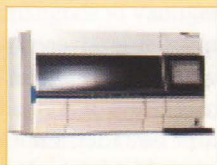
Proteins

Drugs

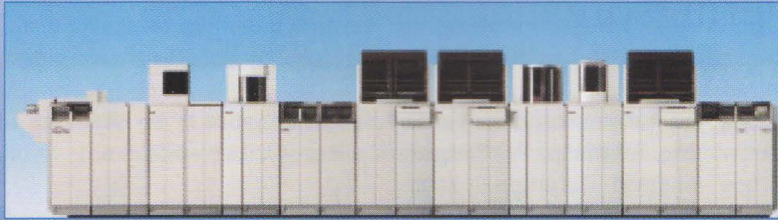
Infectious  
Disease

Cancer  
Markers

Hormone  
Others



# Together



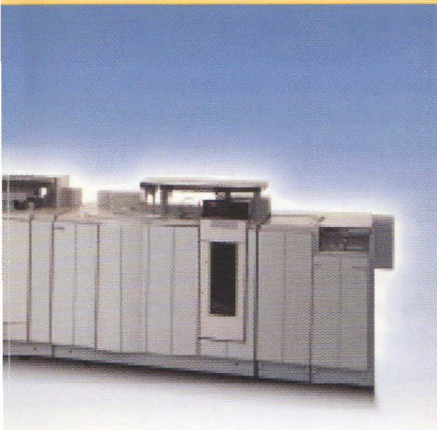
s/

Cardiac  
Markers

Bone  
Markers

Auto-  
Immunity

## Consolidation



# Akkreditering av klinisk-kjemiske laboratorier i Norge: Samarbeid mellom fagmiljøet og akkrediteringsorganet

AUD FRØYSA ÅSPRANG<sup>1</sup> OG HELGE ERIK SOLBERG<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Norsk Akkreditering (aud-froyasa.aasprang@justervesenet.no) og

<sup>2</sup>Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet (helge.erik.solberg@rikshospitalet.no)

## Akkreditering

Akkreditering er en offisiell anerkjennelse av at et laboratorium/en organisasjon arbeider i henhold til et dokumentert kvalitetssystem og har tilfredsstillende kompetanse til å utføre nærmere beskrevne oppgaver. I Norge er det Norsk Akkreditering (NA) som har nasjonal myndighet til å akkreditere laboratorier og sertifiseringsorganer. NA er en avdeling i Justervesenet, som er en etat under Nærings- og handelsdepartementet. NAs bedømmere utfører grundige tredjepartsbedømminger for å se om laboratoriet/organisasjonen oppfyller kravene i internasjonalt anerkjente standarder. Laboratorier har tidligere blitt bedømt etter de europeiske og internasjonale standardene NS-EN 45001 "Generelle krav til drift av prøvingslaboratorier" (1) og ISO/IEC Guide 25 "General requirements for the competence of calibration and testing laboratories" (2). Disse er nå erstattet av NS-EN ISO/IEC 17025 "Generelle krav til prøvings- og kalibreringslaboratoriers kompetanse" (3), heretter omtalt som ISO 17025.

## Sju laboratorier akkreditert for klinisk-kjemiske analyser

NA har siden 1994 behandlet søknader om akkreditering av medisinske laboratorier. I 1996 ble det nedsatt en rådgivende komité, sektorkomité P3 "Akkreditering av medisinske laboratorier" for å videreutvikle kontakten mellom NA og det medisinske fagmiljøet. Akkreditering ble gitt i henhold til NS-EN 45001 og ISO/IEC Guide 25. Det sjuende klinisk-kjemiske laboratoriet ble akkreditert i 1998, og i tillegg er et medisinsk-mikrobiologisk laboratorium akkreditert. Dette har vært status i Norge frem til 2000.

## Samarbeid mellom Norsk Akkreditering og fagmiljøet

I Norge er det ikke krav til akkreditering av medisinske laboratorier. Dette er en frivillig ordning, og for at akkreditering skal oppfattes som et attraktivt og nyttig styringsverktøy betinger det et konstruktivt samarbeid mellom akkrediteringsorganet og fagmiljøet.

I akkrediteringsstandardene er det benyttet en del generelle begreper som kan virke fremmede innenfor klinisk kjemi, men som er nødvendig å ha riktig forståelse av for å tolke hva kravene innebærer i praksis. I forbindelse med implementering av ny standard, ISO 17025, hadde NA behov for å gjennomgå tolkningen av akkrediteringskravene med spesiell tanke på tilpasning til klinisk-kjemiske laboratorier. NA ønsket råd fra fagmiljøet om hvordan dette kunne gjøres, og opprettet derfor sektorkomité P7 "Klinisk kjemi" i mai 2000.

## Sektorkomité P7 "Klinisk kjemi"

Komitéens medlemmer representerer akkrediterte laboratorier innenfor klinisk kjemi, NAs bedømmere i klinisk kjemi og andre relevante fageksperter inkludert leder for nasjonale laboratorier i Norge. Helge Erik Solberg (Rikshospitalet) ledet komitéen og Aud Frøysa Åsprang (NA) ivaretok sekretariatsfunksjonen.

Komitéen har i sitt arbeid også benyttet ISO/FDIS 15189 "Quality management in the medical laboratory" (4). Dette er et utkast til en standard for medisinske laboratorier som er svært lik ISO 17025. Ingen av kravene i ISO/FDIS 15189 er i strid med kravene i ISO 17025, men ISO/FDIS 15189 er mer spesifikk og gir laborato-

riene mindre muligheter til egne tilpasninger.

Rapporten fra P7 komitéen (5) ble ferdig januar 2001. Den er en veiledning i tolkning og implementering av sentrale akkrediteringskrav i ISO 17025. Som omtalt senere, er rapporten ugitt av Norsk Akkreditering som et offisielt veiledningsdokument (6).

De neste seks kapitlene gir et sammendrag av komitéens arbeid.

### **Laboratoriets kunder og oppdrag**

ISO 17025 legger stor vekt på god kontakt og ryddige avtaler med oppdragsgiveren. I de fleste tilfellene er "oppdragsgiver" synonymt med den man i klinisk-kjemiske laboratorier omtaler som "rekvirent". Det er ikke hensiktsmessig eller vanlig at man inngår individuelle kontrakter med rekvirenter. Imidlertid er det viktig at rekvirentene får tilstrekkelig, generell informasjon fra laboratoriet om rekvirering av tjenester. Denne informasjonen kan gjøres kjent gjennom skriv eller håndbøker som laboratoriet sender ut til aktuelle eller potensielle rekvirenter. Når en rekvirent har fått denne informasjonen og rekvirerer tjenester fra laboratoriet i henhold til den, kan man betrakte rekvireringen som en kontrakt.

ISO 17025 krever nært samarbeid mellom laboratoriet og rekvirentene, noe som kan inkludere avklaringer i forbindelse med rekvireringen. Der som laboratoriet, på faglig grunnlag, velger å gjøre supplerende analyser, må laboratoriet ha et system som regulerer dette. Systemet skal være kjent for rekvirentene.

### **Etablering av måleresultatets sporbarhet**

For å sikre at et laboratorium måler riktig, er det nødvendig å etablere sporbarhet for hver enkel komponent (analytt). Sporbarhet må bygge på en ubrutt kjede med sammenligninger (kalibreringer) tilbake til et materiale eller en målemetode på høyest mulig metrologisk nivå, og at måleresultatet oppgis med måleusikkerhet. Innen fysiske målinger er det ofte mulig å føre sporbarheten tilbake til SI-enheten. En veiing vil for eksempel kunne spores tilbake til kilogrammet i Paris.

I klinisk kjemi vil dette tilsvare sporbarhet tilbake til for eksempel mol. Sporbarhet kan etable-

res ved at måleprosessen splittes opp i enkeltelementer der hvert enkelt element kalibreres og tilhørende måleusikkerhet estimeres, gjerne ved hjelp av et usikkerhetsbudsjett. Kalibrering av utstyr som er en del av et større målesystem vil bare bli krevet i den grad slik kalibrering er nødvendig for å etablere sporbarhet for måleresultatet. Dette vil for eksempel være nødvendig ved fotometrisk måling av enzymer dersom reaksjonens sluttprodukt beregnes ved hjelp av molar absorpsjons og Lambert Beers lov, og ikke ved bruk av bruksstandard og standardkurve. Da må for eksempel volum (pipetter), temperatur, lysvei, bølgelengde og båndbredde kalibreres. Dersom et laboratorium på denne måten velger å etablere sporbarhet ved å kalibrere de enkelte delene av et analyseinstrument, må det først vise hvordan de enkelte delene virker inn på måleresultatet, og i tillegg forsikre seg om at alle vesentlige bidrag er identifisert og usikkerhet kvantifisert.

I praksis er dette ofte ikke mulig i klinisk kjemi. ISO 17025 sier at dersom det ikke er mulig/relevant å spore målingen tilbake til SI-enheter, kan laboratoriet etablere sporbarhet på andre måter. Dette kan for eksempel oppnås ved å benytte sertifisert referansemateriale, konsensusmetode eller sammenlignende laboratorieprøving. Ved slik å etablere sporbarhet for hele målesystemet under ett, vil det ikke være nødvendig å kalibrere enkeltdelene.

### **Metodevalidering**

Innen klinisk kjemi er ingen metoder å betrakte som standardmetoder. Metodene som benyttes er oftest publiserte metoder som er tilpasset av diagnostikaproducenten eller av laboratoriet lokalt. Alle metoder skal valideres. Imidlertid kan validering, eller deler av den, være utført av produsenten eller eventuelt av andre laboratorier. Da er det tilstrekkelig å verifisere at metoden fungerer med samme kvalitet i eget laboratorium, eventuelt må laboratoriet supplere med det som er nødvendig for å kunne dokumentere at metoden er validert. All dokumentasjon på metodevalidering skal være tilgjengelig i eget laboratorium.

Nytt utstyr skal kontrolleres for å verifisere at det holder de spesifikasjonene som er oppgitt. Med hensyn til metoder som overføres til nytt

utstyr eller endres, må det verifiseres at metodens ytelse fortsatt gjelder.

I et klinisk-kjemisk laboratorium bør valideringsplanen for en metode ta utgangspunkt i målingens hensikt og hvilken nytteverdi den forventes å ha i klinisk bruk. På basis av tiltenkt anvendelse bør kvalitetsmålene for metoden spesifiseres og metodens egenskaper bestemmes, hvorpå det bør kontrolleres om metoden tilfredsstillende målene.

Total måleusikkerhet bør helst beregnes ut fra usikkerheten i alle enkeltelementene. Innen klinisk kjemi kan det som nevnt være vanskelig, fordi man ikke nødvendigvis kjenner alle elementene og/eller mangler nøyaktige estimat av usikkerhetene i alle elementene. I slike tilfeller bør laboratoriet som et utgangspunkt empirisk bestemme måleusikkerheten ut fra repeterbarhets- og reproduktibilitetsundersøkelser, og i tillegg så langt det er mulig, gjøre forsøk på å estimere de viktigste bidragene til den totale usikkerheten. Temaet er belyst i NAs sektorkomiteé P4s rapport "Måleusikkerhet for kjemisk analyse" (7).

### **Kvalitetsovervåking**

Ved hjelp av intern kvalitetskontroll overvåkes daglig rutine, og resultatene er avgjørende for vurdering av om analyseresultater kan godkjennes. I tillegg benyttes intern kvalitetskontroll til å monitorere og dokumentere stabilitet i målingene over tid. Kontrollmaterialer ment til verifisering av riktighet skal ha en tillagt verdi sporbar til referansestandard; tillagt verdi skal ha en angitt måleusikkerhet. Data fra intern kvalitetskontroll skal registreres på en slik måte at trender kommer til syne. Laboratoriet bør ha et system for protokollføring og signering av beslutninger i forbindelse med intern kvalitetskontroll.

Sammenlignende laboratorieprøvinger kan skje ved å delta i aktuell ekstern kvalitetvurdering, der man periodisk får tilsendt prøvemateriale med ukjent innhold og får anledning til å sammenligne eget måleresultat med en statistisk sammenstilling av andre laboratoriers måleresultater, eventuelt med tillagte verdier fra referansemetoder. Undertiden kan det også være aktuelt å sammenligne måleresultater fra et sett av pasientprøver med måleresultater fra et annet laboratorium

(sammenligning mellom laboratorier). Dette er oftest aktuelt i forbindelse med validering av en ny metode eller i forbindelse med spørsmål/problemer som knytter seg til eksisterende metode.

Laboratoriet bør beskrive kriteriene for vurdering av egne prestasjoner ut fra sine kvalitetsmål.

### **Biologisk referanseområde og andre beslutningskriterier**

Tradisjonelt blir resultater av analyser ved klinisk-kjemiske laboratorier vurdert i relasjon til biologiske referanseområder, som nesten alltid er basert på analyseresultater i en antatt frisk referansepopulasjon, selv om det i visse sammenhenger kan være behov for andre referansepopulasjoner. I tilfeller der flere prøver er tatt i løpet av et visst tidsrom, kan det være informativt for rekvirenten å få oppgitt referanseområder for endringer av analyseresultater. I enkelte situasjoner kan rekvirenten ha nytte av at laboratoriet oppgir beslutningskriterier. Dette er grenser som, hvis de overskrides av et analyseresultat, kan endre rekvirentens eller laboratoriets beslutninger om for eksempel diagnose, prognose, behandling eller ytterligere analyser.

Kvalitetssystemet skal inneholde dokumentasjon for de referanseområder, beslutningskriterier og terapiområder som laboratoriet har valgt å benytte og gjøre kjent. Siden områdene og kriteriene kan være avhengig av metoder og instrumenter, må laboratoriet kunne dokumentere overensstemmelse med egen praksis.

### **Faglige svarvurderinger**

Svarvurderinger av medisinskfaglig art kan blant annet være utsagn om sannsynlighet for en nåværende eller en framtidig klinisk tilstand (diagnose eller prognose), eller sannsynlighet for at en klinisk tilstand har endret seg. Det kan også være anbefalinger om videre utredning, eller anbefaling av behandling, for eksempel dosering av legemiddel.

Det må etableres et system som sikrer at svarvurderinger utføres av personell med tilstrekkelig kompetanse. Til medisinskfaglig svarvurdering må det kreves relevant medisinsk kunnskap. Som ordinær regel betyr det at bare leger med adekvat

kompetanse kan gi medisinskfaglige svarvurderinger. Imidlertid kan også annet personell autoriseres til å gi spesifiserte typer av medisinskfaglige svarvurderinger, for eksempel personer som har utdanning i farmasi, biokjemi eller molekylærbiologi og som har tilstrekkelig med sidekompetanse innen relevante medisinske emneområder. I slike tilfeller må den legen som har det medisinskfaglige ansvaret for laboratoriet, avgjøre hvilke typer svarvurderinger det gjelder og fastsette kriteriene for den kompetansen som kreves.

Kravet om at laboratoriet skal kunne dokumentere grunnlaget som svarvurderingene bygger på, bør ikke fortolkes slik at den faglige dokumentasjonen skal knyttes til den enkelte svarvurderingen på svarrapportene. Derimot må det kunne kreves av laboratoriet at det på forlangende skal kunne gi opplysninger om den faglige bakgrunnen til en vurdering. Gode litteraturreferanser kan med fordel inkluderes.

### **Norsk Akkrediterings bruk av P7s rapport**

P7s rapport har blitt godt mottatt i fagmiljøet både i Norge og i andre land. NA har med bakgrunn i denne rapporten utarbeidet et nytt veiledningsdokument, NA Dok. 48a "Klinisk kjemi", som gir grunnlag for enhetlig forståelse av hva sentrale akkrediteringsvilkår innebærer for dette spesifikke fagområdet. Akkrediterte klinisk-kjemiske laboratorier skal tilfredsstille disse retningslinjene innen august 2002. En engelsk versjon av NA Dok. 48a er under utarbeidelse.

På bakgrunn av at dette arbeidet ble meget vellykket, ble det våren 2001 nedsatt en tilsvarende komité (P8) for medisinsk-mikrobiologi, som skal ta utgangspunkt i P7 rapporten.

### **Andre relevante sektorkomitéer**

Som allerede nevnt i artikkelen har NA hatt en sektorkomité, P4 "Måleusikkerhet". Videre har P5 "Fleksibel akkreditering" (8) og P6 "Prøvetaking" (9) avsluttet sine arbeider i løpet av siste året. Alle disse rapportene inkludert P7 "Klinisk kjemi" og NA Dok. 48a "Klinisk kjemi" finnes under Norsk Akkrediterings dokumenter på [www.justervesenet.no](http://www.justervesenet.no).

Når det gjelder NAs tilbud om fleksibel akkre-

ditering, har det vært størst etterspørsel fra medisinske laboratorier. 3 laboratorier har alt blitt bedømt for og fått godkjent fleksibel akkreditering, og flere har søkt om det eller vist interesse for det. Laboratoriene kan få fleksibilitet på parameter (analytt) og objekt (prøvemateriale) dersom måleprinsippet er uforandret. Dette krever forhåndsgodkjenning av laboratoriets valideringsprosedyrer og egne valideringsansvarlige.

### **Referanser**

- 1.NS-EN 45001. Generelle krav til drift av prøvingslaboratorier. Norges Standardiseringsforbund, Oslo, 1989. (Norsk utgave av EN 45001. General criteria for the operation of testing laboratories. CEN/CENELEC, Bruxelles, 1989.)
- 2.ISO/IEC Guide 25. General requirements for the competence of calibration and testing laboratories. ISO, Genève, 1990.
- 3.NS-EN ISO/IEC 17025. Generelle krav til prøvings- og kalibreringslaboratoriers kompetanse. Norges Standardiseringsforbund, Oslo, 2000. (Norsk utgave av ISO/IEC 17025:1999. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. ISO, Genève, 1999.)
- 4.ISO/FDIS 15189. Quality Management in the Medical Laboratory. ISO/TC 212/WG 1, NCCLS, Wayne (PA), April 2000.
- 5.Rapport fra sektorkomité P7. Klinisk kjemi. Norsk Akkreditering, Kjeller, Januar 2001 (kan lastes ned fra <http://www.justervesenet.no/>).
- 6.NA Dok. 48a. Klinisk kjemi. Norsk Akkreditering, Kjeller, Mars 2001 (kan lastes ned fra <http://www.justervesenet.no/>).
- 7.Rapport fra sektorkomité P4. Måleusikkerhet for kjemiske analyser. Norsk Akkreditering, Kjeller, Mars 2000 (kan lastes ned fra <http://www.justervesenet.no/>).
- 8.Rapport fra sektorkomité P5. Fleksibel akkreditering. Norsk Akkreditering, Kjeller, November 1999 (kan lastes ned fra <http://www.justervesenet.no/>).
9. Rapport fra sektorkomité P6. Prøvetaking. Norsk Akkreditering, Kjeller, Desember 2000 (kan lastes ned fra <http://www.justervesenet.no/>).

# Lightcycler er velegnet til kvantitering af specifikke DNA og RNA molekyler.

Boe Sandahl Sørensen og Ebba Nexø

Klinisk Biokemisk afd. Århus Universitetshospital, KH, Danmark

*Lightcycler er en realtime PCR analysemaskine der også kan analysere de dannede PCR produkter smeltekurve. Udstyret er velegnet til kvantitering af såvel DNA som RNA og til detektion af polymorfier og mutationer. Vi har valgt at fokusere på anvendelsesmuligheder for udstyret i forbindelse med kvantitering af DNA og RNA.*

## TEORETISK BAGGRUND FOR DNA OG mRNA KVANTITERING.

Det er muligt at kvantitere ned til omkring 10 molekyler af hhv. DNA eller mRNA, det vil sige den mængde af det specifikke mRNA/DNA der typisk er tilstede i ganske få celler fra blod eller væv. Kvantiteringen består af:

1. *Omdannelse af RNA til cDNA* ved hjælp af enzymet reverse transcriptase. Dette trin gælder kun for kvantitering af mRNA
2. *Omformering af det ønskede DNA* ved hjælp af specifikke primere i en PCR reaktion. Primerne er små DNA molekyler, der genkender og binder sig til det DNA man ønsker at opformere. PCR (polymerase chain reaktionen) består af gentagne opvarmninger og afkølinger af en reaktionsblanding med prøve/standard DNA, primere og DNA polymerase. For hver opvarmings-afkølingscyklus vil mængden af DNA teoretisk set blive fordoblet og efter typisk 20-30 cykler vil der være tilstrækkeligt DNA til at det kan kvantiteres. Der findes en lang række mindre udstyr, der automatisk sikrer den cykliske opvarmning og afkøling af prøverne, såkaldte PCR maskiner.
3. *Kvantitering af DNA* dannet ved PCR reaktionen. Dette kan gøres på flere forskellige måder. Nedenfor er beskrevet kvantitering som den sker ved brug af Lightcycler.

## BESKRIVELSE AF LIGHTCYCLER

### Apparat

Udstyret består af:

- en **thermocycler** hvor de hurtige ændringer i temperaturen sker ved køling og opvarmning af luft.
- en **prøvekarrusel** som indeholder glaskapillarer hvori PCR reaktionen forløber.
- en **detektionsenhed** som måler den fluorescens prøverne udsender. Der måles i tre forskellige kanaler med hver sin bølgelængde.
- en **PC** med software udviklet til udstyret.

### Analyseprincip

Lightcycler er en real-time PCR analysator, som løbende måler den mængde produkt der dannes under PCR reaktionen. Når PCR reaktionen er kørt til ende konstrueres en «smeltekurve».

**PCR reaktionen:** På Lightcycleren kan PCR reaktionens forløb programmeres efter brugerens ønske som på en traditionel PCR maskine. En væsentlig forskel er dog at temperatur styres ved opvarmning og nedkøling af luft. Ændringerne i temperatur kan derfor foregå betydeligt hurtigere end i normale PCR udstyr. Det betyder at analysen tiden kan reduceres fra de normale 2-3 timer ned til omkring 20-30 minutter.

**Real time PCR:** Real time PCR er karakteriseret ved at dannelsen af PCR produkter løbende måles gennem PCR opformeringen.. Det vil således være muligt at følge forløbet som vist i figur 1A. Figuren repræsenterer et typisk resultat for en enkelt prøve opnået ved real time PCR.

**Smeltekurve af PCR produktet:** Smeltekurven viser hvordan dobbeltstrenget DNA omdannes til enkeltstrenget DNA som funktion af temperaturen. Når PCR reaktionen er løbet til ende hæves temperaturen gradvist til 94°C, og under denne opvarmning måles mængden af dobbelt-



strenget DNA. Ved en temperatur der er karakteristisk for hvert enkelt DNA molekyle vil molekylet smelte (gå fra dobbeltstrengt til enkeltstrengt struktur). Smeltekurven kan anvendes til at afgøre om der er flere typer af DNA i blandingen, sådan som det typisk vil være tilfældet når man undersøger for polymorfier eller mutationer. I forbindelse med kvantitering kan undersøgelse af smeltekurverne bruges til at fastslå at der kun er dannet et PCR produkt i reaktionen, og at det er det korrekte.

**Detektionssystemer:** Sybr-green kan anvendes i de fleste situationer. Stoffet udsender fluorescens når det er bundet til DNA, men ikke når det er frit i opløsningen. Sybr-green kan derfor sættes til prøven fra starten, og man kan herefter følge den mængde DNA der dannes i løbet af PCR reaktionen ved at måle den fluorescens prøven udsender.

Hybridiserende prober repræsenterer et blandt flere andre detektionssystemer (1) Ved denne metode kan man benyttes to prober som har den egenskab at de binder sig i umiddelbar forlængelse af hinanden på target DNA sekvensen. Der udsendes kun fluorescens (FRET, fluorescens resonance energy transfer) når de to prober sidder på DNA, og ikke når de forekommer frit i opløsningen. Mængden af DNA dannet i PCR reaktionen vil derfor korrelere til mængden af udsendt fluorescens. For hver PCR cycle vil mængden af dannet DNA og dermed antallet af bunde prober stige og dermed vil også fluorescensen stige.

**Analysegang:** Først oprenses DNA eller RNA fra prøvematerialet. Den optimale mængde DNA og RNA er henholdsvis ca. 0.01 og ca. 0.1 mg. Før PCR kørslen på Lightcycleren skal der tilsættes specifikke primere for det target molekyle der ønskes opformeret. De øvrige komponenter i PCR reaktionen kan købes som et kit der indeholder DNA polymerase, reaktionsbuffer, Sybr-green og nukleotider. Et alternativt kit kan købes hvis man ønsker at anvende hybridiserende prober. Man kan anvende serielle fortyndinger af DNA eller RNA indeholdende target sekvensen som kalibratoren.

Prøver med DNA eller cDNA anbringes i prøvekarsellen og herefter måles mængden af produkt som funktion af det antal PCR cycles der

køres (figure 1B). Det betyder at der for hver prøve (kalibrator eller patientprøve) optegnes en kurve som tillader at man kan aflæse hvor mange cycles der skal til for at PCR amplifikationen bevæger sig ind på et bestemt punkt i det eksponentielle område. Ud fra de værdier der findes for kalibratorerne optegnes en kalibreringskurve (figure 1C) og de ukendte prøver aflæses.

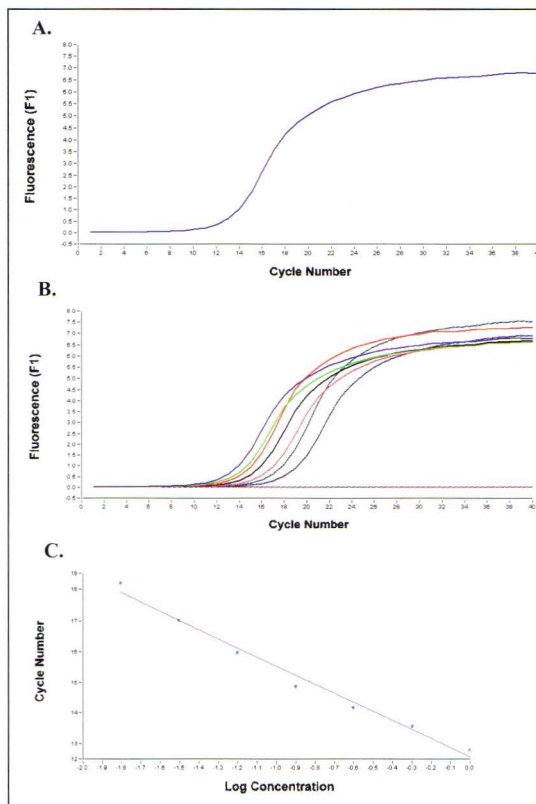


Figure 1. A. PCR kurve genereret på Lightcycler. I den første fase er den dannede mængde PCR produkt under detektionsniveau. Herefter sker der en eksponentiel vækst i dannelsen af PCR produkt og til slut nærmer reaktionen sig en plateau fase. I real-time PCR anvendes den eksponentielle del af kurven til kvantitering af prøvens RNA eller DNA. B. Syv kalibratoren og en negativ kontrol (den flade kurve uden amplifikation) kørt med real time PCR. C. Kalibreringskurve fremstillet ved real time PCR (sample 1-7 i Fig.1B).

## EKSEMPLER PÅ ANVENDELSE

### Amplifikation af HER2 ved brystcancer:

Patienter der i deres tumor har for mange kopier (amplifikation) af HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) kan have glæde af en ny

behandling rettet mod HER2 (2). Der er derfor stor interesse for at kunne kvantitere netop dette gen. Vi har etableret en analyse for HER2 DNA på Lightcycler. Analysen kan med stor sikkerhed skelne mellem biopsier hvor antallet af HER2 gener er fordoblet og biopsier uden HER2 gen amplifikation. Metoden har en række fordele i forhold til FISH og immunohistokemi, de metoder der almindeligvis anvendes til at bestemme HER2. Lightcycler-analysen kan standardiseres og kvalitetssikres efter gængse klinisk biokemiske standarder, analysetiden er relativ kort og analysen er forholdsvis prisbillig.

#### **EGF vækstfaktor systemets ekspresion, måling af mRNA:**

Epidermal vækstfaktor systemet består ud over HER2 af en lang række receptorer og endnu flere ligander. Systemet er af betydning for den normale vækst, men spiller også en rolle i forbindelse med malign vækst. Vi udviklede traditionelle kvantitative analyser til måling af en række specifikke mRNA molekyler fra EGF systemet (3,4), og viste blandt andet at EGF systemets ekspresion korrelerer til overlevelse hos patienter med blæretumorer (5). Vore metoder har umiddelbart kunnet overflyttes til Lightcycler. Det gør det muligt at detektere meget små mængder mRNA (ned til 10 RNA kopier) og at kvantitere mRNA indholdet over et stort range (10-100 kopier). Samtidig er lightcycler teknologien betydeligt hurtigere og simplere end den traditionelle kvantitative PCR metode.

#### **Detektion af melanomceller i perifert blod**

Det er vigtigt at kunne finde de melanompatienter, der har en risiko for at få metastaser. Muligvis kan dette gøres ved måling af melanomspecifikt mRNA i perifert blod eller i "sentinel nodes" (den lymfeknude, der drænerer primær tumor). Vi har udviklet nested RT-PCR for den melanomspecifikke MART-1 (Sørensen et al. 2000b), og også denne analyse har med fordel kunnet etableres på Lightcycler.

#### **KONKLUSION**

Real time PCR teknikken- og dermed Lightcycleren - giver en god mulighed for at kvantitere amplifikation af gener, også selv om genet kun er amplifieret i begrænset omfang. Også til kvantitering af mRNA er Lightcycler et godt bud. Kvantiteringen kan ske ved brug af en standardkurve og tillader at kontrolprøver medtages med henblik på løbende monitorering af kvaliteten. En række undersøgelser har desuden vist at Lightcycler er velegnet til detektion af polymorfier og mutationer.

Endelig må det nævnes at man med Lightcycleren kan kvantitere DNA eller RNA på under en time. Dette kombineret med hurtigere metoder til DNA og RNA oprensning giver perspektiver for en meget hurtig analyse af patientprøver.

#### **Referencer:**

1. Nitsche A, Steuer N, Schmidt CA, Landt O, and Siegert W. (1999) Different real-time PCR formats for the quantitative detection of human cytomegalovirus DNA. *Clin. Chem.* 45, 1932-1937.
2. Ross JS and Fletcher JA. (1998) The HER2/neu oncogene in breast cancer: Prognostic factor, predictive factor and target for therapy. *Oncologist* 3, 237-252.
3. Bor MV, Sorensen BS, Rammer P, Nexø E. (1998) Calibrated user-friendly reverse transcriptase-PCR assay: quantitation of epidermal growth factor receptor mRNA. *Clin Chem*; 44:1154-60.
4. Sorensen BS, Tørring N, Bor MV, Nexø E. (2000a) Quantitation of the mRNA expression of the epidermal growth factor system: selective induction of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and amphiregulin expression by growth factor stimulation of prostate stromal cells. *J Lab Clin Med*; 136:209-17.
5. Thøgersen VB, Sorensen BS, Poulsen SS, Orntoft TF, Wolf H, Nexø E. (2001) A subclass of HER1 ligands are prognostic markers for survival in bladder cancer patients. *Cancer Res*; 61:6227-33.
6. Sorensen BS, Schmidt H, von der MH, Straten PT, Nexø E. (2000b) Quantification of melanoma cell-specific MART-1 mRNA in peripheral blood by a calibrated competitive reverse transcription-PCR. *Clin Chem*;46:1923-8.

## Protrombintid (TT-INR/Thrombotest) på Thrombotrack



Sammendrag fra en utprøving i regi av SKUP, 2000

GRETE MONSEN (grete.monsen@isf.uib.no)

### Bakgrunn for utprøvingen

I november 1999 gikk man i Norge over til å utgi protrombintid (PT) i INR-enheter. På sykehuslaboratoriene benyttet man anledningen til å skifte tromboplastinreagens for å eliminere heparin-sensitivitet, og for å erstatte Normotest (NT) og Thrombotest (TT) med et felles reagens. Sykehuslaboratoriene ble samtidig anbefalt en felles kalibrering basert på to frysetørkede kalibratorer fra EQUALIS i Sverige. Etter overgangen til INR ble det fra flere hold rapportert om systematiske forskjeller mellom PT-verdier målt med TT-reagens i primærhelsetjenesten og PT-reagens i sykehuslaboratorier.

Parallelt med dette er instrumenter basert på Quick-metoden klar for markedet.

### Formål med utprøvingen

- Undersøke presisjon på Thrombotest
- Sammenligne PT-verdier målt med TT-reagens og PT-reagens
- Vurdere eventuelle metodeforskjeller

### Metode

- Innen-serie presisjon ble bestemt vha. 78 venøse citratblodprøver analysert i duplikat under kontrollerte forsøksbetingelser på laboratoriet, Diagnostisshjemmets Sykehus Haraldsplass (DSH) i Bergen.
- Målingenes riktighet ble bestemt ved sammenligning med en referansemåling.
- Eventuelle metodeforskjeller ble vurdert ved at resultatene på Thrombotest og fire instrumenter basert på Quick-metoden samlet ble sammenlignet med referansemålingene (med samme pasientprøver).

### Resultat

Under standardiserte forsøksbetingelser er presisjonen innen serie på Thrombotrack ca. 3%. Resultatet tilfredsstillende et krav om at analytisk upresisitet på protrombintid-analysen ikke bør overstige 6%. Control Plasma AK er godt egnet som presisjonskontroll på Thrombotrack.

TT-INR på Thrombotrack ligger systematisk høyere enn referansemålingene. For verdier mellom 2 og 3 INR, ligger Thrombotest-resultatene i gjennomsnitt ca. 0,2 INR-enheter høyere enn referansemålingene. For verdier mellom 3 og 4 INR, er Thrombotest-resultatene opp til 1 INR-enhet for høye. Enkeltprøver kan vise opp til 60% for høye verdier.

### Konklusjon

Presisjonen på Thrombotest er meget god. PT-verdier målt i citratblod på Thrombotrack med TT-reagens (vanlig i primærhelsetjenesten) blir for høye i forhold til referansemålingen. Den systematiske forskjellen er mellom 0,2 og 1 INR-enhet. Referansemålingen er utført i plasma med en metode som er vanlig på norske sykehuslaboratorier. De store forskjellene som observeres på enkeltprøver skyldes en samlet påvirkning av mange faktorer.

### Tilleggsopplysning fra SKUP

Den fullstendige rapporten fra utprøvingen av Thrombotest finnes på SKUPs hjemmesider på nettet: [www.uib.no/isf/noklus/](http://www.uib.no/isf/noklus/)

# Molecular Medicine 2002; Clinical Biochemistry and Coagulation

August 10. - 13. Reykjavik – Iceland

ÍSLEIFUR ÓLAFSSON



«All forskning utgår från den tillgängliga internationella kunskapsskatten. Då vi utnyttjar denna är det självklart att vi förräntar den bäst genom att tillföra den nya kunskap som vi kanske lyckats få fram. Hemlighållande av ny kunskap uppfattar jag som dålig forskareetik.»

Carl-Bertil Laurell

Den XXVIII Nordiska Kongressen i Klinisk Kemi och XXXV Nordiska Konferensen i Koagulation kommer att anordnas i Reykjavik i augusti 2002. De gemensamma organisations- och vetenskapliga kommittéer för dessa möten har beslutat att använda beteckningen Molecular Medicine 2002; Clinical Biochemistry and Coagulation för kongressen. Detta är första gången som det nordiska koagulationsmötet anordnas på Island men tredje gången som den Isländska föreningen i klinisk kemi anordnar det nordiska mötet i Reykjavik. Det kommer att äga rum i Reykjaviks stadsteater och Reykjaviks Universitets lokaler just tvärs över gatan från teatern. Dessa ligger tätt intill köpcentrumet Kringlan. Teatern och universitetslokalerna har goda föreläsningssalar och det finns gott om plats för instrumentutställningen.

Ordföranden för organisationskommittén är Thorvaldur Veigar Gudmundsson och övriga medlemmar Ingunn Thorsteinsdóttir, Ísleifur Ólafsson, Jón Jóhannes Jónsson, Leifur Franzson och Ólöf Sigurdardóttir.

Ordföranden för den vetenskapliga kommittén är Ísleifur Ólafsson och övriga medlemmar Gunnar Sigurdsson, Jón Jóhannes Jónsson, Leifur Franzson, Ólöf Sigurdardóttir, Páll Torfi Önnundarsson, och Vilhelmína Haraldsdóttir.

Registrering och öppningshögtidligheterna kommer att äga rum lördagskvällen den 10.

augusti och det vetenskapliga programmet börjar på söndagsmorgonen. Preliminärt kommer man att ha fem plenarföreläsningar och 18 symposier, inkluderat Astrupsymposiet och NFKKs symposium. Två av plenarföreläsningarna kommer att avhandla koagulation (HC Hemker från Maastricht, Holland och V Marder från Los Angeles, USA), medan tre kommer att avhandla proteomics (DF Hochstrasser, från Geneva, Schweiz), gentherapi (S Karlsson, Lund, Sverige) och genomics (S Brenner, La Jolla, USA). Den vetenskapliga kommittén har strävat efter att göra mötets symposier högaktuella och att välja ett brett spektra av ämnesområden. Symposierna kommer att ha 3 föreläsningar samt presentationer av forskningsresultat, som ska väljas från insända abstrakt.

Följande förteckning av ämnesområden och ordföranden är preliminär:

- S1 Proteases and protease inhibitors - Anders Grubb, Lund.
- S2 Focus on technical advances - Torben Örn-toft, Århus
- S3 Bleeding disorders - Jörgen Ingerslev, Århus
- S4 Astrup competition
- S5 Laboratory informatics - Jonathan Kay, Oxford
- S6 Platelets - Paul Hjerdahl, Stockholm
- S7 Pharmacogenetics - Michael Luther, North Carolina
- S8 Coronary syndrome and inflammation - Per Venge, Uppsala
- S9 Fibrinolysis - Björn Wiman, Stockholm
- S10 Endocrinology - Bogi Andersen, Irvine CA
- S11 New aspects in biochemical screening - Kevin Spencer, Romford
- S12 Evidence-based medicine on anticoagulant therapy - Jörgen Jespersen, Esbjerg

- S13 Osteoporosis - Gunnar Sigurdsson, Reykjavik
- S14 Cancer markers - Ulf-Håkan Stenman, Helsinki
- S15 Coagulation mechanisms - Bjarne Österud, Tromsø
- S16 NFKK meeting
- S17 Genetic diagnosis - Ulf Landegren, Uppsala
- S18 Endothelium - Gudmundur Thorgeirsson, Reykjavik

Poster sessioner kommer att anordnas tidigt på förmiddagen under kongressens lopp och muntliga presentationer av forskningsresultat kommer att väljas från insända abstrakt.

I samarbete med det Danska Koagulationselskapet förbereds en nordisk endags prekurs i koagulation och kommer den preliminärt att hållas i Reykjaviks Universitets lokaler lördagen den 10. augusti.

Reykjaviks statsteater har stora utrymmen lämpliga för industriell utställning och under mötets lunchraster kommer företag inom laboratoriediagnostik att erbjuda workshops för intresserade.

I kongressens sociala program ingår bl. a. utflykt och bankett. Vi hoppas också att kongressdeltagare reserverar tid för att njuta av Reykjavik och dess omgivningar och även andra delar av Island.

För ytterligare information om kongressen hänvisas till dess hemsida <http://www.landspitali.is/mm2002>. Hemsidan kommer ständigt att uppdateras med ny information. Kongressbyråns adress: Iceland Incentives Inc./ Hamraborg 1-3/ IS-200 Kopavogur/ Iceland.

Den Isländska föreningen för klinisk kemi uppmanar alla med intresse inom klinisk kemi och koagulation att grundligt överväga sitt eventuella deltagande i Molecular Medicine 2002; Clinical Biochemistry and Coagulation.

*«The Human Genome Project is like sending a man to the moon. When you think about it, sending a man to the moon is easy, it's getting him back that's difficult. So I think we now need to get the human genome to return to work»*

*Sidney Brenner*



# Diagnostik og behandling af vitamin B-12 mangel

## Er P-Methylmalonat en entydig markør?

Ph.D. afhandling fra det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet, 2001

ANNE-METTE HVAS, (AnneMette.Hvas@aas.auh.dk)

Klinisk biokemisk afdeling, Århus universitetshospital, Århus amtssygehus, Århus, Danmark

### Vejledere:

Professor, dr.med. Jørgen Ellegaard, Hæmatologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, AAS, Århus, Danmark

Professor, dr.med. Ebba Nexø, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Universitetshospital, AKH, Århus, Danmark

Ph.d.-afhandlingen, der er udarbejdet som en MTV-rapport, udgår fra Hæmatologisk Afdeling, AAS og Klinisk Biokemisk Afdeling, AKH, Århus Universitetshospital, og diskuterer anvendelsen af P-Methylmalonat (MMA) til diagnostik af vitamin B-12 mangel.

MMA blev for cirka 10 år siden udviklet til rutineprøve, og siden er antallet af udførte analyser steget år for år. I 2000 blev der i Danmark udført godt 42.000 MMA analyser til en samlet pris på cirka 10,5 mill. kr. Dette til trods for, at der fortsat er faglig uenighed om den kliniske anvendelse af analysen, hvilket blandt andet afspejles i en meget stor geografisk variation i antal rekvirerede MMA analyser.

For at undersøge lægers anvendelse af MMA blev journaler på patienter, der havde fået påvist et forhøjet MMA, gennemgået. I sygehus-journalerne fremgik der oftest ingen begrundelse for rekvireringen, og i 62% af tilfældene reagerede lægerne ikke på det forhøjede MMA (1). Blandt de praktiserende læger var billedet anderledes. I almen praksis blev MMA ofte anvendt som screenings test i forbindelse med helbredsundersø-



gelses af ældre mennesker. I 71% af tilfældene reagerede de praktiserende læger på det forhøjede MMA, og heraf blev 80% af patienterne sat i vitamin B-12 behandling (2).

I en registerundersøgelse af 1.255 samtidige MMA og P-Creatinin målinger fandt vi en stærk sammenhæng mellem MMA og P-Creatinin - også for P-Creatinin indenfor referenceintervallet. Dette fund har særlig betydning for patienter med lave P-Cobalaminer og lav-normal P-Creatinin, idet disse patienter's MMA ikke nødvendig-

vis stiger til værdier over referenceintervallet (3).

I en follow-up undersøgelse blev 432 patienter, der trods et forhøjet MMA ikke var sat i behandling med vitamin B-12, undersøgt 1-4 år senere. Vi fandt en stor variation i MMA (CV 34%), og MMA var spontant normaliseret hos næsten halvdelen af patienterne. Der var ingen sammenhæng mellem de kliniske tegn på vitamin B-12 mangel og MMA-niveauet (4).

Effekten af vitamin B-12 behandling hos patienter (n=140) med moderat forhøjet MMA (0,40-2,00  $\mu\text{mol/l}$ ) blev undersøgt i et randomiseret placebo-kontrolleret behandlingsforsøg. Efter 3 måneder var MMA som ventet normaliseret, men der var ingen eller kun marginal klinisk bedring hos de vitamin B-12 behandlede. Helbredsrelateret livskvalitet målt med spørgeskemaet SF-36 viste ingen eller højst beskedent behandlingseffekt. Studiet sætter spørgsmålstegn ved, om man skal starte livslang B-12 behandling alene på baggrund af én forhøjet MMA-værdi (5) (6).

Samlet viser MTV-rapporten, at selvom forudsætningerne for at indføre MMA som diagnostisk markør for vitamin B-12 mangel analyseteknisk var meget gode, er vores viden om den kliniske anvendelse af testen mangelfuld. Det er vanskeligt at opgøre de samlede omkostninger ved udredning for vitamin B-12 mangel, men det er åbenlyst, at vi siden introduktionen af MMA har set et øget ressourceforbrug til både diagnostik og behandling af vitamin B-12 mangel. Achilleshælen er, at vi endnu ikke kender sundhedsgevisten ved dette øgede ressourceforbrug. I den fremtidige forskning er der særligt behov for at afklare hvilke patienter, der på længere sigt har gavn af vitamin B-12 behandling.

- (1) Hvas AM, Vestergaard H, Gerdes LU, Nexø E. Physicians' use of plasma methylmalonic acid as a diagnostic tool. *J Intern Med* 2000; 247:311-317.
- (2) Hvas AM, Lous J, Ellegaard J, Nexø E. Use of plasma methylmalonic acid for diagnosis of vitamin B-12 deficiency in general practice. Submitted 2001.
- (3) Hvas AM, Juul S, Gerdes LU, Nexø E. The marker of cobalamin deficiency, plasma methylmalonic acid, correlates to plasma creatinine. *J Intern Med* 2000; 247:507-512.
- (4) Hvas AM, Ellegaard J, Nexø E. Increased plasma methylmalonic acid does not predict clinical manifestations of vitamin B-12 deficiency. *Arch Intern Med* 2001; 161:1534-1541.
- (5) Hvas AM, Ellegaard J, Nexø E. Vitamin B-12 treatment normalizes metabolic markers but has limited clinical effect: A randomized placebo-controlled study. *Clin Chem* 2001; 47:1396-1404.
- (6) Hvas AM, Juul S, Nexø E, Ellegaard J. Vitamin B-12 treatment has limited effect on health related quality of life among individuals with elevated plasma methylmalonic acid: A randomized placebo-controlled study. Submitted 2001.

many contexts? *Accred Qual Assur* 1999;4:273.

De Bièvre P, Kaarls R, Peiser HS, Raspberry SD, Reed WP. Protocols for traceability in chemical analysis. Part I: Definitions and terminology. *Accred Qual Assur* 1997;2:168-179.

Dybkaer R. From total allowable error via metrological traceability to uncertainty of measurement of the unbiased result. *Accred Qual Assur* 1999;4:401-405.

Dybkaer R. Metrology in laboratory medicine - reference measurement systems. *Accred Qual Assur* 2001;6:16-19.

Dybkaer R. Terminological problems around «accuracy» and «uncertainty». *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:35-46.

Dybkaer R. From total allowable error via metrological traceability to uncertainty of measurement of the unbiased result. *Accred Qual Assur* 1999;4:401-405.

EURACHEM/CITAC Guide, Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement Second Edition, Final Draft: April 2000, Prepared by the EURACHEM Measurement Uncertainty Working Group in collaboration with members of CITAC, IAEA and AOAC International

Jansen RTP. The quest for comparability: Calibration 2000. *Accred Qual Assur* 2000;5:363-366.

Jansen RTP. The European way to go: Virtual central laboratory. *Accred Qual Assur* 1999;4:397-400.

Plebani M. and Carraro P. (1997) Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem* 43, 1348-1351.

Ricós C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario J V, Hernández A, Jiménez C V, Minchinela J, Perich C, Simón M. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1999;59:585.

Ross J W, Boone D J (1989) In: Martin L, Wagner W, Essien JDK (eds.) Institute of critical issues in health laboratory practice. DuPont Minneapolis, Minn., p 92

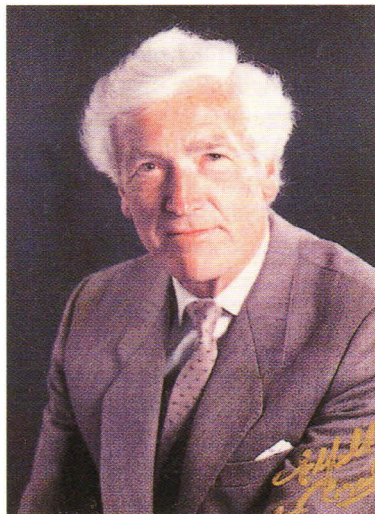
Williams A. Introduction to measurement uncertainty in chemical analysis. *Accred Qual Assur* 1998;3:92-4.

Williams A. What can we learn from traceability in physical measurements? *Accred Qual Assur* 2000;5:414-417.

## DKK 100,000 The ASTRUP prize 2002

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

Researchers or research groups in Scandinavia are requested to submit anonymously an abstract of a recent scientific work with a maximum length of 1,000 words and not more than two illustrations. The work must not have been published before in its present form. Abstracts and a letter stating the name of the author(s), which must be received by February 15, 2002 at the latest, should be addressed to:



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

Approximately on April 1, 2002 a Nordic prize committee will select up to five of the submitted contributions, to be presented by the authors at the XXVIII Nordic Congress in Clinical Chemistry, Reykjavik, Iceland, August 10-13, 2002. The speakers will be reimbursed for all expenses related to congress participation, travelling (within Scandinavia), and accommodation. Research groups are, therefore, kindly requested to name one representative of the group to present the group's work. The individual presentations should not exceed twenty minutes and will be followed by a free discussion.

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

Based on the scientific value of the paper, and the quality of its oral presentation, the prize committee will award a first prize of DKK 60,000, a second prize of DKK 25,000; the other three works will be awarded DKK 5,000 each.



# Mötekalender

Ansvarlig: Ilkka Penttilä, Kuopio, Finland, fax: +358 17 173200

e-post: [ilkka.penttila@uku.fi](mailto:ilkka.penttila@uku.fi)

## Möten i Finland

13.11.-15.11.2001

Kemia 2001, Kemian Päivät - Kemidagarna - Finnish Chemical Congress, Helsingfors Mässcenrum, Helsingfors med Symposium i klinisk kemi för patientnära analyser och diagnostiska metoder av digestionsorganen 13.11. - 14.11.2001

Information: Helena Visti, fax: +358,9,408780,

E-mail: [helena.visti@kemia.pp.fi](mailto:helena.visti@kemia.pp.fi),

<http://www.kemianseura.fi>

28.11 – 30.11. 2001

Skeppsmötet av Finsk Förening för Klinisk Kemi från Helsingfors-Stockholm-Helsingfors med visit till Läkaresällskapets Riksstämman, Älvsjö-mässan, Stockholm

Information: Sjukhuskemist Jaana Toivanen,

E-mail: [jaana.toivanen@lpsph.fi](mailto:jaana.toivanen@lpsph.fi)

## Möten i Island

10.8. – 13.8.2002

Molecular Medicine 2002

Clinical Biochemistry and Coagulation

The XXVIII Nordic Congress in Clinical Chemistry

parallel to the XXXV Nordic Conference on Coagulation

Reykjavik

Information: Sekretariat Iceland Incentives Inc.,

Hamraborg 1-3, IS-200 Kopavogur,

E-mail: [mail@iii.is](mailto:mail@iii.is);

<http://www.landspitali.is/mm2002>

## Möten i Sverige

20.11 – 21.11 2001

Praktisk tillämpning av mätosäkerhetsanalys inom laboriemedicin, SJ-konferenscenter, Stockholm  
Information: Miia Erikson, fax: +46,8,55540299

28.11 – 30.11 2001

Läkaresällskapets Riksstämman, Program för Klinisk Kemi, Älvsjö-mässan, Stockholm

Information: fax: +46,8,753 0283,

E-mail: [bodil.olander@ks.se](mailto:bodil.olander@ks.se)

## SK-/Fortbildningskurser

12-16/11-01, Molekylärbiologi. Malmø.

Kontaktperson: Joyce Carlsson

30/1-1/2-02. Koagulation. Uppsala.

Kontaktpersoner: Agneta Siegbahn, Peter Redefelt

11-15/3-02. Metabola sjukdomar. Huddinge.

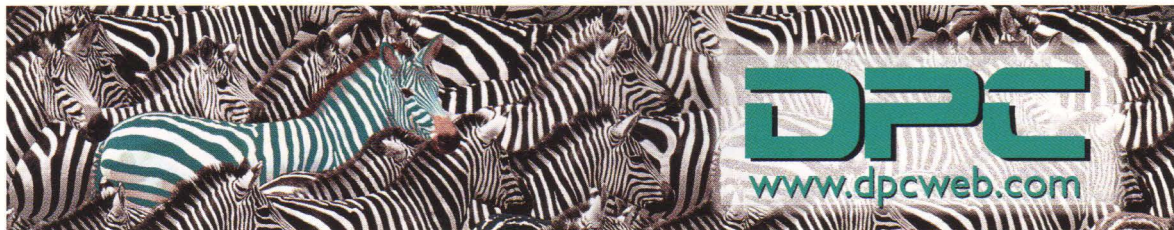
Kontaktpersoner: Ulrika von Döbeln, Suzanna Lind, Lars Hagenfeldt

20-27/5-02. Kvalitetssäkring, statistik och informationsteknologi i laboriemedicin.

Linköping. Kontaktperson: Elvar Theodorsson.

Høst 2002. Protein. Lund.

Kontaktperson: Anders Grubb.



Reproductive Endocrinology • Cytokines • Thyroid Function • Infectious Disease

# The next generation of In-vitro allergy testing



Just  
another  
Immuno  
assay

Fully automated on

 IMMULITE<sup>®</sup>  
2000

*Driving the Future of Immunodiagnostics*

**Sweden**  
DPC Scandinavia AB  
Kärrogatan 8  
SE-431 53 Mölndal  
Sweden  
Tel: +46 31 86 64 00  
Fax: +46 31 87 18 44  
E-mail: info@dpc.se

**Estonia/Lithuania**  
DPC Baltic OÜ  
Pirita tee 26B  
10127 Tallinn  
Estonia  
Tel: +372 627 93 44  
Fax: +372 627 93 45  
E-mail: info@dpc.ee

**Latvia**  
DPC Baltic SIA  
Brivibas iela 226/2  
LV-1039 Riga  
Latvia  
Tel: +371 78 01 187  
Fax: +371 75 41 477  
E-mail: info@dpc.lv

**Finland**  
DPC Finland OY  
Itäkatu 1-5 D 223  
00930 Helsinki  
Finland  
Tel: +358 9 3434 960  
Fax: +358 9 3434 9696  
E-mail: info@dpconline.fi

**Norway**  
DPC Norway as  
Postboks 562, Brakerøya  
3002 Drammen  
Norway  
Tel: +47 32 84 87 00  
Fax: +47 32 84 87 10  
E-mail: general@dpc.no

**Denmark**  
Greenland / Iceland  
DPC Scandinavia  
Sandvadsvej 1  
DK-4600 Køge, Denmark  
Tel: +45 70 200 145  
Fax: +45 70 200 146  
E-mail: info@dpcweb.dk

Allergy • Tumor Markers • Cardiac Biomarkers • Insulin • Osteoporosis • Anemia

# 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](mailto:ene@post9.tele.dk)

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

Finland Professor Ilkka Penttilä  
Avdelningen för klinisk kemi  
Kuopio universitetscentralsjukhus  
SF-702 10 Kuopio  
Telefon: 358 17173150  
Telefaks: 358 17173200  
E-post: [ilkka.penttila@uku.fi](mailto:ilkka.penttila@uku.fi)

Norge Overlege Tor-Arne Hagve  
Klinisk-kjemisk avdeling  
Rikshospitalet  
N-0027 Oslo  
Telefon: +47 23071071  
Telefaks: +47 23071080  
E-post: [tor-arne.hagve@rikshospitalet.no](mailto:tor-arne.hagve@rikshospitalet.no)

Sverige Anders Larsson  
Avdelningen för klinisk kemi  
Akademiska sjukhuset  
S-751 85 Uppsala  
Telefon: +4618663000  
Telefaks: +4618552562  
E-post: [anders.larsson@clm.uas.lul.se](mailto:anders.larsson@clm.uas.lul.se)

Island Avdelingsläkare Ingunn Torsteinsdóttir  
Department of Clinical Biochemistry  
Landspítali – University Hospital  
Hringbraut  
IS-101 Reykjavík  
Telefon: 354 560 1837  
Telefax: 354 560 1810  
E-post: [ingunnth@rsp.is](mailto:ingunnth@rsp.is)

## 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 (SJCLI), 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 Ísleifur Ólavsson (Reykjavik); fra Norge: Kristian Bjerve (Trondheim) og Lars Eikvar (Oslo); fra Sverige: Per Simonsson (Malmö) og Elvar Theodorsson (Lindköping)

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 Van couver-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.

# Three excellent ways to automate analysis

- **Versatile automation for routine and special testing**
- **Fast, efficient and reliable systems**
- **Wide range of tests and applications**
- **Load samples and reagents at any time**
- **Bright and appealing graphical user interface**

## Konelab 20, 30 & 60 for cost effective diagnostics

Over 25 years of development and manufacture stand behind Konelab's family of automated analyzer systems. These fast, efficient and reliable systems allow effective sample handling with the option of connecting Konelab 30 and 60 to laboratory automation. The whole Konelab family is designed to optimize laboratory performance with continuous loading of samples. Cooled reagent storage and the large cuvette magazine allow increased walk-away time. Best of all, every Konelab analyzer is designed to be flexible and easily controlled via the user-friendly graphical interface.



### A bright choice for analysis

**Konelab 60** - Advanced on-board high capacity performance

**Konelab 30** - Fast, flexible and user-friendly

**Konelab 20** - Compact, practical and cost effective

**Thermo** Clinical LabSystems

Ruukintie 18  
FIN-02330 Espoo, Finland  
[www.labsystems.fi](http://www.labsystems.fi)

A Thermo Electron Business