

Klinisk Kjemi i Norden

Tidsskrift for Nordisk Forening for Klinisk Kjemi



Nr 1, vol. 13, 2002

INNHold

Den gode debatt <i>Tor-Arne Hagve</i>	4
Carl-Bertil Laurell's Fond	4
Nyt fra NFKK <i>Ebba Nexø</i>	6
Immunkomplex medierad trombocytopeni <i>A. Larsson, B. Nilsson, T.L. Lindahl, L. Frödin, J. Wahlberg</i>	8
IFCC-enzymmetoderna – När är det dags? <i>Per Simonsson, Lars Eikvar</i>	11
Statusrapport for Nordisk Referanseintervallprosjekt (NORIP) <i>Pål Rustad</i>	13
Evaluering av hemoglobinmetode <i>Arne Mårtensson</i>	14
Nye roller for C-reaktivt protein <i>Ragnhild Wergeland, Oddvar Stokke</i>	18
Leukocytes and Coronary Artery Disease – Experimental Clinical Studies <i>Eva Lindmark</i>	22
Debatt: Ny standard for akkreditering av kliniska Laboratorier. PrEN-ISA/DIS 15189 for omröstning <i>Anders Kallner</i>	25
Molecular Medicine 2002, Reykjavik, Island <i>Ingunn Thorsteinsdottir</i>	28
Møtekalender	30

*Forsidebilde: Island. Bildet er tatt i Emstrur som ligger mellom Landmannalaugar og Thorsmörk.
Foto: I Thorsteinsdottir*



Clarity



DiffMaster is a new, computerized system for differential counting of cells that almost entirely eliminates manual work. You get images of pre-classified cells directly on your screen, ready for verification. The image quality is just as good as in a microscope. Your work becomes more efficient and you can focus on the really hard-to-classify cells.

DiffMaster | Automated Digital Cell Morphology

www.cellavision.com

Automated Digital Cell Morphology

- ⊙ Standardized Results
- ⊙ Efficient Cross-training
- ⊙ Remote Collaboration
- ⊙ Increased Productivity
- ⊙ Network Scalability

CellaVision AB
Ideon Research Park
SE-223 70 LUND, Sweden
tel +46 46-286 44 00
fax +46 46-286 44 70

CELLAVISION 



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 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

Den gode debatt

Tor-Arne Hagve

De ulike standarder for akkreditering synes for tiden å være et hett tema innen det klinisk-kjemiske miljø i Norden. Det synes å ha etablert seg to leire når det gjelder syn på de to aktuelle akkrediteringsstandarder, ISO 17025 og ISO 15189. Anders Kallner taler i dette nummer av *Klinisk Kjemi i Norden* varmt for ISO 15189. Hovedbudskapet er at ISO 15189 fokuserer på krav til kvalitet basert på klinikk, mens 17025 forholder seg til formelle metrologiske krav. Jeg er temmelig sikker på at en rekke kolleger er uenig i en del av Anders' synspunkter. Jeg inviterer herved til debatt. Hvilken akkrediteringsstandard er mest hensiktsmessig for laboratorier i Norden? Bør vi innen Norden forholde oss til bare en standard? I så fall hvilken? Bør man innen Nordisk Forening for Klinisk Kjemi ta stilling til dette?

Anders kaster nok en brannfakkell. Er det i dag akkrediteringsorganene som velger de regler og

normer som skal benyttes for å oppnå den ønskede kvalitet i klinisk-kjemiske laboratorier? Er det behov for at "Laboratiemedisin måste återta ledningen i kvalitetsarbetet og slå vakt om och fokusera på det medicinska innehållet och patientens bästa"?

Vel møtt til debatt om disse og andre temaer, både som bidragsyter og leser, i *Klinisk Kjemi i Norden*.



Carl-Bertil Laurell's Nordic Fund for Clinical Chemistry

A grant will be awarded from Carl-Bertil Laurell's Fund during the XXVIII Nordic Congress of Clinical Chemistry in Reykjavik 2002. Approximately 35.000 SEK will be awarded to scientists under 40 years of age working in clinical chemistry laboratories. The money will first and foremost be used to support development of methods in clinical chemistry. Economic support can be given to travel and expenses in order to study new methods.

The application should contain a short description (max. one page, A4) of the applicant's scientific interests and ongoing work. It must be clearly stated in the application, for what purpose the funding will be used. A maximum of five published papers should accompany the application.

The application must be received at the latest on 1 June, 2002, by the chairman of the Organizing Committee:
T. V. Gudmundsson, Hátúni 4, 105 Reykjavík, Iceland.

Announce kommer

Nyt fra NFKK

Ebba Nexø

NFKK har atter holdt et både fagligt og socialt udbytterigt møde, denne gang i Lund med den kommende formand Per Simonsson som vært.

Biobank og database

Snart bliver det muligt for alle laboratorier at udnytte den imponerende biobank og også den database, som er indsamlet og etableret i forbindelse med referenceinterval-projektet under ledelse af Pål Rustad.

Den af NFKK nedsatte arbejdsgruppe fremlagde sit bud på den fremtidige udnyttelse ved NFKKs styremøde i februar 2002.

Biobanken omfatter mere end 3.000 prøver samt kalibrator og kontrolmateriale. Det er forventningen, at den vil blive administreret af DEKS, Herlev Sygehus, København, Danmark.

Anvendelsen blev diskuteret på NFKKs møde, og vi regner med, at de endelige retningslinjer vil kunne vedtages i august 2002, således at der kan blive adgang til biobanken først på efteråret.

Hovedprincipperne for anvendelsen vil være:

- Kalibrator og kontrolmateriale vil kunne rekvireres af alle laboratorier.
- Udlevering af prøver med tilhørende kalibrator og kontrolmateriale vil skulle godkendes af en komite nedsat af NFKKs styre. Ønsket er, at prøverne først og fremmest skal anvendes til etablering af referenceintervaller blandt andet for nye metoder og/eller komponenter, og at prøverne anvendes, så resultaterne kan blive til glæde for en bred kreds. Det forventes, at resultater opnået på prøverne bliver gjort alment tilgængelige gennem den database, der er oprettet.
- Prisen for at få prøver fra biobanken bliver lav. Indtægterne skal alene kunne dække de udgifter, der er forbundet med administrationen, og ingen skal tjene på projektet.

Et af de forhold der gav anledning til diskussion var, hvem der skulle have adgang til biobanken. Spørgsmålet er vanskeligt, men ønsket er at prioritere laboratorier, som er beskæftiget med rutineanalyser på patientprøver.

Databasen indeholder informationer om alle de personer, der har afgivet prøver, og den indeholder resultaterne for de 28 forskellige komponenter, som foreløbigt er analyseret. Endnu er de praktiske forhold omkring den løbende administration af databasen ikke afklaret, men ønsket er at også adgang til denne vil kunne etableres i løbet af år 2002.



Som tidligere nævnt i disse spalter vil der blive afholdt et heldagsmøde om referenceinterval-projektet i forbindelse med kongressen på Island. Mødet er fastsat til lørdag, 10. august 2002. Desuden vil kongressen byde på en workshop om biobanker. Den holdes tirsdag, 13. august 2002 om eftermiddagen.

Klinisk biokemi i Norden - er det noget særligt?

En drøftelse af indstilling af nordiske medlemmer til internationale poster førte til en livlig diskussion. Er det vigtigt, at vi i Norden støtter op om en kandidat fra et af de nordiske lande, eller bør vi hver for sig finde ud af, hvem der på verdensplan bedst vil kunne varetage opgaver eksempelvis i IFCCs styrende organer.

Personligt ser jeg ikke nogen konflikt mellem disse to synspunkter. Den første forudsætning for at en kandidat kan blive valgt er, at han eller hun bliver opstillet, og det er her vi i fællesskab kan bidrage. Jeg tror, det er vigtigt, at vi tilsammen synliggør de nordiske kandidater, der set i et verdensperspektiv bedst vil kunne varetage de internationale opgaver.

At klinisk biokemi i Norden er af interesse også i international sammenhæng understreges af, at FESCC, den europæiske underafdeling af IFCC, afholder et styremøde i forbindelse med kongressen på Island. NFKKs styre håber at kunne afholde et kort fællesmøde med henblik på at drøfte muligheden for, at NFKK kan indplaceres i forhold til FESCC og dermed IFCC.

VITROS® Do More. For Life.



YOUR COLLEAGUES TOTALLY UNDERSTAND.
(your wife however, is another story)

VITROS[®] Systems
Chemistry

VITROS[®] Chemistry and Immunodiagnostic Systems. To have one is to love one.



Every so often, an extraordinary bond develops between man and machine. Especially when the "machine" is a high-performance VITROS chemistry system. After all, VITROS is rated best in the industry for customer satisfaction because labs all over the world consider it easy to operate, extremely efficient and dependable. And evidently, there's at least one lab professional who considers it much more than that.

Denmark:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson
Farsøvej 28B, Bülksten 39
DK-3460 Bülksten
Denmark
Tel: +45 45 94 82 00
Fax: +45 45 94 82 20

Norway:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson
Rantebryggen 52
NO-1300 Hvalstad
Norway
Tel: +47 66 98 19 00
Fax: +47 66 98 23 30

Sweden:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson AB
Sjulfors väg 2
S-171 94 Solna
Sweden
Tel: +46 8 626 22 00
Fax: +46 8 626 23 20

Ortho-Clinical Diagnostics
a Johnson & Johnson company

VITROS is a registered trademark of Ortho-Clinical Diagnostics.
© Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. 2001 OGD-1230202

VITROS® Do More. For Life.



YOUR PASSION FOR VITROS® IS ABOUT TO GROW EXPONENTIALLY.

VITROS[®] FUSION[®] SERIES

Introducing the first in the family of VITROS Fusion Series. The VITROS 5,1 FS:



For those who believe you can never have too much of something you love, the new VITROS Fusion Series is designed to give you more moms, more security and more capability. In other words, our next generation of high-performance systems is everything you love about VITROS, and then some. In fact, you'll find it so dependable and easy to use, you just may want to kiss somebody.

Denmark:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson
Farsøvej 28B, Bülksten 39
DK-3460 Bülksten
Denmark
Tel: +45 45 94 82 00
Fax: +45 45 94 82 20

Norway:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson
Rantebryggen 52
NO-1300 Hvalstad
Norway
Tel: +47 66 98 19 00
Fax: +47 66 98 23 30

Sweden:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson AB
Sjulfors väg 2
S-171 94 Solna
Sweden
Tel: +46 8 626 22 00
Fax: +46 8 626 23 20

Ortho-Clinical Diagnostics
a Johnson & Johnson company

® Development
VITROS is a registered trademark of Ortho-Clinical Diagnostics.
© Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. 2001 OGD-1240202

VITROS® Do More. For Life.



HE MAY NOT HAVE YOUR EYES, BUT APPARENTLY HE SHARES YOUR LOVE OF VITROS.

VITROS[®] ECI
an Intellitect

VITROS[®] ECI System with Intellitect: First on your wish list.



In the event you find yourself wishing for a high-performance immunodiagnostic system, make note of the VITROS ECI. It's the only system that offers Intellitect, our proprietary Integrated Process Control that delivers unique results integrity. And because it's a VITROS system, it's so easy to use that it's sure to be the love of your lab. Don't be surprised if even your kid wants one.

Denmark:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson
Farsøvej 28B, Bülksten 39
DK-3460 Bülksten
Denmark
Tel: +45 45 94 82 00
Fax: +45 45 94 82 20

Norway:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson
Rantebryggen 52
NO-1300 Hvalstad
Norway
Tel: +47 66 98 19 00
Fax: +47 66 98 23 30

Sweden:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson AB
Sjulfors väg 2
S-171 94 Solna
Sweden
Tel: +46 8 626 22 00
Fax: +46 8 626 23 20

Ortho-Clinical Diagnostics
a Johnson & Johnson company

VITROS is a registered trademark of Ortho-Clinical Diagnostics.
Intellitect is a trademark of Ortho-Clinical Diagnostics.
© Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. 2001 OGD-1230202

VITROS® Do More. For Life.



IT'S NEVER TOO EARLY TO APPRECIATE GREAT TECHNOLOGY.

VITROS[®] Chemistry

Revolutionary slide technology has helped make VITROS[®] #1 in customer satisfaction.



Talk to diagnostic enthusiasts and they'll tell you VITROS is certainly one baby they're very proud of. After all, each of our chemistry systems uses advanced slide technology to deliver superior assay performance, freedom from common interferences, and a very high reportable result efficiency. It's the kind of technology that gets lab professionals excited today. And for generations to come.

Denmark:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson
Farsøvej 28B, Bülksten 39
DK-3460 Bülksten
Denmark
Tel: +45 45 94 82 00
Fax: +45 45 94 82 20

Norway:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson
Rantebryggen 52
NO-1300 Hvalstad
Norway
Tel: +47 66 98 19 00
Fax: +47 66 98 23 30

Sweden:
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson AB
Sjulfors väg 2
S-171 94 Solna
Sweden
Tel: +46 8 626 22 00
Fax: +46 8 626 23 20

Ortho-Clinical Diagnostics
a Johnson & Johnson company

VITROS is a registered trademark of Ortho-Clinical Diagnostics.
© Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. 2001 OGD-1240202

Fallbeskrivning

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

Immunkomplex medierad trombocytopeni

A. Larsson¹, B. Nilsson², T.L. Lindahl³, L. Frödin⁴ och J. Wahlberg⁴

Avdelningen för Klinisk kemi och farmakologi¹, Avdelningen för Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin² och Transplantationskirurgiska avdelningen⁴, Akademiska Sjukhuset, Uppsala och Avdelningen för Klinisk Kemi³, Universitetssjukhuset, Linköping.

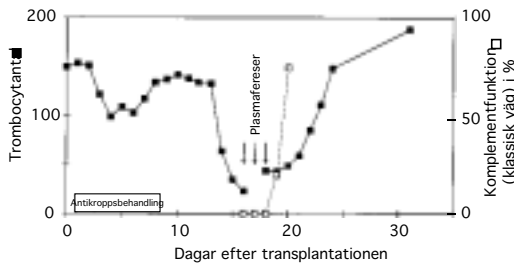


Fig. 1. Trombocytnivåer och komplementfunktion hos patienten under den första månaden efter njurtransplantationen.

Fallbeskrivning

En 27-årig man med kronisk glomerulonefrit men som för övrigt varit väsentligen frisk och ej haft några blödningsproblem. Han hade ej tidigare behandlats med daggdjursantikroppar (t.ex. antiserum i samband med ormbett) men familjen hade tidigare ägt en häst. Patienten utvecklade en kronisk glomerulonefrit och fick relativt snart efter detta påbörja dialysbehandling. Efter sex månaders dialysbehandling blev han njurtransplanterad med en njure som kom från ickebesläktad givare. På grund av misstänkt avstöttningsreaktion efter transplantationen behandlades han med häst anti-lymfocyt antikroppar (Pasteur-Mérieux, Lyon, Frankrike) från dag 2 till dag 9 postoperativt. Patienten behandlades också med cyklosporin A och steroider för att förhindra avstötningen. På dag 13 fick patienten något som först beskrevs som influensaliknande besvär med feber (39°C),

ont i halsen och muskelvärk. Han hade ingen ledvärk utom en lätt ömhet över vänster handled och inga utslag på kroppen. Under de närmaste dagarna utvecklade patienten en kraftig trombocytopeni (Figur 1). Klinik och normala antitrombin III nivåer talade emot dissiminerad intravasal koagulation. Då det fanns misstanke om att det rörde sig om en immunkomplexmedierad trombocytopeni utfördes tre plasmafereser för att minska nivåerna av cirkulerande immunkomplex. Efter som immunkomplexmedierad trombocytopeni delvis är komplementmedierad så substituerades patienten enbart med albuminlösning i samband med den första plasmaferesen. Detta gjordes för att inte ytterligare minska trombocytvärdet. Patienten fick färskfrusen plasma efter avslutad plasmaferes för att han inte utöver trombocytopenin även skulle få brist på koagulationsfaktorer. Under själva plasmaferesen sjunker nivåerna av koagulationsfaktorer och detta i kombination med trombocytopenin bidrog sannolikt till att patienten inom 12 timmar efter plasmaferesen fick ett stort hematom kring njurtransplantatet. Trots transfusion av trombocyter från 4 givare så åstadkom man ingen ökning av antalet trombocyter. Orsaken till detta var sannolikt att trombocyterna mycket snabbt konsumerades av de cirkulerande immunkomplexen.

Det växande hematomet påverkade funktionen hos den transplanterade njuren och riskerade att allvarligt skada transplantatet. Man var därför tvungen att operera patienten trots den stora blödningsrisken. Patienten fick precis före operationen desmopressin och tranexamsyra plus

ytterligare trombocyter. Tanken var att de transfunderade trombocyterna och mikropartiklar som bildades från dessa trombocyter då de aktiverades av immunkomplexen skulle kunna bidra till hemostasen under operationen trots att man ej kunde notera någon ökning av trombocytantalet i samband med föregående transfusion. Operationen förflöte väl och utan några påtagliga blödningsproblem. Patienten fick sedan ytterligare två plasmafereser men dessa gånger med plasma-substitution. Efter den tredje plasmaferesen kunde man notera en ökning av trombocytvärdet och förbättrad komplementfunktion. Efter ytterligare några dygn var trombocytantalet och komplementfunktionen normaliserad. Vid senare återbesök hade patienten normala trombocytvärden och uppgav att han ej haft några blödningsproblem. Den transplanterade njuren fungerade också bra.

Diskussion

Behandling med antikroppar har ökat under de senaste åren både för diagnostiska och terapeutiska ändamål. Det är vanligt att patienter som behandlas med antikroppar svarar med att producera anti-IgG antikroppar. De mest kända anti-IgG antikropparna är reumafaktorer och humana anti-mus IgG antikroppar (HAMA). Båda dessa antikroppar är välkända orsaker till felaktiga analysresultat när man använder sig av immunologiska tester. In vivo så reagerar

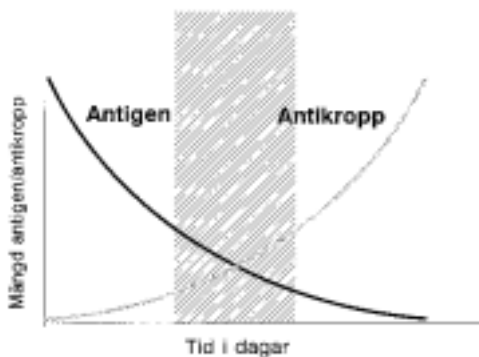


Fig. 2. Förändringar av antigen- och antikropps-mängderna över tid. Den grå zonen markerar det område då man har stora immunkomplex som kan ge upphov till komplementaktivering.

antikroppen med antigenet (IgG) och bildar ett immunkomplex vilket kan aktivera det humana komplementsystemet och även interagera med membranreceptorer (Fc- och komplement-receptorer). Humana trombocyter har både Fc- och C1q-receptorer och interaktioner mellan immunkomplex och dessa receptorer ger upphov till trombocytaktivering. C5b-9 komplexet kan också ge upphov till trombocytaktivering och mikropartikelbildning. Aktiverade trombocyter elimineras snabbt från cirkulationen. Immunkomplex kan alltså ge upphov till trombocytopeni via flera mekanismer.

De klassiska symtomen vid immunkomplexsjukdom, efter behandling med heterologa proteiner, är feber, ledvärk och utslag. Fenomenet kallas allmänt för serumsjuka och kommer enligt litteraturen efter 7-12 dagar hos en individ som redan har antikroppar mot antigenet. Vid förstagångsbehandling uppstår oftast inga besvär då huvuddelen av antigenet hinner elimineras innan man har bildat tillräckligt höga nivåer av antikroppar för att det skulle kunna ge upphov till symptom. Orsaken till att besvären ej kommer på en gång beror på att man initialt har ett kraftigt antigenöverskott vilket gör att man får små immunkomplex som ej ger upphov till någon nämnvärd komplementaktivering. Allt eftersom tiden går så minskar mängden antigen och mängden antikroppar stiger (Figur 2). Man når då en jämvikt där man får stora immunkomplex som aktiverar komplementsystemet och ger upphov till trombocytopeni. Efter ytterligare något dygn så får man istället antikroppsöverskott och återigen små immunkomplex som ej aktiverar komplementsystemet. Sjukdomen klingar då av. Kurvan liknar i princip den som vi ser när vi mäter proteiner med nefelometrisk eller turbidimetrisk teknik. Komplementaktiveringen sker vid den punkt där vi har största komplexen (= den kraftigaste grumligheten).

Trombocytopeni är associerat med en ökad blödningsbenägenhet. Patienter med nedsatt njurfunktion har i regel också en trombocytopeni. Denna patient hade alltså sannolikt både en trombocytopeni och en trombocytopeni. Patienten hade två perioder med trombocytopeni. Den första (lättare) kom i samband med antikroppsbehandlingen och kan bero på en korsreaktivitet

med trombocyter eller också mindre mängder immunkomplex. Från och med dag tretton fick patienten en snabbt insättande och uttalad trombocytopeni. Patienten hade inga andra tecken på dissiminerad intravasal koagulation. Antitrombin III var normalt förutom i samband med den första plasmaferesen. I samband med trombocytopenin hade patienten en mycket kraftig komplementaktivering via den klassiska vägen som resulterade i att man vid analys fann mycket låga nivåer. I efterhand kunde man också påvisa antihäst IgG antikroppar med ELISA teknik. Trots att patienten inte hade typiska kliniska symtom på serumsjuka och inte hade fått behandling med heterologa antikroppar tidigare förefaller det som patienten haft cirkulerande immunkomplex som gav upphov till trombocytopenin.

Sammanfattning:

Vid behandling med antikroppar skall man vara medveten om att detta kan ge upphov till antikropsvar och att man kan få "serumsjuka"

redan efter den första behandlingen. Det finns flera rapporter som visar att personer som arbetar med djur kan ha höga titrar av anti-IgG antikroppar mot detta djurslag. Dessa antikroppar har ofta en bred reaktivitet så att de inte bara reagerar med t.ex. kanin IgG utan också med IgG från andra däggdjur som häst, hund, mus och råtta. Immunkomplexen kan bland annat ge upphov till en trombocytopeni som är övergående men komplexen ger också upphov till inflammation och skada på andra organ.

Referens

Larsson, A., Nilsson, B., Lindahl, T.L., Frödin, L. and Wahlberg J. (1994) Immune complex induced thrombo-cytopenia after in vivo treatment with horse anti-lymphocyte antibodies. *Thrombotic and Haemorrhagic Disorders*. 8, 53-56.

IFCC-enzymmetoderna – När är det dags?

Per Simonsson, Lars Eikvar. NFKK styrelse

I 1997 beslutades att vi i Norden gemensamt skulle gå över till de enzymmetoder som tagits fram av IFCC, också för enzymene alkalisk fosfatase, amylase och laktat dehydrogenase (Theodorsen L et al Klinisk kemi i Norden, Nr 4, 117-123, 1998). Detta kloka beslut har dock visat sig innebära flera praktiska problem. Vi skall försöka redogöra för nuläget vad det gäller IFCC-enzymmetoder generellt och för disse tre enzymene speciellt.

Bakgrund

I Skandinavien har det funnits en lång tradition av enzymologi och standardisering av enzymmetoder, med utarbetelse av egna skandinaviska metodrekommendationer. I de siste 10-20 år har man i stadig större grad gått över till kommersiellt tilgjengelige reagenser i klinisk kjemi, og det har blitt vanskelig å finne tilgjengelige metoder som er i samsvar med de skandinaviske rekommendasjonene. Samtidig har IFCC utarbeidet nye rekommenderte metoder. Fram mot 1990 gjennomførte man en overgang til IFCC-metoder for transaminasene, CK og GT. Under 1990-talet arbeidet en nordisk enzymkommité oppnevnt av NFKK-styret, og 1997 anbefalte denne at NFKK skulle arbeide for en gemensam overgang til IFCC-metoder også for alkalisk fosfatase, amylase og laktat dehydrogenase. Efter rapporten lades gruppen ner och det var dags att gå till handling. NFKKs styrelse har på praktiska svårigheter skjutt utt opp genomförandet och senaste beslutet från 2000 lyder "IFCC-metoder införs när de är tillgängliga och faktorisering görs tills de flesta gått över".

Vad är problemerna?

Ett problem är att det inte finns tillgängliga rutinmetoder som fullt ut kan klassificeras som IFCC-metoder. Det beror på att de metoder som är publicerade inte kan appliceras på våra moderna instrument. Faktorer som hållbarhet sätter bl a stopp för detta. För den rättrogne finns det ingen möjlighet att i daglig rutin använda

"100 % äkta IFCC-metoder". Alltså måste vi ha olika former av "IFCC-spårbara" metoder.

Efter 1997 har IFCCs Committee for Standardization of General Enzymes (IFCC-SGE) innført et system for å tilfredstille de utvidete krav til sporbarhet av enzymene, som i tråd med nye metrologiske normer for sporbarhet er angitt i IVD direktivet fra EU og CEN/ISO standarder. I dette systemet inngår både SOP (Standard Operating Procedures) for referansemetodene, og referansesmaterialer fra Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM) (som er ett EU-organ i Belgien) som nå er sertifisert med de nye referansemetodene i et internasjonalt nettverk av referanselaboratorier. Poul Jørgen Jørgensen i Odense är aktiv i dette nätverk. Man har også endret temperaturen før IFCC-metodene til 37°C. Dette har forårsaket at IFCC har brukt flere år lenger tid än planerat att ta fram de SOP som behövs för att applicera metoderna. Dessa finns nu, med undantag för ALP, hvor det kvarstår at bli enige om den endelige sammensetningen av buffer. För den som vill läsa mer har Lothar Siekmann skrivit utförligt på IFCCs hemsida (www.ifcc.org/ejifcc/vol13no3/130301002.htm).

När dette arbeidet er ferdig, vil produsentene av både reagenser, kalibratorer og kontrollmaterialer måtte forholde seg til de nye kravene til sporbarhet for enzymbestemmelser.

Vad har NFKK gjort?

År 2000 skickades det ut en enkät från NFKK, SFKK och Equalis till de största leverantörerna. Där ställdes frågan hur leverantörernas enzymreakens förhåll sig till IFCCs metoder. Svaren som kom in gav en brokig bild av läget. Framförallt är det svårt att avgöra gränsen mellan en IFCC spårbar metod och en som inte är det.

Är detta ett problem överhuvudtaget?

Det intressanta är att Skandinavien har en god standardisering sedan länge avseende enzymer. Så är inte fallet i övriga delar av världen där det finns

många metoder tillgängliga som ger disparata resultat. Vi ser den goda standardiseringen i den fina samstämmighet vi uppvisar i externa kvalitetsprogram. Det är därför givetvis viktigt att vi inte genom en övergångstid av IFCC-metoder skapar nya problem för dem vi är till för i sjukvården.

Hur passar det nordiska referensintervallsprojektet in?

Det blir intressant att se resultaten från det nordiska referensintervallsprojektet. I denna studie har endast s k IFCC- metoder använts. Eftersom flera olika leverantörers reagens använts kommer vi kunna se om det finns någon skillnad i nivåerna på patienter vars prover körts med olika men likartade metoder. Det blir dock svårt att avgöra vem som har rätt och för detta skulle vi behöva referensmetoder uppsatta på referenslab eller mentorlab. Det har tyvärr varit svårt att hitta lab i Norden som har tid och resurser att göra detta arbetet. Implementeringen av de nye krav til sporbarhet vil kunne medføre mindre justeringer av nivået, men de store forandringene er knyttet til overgangen fra SCE-metoder til IFCC-metoder. Informasjonen fra referanseintervallprosjektet vil derfor kunne forventes å gi en god veiledning for nye referansenivåer for IFCC-metodene.

Kommer en övergångstid med IFCC-metoder skapa problem?

De nya metoderna kommer att ge upphov till nya nivåer för enzymerna alkalisk fosfatase, amylase og laktat dehydrogenase. For alkaliskt fosfatas kommer nivået at senkas til ungefær 45 % av SCE nivået. For LD en övergång till en reaktion som leder från laktat till pyruvat ger en 50 % sänkning av den tidlige nivåen. För amylas kommer effekten att vara mest uttalat för dem som använder "Phadebas"-nivå.

Samtidigt så väntar vi nya referensintervall från det nordiska referensintervallprosjektet, och för enzymerna hoppas vi på sådana under 2002. Givetvis kan detta innebära allvarliga kliniska missförstånd om ikke informasjonen trenger gjennom til våre rekvirenter. Hur skall vi klara av övergången?

NFKKs beslut att förespråka en övergång successivt till IFCC-metoder med faktorisering tillbaka till tidigare nivå ter sig därför klokt. På detta sätt kunde vi under en period testa nya metoder samtidigt som vi inte ändrar de enzymnivåer og referanseintervaller som är väl inarbetade i sjukvården. Under den här perioden kan också de nordiska enzymreferensintervallen bli klara och spridas. Därefter är det nödvändigt att vi gör en intensiv informationskampanj.

Det är viktigt att lära av sina erfarenheter og för några sedan gick Sverige över till ny amylas-kalibrator. Trots försök till gemensam övergång tog det mer än ett år innan alla hade gått över.

Hur skall vi då göra?

1. Vi måste trycka på industrin – t ex genom att arbeta mot leverantörernas gemensamma föreningar, og kräva att alla leverantörerna kan dokumentera att deras enzymmetoder är spårbara till IFCCs metoder.
2. Det nordiska referensintervallsprojektet kommer att kunna ge välgrundade referensintervall att bruka i Norden i framtiden.
3. När dessa bitar är på plats är det lämpligt att NFKK tillsammans med de nationella föreningarna avgör när de nya nivåerna og referensintervallen skall börja gälla.

Mycket information krävs!

Allt detta innebär att en stor informationskampanj måste bedrivas i förhållande till våra beställare inom sjukvården. Samtidigt är det viktigt att vi håller informationskanalerna öppna mellan de olika parallella projekten og mellan de olika länderna. Här kan NFKK spela en viktig roll.

Statusrapport for Nordisk Referanseintervallprosjekt (NORIP)

Pål Rustad,
Først Medisinsk Laboratorium, 1051 Oslo
(E-mail: prustad@furst.no).

Alle data fra laboratoriene er nå mottatt. 102 nordiske laboratorier har deltatt, 21 fra Danmark, 26 fra Finland, 1 fra Island (prøver fra 3 laboratorier), 30 fra Norge og 24 fra Sverige. Det er innsamlet prøver fra 3035 referansepersoner som har resultert i 124744 analysesvar, 42964 for plasma og 81757 for serum. På prosjektets hjemmeside (<http://home.online.no/~rustadp/ref/refprosj.html>) kan man finne flere detaljer, bl.a. en liste over alle deltagende laboratorier (adresser, kontaktperson, E-mail og telefon etc), summedata for kontroller etc. Siden vil bli oppdatert oftere etter hvert som evalueringsdata blir tilgjengelig.

Dataene er kontrollert for registreringsfeil, og mange feil er rettet opp i samarbeid med laboratoriene. Feilene er funnet ved bl.a. å lete etter ekstreme verdier i analysedata fra referansepersoner og i kontrolldataene ved å lete etter dårlig presisjon og riktighet.

Dataene er nå sendt til Nils Jørgensen (Sønderborg, Danmark), som vil ha ansvaret for databasen. Eventuelle nye endringer i dataene vil bli utført av ham.

Per Hyltoft Pedersen (Odense) vil være ansvarlig for den statistiske databehandlingen sammen med Ari Lahti (Rikshospitalet, Norge). Arbeidet vil bestå i å ekskludere data med dårlig analytisk kvalitet, ekskludere personer som ikke kan benyttes som referansepersoner (vurdert fra deres prøvesvar) og beregne referansegrensene. Ari

Lahti og Per Hyltoft Pedersen har i høst arbeidet med å forbedre kriteriene for oppdeling av referanseintervaller basert på kjønn, alder og andre relevante parametre. Arbeidet har resultert i to artikler i *Clinical Chemistry*, den første av dem er publisert i februarnummeret: "Objective Criteria for Partitioning Gaussian-distributed Reference Values into Subgroups", *CC* 48:2, 338-352 (2002).

Når dette prosjektet er avsluttet, vil Nordisk Forening for Klinisk Kjemi (NFKK) overta ansvaret for dataene og for bio-banken. NFKK ved Ebba Nexø er i gang med å lage regler for administrasjonen i samarbeid med NORIP-gruppen, og disse ble diskutert i NFKK's styremøte i begynnelsen av februar sammen med noen av NORIPs medlemmer.

Hematologiprojektet: Som kanskje noen vet har det parallelt med dette prosjektet gått et hematologiprojekt initiert fra Finland hvor det er utført hematologiske analyser på blod fra NORIP's referansepersoner. I Finland har man utført analysene på eget laboratorium dag 0 (samme dag som prøven er tatt) og dag 1, mens prøven også er målt på et sentralt laboratorium dag 1. På danske, norske og svenske laboratorier er det bare foretatt måling dag 0 på eget laboratorium. Dataene fra alle finske og svenske NORIP-laboratorier samt noen av de danske og ett norsk vil bli inkludert i NORIP database (opp til 21 analytter).

I forbindelse med den nordiske kongressen på Island (<http://www.landspitali.is/mm2002/>) i august skal det arrangeres en workshop der vi håper å kunne presentere resultatene.

Projektbeskrivelse

Ansvarlig: Sverre Sandberg, fax +47 55 58 67 10, E-post: sverre.sandberg@isf.uib.no

Haemoglobin with Biotest

Summary of an evaluation organised by SKUP

Report SKUP/2001/17

ARNE MÅRTENSSON, SKUP Sverige, (arne.martensson@equalis.se)



Description of Biotest

The Biotest Hemoglobin Measuring System (Biotest) is manufactured by Biotest Medizintechnik GmbH, Germany and is used for determination of the haemoglobin concentration in human blood. Biotest consists of an absorption photometer called Biotest Hemoglobin Tester and of Biotest Hemoglobin disposable micro-cuvettes which contain dried reagents. In the cuvettes, haemoglobin is converted to azide methaemoglobin. The system measures the endpoint of the reaction bichromatically.

It is possible to draw the sample, 10 μ L blood, directly into the Biotest cuvette from a capillary puncture. The cuvette can be read almost immediately in the Biotest Hemoglobin Tester. The measuring range is 0 – 256 g/L.

Scope of the evaluation

The evaluation comprises the following studies:

- Within-day imprecision
- Between-day imprecision
- Linear agreement of Biotest to a designated comparison method with venous and capillary samples
- Practical viewpoints from the users

The evaluation was carried out both in the Department of Clinical Chemistry, Malmö University Hospital, Sweden and in two connected primary care centres. The comparison method was the haemoglobin method on the cellcounter Coulter GenS.

Results

The testing with venous samples in the department of clinical chemistry showed that the within-series imprecision for Biotest with venous EDTA samples was good

with CV around 0,7 %. The between-day imprecision was good. This CV was 1,2 %.

The linear correlation between Biotest and the comparison method was also good. The values from Biotest are slightly lower, on average -1,9 % (or -2,6 g/L), than the values from the comparison method. However, this small deviation is of no clinical importance. Testing in the two primary care centres showed similar results to those obtained in the department of clinical chemistry.

The testing with capillary samples in the primary care centres showed acceptable within-series imprecision in both centres. However, the CV-values varied from 0,9 % in one centre to 3,0 % in the other. The difference illustrates that imprecision can vary depending on the type of lancet used, sampling technique and the skill of the sample collector. An important preanalytical source of error is that the haemoglobin concentrations in capillary puncture blood often deviate from that in the corresponding venous blood. The linear correlation between Biotest and the comparison method was accordingly less good compared to venous blood.

All personnel involved in the evaluation summarised their practical points of view about the Biotest system as being quick and easy to use.

Conclusion

Biotest showed good precision when using venous samples. The Biotest results had a good linear correlation with, and showed only small deviations

from, the comparison method results. The bias was on average -2 % or -3 g/L.

With capillary samples the bias was about the same as with venous samples. However, the haemoglobin concentrations in capillary puncture blood often deviate from that in the corresponding venous blood and the imprecision is often higher with capillary samples. For these reasons, B-Haemoglobin results from capillary samples are less reliable. This is valid not only for Biotest, but for all instruments using capillary samples for measuring B-Haemoglobin.

The testers thought that Biotest was quick and easy to use.

Comment to the report from the manufacturer

"Biotest Medizintechnik GmbH has adjusted the routine for calibration of the Biotest photometers after the SKUP evaluation. The new procedure was implemented before the launch of the system in Scandinavia. The adjustment corresponds to 1,5 % higher haemoglobin values, which is in accordance with the SKUP evaluation results."

The complete Biotest evaluation report

is available at www.uib.no/isf/noklus/skup/

Roche blood gas

Life is so easy when you trust the right partner...

Hospital Point of Care – The Power of Combination



Roche Omni C
OMNILink
DataCarePOC

Sverige

Roche Diagnostics Scandinavia AB, Karlsbodavägen 30
Box 147, SE-161 26 Bromma, tel +46 8 404 88 00, fax +46 8 98 44 42

Danmark

Roche a/s, Diagnostics, Industriholmen 59
DK-2650 Hvidovre, tel +45 3639 9954, fax +45 3639 9861

and IT-solutions

...make the best choice.

Roche OMNI C



- Parameters: blood gas, electrolytes, tHb and SO₂
- Fast turnaround time
- 68µL sample volume
- Low maintenance
- Cost efficient

- DataCarePOC
Blood Gas, Glucose, Coagulation
- OMNILink
Blood Gas

IT



- Flexible data management systems
- Full overview from one computer

www.roche.com/poc

Norge

Roche Norge AS, Divisjon Diagnostics, Postboks 6610, Etterstad
NO-0607 Oslo, tel +47 23 37 33 00, fax +47 23 37 33 99

Suomi

Roche Oy, Diagnostics, Sinimäentie 10B, 4. krs, P.O. Box 12
FIN-02631 Espoo, tel +358 9 525 331, fax +358 9 525 333 51

Nye roller for C-reaktivt protein

Ragnhild Wergeland og Oddvar Stokke

Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet, 0027 Oslo

ragnhild.wergeland@rikshospitalet.no

C-reaktivt protein (CRP) er en akutt-fase-reaktant, som lenge er blitt brukt som en klassisk markør for inflammasjon. Proteinsyntesen skjer i lever, og er hovedsakelig induisert av interleukin 6 (IL-6), som produseres som effekt av en kaskade av cytokiner fra en rekke celler. CRP-konsentrasjonen i plasma er normalt meget lav, og man må anvende immunkjemisk metode for å detektere proteinet. Tradisjonelle CRP-metoder har nedre deteksjonsgrense rundt 5 mg/L og ofte dårlig presisjon under 10 mg/L. En plasmakonsentrasjon på 10 mg/L ble assosiert som øvre grense for god helse. Senere er det vist at de egentlige referansegrenser er langt lavere, 0,1 – 3,9 mg/L med reagenser fra finske InnoTrac Diagnostics (Fig.1), og at verdier også i dette området kan være generelt uttrykk for cytokinaktivert og sykdomsprosess. Introduksjon av ultrasensitive CRP-metoder har gjort at CRP har fått nye roller som uspesifikk markør for lavgradig systemisk inflammasjon.

Flere helautomatiske, ultrasensitive CRP-metoder er i dag praktisk tilgjengelige. Vi har gitt CRP målt med slike metoder betegnelsen mikroCRP, analogt til betegnelsen mikroalbumin. Med disse metodene vil man kunne speile en akutt-fase-respons (lavgradig inflammasjon) på et tidligere stadium enn hva tradisjonelle måleteknikker er i stand til. Nye kliniske applikasjoner har ført til endringer i kvalitetskravet for CRP-analysene. Ved risikovurdering av kardiovaskulær sykdom, må mikroCRP-analysens variasjonskoeffisient være <10% ved konsentrasjon 0,2 mg/L. Både Dade Behring N Latex CRP Mono på BN-II nefelometer og Tina-quant CRP (Latex) US på Roche Hitachi 917 tilfredsstillende dette kravet [1].

MikroCRP som reaksjonsparameter

Avstøtningsreaksjon ved organtransplantasjon er en inflammatorisk prosess der en rekke celletyper

er involvert og gir cytokinaktivert, som inducerer syntese av bl.a. CRP. Klinisk-kjemisk avdeling har benyttet InnoTrac mikroCRP forskningsmetode i monitoreringen av 41 nyretransplanterte pasienter, som ble fulgt opp med hyppige mikroCRP-målinger fra og med operasjonsdagen og utover i 2-3 måneder [2]. Hos pasienter med ukomplisert forløp, stiger mikroCRP til høye verdier i tilslutning til selve operasjonen, for deretter å falle til et stabilt nivå godt under 5 mg/L. I vårt pasientmateriale var det i alt 36 episoder med akutt reaksjon. Episodene debuterte med en markant mikroCRP-stigning, fulgt av stigning i kreatinin-verdier to til fire døgn senere. Stigende mikroCRP-verdier så vi også ved utbrudd av CMV-infeksjoner, som regel uten kreatinin-stigning. Som ventet steg mikroCRP også ved andre infeksjoner, både virale og bakterielle. Moderat mikroCRP-stigning uten kreatinin-stigning og uten tegn til infeksjoner har aktualisert en diskusjon rundt begrepet kronisk subklinisk reaksjon. Også IL-6, IL-8 og TNF-alfa ble målt, men disse verdiene varierte sterkt ved de ulike komplikasjonene, og var lite egnet som klinisk rettesnor. Vår konklusjon er at serielle mikroCRP-målinger er verdifulle i monitoreringen av nyretransplanterte pasienter.

MikroCRP som risikomarkør for koronar hjertesykdom

Ateromatose, som er underliggende årsak til de fleste tilfeller av kardiovaskulær sykdom og død, gir en kronisk lavgradig betennelse i karveggen, med kolesterol, monocytter/makrofager og endotelfunksjoner som viktige aktører. Epidemiologiske studier har vist en sterk assosiasjon mellom plasmanivået av kolesterol og vaskulære sykdommer. I tillegg til forhøyede lipidverdier, er det også påvist at betennelsesmarkører korrelerer med utvikling av koronar hjertesykdom. Spesielt er mikroCRP (også med verdier innen referanse-

området) blitt assosiert med koronar risiko. Årsaksammenheng og evt. hvilke faktorer som trigger en slik lavgradig inflammasjon flere år før sykdomsfrembrudd, er ikke klarlagt.

I løpet av de siste syv årene har flere prospektive studier vist at mikroCRP har prognostisk verdi og er prediktor for fremtidig kardiovaskulær morbiditet og mortalitet blant pasienter både med stabil [3-5] og ustabil [5-8] angina, så vel som i den kronisk fase etter hjerteinfarkt [9]. Studiene viser at mikroCRP-målinger kan benyttes for å stratifisere pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom i høyrisiko- og lavrisiko-grupper.

Det er kanskje av større klinisk betydning at mikroCRP-konsentrasjonen kan predikere risiko for første hjerteinfarkt. Ti prospektive kliniske studier, seks i USA og fire i Europa, har alle identifisert mikroCRP som en sterk prediktor for fremtidig kardiovaskulær sykdom hos klinisk friske menn og kvinner [10]. Data fra friske middelaldrende menn og friske postmenopausale kvinner viste at basisverdi for mikroCRP var signifikant høyere hos dem som senere utviklet kardiovaskulær sykdom enn hos dem som unngikk slike hendelser. Blant tradisjonelle biokjemiske risikofaktorer for utvikling av koronar hjertesykdom (total-kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol) eller nye markører som homocystein, cytokiner, intercellulære adhesjonsmolekyler, lipoprotein(a), apolipoprotein A1 og B, var mikroCRP den sterkeste uavhengige risikoprediktor (relativ risiko for dem med basisverdi i høyeste kvartil sammenlignet med dem i laveste). I multivariansanalyse, hvor en tok hensyn til andre risikofaktorer som BMI, røyking, hypertensjon, diabetes, familiehistorie, var det kun mikroCRP og ratio mellom total-kolesterol og HDL-kolesterol som hadde uavhengig prediktiv verdi. Kombinasjon av mikroCRP-verdi og ratio total-kolesterol /HDL-kolesterol ga signifikant bedre risikovurdering enn bruk av disse risiko-indikatorer som individuelle prediktorer. Meta-analyse av disse studiene styrker funnene [11]. Ut fra dette er det derfor foreslått at mikroCRP bør måles samtidig med lipider for bedre å identifisere individer med høy risiko for utvikling av aterosklerose karsykdommer En

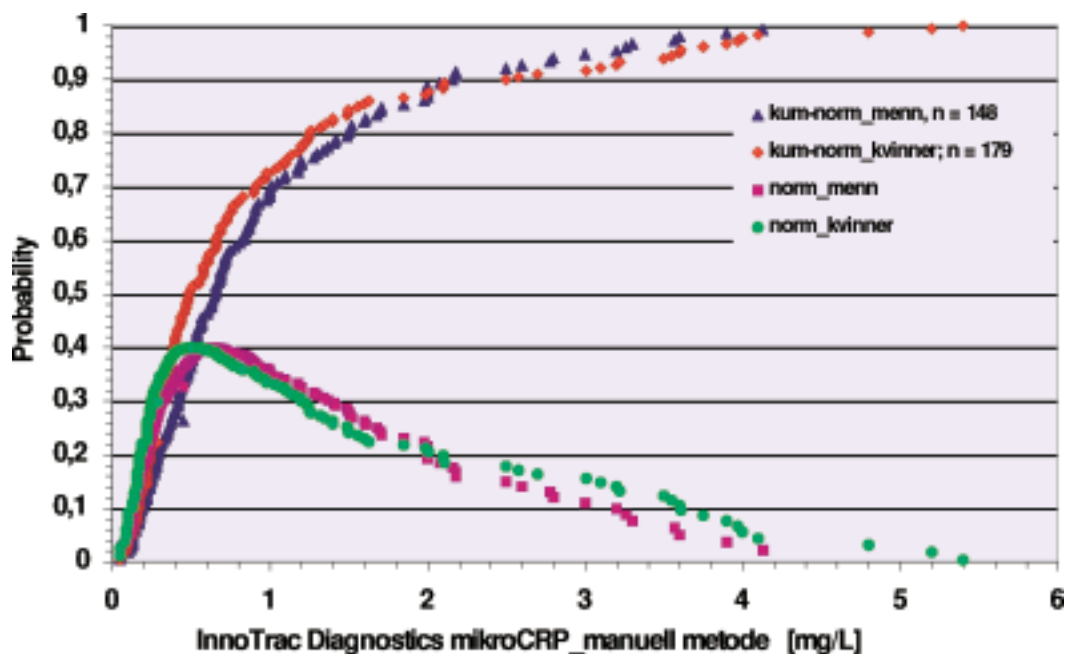
foreslått algoritme basert på mikroCRP og lipidverdier [12], viser at klinisk friske personer med høy basisverdi av mikroCRP (i 5. kvantil) og lav ratio total-kolesterol/HDL-kolesterol (i 1.kvantil) har dobbelt så stor risiko for fremtidig kardiovaskulær hendelse sammenlignet med dem som har lave verdier for begge prediktorene, mens personer med både høy plasma-konsentrasjon av mikroCRP og høy lipid-ratio (begge i 5.kvantil) har ni ganger så høy risiko for fremtidig koronar hjertesykdom.

Også hos hjertetransplanterte pasienter kan mikroCRP-konsentrasjonen predikere kardiovaskulær hendelse. Vi har hittil fulgt 130 hjertetransplanterte pasienter, der mikroCRP-verdi seks måneder etter transplantasjon er basis-verdi og der graftet nå er 3-8 år gammelt. Foreløpige data viser at foruten graftets alder er mikroCRP den sterkeste selvstendige prediktor for fremtidig koronar aterosklerose, også etter kontroll for lipider og andre risikofaktorer som alder, røyking og kroppsmasse etc. (blir publisert).

Litteratur

1. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47: 418-25.
2. Wergeland R, Øyen O, Bentdal Ø, Stokke O. MicroCRP: a highly sensitive CRP method applied in the monitoring of renal allograft recipients. *Scand J Clin Invest* 1999;59:405-16.
3. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-41.
4. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-Reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460-15
5. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive

- protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349:462-6
6. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina [see comments]. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
 7. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, Bazzino OO. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958-63.
 8. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:358-62.
 9. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839-44.
 10. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47:403-11
 11. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-04.
 12. Rifai N, Ridker PM. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. *Clin Chem* 2001;47:28-30.



Figur 1.

MikroCRP plasmaverdier hos kliniske friske, voksne personer (148 menn og 179 kvinner) i alder 20 – 72 år er log-normalfordelt. Ingen signifikant forskjell på mikroCRP-verdier hos menn og kvinner. Både BMI (body mass index) og røyking fører til signifikant økning på mikroCRP-verdien ($p < 0,001$). Når man korrigerer for dette, har ikke alder signifikant effekt ($p > 0,5$). Referanseintervallet er 0,1 – 3,9 mg/L (2,5 og 97,5 percentiler) med medianverdi 0,6 mg/L.

INNOTRAC i Aio!

Tomorrow's system for rapid testing, providing quality results when and where they are needed, easy to use in all applications



Innotrac Aio! analytes

- cardiac Troponin I (cTnI)
- creatine kinase MB (CK-MB)
- myoglobin (Mb)
- sensitive C-reactive protein (CRP)

Under development

- human chorionic gonadotropin (hCG)
- thyroid stimulating hormone (TSH)
- prostate specific antigen (PSA)

reactionlab

Reactionlab AS

Industriskellet 3
DK-3540 Lyngø
Tel +45-70279595
Fax +45-48163034

Reactionlab Oy

Sinikalliontie 3, Box 86
FIN-02630 Espoo
Tel +358-9-594822
Fax +358-9-594864

Reactionlab AS

Postbox 146
N-1381 VETTRE
Tel +47 66989742
Fax +47 66989743

Reactionlab Sverige AB

Box 16023
S-75016 Uppsala
Tel +46-18-149000
Fax +46-18-149010

Leukocytes and Coronary Artery Disease - Experimental and Clinical Studies

Avhandling från Uppsala Universitet

Eva Lindmark

Koagulationsforskning, Institutionen för Medicinska Vetenskaper; Klinisk Kemi, Uppsala Universitet, Uppsala, Sverige.

e-mail: Eva.Lindmark@medsci.uu.se

Handledare: Aneta Siegbahn, Lars Wallentin

Tissue factor (TF) är det cellyte-protein som initierar koagulationskaskaden in vivo. TF uttrycks konstitutivt på celler som omger blodkärlen och bildar på så sätt en hemostatisk barriär som snabbt stoppar blödningen om ett kärl skadas. TF produceras inte normalt av celler inom blodbanan, men monocyter kan som enda blodcell induceras till TF-uttryck av en rad stimuli, både lösliga sådana och genom kontakt med andra celler. Den starkaste kända aktiverande substansen är LPS, lipopolysackarid, från Gram-negativa bakterier. Monocyters TF-produktion påverkas också av kroppsegna cytokiner samt av läkemedel. TF-uttryckande monocyter påträffas bl a i sepsis, vissa cancerformer samt vid ateroskleros, där TF tros ha en viktig roll i initiering och progression av det aterosklerotiska plaquet, liksom vid trombosen som uppstår vid plaqueruptur. Detta gör det viktigt att studera TF-reglering i monocyter för att nå en djupare förståelse för uppkomst av kranskärslssjukdomar och för att hitta nya angreppsvinklar för behandling.

Instabil kranskärslssjukdom har på senare år allt starkare framstått som ett inflammatoriskt tillstånd med ökad koagulationsbenägenhet. Detta har gjort att större intresse riktats mot dess patogenes, samti-



digt som nya blodburna markörer för diagnos och prognos kommer i dagen.

Mitt doktorandprojekt har syftat till att närmare studera regleringen av monocyters uttryck av tissue factor, samt till att kartlägga aktivering av koagulation, inflammation och blodceller i patienter med stabil och instabil kranskärslssjukdom.

I den första publikationen, "IL-10 inhibits LPS-induced human monocyte tissue factor expression in whole blood" (Lindmark, Tenno, Chen and Siegbahn; *British Journal of Haematology*, 1998;102:597-604), studerades effekten av tre anti-inflammatoriska cytokiner på LPS-inducerat tissue factor-uttryck i monocyter i helblodsmiljö. Vi visade att IL-10, men inte IL-4 och IL-13, förmår hämma tissue factor både på mRNA-, antigen- och aktivitetsnivå, vilket är i kontrast mot resultat på isolerade, färiska monocyter i korttidsodling, där samtliga av dessa cytokiner har

hämmande effekt. Detta är ett tydligt exempel på skillnaden mellan in vitro och ex vivo-system, och visar vikten av att behålla så mycket som möjligt av cellernas naturliga miljö om man vill dra slutsatser om situationen in vivo.

I publikation nummer två, "Role of platelet P-selectin and CD40 ligand in the induction of monocytic tissue factor expression" (Lindmark, Tenno and Siegbahn; *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2000;20:2322-2328) var fokus på monocytens komplexbildning med aktiverade trombocyter. Två experimentella system användes: helblod och en differentierad, monocytlik cellinje (U-937). Vi konfirmerade tidigare observationer att P-selektin på de aktiverade trombocyterna vid ligen till monocyt inducerar TF i dessa, och visade också att CD40 ligand, som för nyligen funnits uttryckas av aktiverade trombocyter, har en till synes obetydlig roll i induktionen i helblod och ingen alls i cellinjen. Detta trots att samma molekyl på T-celler inducerar TF både i U-937 och i isolerade monocytter, och att trombocyt-CD40 ligand ger TF-uttryck i endotelceller enligt tidigare studier. Vi visade också för första gången att P-selektin-inducerad TF i helblod sker mycket snabbt och utan bildande av detekterbart TF mRNA. De novo syntes av proteinet tycks inte föreligga, något som tidigare ansetts vara en förutsättning för TF-uttryck på monocytter. Detta leder tanken till att TF kan finnas upplagrat i cellen, sannolikt i inaktiv form, och kan exponeras på ytan vid kontakt med till exempel aktiverade trombocyter.

Ytterligare ett experimentellt arbete, "Tissue factor regulation and cytokine expression in monocyte-endothelial cell co-cultures. Effects of a statin, an ACE-inhibitor and a low-molecular-weight heparin" (Lindmark och Siegbahn, insänt till tidskrift), genomfördes. Här studerades adhesionssamverkan mellan humana coronartär-endotelceller och monocytlika celler (differentierade U-937 celler), induktion av tissue factor och cytokinproduktion vid samodling samt inverkan av de inom kardiologin vanliga läkemedlen statiner, ACE (angiotensin converting enzyme)-hämmare och lågmolekylärt heparin. De båda första typerna av läkemedel har visats ha effekter direkt på cellnivå utöver att sänka lipidni-

våer respektive blodtryck, och som tros bidra till deras gynnsamma effekter vid ateroskleros. Lågmolekylärt heparin används som antikoagulerande medel, men kan även verka anti-inflammatoriskt. Vi har i denna studie sökt skapa en bild av vad som kan antas hända i mikromiljön runt ett begynnande plaque. Vi visar att tissue factor induceras i monocytter vid samodling med aktiverade coronarendotelceller, och att detta uttryck kraftigt sänks av alla tre läkemedlen. Detta har inte visats tidigare i samodlingsmodell för statiner och ACE-hämmare, och är en helt ny effekt av lågmolekylärt heparin. Vi visar även att i synnerhet ACE-hämmare effektivt sänker cytokinproduktionen i separat odlade celler, men inte i samodlingar. Orsaken till detta är oklar.

Det fjärde arbetet är "Blood cell activation, coagulation and inflammation in men and women with coronary artery disease" (Lindmark, Wallentin and Siegbahn; *Thrombosis Research* 2001;103:249-259). I denna studie analyserades blod och plasma från 26 patienter med instabil kranskärlssjukdom, 40 patienter med stabil angina pectoris och 16 friska kontroller med avseende på cellaktivering och cirkulerande trombocyt-leukocyt komplex (flödescytometrianalys) och aktivering av koagulation och inflammation (huvudsakligen ELISA-metoder). Vi visade att patienter med instabil sjukdom har överlag större inflammatorisk och koagulativ aktivitet och även mer aktiverade blodceller än patienter med den stabila formen av kranskärlssjuka. Dessa i sin tur skiljde sig endast på ett fåtal punkter signifikant från de friska personerna. Dessutom förelåg en tydlig skillnad mellan kvinnor och män, framför allt vad beträffar trombocyt-leukocyt komplex där instabila kvinnor hade avsevärt större mängder än männen i samma grupp, men även i andra markörer. Dessa skillnader kan tyda på olikheter i underliggande patogenes, och kan delvis förklara olikheter som ses kliniskt mellan könen vid kranskärlssjukdom.

Det femte och sista arbetet i avhandlingen, "Relationship between interleukin-6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease. Effects of an early invasive or non-invasive strategy." (Lindmark, Diderholm, Wallentin och Siegbahn; *JAMA* 2001;286: 2107-2113) var

en substudie till multicenterstudien FRISC II. På 3269 patienter analyserades plasmanivåer av IL-6 med IMMULITE® (DPC Skafte) i prover tagna snart efter patientens inkomst till sjukhuset. Vi visade en starkt ökad risk för död inom 6 till 12 månader vid IL-6 nivåer över 5 ng/L, högre risk än vid förhöjning av de tidigare kända prognostiska markörerna CRP och fibrinogen. IL-6 visades vara oberoende av såväl traditionella riskfaktorer som andra biokemiska riskmarkörer. Den förhöjda risken normaliserades hos patienter som behandlades enligt en tidig invasiv strategi i form av angiografi och, om indikerat, revaskularisering inom 7 dagar. Förhöjda IL-6 nivåer identifierade också patienter som hade nytta av långtidsbehandling med lågmolekylärt heparin, dalteparin, under de första 60 dagarna efter den akuta händelsen. Detta skulle innebära att patientens risk kan minskas i väntan på revaskularisering.

Sammanfattningsvis bidrar avhandlingen med ny kunskap om tissue factors induktion och reglering i humana monocyter, både med avseende på cytokininverkan, på adhesion till andra celler och

på läkemedelspåverkan. IL-10 har varit värtolereerat i det fåtal studier där det använts terapeutiskt, och är ett potentiellt behandlingsalternativ i t ex sepsis. Interaktionerna mellan trombocyter och monocyter respektive monocyter och endotelceller utgör också möjliga mål för läkemedel, inte minst då denna 'cross talk' torde vara relativt vanligt förekommande in vivo vid tillstånd av ökad trombocyt- eller endotelaktivering, t ex vid kranskärslssjukdom eller kirurgiska ingrepp. I det förra fallet tycks statiner, ACE-hämmare och lågmolekylärt heparin vara goda substanskandidater. Avhandlingen stärker också förståelsen för att instabil kranskärslssjukdom har en stark inflammatorisk komponent, både genom den ökade cellulära och inflammatoriska aktiviteten sedd hos instabila patienter, samt genom den stora betydelsen av plasmanivåer av IL-6 för dessa patienters mortalitetsrisk. Verifierande studier behövs, men data talar för att IL-6 i framtiden skulle kunna komma att ingå i rutinanalyserna vid instabil kranskärslssjukdom, som hjälp för riskbedömning och val av behandlingsstrategi.

Ny standard för ackreditering av kliniska laboratorier PrEN – ISO/DIS 15189 för omröstning

Anders Kallner
Klin kem lab
Karolinska sjukhuset
SE 171 76 Stockholm

För drygt tio år sedan började klinisk kemiska laboratorier i Sverige att arbeta för att genomföra en ackreditering av verksamheten. Detta berodde till stor del på att förutseende klinkchefer insett att kvalitet på laboratorier innebär mer än kontroll av mätresultaten i relation till frystorkat och på annat sätt preparerat kontrollmaterial. Således upprättades kvalitetssystem, vilket innebar att organisationen beskrivs med alla ansvar, delegeringar och beslutsvägar, avtal om samverkan och medverkan (t ex ansvarsfördelning mellan olika laboratorier), att alla övriga aktiviteter (t ex utbildning) dokumenteras, att laboratoriet definierar kompetenskrav för personalen och svarar för dokumenterad information till klinikerna,. Vidare infördes specifikationer för reagens, kontrollmaterial och kalibratorer men också för och instrumenten och hur alla dessa variabler skulle kontrolleras. Alltsammans egentligen självklarheter men nu beskrivet i överensstämmelse med en Europnorm (EN 45001). Europnormen var i första hand skriven för 'prövningslaboratorier och kalibreringslaboratorier' och mycket tidigt kom professionen att behöva kräva undantag från och nya regler för tillämpning av standarden (1) för att passa laboratoriemedicins speciella situation.

I ackrediteringen utnyttjades SWEDAC, det svenska ackrediteringsorganet för extern tillsyn av laboratorier. SWEDAC är känt i vidare sammanhang bl a för sina insatser att godkänna märkesverkstäder att 'lyfta 2-or' efter misslyckade besiktningar av bilar. Laboratorier kan

begära ackreditering av vilket ackrediteringsorgan som helst och välja efter vilken standard de vill bli ackrediterade. Redan idag förekommer att framför allt amerikanska och engelska ackrediteringsorgan ackrediterar svenska laboratorier.

Initialt var den tekniska ackrediteringen framgångsrik och såväl ledning som personal uppskattade den metodiska genomlysningen av laboratoriernas verksamhet. I Sverige sammanföll ackrediteringen med konkurrensutsättning av verksamheten och ackreditering blev ett informellt krav för att få delta i budgivning och huggsexor om patientprover.. Andra discipliner följde snabbt efter och majoriteten av de provbundna verksamheterna, kemi, mikrobiologi, immunologi, blodverksamhet och virologi är idag ackrediterade. Patologi, fysiologi och röntgen har kommit en god bit på väg. Nu när praktiskt taget alla klinisk kemiska laboratorier är ackrediterade har ackrediteringen försvunnit som konkurrensfördel.

Så snart laboratoriet ackrediterats började man fråga efter nästa steg; vad kan vi göra nu? I och med att man går från en uppbyggnadsfas till en förvaltningsfas, uppstår ofta ett ledningsvakuum. Andra typer av krafter behövs, mål och metoder finslipas men i huvudsak cementras upprättade rutiner och administrationen växer. Entusiasmen falnar. I Sverige har professionen i stor utsträckning tappat initiativet och accepterat att SWEDAC ställt krav på laboratorier och instrumenttillverkare att öka den metrologiska kompetensen och komplexiteten till nivåer som är främmande för laboratoriemedicin och inte gagnar sitt syfte. Det gäller dock för professionen att se till att inte 'barnet spolas ut med badvattnet' för vi vet av erfarenhet att metrologisk excellens kan vara av avgörande betydelse för referenslabo-

ratorer och forskningslaboratorer. Tillgång till ny mätmetodik, ökad detekterbarhet, sensitivitet och specificitet har inte sällan öppnat nya diagnostiska vägar och möjligheter.

SWEDAC har strävat efter att införa en ny standard, som är ägnad motsvara referenslaboratoriers och provningslaboratorier behov men som inte lämpar sig för laboratoriemedicin. Detta är ISO 17025 (2) som ogillas av alla internationella yrkesorganisationer som istället samverkat för att ta fram en standard med omsorg om de speciella förhållanden och krav som laboratoriemedicinen har (3). Trots varningar har en del laboratorier i Sverige lockats eller tvingats till en onödig och oönskad omarbeting av sina kvalitetssystem mer för att tillfredsställa ackrediteringsorganet än kraven på god patientvård.

Kärnpunkten i kritiken mot 17025 kan sammanfattas som att kliniska laboratorier inte mäter en produkts egenskaper utan bidrar till att belysa en patient tillstånd med utgångspunkt från biologiska iakttagelser, det må vara av biokemisk, mikrobiologisk eller fysikalisk natur. Detta är väsenskiilt från att mäta exempelvis järnhalten i malm eller en centrifugs rotationshastighet.

Därför har kliniska kemister, mikrobiologer och immunologer ansträngt sig för att, baserat på fackkunskap och erfarenheter från under tio års ackreditering enligt EN 45001 tagit fram en speciell standard för laboratoriemedicin. Nu är denna standard (prEN – ISO/DIS 15189) ute för slutlig omröstning inom ISO och CEN (Comité Européen de Normalisation). I arbetet med standarden har inte bara européer (CEN) utan hela ISO's medlemsorganisation deltagit. Standarden har redan varit ute för omröstning och godkänts med överväldigande majoritet (Nov 2000) men administrativa ingrepp har försenat standarden halvannat år eller mer. Under tiden har flera länder med Nya Zeeland, Australien och Brasilien i spetsen börjat använda standarden i det skick den befann sig efter förra omröstningen. I vårt närområde har både UK och Holland anammat 15189 och Tyskland, Italien, Österrike, Schweiz och Frankrike ligger i startgroparna. Nu

är det bara EA och SWEDAC som bromsar. Det skall tilläggas att 17025-standarderna nu är under omarbeting och därför snart kommer att ersättas av en reviderad standard. Vad detta kommer att innebära vet vi i dag ingenting.

Karaktäristiskt för standarderna för laboratoriemedicin (15189) är att den fokuserar på 'patient outcome'. Detta innebär att ingen åtgärd som inte ökar det medicinska värdet av mätresultaten skall prioriteras. Provförberedelser, mätningar, informationshantering, kompetenskrav, medicinsk etik och en lång rad andra avsnitt är anpassade till laboratoriemedicinens speciella förhållanden. Naturligtvis upprätthålls väsentliga metrologiska krav som t ex spårbarhet av kalibratorer och validering av mätprocedurer. I det senare lägger man också in krav på att metodernas kliniska validitet skall redovisas liksom referensvärden och dessas ursprung. Detta innebär att 15189 helt kan ersätta 17025 på alla punkter och bli en självständig standard 'stand-alone'. Den stora skillnaden ligger i standardens filosofi: patientvårdens krav överordnas metrologiska spetsfundigheter.

Till den senare kategorien hör ackrediteringsorganets mångåriga krav på att upprätta något som kallas 'osäkerhetsbudget'. Detta innebär att laboratoriet skall bryta ner alla sina mätprocedurer i de minsta beståndsdelarna, uppskatta osäkerheten i varje del och sedan sammanfoga osäkerheterna enligt enkla matematiska regler. Vad blir resultatet? En siffra som man måste validera genom praktiska prov! Tusentals arbetstimmar skulle krävas för en både oönskad och onödig verksamhet som skulle leda laboratorierna bort från deras huvuduppgift: att på ett kostnadseffektivt sätt förse sjukvården med resultat av biokemiska och mikrobiologiska resultat. Osäkerhetsdiskussionen som utgår från GUM, 'Guide to the expression of Uncertainty in Measurements' saknar inte intellektuell stimulans och utmaning men bidrar inte till kvaliteten av den rutinmässiga verksamheten på kliniska laboratorier. Dess verkliga värde ligger i att tillåta rekalkibrering av mätprocedurer men för den sakens skull behöver man ingalunda någon mätosäkerhetsbudget.

Akrediteringsorganet saknar egen kompetens inom laboratoriemedicin och hyr därför in 'konsulter' som genomför tillsyner under en tillsynsledare från SWEDAC. Detta är säkert en av anledningarna till den ojämna kvaliteten på tillsynerna som laboratorier klagat över. Ett annat allmänt klagomål är att tillsynerna i allt för hög grad präglas av petitesser och påpekanden som saknar reell betydelse för patient vården. Naturligtvis har laboratorierna lärt sig av akrediteringarna och under akrediteringens decennium har erfarenheter självklart överförts mellan laboratorierna. Nu har vi sannolikt nått ett stadium där de flesta laboratorier blivit betydligt mer kompetenta och noggranna än de tillfälliga besökarna.

Sammantaget har akrediteringen blivit ett mycket dyrbart kalas för laboratorierna. Visserligen uppgår akrediteringsorganets 'årsavgift' blott sexsiffriga belopp men sedan tillkommer närmast oöverskådliga belopp för personalinsatser och övriga kontrollåtgärder som föreskrivs och som laboratoriet måste täcka från sin vanliga budget. Det är tveksamt om vi längre kan visa att akrediteringen i sin nuvarande form kan motiveras kvalitetsmässigt och ekonomiskt.

Akrediteringen har därför tjänat ut i sin nuvarande form. Nya former för kvalitetssäkring måste införas. Professionen, inte akrediteringsorganen, måste sätta mål och medel för att nå avsedd kvalitet och välja de regler som skall tillämpas. Akrediteringsorganens uppgift är kontrollera om laboratorierna lever upp till dessa mål. Laboratoriemedicin måste återta ledningen i

kvalitetsarbetet och slå vakt om och fokusera på det medicinska innehållet och patientens bästa. Tekniska åtgärder och kontroller skall begränsas till vad erfarenheten visat vara nödvändigt.

Akrediteringsstandarden för kliniska laboratorier är EN/ISO 15189, dess innehåll och form redan nu är kända och kommer inte att ändras nämnvärt fram till det formella godkännandet under sommaren 2002. Vi kan därför redan nu följa våra utländska kollegor och börja anpassa våra kvalitetssystem till kraven i den nya standarden.

Det kan noteras att sjukvården funnit att den allmänna certifieringsstandarden ISO 9001-2000 inte lämpar sig för certifiering av sjukhus. Man har därför i dagarna begärt att få skriva en egen standard som bättre tar hänsyn till sjukvårdens särskilda natur. Den kommer i första hand att tas fram inom CEN. Detta ger ytterligare belägg för att det inte går att tvinga in patientorienterad verksamhet i normer som tagits fram för tillverkning och kontroll av industriella produkter.

Referenser

1. EAL-G25 /ECLM-1. Accreditation for Medical Laboratories SWEDAC 1997.
2. ISO 17025 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. ISO, Geneva 1999.
3. prEN- ISO/DIS 15189 Medical laboratories – particular requirements for quality and competence, ISO, Geneva 2002

Molecular Medicine 2002, XXVIII Nordic Congress in Clinical Chemistry and XXXV Nordic Conference on Coagulation, Reykjavik August 10 – 13, 2002



Skall jag åka på en kongress i år och i så fall vart skall jag resa? Du har kanske ställt dig denna fråga. Utbudet är stort och det är inte alltid så lätt att bestämma sig. Det är några viktiga saker som man måste ta ställning till innan man bestämmer vart resan skall gå. Vilket möte bjuder på det program som är mest tilltalande för mig? Passar tiden? En viktig aspekt är också om jag är intresserad av att resa till det land där kongressen hålls.

Vi har gjort vårt bästa för att skapa ett intressant och varierande program. Det vetenskapliga programmet på vår kongress i augusti finns beskrivet på kongressens hemsida:

www.landspitali.is/mm2002. Tiden vi har valt för kongressen är den bästa tiden på året för att besöka Island. Om Island faller dig i smaken som ett intressant resmål blir dock svårt för mig att avgöra. Jag som är uppvuxen på Island tycker att den isländska naturen är en självklarhet. Det vida vyerna, de gröna dalarna, de karga bergen, kusten och inlandet. Ett land utan skog. Det hastigt varierande vädret, med sol ena stunden och



Ridtur på Thingvellir. Foto: L. Norrbom.

ösande regnstorm några timmar senare. Island är kontrasternas land, med de varma källorna och de vita jöklarna. Jag kan själv aldrig sluta förundra mig över den makt som bor här i jorden. Svavel- och kisellukten vid de varma källorna väcker upp barndomsminnen och bär mig flera år tillbaka i tiden. Kraften i jorden visar sig på olika sätt som t.ex. med de kraftiga jordbävningar som vi hade senast sommaren 2000.

Jag är uppvuxen i ett land utan skog och i den tron att här kan ingen skog växa. När norrmännen kom hit på åttahundralet säger de gamla sagorna att Island var bevuxet med skog från berg till hav. Sannolikt rörde det sig om träd som liknar fjällbjörken i de svenska fjällen. Men under århundradernas gång har stora delar av denna "skog" försvunnit. Det är främst människan som har bidragit till detta. Sedan Island bebyggdes har vi haft ett flertal kraftiga vulkanutbrott som har gjort att tidigare bebyggda områden har omvandlas till lavafält eller förstörts av aska.

Det var kanske först efter att jag hade bott i Sverige under tio års tid, och flyttade hem igen för några år sedan, som jag verkligen förstod hur annorlunda naturen är här jämfört med övriga Skandinavien. För naturen är verkligen annorlunda på Island. Kargare, klimatet hårdare. Vackrare??? Det är inte min sak att bedöma, eftersom jag är för knuten till mitt land. Genom min bekantskap med åtskilliga skandinaver har jag förstått att vissa besökare faller direkt för Island och återkommer hit flera gånger om. Andra tycker närmast att de har hamnat på månen, när det kör från flygplatsen till Reykjavik, och gillar helt enkelt inte den isländska naturen. Är Island något för dig? Kom och döm själv.

Välkommen till Island i augusti!

Ingunn Torsteinsdóttir

Mötekalender

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

Danmark

20.5. - 25.5. 2002

Interlec 20, International Lectin Society,
The Parum Institute, University of Copenhagen
Information: <http://plab.ku.dk/tcbh/interlec20.htm>

14.7. - 17.7. 2002

39th Congress of the European Renal Association
and the European Dialysis and Transplantation
Association, Copenhagen, Denmark
Information: ERA-EDTA Congress Office,
fax: +39,0521,291777,
E-mail: eraedta@ipsuniv.cc.unipr.it,
<http://www.unipr.it/-eraedta>

Finland

16.5. - 17.5. 2002

Vårsmötet av Föreningen för Klinisk-kemiska
Specialister i Finland, Åbo universitetssjukhuset,
Åbo, Finland
Information: E-mail: paivi.ylikangas@phshp.fi

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

Norge

4.5. - 8.5. 2002

7th IUBMB Conference 'Receptor - Ligand inter-
actions. Molecular, Physiological and Pharmaco-
logical Aspects', Bergen
Information: <http://www.biokjemisk.com/kongress2002>

22.5 - 24.5. 2002

Etterutdanningskurs i klinisk kjemi ("vårsmøtet"),
Stavanger

Kontaktperson: Azam Mansoor,
E-mail: amansoor@online.no

30.6. - 5.7. 2002

18th International Cancer Congress, Oslo
Information: Secr. Congrex Switzerland SA,
fax: +41,22,8091870,
E-mail: canceroslo2002@congrex.se

Sverige

10.4. - 12.4. 2002

Equalis användarmöte: Proteinanalyser/DNA
Information: E-mail: Lena.Kallin@equalis.se

10.4. - 12.4. 2002

Equalis användarmöte: Medicinsk mikrobiologi
Information: E-mail: Lena.Kallin@equalis.se

18.4. - 19.4. 2002

Equalis användarmöte: Koagulation
Information: E-mail: Lena.Kallin@equalis.se

19.4. 2002

Equalis användarmöte: Klinisk immunologi
Information: E-mail: Lena.Kallin@equalis.se

13.5. - 15.5. 2002

Kurs i "Proteinmönster i klinisk diagnostik", Lund
Information: Kliniskt kemiska Laboratoriet,
Universitetssjukhuset i Lund, S-221 85 Lund,
tel +46,46,173460, fax: +46,46,189114

15.5. - 17.5. 2002

SFKK:s vårmöte i klinisk kemi, Scandic Hotel, Lund
Information: Kongresssekretariatet, Kliniskt kemiska
Laboratoriet, Universitetssjukhuset i Lund, S-221 85
Lund, E-mail: vmkk.usil@skane.se

27.11. - 29.11. 2002

Läkarsällskapets Riksstämman, Svenska Mässan,
Göteborg.
Information: Bodil Olander, fax: +46 8 753 0283,
E-mail: bodil.olander@ks.se

The STAT analyzers for all testing sites



pH
pCO₂
pO₂
ctHb
sO₂
FCO₂Hb
FO₂Hb
FMetHb
FHb
FHbF
cK⁺
cNa⁺
cCa²⁺
cCl⁻
cGlucose
cLactate
cBil



pH
pCO₂
pO₂
K⁺
Na⁺
Ca²⁺
Cl⁻
Hct

ABL77 Series designed for point-of-care testing

- Only 85 µL for 8 parameters
- Flexible parameter configurations
- No cassette or analyzer preparation
- Only 3 consumables
- Cost-efficient with low to moderate testing volumes
- Portable

Remote monitoring via RADIANCE Integration with your information system

ABL700 Series suited for lab as well as near-patient testing

- Only 95 µL for 17 parameters
- Completely flexible parameter configurations
- Integrated AutoCheck module for QC procedure
- Unique interference-free accuracy
- Maintenance reduced by 90%

Denmark:

Radiometer Danmark A/S
Division of Radiometer Medical A/S
Valhøjs Allé 176, DK-2610 Rødovre
Tel: + 45 38 27 28 29. Fax: + 45 38 27 27 12
www.radiometer.com

Norway:

Bergman Diagnostika AS
P.O. Box 403, N-2001 Lillestrøm
Tel: + 47 63 83 57 50. Fax: + 47 63 83 57 40
www.bergmandlag.no

Sweden:

TRIOLAB AB
Box 2109, SE-431 02 Mölndal
Tel: + 46 31 81 72 00. Fax: + 46 31 81 72 28
www.triolab.se

Finland:

Triolab Oy
P.O. Box 78, FIN-02631 Espoo
Tel: + 358 9 72581160. Fax: + 358 9 72581161
www.triolab.fi

RED SYSTEM™
IN DIALOGUE WITH RADIOMETER



RADIOMETER
COPENHAGEN

Abbott Diagnostics Division
Presents at the Molecular Medicine 2002:

ARCHITECT[®] ci8200

one Tube, one Operator, one Workstation



True integration

Clinical chemistry and immunoassay testing
All on one reliable platform

ARCHITECT[®] ci8200

The power to be at one with your lab.

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

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

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

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

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

Island Avdelingsläkare Ingunn Torsteinsdottir
Department of Clinical Biochemistry
Landspítali – University Hospital
Hringbraut
IS-101 Reykjavik
Telefon: 354 560 1837
Telefax: 354 560 1810
E-post: ingunth@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: Jørgen Hjelm Poulsen (Århus) og Palle Wang (Odense); 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 Lennart Nordström (Karlstad)

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/vancouver.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.

DPC
www.dpcweb.com

IMMULITE 2000 - Allergy testing

Now available
and in routine



Easy,
Quick
and
Reliable!

Fully automated on



IMMULITE[®] 2000

Driving the Future of Immunodiagnostics

Sweden

DPC Scandinavia AB
Körregatan 8
SE-431 53 Malmö
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
Brīvības iela 226/2
LV-1039 Rīga
Latvia
Tel: +371 78 01 187
Fax: +371 75 41 477
E-mail: info@dpc.lv

Finland

DPC Finland OY
Häskatähti 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 24 32 24
Fax: +47 32 84 87 10
E-mail: general@dpc.no

Denmark

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

Reproductive Endocrinology • Cytokines • Thyroid Function • Infectious Disease

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